

Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos

Martín Granados García*, Alberto Mitsuo León Takahashi, Francisco Javier Guerrero Huerta y Zaki Antonio Taissoun Aslan

Servicio de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

Resumen

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más común y su incidencia parece aumentar rápidamente, aunque con un buen pronóstico; la participación de diversas especialidades médicas ha propiciado diferentes enfoques en el tratamiento e incluso varias controversias. En ausencia de estudios controlados, las recomendaciones para el tratamiento se fundamentan en conocer los factores pronósticos para la sobrevida y el control local, los efectos de los tratamientos y la morbilidad asociada. Recientemente, se han presentado avances importantes en el área de la genética y la biología molecular que tienen aplicaciones terapéuticas principalmente para la enfermedad refractaria al yodo; también se han logrado avances en el tratamiento adyuvante utilizando radiofármacos y hormonas recombinantes. Con toda esta nueva información, presentamos una revisión que pretende actualizar los conocimientos sobre una enfermedad antigua.

PALABRAS CLAVE: Cáncer diferenciado de tiroides. Hormona estimulante de tiroides recombinante humana (rhTSH). BRAF-V600E. RET/PTC.

Abstract

Differentiated thyroid cancer is the most common endocrine malignancy and its incidence appears to be rising rapidly with a good prognosis. However, the involvement of different medical specialties has changed the focus of treatment and triggered a number of controversies. In the absence of controlled trials, the guidelines for treatment are founded on prognostic factors for survival and local control, the effects of the treatments, and comorbidities. Recently, the major advances in the field of genetics and molecular biology have been applied in the treatment of iodine refractory disease, and the use of tracers and recombinant hormones have succeeded in improving adjuvant treatment. Based on this information, we present this review with the aim of updating the knowledge of an ancient disease. (Gac Med Mex. 2014;150:65-77)

Corresponding autor: Martín Granados García, takabeto18@hotmail.com

KEY WORDS: *Differentiated thyroid cancer. rhTSH. BRAF. V600E. RET-PTC.*

Introducción

El cáncer diferenciado comprende varias entidades que suelen tener un comportamiento indolente, pero podría manifestarse como una neoplasia letal. Según

la estadística oficial publicada en 2008, México reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes¹. El cáncer diferenciado de tiroides incluye el tipo papilar y folicular, representan más del 80% de los casos y se asocia con un excelente pronóstico. Su incidencia incrementa y la mortalidad

Correspondencia:

*Martín Granados García

Av. San Fernando, 22

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.

E-mail: takabeto18@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-08-2013

Fecha de aceptación: 07-09-2013

decrece gracias al aumento del uso del ultrasonido (US) para diagnosticar tumores pequeños, con mejor pronóstico y probablemente sobretratados². La relación mujer:hombre es de 4.4:1, pero en la experiencia de los autores el 85.6% de los casos ocurrió en mujeres, con una relación 5.9:1. La máxima frecuencia tiene lugar entre los 41 y los 50 años, y el 60% de los casos acontecen entre los 31 y los 60 años. De las malignidades tiroideas, el carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3% y el cáncer folicular y sus variantes, el 2.4%.

Factores de riesgo, causas y patogénesis

La exposición accidental o terapéutica a dosis bajas de radiación ionizante es el factor de riesgo mejor conocido para el cáncer diferenciado, aunque solo el 1.8-10% de los expuestos lo desarrollan. Otros factores son la dieta baja en yodo con bocio preexistente, la obesidad y la predisposición genética (asociación a enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner y síndrome de Peutz-Jehgers), pero la información es escasa. Se ha postulado la existencia de un síndrome de cáncer familiar en tiroides sin relación con el cáncer medular que explicaría menos del 5% de los casos y con mayor agresividad³.

El cáncer es producto de un desequilibrio entre los factores de crecimiento, los receptores de superficie celular, las vías de señalización intracelular y los factores de transcripción que desencadenan una proliferación desordenada, la destrucción de tejidos adyacentes y la diseminación a distancia. El gen *RET* normalmente codifica para un receptor transmembrana con actividad tirocino-cinasa que está inactivo en la vida adulta, mientras que activado induce vías de señalización intracelular con potencial carcinogénico. En el cáncer diferencial de tiroides destacan las translocaciones e inversiones del gen *RET* con genes heterólogos que originan un gen químérico llamado *RET/PTC* activado; esto ocurre en el 3-60% de los casos de tipo papilar y destacan los pacientes jóvenes y los expuestos a radiaciones⁴. Otras mutaciones, no menos importantes, son las translocaciones activadoras del gen *BRAF* (hasta en el 50% de los casos) y el gen *RAS*, que inducen la activación de la vía *RET-Ras-RAF-MAP cinasa/ERK*. Las mutaciones del *BRAF* son frecuentes en edad avanzada e indicadores patológicos de conducta agresiva. Estudios *in vitro* han documentado una menor expresión del transportador sodio/yoduro (NIS) y genes del receptor TSH en carcinomas papilares con *BRAF-V600E*-positivos,

traduciéndose en una eficacia limitada del yodo radiactivo y la supresión de TSH como adyuvantes en el tratamiento^{5,6}; sin embargo, el bloqueo de la vía MAPK restauraría la expresión de estos genes. Se ha reportado que la prevalencia de *BRAF* mutado alcanza al 78-95% de los carcinomas refractarios al yodo y el silenciamiento de la bomba *BRAF-V600E* involucra la acetilación de histonas⁷. Se ha utilizado la mutación de *BRAF-V600E* para discernir malignidad en aspirados indeterminados, y el uso de inhibidores de cinasas alteradas ha logrado revertir la resistencia al yodo-131 en carcinomas metastásicos⁸.

Por otro lado, los carcinomas foliculares presentan mutaciones en *RAS* o rearreglos de *POAX8-PPARC*, mientras que las mutaciones inactivas de *p53* se observan solo en carcinomas anaplásicos^{9,10}.

Histopatología

El carcinoma papilar convencional se caracteriza por presentar papilas y cambios nucleares típicos, como aumento de tamaño, aspecto claro o «vacío» (80%), contorno irregular con pliegues profundos en la membrana nuclear y seudoinclusiones (80-85%). Las papilas están conformadas por un tallo fibrovascular, de longitud y espesor variables, cubierto por células neoplásicas. Las variedades histológicas de peor pronóstico son: esclerosante difusa, folicular difusa, células altas, trabecular, células columnares y desdiferenciado (también llamado carcinoma poco diferenciado/indiferenciado con componente de carcinoma papilar)¹¹. Las variedades con mejor pronóstico son: encapsulada y microcarcinoma papilar. Finalmente, las variedades de pronóstico similar son: folicular, sólida, de células oxífilas (células de Hurte), estroma similar a fascitis nodular, macrofolicular, similar a tumor de Warthin, cribiforme-morular y la variedad con estroma lipomatoso.

En el cáncer folicular se debe buscar la invasión capsular y vascular. Se considera que hay invasión capsular cuando el tumor penetra el espesor total de la misma, en tanto que la invasión vascular se define como el crecimiento intravascular de una masa tumoral polipoide cubierta por el endotelio. Los vasos afectados deben encontrarse en el interior o fuera de la cápsula¹². Se clasifica en dos tipos, con importantes implicaciones pronósticas según el grado de invasividad: mínimamente invasor (encapsulado) y ampliamente invasor¹³. La alta celularidad, el tipo de crecimiento sólido o el pleomorfismo nuclear no indican tumor maligno.

Patrones de diseminación

El cáncer diferenciado suele permanecer confinado a la glándula durante mucho tiempo, pero a medida que avanza la edad de presentación se relaciona con mayor agresividad local y capacidad metastásica. La agresividad local se refiere a la extensión extratiroidea y, en consecuencia, a la infiltración de los tejidos adyacentes, incluidos los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, la laringe, la hipofaringe, el esófago e incluso la piel. Las metástasis ganglionares son comunes en el cáncer papilar y más frecuentes en los jóvenes; sin embargo, su presencia no significa un pobre pronóstico de supervivencia. Según la experiencia de los autores, son palpables al diagnóstico en el 8.2%, pero, desde el punto de vista histológico, el 70-80% de metástasis se documentan en la disección electiva del cuello, siendo más frecuentes en los ganglios peritiroideos, seguidos de la cadena yugular profunda ipsolateral, los mediastínicos y, finalmente, el hemicuello contralateral. La evidencia indica que, en una proporción significativa de casos, la enfermedad permanece microscópica y subclínica, incluso durante varios años¹⁴. Las metástasis distantes son raras, pero indican un pronóstico menos favorable, principalmente en pacientes de edad avanzada. Con más frecuencia se localizan en el pulmón, el hueso, el hígado y el cerebro. Una serie reportó metástasis en el cerebro, el ojo, la mama, el hígado, el riñón, el músculo y la piel mediante estudios de tomografía por emisión de positrones con tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT), siendo esta una enfermedad agresiva¹⁵. Según la experiencia de los autores, el 7% de los pacientes con cáncer papilar se presentan con metástasis a distancia, pero con más frecuencia en el cáncer folicular. El concepto de multicentricidad tiene un origen policlonal¹⁶; ocurre en el 20-88% de los casos, siendo rara en el tipo folicular, y no se traduce en un peor pronóstico para la sobrevida¹⁷. En cambio, el carcinoma folicular rara vez se asocia a metástasis ganglionares, pero en este tipo de carcinoma las metástasis a distancia se observan con más frecuencia. La presencia de invasión capsular confiere un 14% de probabilidades para desarrollar metástasis a distancia; cuando solo hay invasión vascular, un 27%; con invasión capsular y vascular, un 50%, y cuando los vasos capsulares, los extratiroideos y los tejidos peritiroideos están invadidos, hasta un 75% desarrollará metástasis a distancia. El tamaño tumoral también tiene relación con el desarrollo de metástasis a distancia: tumores menores de 2 cm, un

17%; de 2 a 4 cm, un 32%; de 4 a 6 cm, un 29%, y mayores de 6 cm, un 73%¹⁸.

Manifestaciones clínicas

El cáncer diferenciado suele presentarse como un nódulo asintomático en una glándula normal. Estos nódulos son comunes; la prevalencia es del 5-6% en mujeres y del 0.5-1% en varones. Al utilizar el US de alta resolución la prevalencia incrementa hasta el 19-67%, pero solo el 5-15% resultan malignos^{19,20}. Otra forma de presentación son las adenopatías cervicales sin un tumor primario evidente. Clínicamente los tumores localmente avanzados cursan con disfonía, disfagia, disnea, tos o esputo hemoptoico, pero la ausencia de síntomas no descarta la invasión local. Las manifestaciones secundarias a metástasis son raras, aun con presencia a nivel pulmonar.

Diagnóstico y evaluación

Se requiere una completa anamnesis y exploración física, que incluya una cuidadosa palpación del cuello con una laringoscopia. Se realizará una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), que es el mejor estudio para la evaluación inicial de un nódulo tiroideo. Su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para malignidad rebasan el 90%²¹; se practica en el consultorio cuando el nódulo es palpable, pero el uso del US permite guiar la toma de biopsia si aquel no se logra palpar, si la biopsia previa fue insuficiente o ante grandes lesiones para evitar errores de muestreo^{22,23}.

La BAAF clasifica el nódulo como benigno, indeterminado o maligno. Un diagnóstico citológico benigno, como bocio coloide o tiroiditis, permite observar al paciente o tratarlo médica mente; asimismo, la confirmación de malignidad indica la necesidad de intervenir quirúrgicamente. Existe la posibilidad de un aspirado «indeterminado» en el 16-25% de los casos por la presencia de células foliculares o linfoides, que pueden relacionarse con otras entidades, como adenoma, carcinoma folicular, carcinoma papilar de variante folicular, tiroiditis linfocítica o linfoma²⁴. En cambio, una muestra insuficiente es indicación para repetir la BAAF guiada por US. Para incrementar la sensibilidad y especificidad de la BAAF, y disminuir así cirugías innecesarias por aspirados indeterminados, se ha propuesto el uso de marcadores moleculares en las muestras. Entre los marcadores propuestos se encuentran: BRAF, RAS, RET/PTC, pax8/ppary y trk. La mutación BRAF^{T1799A} parece ser la más específica

Tabla 1. Sistema Bethesda para clasificar las citologías tiroideas

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad (%)	Protocolo de tratamiento
I. No diagnóstica o insatisfactoria	1-4	Repetir BAAF guiada por US
II. Benigna	0-3	Seguimiento clínico
III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado	5-15	Repetir BAAF
IV. Neoplasia folicular o sospechosa	15-30	Lobectomía
V. Sospechosa de malignidad	60-75	Lobectomía o tiroidectomía total
VI. Maligna	97-99	Tiroidectomía total

del carcinoma bien diferenciado²⁵. Finalmente, se ha propuesto el sistema Bethesda para clasificar los resultados de las BAAF o aspirados²⁶. Con este sistema, se han disminuido los aspirados indeterminados a costa de un incremento de los aspirados benignos, pero sin incremento de los malignos, disminuyendo el número de cirugías innecesarias²⁷ (Tabla 1).

El US aislado tiene poca utilidad para confirmar la malignidad; sin embargo, evalúa glándulas incrementadas de volumen o no palpables y ayuda a documentar adenopatías sospechosas, guía biopsias y permite dar seguimiento a los lóbulos remanentes después de la cirugía tiroidea. Se tiene sospecha de malignidad ante la presencia de microcalcificaciones, nódulos heterogéneos y sólidos, lesiones hipoeocoicas, de bordes irregulares, con hipervascularidad intranodular, relación «más alto que ancho», y también se descartará la malignidad en ganglios mayores de 10-15 mm de diámetro, estéricos, hipoeocoicos y que carezcan de hilo ecogénico. La presencia de áreas quísticas o con microcalcificaciones es sugerente de malignidad²⁸. Actualmente se encuentra en estudio la determinación de la tiroglobulina de los aspirados para caracterizar mejor las adenopatías sospechosas²⁹, y se ha propuesto un sistema *thyroid image reporting and data system* (TIRADS) para describir los hallazgos ultrasongráficos, con sus respectivos valores predictivos³⁰. La radiografía de tórax es útil para documentar lesiones metastásicas; la presencia de disfagia indica que hay que realizar un esofagograma y/o una endoscopia, pero su sensibilidad es limitada a la hora de detectar invasión faríngea o esofágica. La laringoscopia se deberá realizar en todos los pacientes, ya que, aun con parálisis cordal, la disfonía no siempre es obvia. La sospecha de invasión traqueal es indicación para realizar una broncoscopia.

La existencia de lesiones primarias grandes o si estas se introducen en el estrecho superior del tórax, la presencia de múltiples adenopatías voluminosas y la sospecha de invasión local o enfermedad metastásica son indicaciones para realizar CT o resonancia magnética (RM) del cuello y el mediastino superior, y también permiten evaluar la resecabilidad por recaídas locales o regionales³¹. El uso de contraste yodado puede disminuir la eficacia del tratamiento con yodo-131, por lo que se recomienda posponer el tratamiento ablativo hasta tres meses después de usar contrastes yodados.

La determinación de calcitonina durante la evaluación del nódulo tiroideo se realizará cuando existan antecedentes familiares o con una citología sospechosa para cáncer medular; esta conducta nos dará un diagnóstico temprano, cirugías completas y mayor sobrevida³².

Factores pronóstico

El factor pronóstico más importante para la sobrevida es la edad: a mayor edad, especialmente después de los 40-45 años, más agresividad local y capacidad metastásica. Otros factores importantes son la presencia de metástasis a distancia, el tamaño tumoral y la extensión extratiroidea³³. Incluso en pacientes jóvenes la presencia de metástasis a distancia disminuye la sobrevida en un 50%. El tamaño tumoral mayor de 2 cm es de mal pronóstico para recaída local y el de más de 5 cm se asocia a mayor mortalidad. La extensión extratiroidea y la invasión de estructuras adyacentes al tiroides, con excepción de la invasión aislada del nervio recurrente o los músculos pretiroideos, se asocian a recaída local, con una mortalidad de hasta el 50%. Las metástasis ganglionares no influyen de manera significativa en el pronóstico de supervivencia, excepto

tal vez cuando la relación de ganglios metastásicos frente a resecados es alta (*odds ratio [OR]: 0.42*)³⁴. La enfermedad multicéntrica no influye de manera significativa en el pronóstico de supervivencia, pero se relaciona con mayor riesgo de recaída local³⁵. Hay evidencia de que el estado mutacional de BRAF es un predictor significativo de pobre pronóstico, especialmente en relación con la extensión extratiroidea, la multicentricidad, las metástasis ganglionares distantes y los estadios avanzados³⁶. Los pacientes varones suelen presentarse en etapas más avanzadas; sin embargo, el pronóstico es idéntico al de las mujeres en la misma etapa³⁷. Ciertas variedades de carcinoma papilar se relacionan con mal pronóstico debido a su asociación con factores pronósticos adversos conocidos; sin embargo, la evidencia de la variedad como factor pronóstico independiente es controvertida^{38,39}. El carcinoma de células de Hurte es una variedad del carcinoma folicular con tendencia a la recaída y respuesta inadecuada al yodo radiactivo⁴⁰.

Etapificación

Se han propuesto varios sistemas, pero uno de los más útiles es el AMES (edad, metástasis, extensión extratiroidea, tamaño). Según este sistema, los pacientes del grupo de bajo riesgo tienen una mortalidad a los 20 años del 2% y los del grupo de alto riesgo, del 46%, pero tanto este sistema como los otros son poco útiles para guiar el tratamiento. El sistema pronóstico más utilizado es el propuesto por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Según este sistema, la supervivencia observada a los cinco años para el carcinoma diferenciado en etapa I es del 96.4-97.9%; en la etapa II, del 86.9-93.8; en la etapa III, del 49.8-83.6, y en la etapa IV, del 32.7-48.7⁴¹.

Tratamiento orientado al riesgo

La cirugía exclusiva erradica la enfermedad en casos seleccionados de cáncer tiroideo y es fundamental en el control local de los restantes casos; su extensión guarda relación con la extensión y pronóstico de la enfermedad, pero también debe considerar la morbilidad del tratamiento.

Los sistemas pronósticos propuestos están diseñados para el pronóstico de supervivencia; por ello los autores usan y proponen un sistema de clasificación en tres grupos de riesgo para el carcinoma papilar que resumen los factores de riesgo conocidos y validados,

no solo en relación con la supervivencia, sino también para el control local y regional. Este sistema permite entender mejor las necesidades de tratamiento. El primer grupo se asocia a un excelente pronóstico de supervivencia y bajo riesgo de recaída; otro grupo conserva un buen pronóstico de supervivencia, pero presenta un riesgo intermedio de recaída local o regional, y un tercer grupo está asociado a mal pronóstico y alto riesgo de recaída distante y mortalidad. Los primeros dos grupos estarían contenidos en el grupo de buen pronóstico del sistema de Cady. En el paciente con buen pronóstico, la supervivencia no depende de la extensión de la resección quirúrgica, siempre y cuando se elimine la enfermedad macroscópica⁴². En cambio, el paciente de mal pronóstico resulta beneficiado, en términos de supervivencia, con una resección tiroidea total, o de forma más precisa con la resección de la totalidad del tejido tiroideo normal o neoplásico⁴³.

Carcinoma papilar

Los grupos se conforman de la siguiente manera:

- Bajo riesgo. Incluye a pacientes con carcinoma papilar convencional, menores de 45 años, con tumores menores de 1-2 cm, sin extensión extratiroidea ni metástasis demostrables. Estos individuos tienen un excelente pronóstico de supervivencia y un bajísimo riesgo de recaída. El objetivo del tratamiento es lograr el control local con mínima morbilidad. Si el tumor está confinado a un lóbulo, la lobectomía está indicada, pero se requiere una tiroidectomía total si se ha documentado enfermedad multicéntrica.
- Riesgo intermedio. Los pacientes jóvenes con ruptura capsular limitada, metástasis ganglionares o tumor de 2-5 cm presentan riesgo de recaída local y regional, pero conservan un excelente pronóstico de sobrevida. Requieren una tiroidectomía total o, mejor dicho, la resección de todo el tejido tiroideo normal o neoplásico, incluyendo los ganglios regionales involucrados. El objetivo es obtener el control locoregional y optimizar el efecto del yodo radiactivo, para disminuir el riesgo de recaída.
- Riesgo alto. Los pacientes mayores de 45 años con algún factor pronóstico adverso, como carcinoma papilar de variedad agresiva, ruptura capsular o tamaño tumoral mayor de 5 cm, y todos los pacientes con metástasis a distancia tienen un pronóstico de supervivencia menos favorable.

Deben tratarse con la resección completa del tejido tiroideo normal y neoplásico, más la resección de los tejidos involucrados, incluyendo los ganglios regionales. Esto también es útil en la enfermedad Pauci metastásica. El objeto es optimizar el control locorregional y el efecto del yodo radiactivo sobre las metástasis distantes, eventuales o probadas.

Carcinoma folicular

En el carcinoma folicular se consideran solo dos grupos:

- Bajo riesgo: pacientes menores de 45 años con un carcinoma folicular mínimamente invasivo, menor de 2 cm y sin metástasis a distancia demostrables; el pronóstico de sobrevida es muy bueno y solo se requiere lobectomía, ya que la multicentricidad es rara.
- Alto riesgo: pacientes mayores de 45 años o portadores de un tumor extensamente angioinvasor, tumores mayores de 2 cm o con metástasis a distancia, independientemente de la edad; se indica la resección de todo el tejido tiroideo normal o neoplásico (tiroidectomía total) y yodo radiactivo postoperatorio.

Aspirado indeterminado, neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular

De forma posterior al examen citológico en algunos pacientes es imposible distinguir entre adenoma y carcinoma folicular, y se emite el diagnóstico de aspirado indeterminado, neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular. Tradicionalmente se realiza una lobectomía con estudio transoperatorio y si se demuestra la presencia de un carcinoma folicular, se realiza una tiroidectomía total. Sin embargo, hasta en nueve de cada diez casos, el análisis por cortes congelados aún es incapaz de confirmar o descartar la malignidad. Aun así, en un paciente varón, mayor de 40 años, o con un tumor mayor a 4 cm o con antecedente de radiación, se debe considerar la realización de una tiroidectomía total, ya que la probabilidad de malignidad se incrementa sustancialmente (del 10 al 40-50%), y así también se evitan reintervenciones⁴⁴.

Para tomar la decisión, se deben considerar las características ultrasonográficas que sugieren malignidad: nódulo isoecoico o hipoeocoico, bordes mal definidos, incremento de la vascularidad en su interior, con o sin microcalcificaciones⁴⁵. En ausencia de estos

indicadores, se puede realizar una lobectomía, y se completa la tiroidectomía cuando se confirma un tumor agresivo, como el carcinoma folicular angioinvasor. Actualmente, se encuentra en estudio la determinación preoperatoria de la mutación BRAF^{T1799A} a partir de muestras de BAAF para distinguir los aspirados benignos de los malignos⁴⁶.

Tratamiento del tumor primario

Solo los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados con una lobectomía; los restantes requieren la resección de los tejidos tiroideos normales o neoplásicos y otros involucrados, incluidos los ganglios regionales. Sin embargo, el manejo postoperatorio también se correlaciona con el grupo de riesgo.

Cirugía mínimamente invasiva

Actualmente están en ensayo las técnicas mínimamente invasivas y asistidas con robot para el tratamiento de las neoplasias tiroideas; los procedimientos son factibles y se asocian a baja morbilidad en pacientes seleccionados⁴⁷. Sin embargo, es difícil evaluar los resultados, por las múltiples técnicas utilizadas, desde incisiones pequeñas, con o sin asistencia de video, hasta técnicas endoscópicas en tórax, axilas, vestíbulo de la boca y mamas. Además, se practican sin inflación o técnicas con elevación de la piel⁴⁸⁻⁵³.

Las indicaciones en mínima invasión son estrictas: nódulos menores de 3.5 cm, sin radiación previa al cuello y sin tiroditis. La lesión del nervio laríngeo recurrente oscila entre el 0 y el 2.8% y el hipoparatiroidismo permanente va del 0 al 1.0%, cifras similares a la cirugía abierta. No hay informes de resultados oncológicos a largo plazo, pero los indicadores intermedios de eficacia muestran resultados similares⁵⁴. También se ha demostrado la factibilidad de realizar la disección central junto con la tiroidectomía total, pero faltan resultados a largo plazo. En conclusión, los beneficios básicamente son estéticos, con menor dolor y menor estancia hospitalaria, quedando pendientes los resultados oncológicos a largo plazo y los análisis de costo/eficacia⁵⁵.

Tratamiento dirigido al cuello

La disección de cuello lateral (niveles II a IV) solo será terapéutica, ya que la disección profiláctica no ha demostrado mejorar el pronóstico de sobrevida. No obstante, algunos autores han propuesto la disección

profiláctica del nivel VI (cuello central), ya que podría mejorar los resultados del tratamiento. Hasta ahora solo ha demostrado un mejor control regional⁵⁶, pero no ha mejorado el pronóstico de sobrevida principalmente en los pacientes con mejor pronóstico; por otra parte, se debe tomar en cuenta la morbilidad, aunque esta pueda ser mínima^{57,58}. En nuestra experiencia la disección central fue segura, con hipoparatiroidismo transitorio en el 4% y lesión del nervio laríngeo recurrente en el 0%, pero esta experiencia no es generalizable, especialmente entre médicos o instituciones con bajo volumen quirúrgico⁵⁹. Otros autores han propuesto practicar la disección central «unilateral», que representaría un mejor balance entre morbilidad y control local, pero esto debe probarse⁶⁰. Cuando existen metástasis en el cuello lateral, hay un alto riesgo de metástasis no probadas en el cuello central, por lo que recomendamos practicar la tiroidectomía total, la disección central unilateral y la disección del cuello lateral en bloque.

En relación con el cuello lateral, el estándar es la disección terapéutica de los niveles I-V, pero se extiende cuando hay infiltración de los tejidos adyacentes, principalmente con enfermedad voluminosa. Sin embargo, se ha propuesto la disección limitada a los niveles IIa a IV y Vb, debido al bajo riesgo de afección del nivel I y Va en enfermedad poco voluminosa y pacientes con buen pronóstico⁶¹, pero su eficacia aún debe probarse⁶². También se ha propuesto el ganglio centinela para definir el estado ganglionar en cáncer diferenciado de tiroides, pero su utilidad actualmente es debatible⁶³.

En todos los pacientes con enfermedad ganglionar cervical macroscópica deberá evaluarse el mediastino anterosuperior, ya que hasta el 15% podrían tener una afección del mediastino que deberá ser resecada. Finalmente, se consideran irresecables las metástasis ganglionares voluminosas y fijas a estructuras profundas (columna vertebral), o que envuelvan la carótida, y aquellas que invadan la piel de manera difusa y extensa; la evidencia es mínima, pero se pueden tratar con teleterapia en un intento de hacer quirúrgicas resecables.

Enfermedad localmente avanzada

Algunos pacientes (3-16%) tienen tumores primarios o recurrentes que involucran las vías aerodigestivas superiores. Suelen presentar un tumor de lento crecimiento, sin metástasis a distancia, pero se hallan en riesgo de muerte por hemorragia u obstrucción

respiratoria; se estima que esto sucede en el 5.8% de los casos⁶⁴, y el 80-86% de los pacientes que mueren por cáncer tiroideo presentan enfermedad local persistente (fallecen el 30-47% por esta razón⁶⁵). Se ha observado que la disminución de la expresión de E-cadherina podría contribuir a la naturaleza invasiva de los carcinomas⁶⁶.

En estos pacientes el control local presenta un dilema: someterse a cirugía radical, que podría implicar incluso una laringectomía, o a una cirugía menos extensa para mantener la calidad de vida, pero afectando la posibilidad de curación. Las estructuras más frecuentemente afectadas son los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, la hipofaringe, la laringe y la tráquea, y el 22% tendrán ganglios regionales afectados. Al considerar una enfermedad regional, también pueden estar afectadas la vena yugular interna, la arteria carótida y el nervio vago, frénico y espinal⁶⁷. En estas circunstancias, la toma de decisiones requiere un profundo conocimiento de los factores pronósticos, los patrones de invasión y las técnicas quirúrgicas para la resección, ya que la invasión local no es uniforme, y cada paciente deberá ser individualizado. La invasión aislada de los músculos pretiroideos o de solo un nervio laríngeo recurrente no representa mayor problema; sin embargo, la invasión faringoesofágica impacta en la sobrevida y la calidad de vida, pero no alcanza el impacto cuando existe invasión laringotraqueal⁶⁸, entendiendo por esta la invasión de la laringe por extensión directa a través del cartílago tiroides, la membrana cricotiroidea, o la extensión directa alrededor del cartílago tiroides y la invasión de la tráquea de forma directa desde la afección limitada al pericondrio hasta alcanzar la mucosa. El mayor problema de la invasión laringotraqueal es decidir entre una resección completa asociada a morbilidad y complicaciones o una resección limitada que disminuye la posibilidad de curación. El éxito del tratamiento depende de una correcta evaluación. El paciente con invasión de las vías aerodigestivas superiores suele cursar asintomático, pero también puede presentarse con tumor en el cuello, disfonía, tos, disfagia, hemoptisis o disnea. Se requiere un alto nivel de sospecha para indicar los estudios preoperatorios pertinentes. El US de cuello tiene una baja sensibilidad y la TC o la RM están indicadas ante la sospecha de invasión local; la primera tiene la ventaja de la accesibilidad y el costo menor. Si los hallazgos sugieren invasión faríngea, esofágica o traqueal, se indicarán estudios endoscópicos, y la PET/TC se podría considerar en pacientes con rastreos de yodo negativos,

Tabla 2. Clasificación de la invasión traqueal por el cáncer papilar de tiroides

Etapa 0	Tumor confinado a la glándula tiroides
Etapa I	Tumor que se extiende a través de la cápsula de la glándula y contacta al pericondrio traqueal
Etapa II	Tumor que destruye el cartílago traqueal o invade entre los anillos traqueales
Etapa III	Tumor que se extiende a través del cartílago o entre los anillos hasta la lámina propia sin invadir o elevar la mucosa traqueal
Etapa IV	Tumor que penetra el grosor total de la pared traqueal como úlcera o nódulo

siempre y cuando la presencia de metástasis cambie la conducta en el tratamiento; sin embargo, su verdadera utilidad está por definirse.

Shin, et al. sugirieron una clasificación para el carcinoma papilar que invade la tráquea en cinco etapas, dependiendo de la profundidad de la invasión (Tabla 2), y observaron que los pacientes en la etapa IV tuvieron una mayor mortalidad por progresión de la enfermedad⁶⁹. Si bien los resultados pueden ser malos en términos de sobrevida, la resección puede estar indicada para paliar la hemorragia y obstrucción, e incluso para lograr sobrevidas significativas con buena calidad de vida. Algunos autores proponen la resección completa rutinaria, con márgenes libres y reconstrucción inmediata, reportando una baja morbilidad y un mejor control local; sin embargo, algunas series retrospectivas sugieren que es posible eliminar la enfermedad macroscópica si la invasión no es profunda y dejar tumor residual microscópico (R1) que no compromete la sobrevida⁷⁰. Los autores creen que el tratamiento debe realizarse de forma selectiva: resección completa, si es posible preservar funciones, o resección con residual microscópico, si el riesgo de perder funciones importantes es elevado; sin embargo, en algunos pacientes es justificable la resección completa, a pesar de las secuelas, si el objetivo es la curación. Es decir, un grupo de pacientes podría ser tratado de forma conservadora mediante «rasurado», pero aquellos con invasión intraluminal requieren una escisión radical, incluyendo la resección en ventana o circunferencial y con preservación de las funciones laringeas o sin ella. Realizar una escisión radical implica la posibilidad de seccionar el nervio laríngeo recurrente, la resección de los músculos pretiroideos en bloque con la glándula tiroides, la resección traqueal parcial o la circunferencial con anastomosis primaria de la tráquea, la esofagectomía parcial, la laringectomía parcial e incluso una faringolaringoesofagectomía.

Sin embargo, se deberá intentar resecar el tumor de la faringe o esófago tratando de conservar la mucosa y evitar una faringectomía o esofagectomía transmural. La mortalidad operatoria con resección radical circunferencial y reconstrucción inmediata, en centros especializados, puede ser tan baja como del 2%⁷¹.

Además de resecar el tumor primario, Cody sugirió la disección profiláctica o electiva del cuello por las metástasis ocultas que observó en cinco de seis pacientes disecados de forma electiva y que recurrieron en el cuello en cuatro de ocho pacientes observados⁷². McCaffrey, siguiendo una política de tratamiento selectivo, reportó una sobrevida del 79% a los cinco años, del 63% a los 10 y del 54% a los 15⁷³. En ocasiones, el carcinoma tiroideo penetra en la pared traqueal anterior con o sin el segmento anterior del cricoides; si el segmento alcanza menos del 35% del perímetro, se puede realizar una ventana, que dejará una fistula traqueal que puede ser cerrada con músculos pretiroideos adyacentes, o con el músculo esternocleidomastoideo. Los tumores que invaden el espacio paraglótico y la hemilaringe son candidatos a una hemilaringectomía parcial o frontolateral vertical en un intento de preservar las funciones laringeas. Si la invasión traqueal es más extensa, se requiere una resección circunferencial con traqueoplastia. Cabe señalar que una longitud de resección igual o menor a 2.5 cm no requiere procedimientos para liberar la laringe o la tráquea distal⁷⁴. En contraste, 5 o 6 cm de tráquea son el límite para resecarla con una anastomosis primaria, que requiere una adecuada movilización laringea seccionando los músculos suprahioideos y una esternotomía media para movilizar la tráquea distal. Se debe cuidar la preservación de los nervios laringeos recurrentes, la irrigación traqueal, evitar la esqueletización traqueal innecesaria y verificar la presión de la cánula de traqueostomía para evitar la necrosis traqueal. Se sugiere que la anastomosis traqueal se

haga con puntos separados utilizando suturas absorbibles y se prescinda de la traqueostomía. Para evitar tensión en la sutura traqueal se utilizan puntos de sutura entre la barbilla y la cara anterior del tórax, que se retiran después de cinco días⁷⁵.

En pacientes con invasión más allá del pericondrio, la experiencia dice que la resección de la vía aérea invadida puede producir una paliación prolongada, limitar la incidencia de complicaciones y, en algunos casos, llevar incluso hasta la curación⁷⁶. Cuando la invasión laríngea es tan extensa que imposibilita mantener las funciones laríngeas, se realiza una laringectomía o faringolaringectomía total, con o sin esofagectomía, para eliminar por completo la enfermedad macroscópica; todos estos pacientes tienen indicación postoperatoria de yodo-131, teleterapia o ambos⁷⁷. Según la experiencia de los autores, la necesidad de resecciones complejas alcanza el 4%; entre enero de 1999 y junio de 2002, se realizaron 2,943 cirugías, de las cuales 320 (11%) fueron por carcinomas tiroideos bien diferenciados; de estas, 13 (4%) requirieron resecciones complejas por involucro de estructuras locales. Se definen como resecciones complejas aquellas más extensas que la resección del nervio laríngeo recurrente o de los músculos pretiroideos. Las resecciones incluyeron combinaciones en orden descendente de frecuencia de los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, el esófago, la faringe y la laringe.

Tratamiento adyuvante o durante el postoperatorio

La necesidad de dar tratamiento postoperatorio depende del grupo de riesgo en el que se clasifique al paciente. Los pacientes de bajo riesgo no se benefician de la ablación con yodo-131 y no requieren rastreo postoperatorio ni supresión de la TSH.

Los pacientes de riesgo intermedio y alto requieren ablación con yodo radiactivo. La ablación se practica 4-6 semanas después de la intervención quirúrgica, cuando las cifras de TSH son superiores a 30 mIU/l o después de administrar rhTSH. La ablación debe ir precedida por una dieta baja en yodo durante las 2-3 semanas previas, y se deben evitar los contrastes radiográficos yodados durante tres meses. La eficiencia del yodo-131 es inversamente proporcional al volumen del tejido tiroideo residual y directamente proporcional a los niveles de TSH, por lo que debe eliminarse de forma quirúrgica toda la enfermedad macroscópica⁷⁸. La ablación sin un rastreo previo se

practica con más frecuencia, para evitar el aturdimiento que significa una disminución significativa de la capacidad para captar yodo-131 que se traduce en menor eficacia terapéutica⁷⁹.

Las dosis bajas de yodo-131 (30 mCi) son tan eficaces como las altas (100 mCi) para eliminar el tejido tiroideo residual en pacientes de bajo riesgo (92% en T1-2, N0-X)⁸⁰ y de riesgo intermedio (85-90%, incluyendo T3 o N1)⁸¹, aunque su utilidad es controvertida en pacientes de bajo riesgo, ya que la sobrevida y el control local suelen ser muy buenos sin la ablación. La dosis de yodo-131 guarda relación con la extensión de la enfermedad residual: si se sospecha actividad confinada al lecho tiroideo, se recomiendan 100-150 mCi; si hay afectación de ganglios linfáticos, se usan 150-175 mCi; si hay metástasis en pulmones, se recurre a 175-200 mCi, y en caso de afección ósea, la dosis será de 200-350 mCi. De cinco a diez días después se realiza un rastreo, que suele ser más sensible que el rastreo diagnóstico. La respuesta a la dosis ablativa se evalúa mediante un rastreo diagnóstico seis meses después. Si aún existe tejido residual por persistencia de tiroglobulina o anticuerpos antitiroglobulina elevados y sin enfermedad macroscópica demostrable en estudios de imagen convencional, se administra una nueva dosis ablativa. Cuando el rastreo es negativo, la tiroglobulina es baja (< 2 ng/ml) y los anticuerpos antitiroglobulina están bajos o ausentes, se practica un último rastreo diagnóstico al año. En pacientes incapaces de tolerar el hipotiroidismo (incluyendo nefropatías y cardiópatas) se recurre a la administración de rhTSH en dosis de 0.9 mg vía intramuscular en las 48 y 24 h anteriores al rastreo diagnóstico o rastreo postablación, para evitar los riesgos e incomodidades del hipotiroidismo prolongado^{82,83}. En estas circunstancias es conveniente realizar determinaciones de tiroglobulina y anticuerpos 24 h después de la administración del yodo y un rastreo posdosis ablativa 5-7 días después, para evaluar con más exactitud los niveles de los marcadores y documentar los sitios de captación del yodo-131⁸⁴. La administración de rhTSH en pacientes de riesgo bajo e intermedio ha demostrado ser tan eficiente para la ablación de remanentes tiroideos como la suspensión de hormonas tiroideas. Además, es bien tolerada, y rara vez causa náuseas y cefalalgiea. Una minoría de pacientes presentan complicaciones neurológicas o pulmonares cuando se administra rhTSH o se suprime las hormonas tiroideas, ya que se estimula el crecimiento de las metástasis localizadas en el sistema nervioso central (SNC), la columna vertebral y otros sitios óseos, el remanente tiroideo

voluminoso o las metástasis pulmonares con reserva pulmonar disminuida. La compresión más que por el crecimiento tumoral, puede deberse a edema por la rápida evolución clínica y su buena respuesta al esteroide, por lo que se recomienda la premedicación con este⁸⁵; su uso es una excelente alternativa a la suspensión de las hormonas tiroideas⁸⁶. Este tipo de tratamiento parece asociarse a menor dosis de radiación corporal total y es tan eficaz como la ablación bajo estado hipotiroideo para eliminar los remanentes tiroideos^{87,88}.

La supresión hormonal de TSH está indicada en todos los pacientes del grupo de riesgo alto ya que mejora la supervivencia libre de enfermedad, mientras que su utilidad en el grupo de riesgo intermedio es controversial. También es la medida paliativa estándar en pacientes con enfermedad metastásica refractaria a yodo. La supresión de TSH se hace con tiroxina o levotiroxina buscando tener niveles de TSH de 0.01-0.1 mU/L, sin datos clínicos de tirotoxicosis; la dosis requerida suele oscilar entre 1 y 2 µg/kg de peso corporal por día. En contraste, los pacientes de bajo riesgo sometidos a tiroidectomía total solo requieren terapia sustitutiva de las hormonas tiroideas.

El uso de radioterapia externa es controvertido, pero en conjunción con el yodo-131 puede mejorar el control local de la enfermedad residual macroscópica, o de forma exclusiva cuando la enfermedad no capta yodo-131⁸⁹.

Tratamiento de la enfermedad metastásica a distancia

Los pacientes jóvenes que desarrollan enfermedad metastásica, sobre todo si está limitada al pulmón, son susceptibles de curación. El volumen pequeño de enfermedad, la edad temprana y la captación de yodo-131 predicen un mejor pronóstico; por esta razón, las lesiones óseas y pulmonares visibles radiográficamente responden menos que las detectadas mediante rastreo o incremento de la tiroglobulina. Antes de dar el tratamiento para la enfermedad metastásica es importante el control de la enfermedad loco-regional para optimizar el efecto del yodo-131. Para las lesiones óseas con un primario controlado, el tratamiento quirúrgico asociado a altas dosis de yodo-131, con o sin radioterapia, está indicado cuando existe compresión medular, riesgo de fractura o metástasis solitaria resecable con mínima morbilidad⁹⁰. Si el problema es el dolor, el tratamiento con yodo-131 seguido de teleterapia es lo indicado.

Tratamiento de la enfermedad refractaria al yodo-131

En el 20% de las ocasiones, de forma posterior al control locorregional, se presentarán metástasis no captantes de yodo; este tipo de tumores refractarios están asociados a un pobre pronóstico. Selumetinib, un inhibidor de MEK1 y MEK2, podría revertir la resistencia al yodo activando el cotransportador sodio-yodo en pacientes con cáncer de tiroides metastásico. En un estudio posterior a la estimulación con tirotropina α , se realizó una dosimetría cuatro semanas después del tratamiento con selumetinib (75 mg dos veces al día); si la dosimetría indicaba que una dosis con yodo-131 de 2000 cGy podría ser administrada para las lesiones metastásicas, el yodo terapéutico era administrado. Selumetinib incrementó la captación de yodo-124 en 12 de 20 pacientes (cuatro de nueve con mutaciones de BRAF y cinco de cinco pacientes con mutaciones de NRAS). Ocho de 12 pacientes alcanzaron el umbral de la dosimetría para terapia con yodo, incluidos los cinco pacientes con mutaciones de NRAS. De los ocho pacientes tratados con yodo, cinco tuvieron respuestas parciales y tres, enfermedad estable. Todos los pacientes mostraron un decremento de la tiroglobulina sérica (la mediana de reducción fue del 89%). No se observaron efectos tóxicos de grado III o mayores. Se concluyó que selumetinib produce incrementos significativos de la captación y retención de yodo en subgrupos de pacientes con cáncer de tiroides refractarios a yodo, y que la eficacia puede ser superior en aquellos con mutaciones de RAS⁹¹.

Un estudio con sorafenib (inhibidor multicitosina que incluye Raf, receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGFR], factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF] y del gen RET) exploró la eficacia en pacientes con cáncer metastásico refractario a yodo. Sorafenib fue administrado con una dosis de 400 mg vía oral dos veces al día. El objetivo fue evaluar la tasa de respuesta, del periodo libre de enfermedad (PLE) y la mejor respuesta por *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Treinta pacientes fueron tratados, y siete (23%; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.10-0.42) obtuvieron una respuesta parcial durante más de 18 semanas e incluso 84. Diecisésis pacientes (53%; IC 95%: 0.34-0.72) tuvieron enfermedad estable, que duró de 14 a más de 89 semanas. Diecisiete (95%) de 19 pacientes con mediciones seriadas de tiroglobulina disponibles mostraron una rápida y marcada respuesta, con un decremento medio del 70%; la mediana del PLE fue de 79 semanas⁹².

Estos resultados condujeron a un estudio en fase III de sorafenib controlado con placebo que aleatorizó de forma estratificada a 417 pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica no candidatos a cirugía o radioterapia y cuyo objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión. Se observó que la supervivencia libre de progresión se prolongó de 5.8 a 10.8 meses ($p < 0.0001$) con el tratamiento experimental (se permitió el uso de sorafenib en el grupo placebo después de la progresión), que fue menos útil en carcinomas foliculares y poco diferenciados. La supervivencia global no cambió y la tasa de control de la enfermedad fue del 54% en el grupo de sorafenib y del 34% en el grupo placebo. La toxicidad fue similar a la conocida y se concluyó que sorafenib es una nueva opción de tratamiento para el carcinoma bien diferenciado refractario a yodo radiactivo⁹³.

Rehabilitación

La complicación más grave después de una tiroidectomía total es el hipoparatiroidismo permanente, que se define como aquel que persiste más de seis meses y ocurre entre un 2-11% (en la experiencia de los autores ocurrió en el 6.4%). En ausencia de tejido paratiroidal viable, la hipocalcemia y la hiperfosfatemia se hacen evidentes en las primeras 72 h. El reemplazo se iniciará lo antes posible cuando el calcio descienda a menos de 7.5 mg/dl y las cifras de fósforo asciendan a más de 5 mg/dl. De forma alternativa se puede dar tratamiento profiláctico con el objeto de facilitar el egreso temprano, pero este se suspenderá en cuanto se tengan niveles normales de hormona paratiroida (PTH). La hipocalcemia sintomática debe tratarse con la administración intravenosa lenta de gluconato de calcio (a menudo se requieren 2 o 3 g)⁹⁴.

La disfonía por parálisis cordal suele responder bien con rehabilitación foniática; sin embargo, la medialización de la cuerda puede ser de utilidad en los pacientes que no mejoran o persisten con aspiración meses después.

Seguimiento

También será guiado por el grupo de riesgo. En los pacientes de bajo riesgo no están indicados los rastreos, tomografías o determinaciones de tiroglobulina y anticuerpos, pero sí el US de cuello periódico para evaluar el lóbulo remanente y detectar eventuales metástasis ganglionares. Los pacientes con riesgo intermedio y alto por lo general se tratan con cirugía más

ablación y, una vez obtenido un rastreo diagnóstico negativo, se indica un rastreo confirmatorio al año. Despues se descontinúan los rastreos. Sin embargo, el rastreo solo detectará el 80% de las eventuales metástasis, ya que las restantes no captan el radiofármaco; por ello, la tiroglobulina y los anticuerpos anti-tiroglobulina son importantes en el seguimiento de pacientes con ausencia total de tejido tiroideo. La determinación de tiroglobulina es más sensible cuando hay aumento de TSH después de suspender la supresión para el rastreo, o 48 h después de la segunda dosis de rhTSH. Sin embargo, la estimulación de TSH para medir la tiroglobulina no es necesaria en pacientes con buen pronóstico o bajo riesgo si los anticuerpos y el US de cuello son negativos, y si se utilizan técnicas muy sensibles para la titulación de tiroglobulina⁹⁵. El nivel de corte para la tiroglobulina que sugiere enfermedad residual o recaída varía según el método usado por el laboratorio, pero oscila entre 2 y 4 μ g/l cuando hay estimulación de la TSH y es menor de 0.15 μ g/l cuando la determinación se hace durante el tratamiento con levotiroxina y se usa un método de titulación muy sensible⁹⁶ (los autores usan un nivel de corte de 0.2 μ g/l).

Los resultados pueden ser confusos, debido a la presencia de anticuerpos antitiroglobulina en el 8-22% de los pacientes, que pueden interferir en la titulación de tiroglobulinas produciendo falsos negativos. Aun así, los anticuerpos antitiroglobulina son muy importantes en el seguimiento. Se ha observado que en pacientes con buen pronóstico su presencia un año después de la ablación se correlaciona con persistencia y recaída, mientras que en todos los grupos de riesgo una disminución menor del 50% o la persistencia e incluso el incremento 6-12 meses después del tratamiento se correlacionan con persistencia o recaída⁹⁷, por lo que la disminución paulatina de los anticuerpos indica control de la enfermedad.

La PET/TC es muy sensible para detectar tejido tiroideo sin necesidad de suspender la supresión y también permite identificar lesiones metastásicas en el 75-80% de los pacientes cuando la tiroglobulina está elevada con un rastreo negativo⁹⁸. Podría ser de gran utilidad si detectara enfermedad localizada en el cuello susceptible de tratamiento quirúrgico; sin embargo, aún se requiere más información para definir su papel.

Bibliografía

1. [Internet] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
2. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. *Thyroid*. 2013;23(7):885-91.
3. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Sem Surg Oncol*. 1999;16:16-8.

