

PROTOCOLO DE CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

1- INTRODUCCIÓN:

El carcinoma diferenciado de Tiroides (CDT) constituye la neoplasia endocrina más frecuente con una incidencia anual que oscila entre el 0.5 y el 10% por 100.000 habitantes/año en diferentes partes del mundo. Bajo el epígrafe de CDT se engloban básicamente dos tipos de tumoraciones: el carcinoma papilar y folicular ambas derivadas de las células foliculares tiroideas. Se pueden subclasificar en diversos grupos de acuerdo a sus características histológicas. Los datos de supervivencia del carcinoma diferenciado de tiroides según las distintas series son muy similares : del 80-90% a los 10 años, del 70% a los 20 años y del 60% a los 30 años. Durante el seguimiento, el 5-20% de pacientes desarrollan recidivas locales o regionales, y el 5-10% metástasis a distancia que generalmente aparecen durante los primeros 5 años, aunque pueden hacerlo varios años después. El riesgo de recidivas y de aparición de metástasis a largo plazo determina que el seguimiento de estos pacientes deba ser continuado durante toda la vida.

En los últimos años se han analizado diversas características del paciente y de la enfermedad (tumor propiamente dicho) como factores pronósticos, intentando diferenciar los pacientes de mayor riesgo de los de menor riesgo, y se han desarrollado múltiples métodos de clasificación :AMES, AGES, MACIS, NCDB etc. En todos ellos, el tamaño del tumor primario, junto con la existencia o no de metástasis, constituye uno de los factores pronósticos más importantes.

Si bien desde ciertas escuelas se defiende una actitud conservadora en el tratamiento del CDT, amparándose en su curso generalmente indolente, lo cierto es que en base a los trabajos publicados hasta la fecha, se establece que uno de los principales factores pronósticos en lo que se refiere a supervivencia de los pacientes, lo constituye el haber realizado un tratamiento ablativo (quirúrgico/ radioyodo) de la glándula tiroidea.

Tabla de estratificación del riesgo según variables clínicas en relación a mortalidad y recurrencias (modificado de Mazafferri & Massoll, Endocrine related Cancer 2002)

A- Variables dependientes del paciente

1. edad <15 años o > 45 años
2. sexo masculino
3. historia familiar de cáncer de tiroides
4. antecedentes de radioterapia cervical

B- Variables dependientes del tumor

1. tamaño > 4 cm
2. multifocalidad

3. extensión extratiroidea
4. invasión vascular
5. metástasis ganglionares cervicales y mediastínicas
6. subtipo histológico
7. características histológicas (atipia nuclear, necrosis tumoral, invasión vascular)
8. captación de yodo baja o ausente
9. metástasis a distancia
10. captación de 18F-FDG en la PET

C- Variables dependientes del tratamiento

1. retraso en el diagnóstico o tratamiento
2. tiroidectomía incompleta
3. retraso en completar la tiroidectomía tras la lobectomía
4. omisión del tratamiento con radioyodo
5. insuficiente supresión de la TSH con tiroxina

D- Variables dependientes del seguimiento

1. omisión de la determinación sistemática de la tiroglobulina
2. fallo en el reconocimiento de persistencia de enfermedad ante niveles detectables de tiroglobulina.

2-TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

2.1-QUIRÚRGICO: En todo tumor igual o superior a 1cm se realiza una tiroidectomía total o prácticamente total con vaciamiento del compartimiento central y exploración de las restantes cadenas ganglionares regionales, con vaciamiento ganglionar extenso cuando es evidente su afectación.

En cuanto a la utilidad y limitaciones de la biopsia peroperatoria, únicamente vamos a considerar que en aquellos casos dudosos, en los que la biopsia peroperatoria confirme malignidad, se realizará tiroidectomía total y una peroperatoria que no confirme malignidad puede limitar la resección, que se completará en un segundo tiempo de acuerdo a los resultados histológicos diferidos. La reintervención quirúrgica es aconsejable practicarla aproximadamente una semana después, o bien transcurridas 4 -6 semanas de la primera intervención.

En el caso de los carcinomas incidentales de pequeño tamaño (menor de 1 cm de diámetro): Lobectomía ipsilateral + istmectomía. Si bien creemos que la decisión de una actitud conservadora debe realizarse de forma individualizada, y obliga a un cuidadoso seguimiento del paciente, especialmente en sujetos > 45 años.

CATEGORIZACIÓN DE RIESGO (TNM)
(CLASIFICACIÓN POSTOPERATORIA)

		15- 45años	>45años <15años
Tamaño	T1 <1cm	I	I
	T2 1-4cm	I	II
	T3> 4cm	II	III
	T4Extensión-invasión Extratiroidea	II	III
N(0,1)	Nódulos cervicales +	II	III
M(0,1)	Metástasis a distancia	III	IV

I= BAJO RIESGO
II,III,IV= ALTO RIESGO

Las variantes histológicas de mayor agresividad (columnar o de células altas, esclerosante difusa, folicular difusa, trabecular deben considerarse de alto riesgo)

2.2-TRATAMIENTO CON RADIOYODO

Objetivo:

-Eliminar posibles restos de tejido tiroideo (tto.ablativo), lo que permitirá:

- 1) Aumentar sensibilidad del RCT en la detección de metástasis a distancia
- 2) Efectuar el seguimiento con la determinación de tiroglobulina (Tg)

Aproximadamente, entre las 4 - 6 semanas tras la Cirugía (siempre que se disponga de habitación para efectuar el ingreso), a todos los pacientes a los que se les ha practicado una tiroidectomía total o casi total se les realiza un Rastreo Corporal Total (RCT) con I131 (dosis 5 mCi) o bien con 99mTc-Pertecnetato (dosis 10 mCi) para la detección de tejido residual y/o presencia de metástasis.

El RCT se realiza sin tto con hormona tiroidea pues son necesarios unos valores de **TSH > 30 mUI/ml** para que estimulen tanto la captación de yodo por el tejido tumoral como la secreción de Tg. **Previa a la administración radioyodo se realiza una analítica con determinaciones de T4L, TSH, Tg y Anticuerpos antitiroideos.**

Posteriormente (aproximadamente una semana después del RCT) el paciente es ingresado en la Unidad de Terapéutica Metabólica (Centro de Tecnología Diagnóstica. Hospital Mútua de Terrassa) para recibir la dosis ablativa de radioyodo.

En caso de no disponer de habitación para realizar el tratamiento ablativo con radioyodo, se iniciará el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea después de la intervención quirúrgica. El tto se deberá suspender un mes antes de la fecha del RCT y del tratamiento ablativo con radioyodo,

DOSIS TERAPEÚTICAS DE I131 SEGÚN ESTADIO DEL TUMOR:

E1 - E2: 90 – 100 mCi

E3: 100 – 150 mC

E4: 150 – 200 mCi

3- SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Los métodos utilizados en el seguimiento de los pacientes con CDT son: la exploración física, la ecografía cervical, el RCT con I131 y la determinación de Tiroglobulina(Tg), siendo estos dos últimos los más específicos para la detección de recidivas. Sin embargo la sensibilidad de ambas exploraciones depende de la estimulación con TSH para lo cual tradicionalmente se ha retirado el tto con levotiroxina, lo que se asocia a un hipotiroidismo y a un empeoramiento de la calidad de vida del paciente. El hecho de disponer en los últimos años de TSH humana recombinante (rhTSH) ha modificado el seguimiento de estos pacientes. Varios estudios han demostrado que la rhTSH es efectiva para estimular la captación de I131 y la producción de Tg, además de ser bien tolerada, con mínimos efectos secundarios, lo que mejora significativamente la calidad de vida ya que evita la situación clínica de hipotiroidismo.

En los últimos años, algunos trabajos como el de grupo francés de Schlumberger y el del grupo italiano liderado por Pacini proponen obviar la realización de RCT con I131 al año del tto inicial basándose en el hecho de que más del 90% de estos rastreos son negativos y que rara vez se detectan focos de captación cuando las concentraciones de Tg son indetectables en situación de hipotiroidismo. Por tanto se plantea la determinación de Tiroglobulina como el marcador más sensible en el seguimiento de pacientes con CDT.

Además en los 2 últimos años se han publicado varios estudios(Pacini, Wartofky, Mazzaferri y Kloss, Robbins) que evalúan la utilidad de la determinación de Tg tras rhTSH como test único que permite diferenciar los pacientes con enfermedad persistente que requieren otras exploraciones y terapias posteriores, de aquellos libres de enfermedad que no precisan más exploraciones. Los estudios más recientes consideran que en pacientes con tumores de bajo riesgo, la Tg estimulada con rhTSH puede ser de utilidad para detectar enfermedad residual en el 10-20% de los casos.

Se recomienda el uso de rhTSH como alternativa al protocolo tradicional no solo en pacientes que son incapaces de generar TSH endógena por tener enfermedad hipotalámica o hipofisaria, pacientes psiquiátricos, con enfermedad cardíaca, renal, pulmonar, en los que el hipotiroidismo está contraindicado y en pacientes que no toleran la retirada de T4 por los problemas sobre su calidad de vida que conlleva el hipotiroidismo. También se recomienda su utilización en pacientes con tumores de bajo riesgo, con Ac anti-tg negativos y con concentraciones de Tg <2 ng/ml bajo tratamiento supresor con tiroxina y especialmente en pacientes con riesgo moderado-alto, porque evitaría la exposición prolongada a niveles elevados de TSH en pacientes con lesiones locales o metastásicas.

El seguimiento con Tg ultrasensible estimulada con rhTSH tiene el inconveniente de que debe contarse con un laboratorio que tenga muy bien calibrada y estandarizada la determinación de Tg y con el alto coste de la rhTSH, que es un claro factor limitante para su utilización.

En principio si la cirugía inicial y el tto. con radioyodo han demostrado ser efectivos (RCT negativo 6 – 12 meses tras el tto. con radioyodo) los niveles de Tg deberían ser indetectables o muy bajos, tanto durante el tratamiento supresor con T4 (on T4) como tras la suspensión de este (off T4) o el estímulo con rhTSH lo que ha sido asociado con períodos libres de enfermedad de hasta 20 años. Sin embargo la rentabilidad diagnóstica de la Tg es menor con tratamiento supresor (onT4), y se han descrito entre un 2 -5% de pacientes con recurrencias tumorales y determinaciones de Tg (on T4) indetectables.

Los pacientes de bajo riesgo, tratados con Tiroidectomía total y ablación de restos tiroideos con I131 que presentan Tg estimulada (off T4 / rhTSH) indetectable y RCT negativo en 1 ó 2 exploraciones, se han asociado con remisión de la enfermedad. En estos pacientes se ha propuesto el seguimiento mediante determinación de Tg durante tratamiento supresor (on T4), entre el 6º y el 9º año de seguimiento.

En el seguimiento de pacientes con CDT existe una buena correlación entre los resultados del RCT y la Tg sérica estimulada, no obstante la Tg ha demostrado ser más sensible en la detección de recidiva o persistencia de tejido tiroideo, ya que en un 10-15% de pacientes con Tg elevada presentan RCT negativo.

Considerando todo lo expuesto anteriormente, el protocolo que exponemos tiene tres características principales:

- Es un protocolo realizado de acuerdo a las guidelines recientes (AACE, ATA, ETA, SEEN).
- Tiene en cuenta el riesgo del enfermo.
- Incorpora la utilización de la rhTSH (Thyrogen).

ABREVIATURAS

- Tg: Tiroglobulina sérica
- Tg (off T4): medición de Tg tras suprimir el tratamiento con levotiroxina
- Tg (on T4): medición de Tg durante tratamiento con levotiroxina.
- CDT: Carcinoma diferenciado de tiroides. (variantes papilar y folicular)
- RCT: rastreo corporal total
- rhTSH: TSH recombinante humana
- Tg (rhTSH): medición de Tg durante tratamiento con rhTSH.
- CPT: Carcinoma papilar de tiroides
- CFT: Carcinoma folicular de tiroides

3.1- ENFERMOS EN SITUACIÓN DE " PRESUNTA CURACIÓN "

Criterios:

- Criterio quirúrgico de curación probable
- No evidencia clínica de enfermedad activa
- RCT negativo (off T4)
- Tg < 1ng/ml (off T4)
- Rx torax y ECO cervical normal
- Ausencia de Anticuerpos anti-Tg

Estos criterios se establecen 6 meses después de la ablación de los restos con radioyodo. Los tiempos que se mencionan más adelante se consideran a partir de este momento, que constituye por tanto el tiempo cero.

3.1.1- Pacientes de BAJO RIESGO:

- Edad <45años
- Tm < 3 cm (CPT) o 1.5 cm (CFT)
- Histología favorable:
 - CPTs clásicos
 - CFT mínimamente invasivos

Protocolo:

- 1 año:RCT y Tg(off T4)
- años 2-5: Tg (off T4 o con rhTSH). La Tg debe ser inferior a 1ng/ml
- Mantener TSH < 0.05 u/l

Año 5: ECO cervical y Rx torax

Años 6-9: Tg (on T4) < 1ng/ml
Mantener TSH entre 0.05 –0.1 U/l

Año 10: Tg (rhTSH) <1ng/ml
ECO cervical
Posteriormente mantener la TSH entre 0.1-0.5U/L y Tg < 1ng/m (on T4)

3.1.2- Pacientes de ALTO RIESGO

Edad > 45 años
Tm > 3cm (CPT) o 1.5 cm (CFT)
Histología desfavorable:
Todos los CPT no clásicos o variantes agresivas.
CFT angioinvasivo, altamente invasivo, insular...
CPT: E3 y E4
CFT: E2, E3, E4

Protocolo:

1 año: RCT y Tg (off T4). ECO cervical.
Años 2 –5: Tg y RCT (con rhTSH a ser posible, o bien off T4). La Tg debe ser inferior a 1 ng/ml
Mantener TSH < 0.05 U/L
Año 5: ECO cervical y Rx de torax

Años 6 –9: Tg.(rhTSH / off T4) < 1ng/ml
Mantener TSH <0.05U/L

Año 10: Tg (rhTSH/ offT4) < 1ng/ml
ECO cervical
Posteriormente mantener la TSH entre 0.05 – 0.1U/L y Tg <1ng/ml (on T4)

CRITERIOS DE ACTUACIÓN SEGÚN RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO:

-RCT y Tg a los 12 meses POSITIVO: TRATAMIENTO

-Tg(rhTSH) >1ng/ml: Suspender T4 y realizar RCT +Tg

-Si RCT positivo: Tratar

-Si RCT negativo: Pruebas de localización

-Tg>1 (on T4): Repetir con rhTSH / off T4 (opción de efectuar también RCT)

-ECO y/o Rx torax positivas con Tg alta: RCT con rhTSH / off T4 (o tratamiento quirúrgico /radioyodo)

-ECO y/o Rx torax positivas con Tg baja: Valorar (PAAF?, RCT?)

3.2- ENFERMOS CON TG ELEVADA, RCT NEGATIVO Y NO EVIDENCIA CLÍNICA DE ENFERMEDAD

Considerar falsos negativos del RCT:

- Elevación insuficiente de la TSH
- Contaminación estable de yoduros (contrastes, fármacos, etc)
- Metástasis o adenopatías microscópicas
- Desdiferenciación del tumor

Pruebas de localización:

- 1) Ecografía cervical (Eco-doppler) alta resolución
- 2) TC99-MIBI
- 3) FDG-PET (con rhTSH?). Valorar en cada caso
- 4) TAC cervico-torácico
- 5) RMN
- 6) Tal1201
- 7) Octreoscan i Tetrafosmina.

Si las pruebas son negativas:

Tg (rhTSH / off T4?) cada 6 meses durante 2 años y después anual

ECO anual

Si baja la Tg, seguir según riesgo

Si no baja repetir pruebas cada 2 años

Dosis TERAPEUTICA DE RADIOYODO empírica. A considerar según riesgo.

3.3- ENFERMOS CON ANTICUERPOS ANTI-Tg

La presencia de Ac anti-Tg puede ser temporal, por eso no establecemos un protocolo separado. En el caso de que sean detectados se realizará lo siguiente:

RCT con rhTSH / offT4
ECO i Rx torax si es negativo

A partir del año 5 (bajo riesgo) o 10 (alto riesgo) se valorará individualmente si se hacen esta pruebas.

3.4- ENFERMOS CON PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD

Deben salir del protocolo y evaluarse de forma individualizada.

Dr. JM. González (M.Nuclear. CETIR) Dra. P.Cajas (Endocrinología)

Este protocolo ha sido consensuado con los facultativos que forman parte del comité de Cancer de Tiroides de la Clínica Teknon:

Endocrinología: Dr. G. Cuatrecasas.

Cirugía: Dr. J. Raventós, Dr. Veloso, Dr. Rull, Dr. Bardají, Dr. Povés.

Anatomía Patológica: Dr. Vila, Dra. Domingo.

Procedimiento a seguir por los pacientes para programación de Rastreo Corporal Total (RCT) y del Tratamiento ablativo con radioyodo:

Solicitará una primera visita al Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Teknon (CETIR UNITAT TEKNON. Dr. González. Teléfono: 932906269).

El paciente acudirá con los siguientes documentos:

- 1.- Ficha de recogida de datos: fecha y tipo de cirugía, Dx. Anatomopatológico definitivo, Grado de riesgo.
- 2.- Solicitud del RCT inicial (petición del facultativo).
- 3.- Solicitud del Tratamiento ablativo con radioyodo (petición del facultativo).
- 4.- Adjuntar fotocopia de la hoja operatoria.
- 5.- Adjuntar fotocopia de hoja de anatomía patológica definitiva.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL CANCER DE TIROIDES

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Lugar de residencia:

Intervención quirúrgica:

Fecha:

Tipo:

Anatomía Patológica:

Rastreo: Fecha:

Resultado:

DosisI131:

Seguimiento:

Procedimiento a seguir en aquellos pacientes en los que se prescribe la utilización de TSH recombinante (Thyrogen):

- 1- El paciente debe acudir al Departamento de Farmacia de la Clínica Teknon con la receta del fármaco que le prescribirá el facultativo (TSH recombinante, Thyrogen), donde le informarán de cuando podrá disponer del mismo.**
- 2- En el momento en el que disponga de esa información, se pondrá en contacto con el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Teknon (Cetir Unitat Teknon. Telf: 93-2906269), para programar los días de administración del fármaco y la realización posterior del RCT. El paciente deberá aportar la petición del facultativo del RCT con 131I (post-Thyrogen).**
- 3- Primer día: 1ª dosis de Thyrogen (Servicio de M. Nuclear).**
- 4- Segundo día: 2ª dosis de Thyrogen (Servicio de M. Nuclear).**
- 5- Tercer día: Al paciente se le debe efectuar una analítica (TSH, T4L, Tg, Anticuerpos antitiroideos) en el laboratorio que le corresponda. Después deberá acudir al Servicio de M. Nuclear donde se efectuará la inyección e.v. de 5 mCi de radioyodo.**
- 6- Quinto día: Se practica el RCT (Servicio de M. Nuclear).**