

Editorial

Consideraciones acerca del consenso europeo para el tratamiento del cáncer diferenciado del tiroides

JOSÉ MANUEL GÓMEZ SÁEZ^a Y FRANCO SÁNCHEZ FRANCO^b

^aHospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. ^bHospital Carlos III. Madrid. España.

Varios países europeos, entre ellos España¹, habían desarrollado guías, directrices o consensos basados en su larga experiencia en el tratamiento del cáncer diferenciado del tiroides. Había numerosas diferencias entre estos países que recogían parcialmente los avances más recientes que facilitan tanto el control como el seguimiento de la enfermedad. Por ello y siguiendo el espíritu de integración cultural y científico de la Unión Europea y bajo las directrices de la European Thyroid Association, así como de la European Thyroid Association-Cancer Research Network, se inició el proceso de elaboración de un consenso europeo.

Estas sociedades solicitaron la colaboración de 2 expertos en cáncer de tiroides por cada sociedad científica de los diferentes países de la Unión Europea y, de esta forma, con los 25 países que contestaron afirmativamente, se reunió un grupo de 50 especialistas que, bajo la dirección de 2 coordinadores, crearon el grupo que desarrolló el consenso. El punto de partida para todos fue la *Guía británica de manejo del cáncer de tiroides en adultos*²; se inició la discusión en una reunión que tuvo lugar en Atenas, el 24 de mayo de 2005. A partir de ahí se estableció un contacto ininterrumpido entre los coordinadores y los miembros del grupo por correo electrónico que, finalmente, terminó en el documento presentado³.

El consenso empieza con la *evaluación del nódulo solitario del tiroides* y se hace énfasis en que la ecografía realizada por un experto es la técnica de imagen más precisa para su evaluación, ya que permite observar la presencia de otros nódulos, adenopatías sospechosas y otros datos sugestivos de malignidad. La combinación de todos estos hallazgos tiene un valor

predictor relativamente bajo para la benignidad o malignidad del nódulo. Asimismo, se recomienda que a todos los nódulos de más de 10 mm de diámetro, no hiperfuncionantes, se les deba practicar citología tras punción aspirada con aguja fina (PAAF), ya que constituye el método de referencia para su valoración, a pesar de que presenta algunas limitaciones. Se valora la función tiroidea mediante concentraciones de tirotropina (TSH) basal y tiroxina (T4) libre y se aconseja la determinación de anticuerpos anti-tiroideos. Se establece que se indicará cirugía para todos los nódulos con citología maligna, sospechosa o diagnóstica de neoplasia folicular.

El *tratamiento estándar del cáncer diferenciado del tiroides* es la tiroidectomía total, o casi total, que facilita la ablación y tratamiento posterior con I¹³¹, así como su seguimiento. Se discute para los tumores entre 10 y 20 mm de diámetro la necesidad de completar o no la tiroidectomía. La microdissección de los compartimentos linfáticos cervicales debe ser realizada en todos los casos con sospecha preoperatoria de adenopatías, demostrada por ecografía o bien si se prueba intraoperatoriamente la presencia de metástasis, ya que se ha evidenciado que tiene un impacto favorable sobre la supervivencia en los cánceres de riesgo elevado o sobre la recurrencia y remisión en los de riesgo bajo. También se indica que el procedimiento debe ser individualizado de acuerdo con la extensión, y que los niños y adolescentes deben seguir el mismo protocolo quirúrgico.

El *estadíaje de los pacientes* se basa en la evaluación anatomo-patológica, así como en el rastreo corporal total posterior con I¹³¹, con lo que se estandifica el riesgo individual de cada paciente y el tipo de seguimiento. De las numerosas escalas pronósticas se ha escogido la última edición del TNM⁴ y, de acuerdo con ésta, se establecen 3 categorías: a) los de riesgo muy bajo T1 (≤ 1 cm) N0M0, b) los de riesgo bajo T1 (> 1 cm) N0M0 o T2N0M0, o multifocal T1N0M0, y c) los de riesgo elevado todos los T3 y T4, todos los TN1 o todos los M1.

Correspondencia: Dr. J.M. Gómez Sáez.
Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08028 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jmgs@csb.scs.es

Manuscrito recibido el 20-6-06; aceptado para su publicación el 30-6-06.

En cuanto a la *ablación de los restos tiroideos* con I^{131} y restos de tejido tiroideo normal, se afirma que la administración de I^{131} destruye los focos microscópicos del tumor con efectos favorables sobre la tasa de recurrencias e incluso sobre la mortalidad, y además facilita el seguimiento, especialmente mediante la determinación de tiroglobulina sérica. No estaría indicado en los de riesgo bajo y probablemente sí en los casos con tiroidectomías parciales, sin resección ganglionar o edad inferior a 18 años, o en estadios T1 o T2 o en aquéllos que tuviesen histología desfavorable; sí que estaría claramente indicado en el resto de casos. La ablación definitiva debe realizarse con una estimulación adecuada de TSH, bien sea tras retirada de L-T4, sin administración tras la cirugía o bien bajo L-T4 y administración de TSHhr (Thyrogen, Genzyme Transgenics Corp, Cambridge, MA), con unas concentraciones de TSH que se afirma que, de forma empírica, han de ser superiores a 30 mU/L. El valor del rastreo diagnóstico antes de la ablación tiroidea se cuestiona dado su efecto negativo sobre la frecuencia de remisión después de la ablación con I^{131} , por lo que se aconseja evitarlo y realizarlo tras la administración terapéutica de I^{131} .