4. Leeman-Neill RJ, Brenner AV, Little MP, et al. RET/PTC and PAX8/PPAR γ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer*. 2013;119(10):1792-9.
5. Romeo C, Ciampi R, Faviana P, et al. BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(2):511-20.
6. Knauf JA, Ma X, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res*. 2005;65(10):4238-45.
7. Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1341-9.
8. Ho al, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368 (7):623-32.
9. Lacroix L, Soria JC, Bidart JM, Schlumberger M. Oncogènes et tumeurs de la thyroïde. *Bull Cancer*. 2005;92(1):37-43.
10. Romitti M, Ceolin L, Siqueira DR, Ferreira CV, Wajner SM, Maia AL. Signaling pathways in follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Int J Oncol*. 2013;42(1):19-2.
11. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):1052-9.
12. Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:392-400.
13. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Sem Diagn Pathol*. 1985;2:101-22.
14. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope*. 2008;118(12):2161-5.
15. Song HJ, Xue YL, Qiu ZL, Luo QY. Uncommon metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2012;15(3):233-40.
16. Shattuck T, Westra W, Larderson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *New Eng J Med*. 2005;352:2406-12.
17. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-94.
18. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993;72:3287-95.
19. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69:537-40.
20. Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol*. 1977;7:481-93.
21. Sениnen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol*. 2012;40 Suppl 1:E27-32.
22. Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger. *Thyroid*. 2011;21(9):993-1000.
23. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantage, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:44-9.
24. Jogai S, Al-Jassar A, Temmim L, Dey P, Adesina AO, Amangou HG. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a cytohistologic study with evaluation of discordant cases. *Acta Cytol*. 2005;49(5):483-8.
25. Cañadas-Garre M, Becerra-Massare P, López de la Torre-Casares M, et al. Reduction of False-Negative Papillary Thyroid Carcinomas by the Routine Analysis of BRAF1799A Mutation on Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens: A Prospective Study of 814 Thyroid FNAB Patients. *Ann Surg*. 2012;255(5):986-92.
26. Cibas E, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
27. Richmond BK, O'Brien BA, Mangano W, Thompson S, Kemper S. The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the surgical treatment of thyroid nodules. *Am Surg*. 2012;78(6):706-10.
28. Adamczewski Z, Lewi Ski A. Proposed algorithm for management of patients with thyroid nodules/focal lesions, based on ultrasound (US) and fine-needle aspiration biopsy (FNAB); our own experience. *Thyroid Res*. 2013;6(1):6.
29. Li QK, Nugent SL, Straseski J, et al. Thyroglobulin measurements in fine-needle aspiration cytology of lymph nodes for the detection of metastatic papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(8):440-8.
30. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;90:1748-51.
31. Urhan M, Velioglu M, Rosenbaum J, Basu S, Alavi A. Imaging for the diagnosis of thyroid cancer. *Expert Opin Med Diagn*. 2009;3(3):237-49.
32. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-8.
33. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104:947-53.
34. Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Impact of Lymph Node Ratio on Survival in Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1906-11.
35. Grant CS, Hay D. Local recurrence of papillary thyroid carcinoma after unilateral or bilateral thyroidectomy. *Wien Klin Wochenschr*. 1988;100(11):342-6.
36. Fernandez IJ, Piccini O, Sciascia S, et al. Clinical Significance of BRAF Mutation in Thyroid Papillary Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(6):919-25.
37. Oyer SL, Smith VA, Lentsch EJ. Sex is not an independent risk factor for survival in differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2013. [Epub ahead of print]
38. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):1052-9.
39. Kazzaque HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1874-80.
40. Sorrenti S, Trimboli P, Catania A, Ulisse S, De Antoni E, D'Armento M. Comparison of malignancy rate in thyroid nodules with cytology of indeterminate follicular or indeterminate Hürthle cell neoplasm. *Thyroid*. 2009;19(4):355-60.
41. American Joint Committee on Cancer Staging Handbook. 7.^a ed. Nueva York: Springer; 2010. p. 111-22.
42. Shah A, Shah JP, Loreé TR. Low risk differentiated thyroid cancer. The need for selective treatment. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:328-33.
43. Mazzaferrari EL, Jhiaji SL. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97:418-28.
44. Granados-García M, Cortés-Flores AO, del Carmen González-Ramírez I, Cano-Valdez AM, Flores-Hernández L, Aguilar-Ponce JL. Follicular neoplasms of the thyroid: importance of clinical and cytological correlation. *Cir Cir*. 2010;78(6):473-8.
45. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;90:1748-51.
46. Cañadas-Garre M, Becerra-Massare P, López de la Torre-Casares M, et al. Reduction of False-Negative Papillary Thyroid Carcinomas by the Routine Analysis of BRAF1799A Mutation on Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens: A Prospective Study of 814 Thyroid FNAB Patients. *Ann Surg*. 2012;255:986-92.
47. Goh HK, Ng YH, Teo DT. Minimally invasive surgery for head and neck cancer. *Lancet Oncology*. 2010;11:281-6.
48. Timon C, Miller IS. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: indications and technique. *Laryngoscope*. 2006;116:1046-9.
49. Shimizu K. Minimally invasive thyroid surgery. *Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:123-37.
50. Inabnet WB, Jacob BP, Gagner M. Minimally invasive endoscopic thyroidectomy by a cervical approach. *Surg Endosc*. 2003;17:1808-11.
51. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Minuto M, Barelli L. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: five years of experience. *J Am Coll Surg*. 2004;199(2):243-8.
52. Perigli G, Cortesini C, Qirici E, Boni D, Cianchi F. Clinical benefits of minimally invasive techniques in thyroid surgery. *World J Surg*. 2008;32(1):45-50.
53. Kitigawa W, Shimizu K, Akasu H, Tanaka S. Endoscopic neck surgery with lymph node dissection for papillary carcinoma of the thyroid using a totally gasless anterior neck skin lifting method. *J Am Coll Surg*. 2003;196(6):990-4.
54. Chung YS, Choe JH, Kang KH, et al. Endoscopic thyroidectomy for thyroid malignancies: comparison with conventional open thyroidectomy. *World J Surg*. 2007;31(12):2302-6.
55. Sang-Wok K, Jong Ju J, Ji-Sup Y, et al. Robot-assisted endoscopic surgery for thyroid cancer: experience with the first 100 patients. *Surg Endosc*. 2009;23(12):2399-406.
56. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013;100(3):410-8.
57. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M, Odasso C, Robecchi A. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(5):693-8.
58. Son YI, Jeong HS, Baek CH, et al. Extent of Prophylactic Lymph Node Dissection in the Central Neck Area of the Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Comparison of Limited Versus Comprehensive Lymph Node Dissection in a 2-Year Safety Study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):2020-6.

59. Vásquez-Ciraco S, Granados-García M, Luna-Ortiz K, et al. Assessment of morbidity of central neck compartment dissection in papillary thyroid cancer. *Cir Gen.* 2011;33:111-11.
60. Raffaeili M, De Crea C, Sessa L, et al. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2012;152(6):957-64.
61. Yu WB, Tao SY, Zhang NS. Is level V dissection necessary for low-risk patients with papillary thyroid cancer metastasis in lateral neck levels II, III, and IV. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(9):4619-22.
62. Beasley NJP, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman J. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:825-8.
63. Lee SK, Choi JH, Lim HI, et al. Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: Comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(9):974-9.
64. Honings J, Stephen AE, Marres HA, Gaisser HA. The Management of Thyroid Carcinoma Invading the Larynx or Trachea. *Laryngoscope.* 2010;120:682-9.
65. McCaffrey TV, Bergstrahl E, Hay I. Locally invasive papillary thyroid cancer. *Head Neck.* 1994;16:165-72.
66. McCaffrey JC. Aerodigestive Tract Invasion by Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: Diagnosis, Management, Prognosis, and Biology. *Laryngoscope.* 2006;116(1):1-11.
67. Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion. *Am J Surg.* 2000;179:86-91.
68. Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotraeal invasion by well differentiated papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:484-90.
69. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea. *Hum Pathol.* 1993;24:866-70.
70. Kim KH, Sung MW, Chang KH, Kang BS. Therapeutic dilemmas in the management of thyroid cancer with laryngotraeal involvement. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:763-7.
71. Gaisser HA, Honings J, Grillo HC, et al. Segmental laryngotraeal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1952-9.
72. Cody HS, Shah JP. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. 22 year's experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am J Surg.* 1981;142:480-3.
73. McCaffrey TV, Bergstrahl E, Hay I. Locally invasive papillary thyroid cancer: 1940-1990. *Head Neck.* 1994;16(2):165-72.
74. Musholt TJ, Musholt PB, Behrent M, Raab R, Scheumann GFW, Klepau J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery.* 1999;126:1078-88.
75. Yang CC, Lee CH, Wang LS, Huang BS, Hsu WH, Huang MH. Resectional treatment for Thyroid cancer with tracheal invasion. *Arch Surg.* 2000;135:704-7.
76. Grillo HC, Suen HC, Mathisen DJ, Wain JC. Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thoracic Surg.* 1999;54:3-10.
77. Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):1006-12.
78. Mazzaferry EL, Massoli N. Management of papillary and follicular (differentiated) Thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer.* 2002;9(4):227-47.
79. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AD, Mc Nenem RM, Reed NS. Self-Stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic 131I and 123 I. *Eur J Nucl Med.* 2002;29:783-8.
80. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663-73.
81. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674-85.
82. Robbins RJ, Tuttle M, Sharaf RN, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal is comparable for detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;186(2):619-25.
83. Robbins RJ, Tuttle M, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2001;11:865-9.
84. Robbins RJ, Tuttle M, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2001;11:865-9.
85. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(1):49-64.
86. Nicolaides PN, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancer. *Int J Clin Pract.* 2005;59:1459-63.
87. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(2):173-9.
88. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid.* 2012;22(10):1007-15.
89. Tsang RW, Bríerley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Godsporadowicks MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1998;82:375-88.
90. Zettling G, Fueger BJ, Passler C, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol.* 2002;56(3):377-82.
91. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Sutentinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:623-32.
92. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4714-9.
93. Brose MS. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase II DECISION trial. Presented at the 2013 ASCO annual meeting.
94. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev.* 1994;15(4):500-15.
95. Giovannella L, Ceriani L, Ghelfo A, et al. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(5):648-52.
96. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1703-9.
97. Tsuchimura Y, Miyauchi A, Ito Y, et al. Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J.* 2013;60(7):871-6.
98. Weber T, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Henne-Bruns D, Reske SN, Luster M. Impact of FDG-PET computed tomography for surgery of recurrent or persistent differentiated thyroid carcinoma. *Horm Metab Res.* 2012;44(12):904-8.