El papel del *tratamiento con L-T4* es el de que, además de sustituir el hipotiroidismo, inhibe la TSH y el crecimiento residual de las células cancerosas. Esto supone que los pacientes considerados en remisión completa en cualquier momento del seguimiento no necesitarán más supresión y deben pasar al tratamiento sustitutivo. La supresión (TSH inferior a 0,1 mU/L) es obligada en todos los casos con evidencia de persistencia de la enfermedad así como en los de riesgo elevado, al menos durante 5 años. En los de riesgo bajo la dosis de L-T4 puede disminuirse rápidamente para mantener la TSH en la parte más baja de sus concentraciones normales (entre 0,4 y 2 mU/L).

Se considera que la *tiroglobulina sérica* es un marcador tumoral muy útil, aconsejándose emplear ensayos inmunométricos con una sensibilidad funcional inferior a 1 ng/mL, con el estándar europeo de referencia CRM 457. La presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina puede interferir el ensayo, dando lugar a falsas determinaciones negativas de tiroglobulina y que, en general, suelen desaparecer en 2 o 3 años; su persistencia o reaparición puede interpretarse como un indicador de enfermedad. En pacientes con riesgo bajo y no tratados con I^{131} , la posibilidad de recurrencias es muy bajo y bastará la determinación de tiroglobulina bajo T4 más ecografía cervical para su seguimiento.

La *ecografía cervical* es el procedimiento que se preconiza en el seguimiento, ya que es capaz de detectar adenopatías de 2 a 3 mm de diámetro. Para las que son mayores de 5 mm, se puede practicar además la PAAF guiada para citología determinando, asimismo, la presencia de tiroglobulina en la muestra.

Los *criterios de remisión* exigen que, después de la ablación con cirugía y I^{131} , las concentraciones de tiroglobulina deban ser indetectables y su elevación debe alertar al clínico, pero pueden verse algo incrementadas unos meses tras la ablación. Así pues, la mejor definición de *ablación completa y remisión* es la presencia de concentraciones indetectables de tiroglobulina tras estímulo con TSH y ecografía cervical normal. En pacientes con tiroglobulina elevada, más de 10 ng/ml tras el estímulo con TSH o con tendencia a elevarse en las mismas condiciones, se practicará un rastreo corporal total de 3 a 5 días tras una dosis elevada de I^{131} para detectar focos ocultos de la enfermedad. En aquellos en que el rastreo fuese negativo podrían emplearse otras técnicas de imagen. Los pacientes con anticuerpos anti-tiroglobulina positivos y tiroglobulina indetectable deberán recibir un seguimiento con otras técnicas, especialmente ecografía. En los que no hubiere evidencia de persistencia de la enfermedad, el rastreo corporal total no estaría indicado.

Siempre que haya sospecha de *enfermedad metastásica*, los pacientes se han de explorar o seguir con otras técnicas de exploración, tales como la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positones.

Así pues, en los pacientes de riesgo bajo y sin evidencia de enfermedad a los 9 o 12 meses se descenderá la dosis de L-T4, manteniendo la TSH basal entre 0,4 y 2 mU/L, pero en los de riesgo elevado deberá mantenerse la TSH suprimida varios años. El seguimiento se basa en la determinación de TSH y tiroglobulina bajo L-T4 junto con el examen físico, anualmente con estudio ecográfico cervical y se ha de prolongar durante toda la vida. También se valoran los *efectos secundarios* a largo plazo del tratamiento con I^{131} , ya que se ha demostrado que con dosis acumuladas de más de 600 mCi hay un riesgo aumentado de leucemia o de neoplasias secundarias.

Poco antes fue publicada la *Guía norteamericana para el paciente con nódulo tiroideo y cáncer de tiroides*⁵ bajo los auspicios de la American Thyroid Association, la cual, siguiendo un proceso de análisis similar, recoge la misma problemática, pero esta asociación clasifica las decisiones de acuerdo con grados de recomendación basados en las evidencias disponibles, con pequeñas diferencias respecto al criterio europeo, que derivan sobre todo de la prevalencia diferente del bocio multinodular y de la actitud defensiva en las actuaciones médicas en EE.UU, más frecuente que en Europa. Este hecho puede explicar que se aconseje menos la citología por punción en los boclos multinodulares o la mayor recomendación de la disección del compartimento central (VI), excepto en carcinomas foliculares, que en Europa. A diferencia de la europea, es una guía y no un consenso, lo cual hace que la europea sea más orientativa y didáctica que la americana, así como más protecciónista en cuanto a la actividad profesional.

También se han desarrollado *otras guías* relevantes, como la de la American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons⁶ y la de la National Comprehensive Cancer Network⁷, que han propuesto algunas recomendaciones algo conflictivas, dado que no se basan en evidencias de la máxima calidad.

En definitiva, el consenso europeo es un gran avance por lo que supone de acuerdo entre países diferentes y con distintas tradiciones culturales y pautas de actuación previas. Es un intento de simplificación y avance utilizando nuevas metodologías, procedimientos y un gran volumen de evidencias científicas que hacen que, especialmente en los casos de riesgo bajo, el seguimiento a largo plazo sea más cómodo y con menos actuaciones que dificultaban el control y añadían riesgos, como contaminación radioactiva, hipotiroidismo tras retirada de L-T4, etc. Todo ello nos puede ayudar a simplificar y a unificar criterios de actuación en el carcinoma diferenciado de tiroides, que ha sido un tema debatido durante tantos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer de diferenciado de tiroides. En: Gómez JM, Sánchez Franco F, editores. Endocrinol Nutr. 2005;2:1-50.
2. British Thyroid Association and Royal College of Physicians. 2002 Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Disponible en: www.british-thyroid-association.org
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Wiersinga W, and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 2006;154: 787-803.
4. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sabin LH. TNM residual tumor classification revisited. Cancer. 2002;94:2511-6.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006;16:1-33.
6. Thyroid Carcinoma Task Force. 2001 AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2001;7: 2002-20.
7. Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf