

CÁNCER DE TIROIDES: UN ABORDAJE MULTIMODAL

María Angélica Rojas Bejarano¹, Ana Alonso Torres¹,
Luisa Fernanda Cano Zamora¹, Antonio Serrano
Palacio², Guicenia Salazar Andia²

¹ Servicio de Radiodiagnóstico ² Servicio de Medicina
Nuclear

Hospital Universitario Rey Juan Carlos
Móstoles, Madrid

1. Objetivo docente

- Repasar los diferentes tipos histológicos de cáncer de tiroides, su historia natural y particularidades.
- Conocer las diferentes pruebas de imagen en radiología y medicina nuclear y sus aplicaciones para el diagnóstico, estadiaje, tratamiento y seguimiento del paciente con cáncer de tiroides.
- Enfatizar en la importancia de la revisión integral de todas las pruebas de imagen, para una valoración dirigida del paciente.

2. Revisión del tema

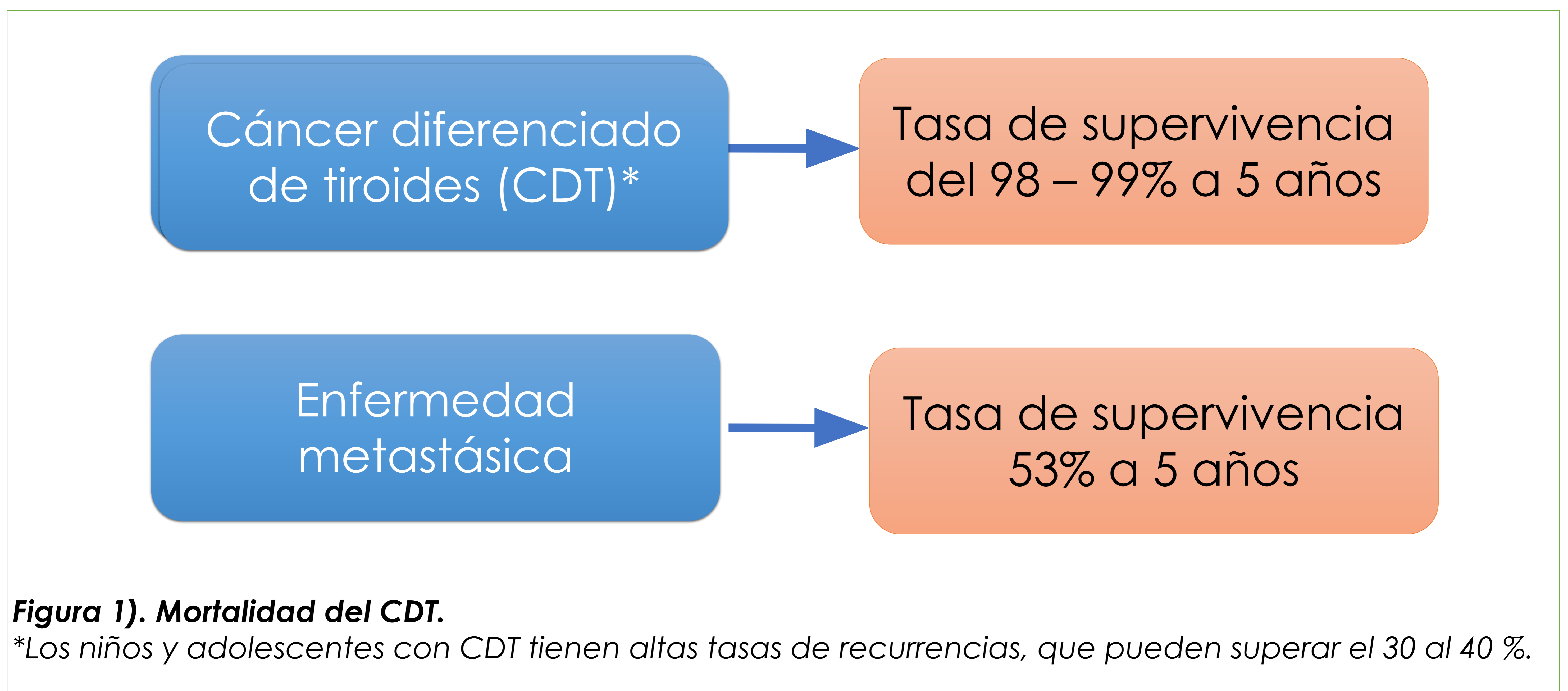
El cáncer de tiroides sigue siendo la neoplasia maligna endocrina más frecuente, afectando con mayor frecuencia a mujeres en edad media.

La incidencia del cáncer se ha incrementado potencialmente debido a las diferentes imágenes diagnósticas que disponemos a día de hoy, sin embargo se ha observado una discreta reducción de los casos de cáncer, debido a los protocolos actuales para la vigilancia de los nódulos tiroideos reduciendo así el sobrediagnóstico del cáncer.



Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

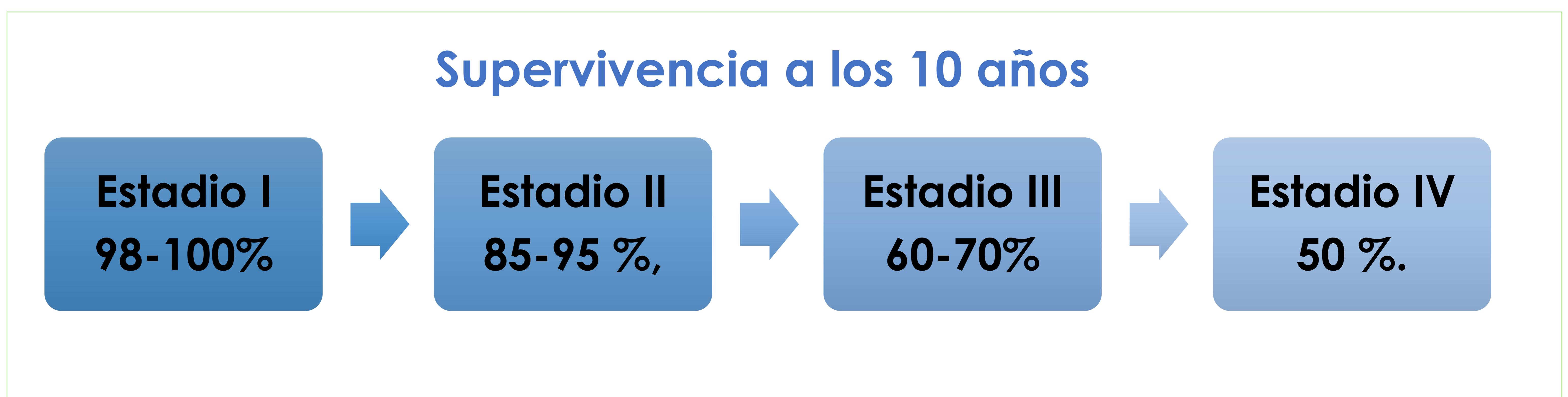
- El CDT representa el 90% de la patología tumoral tiroidea, donde se incluye el carcinoma papilar y folicular; que en comparación con los demás subtipos, tiene un pronóstico muy bueno; sin embargo, la tasa de supervivencia disminuye cuando hay enfermedad metastásica (**Figura 1**).



- Es esencial clasificar y estratificar adecuadamente a los pacientes con diagnóstico de cáncer tiroideo, para determinar la periodicidad y las técnicas de imagen para el seguimiento.

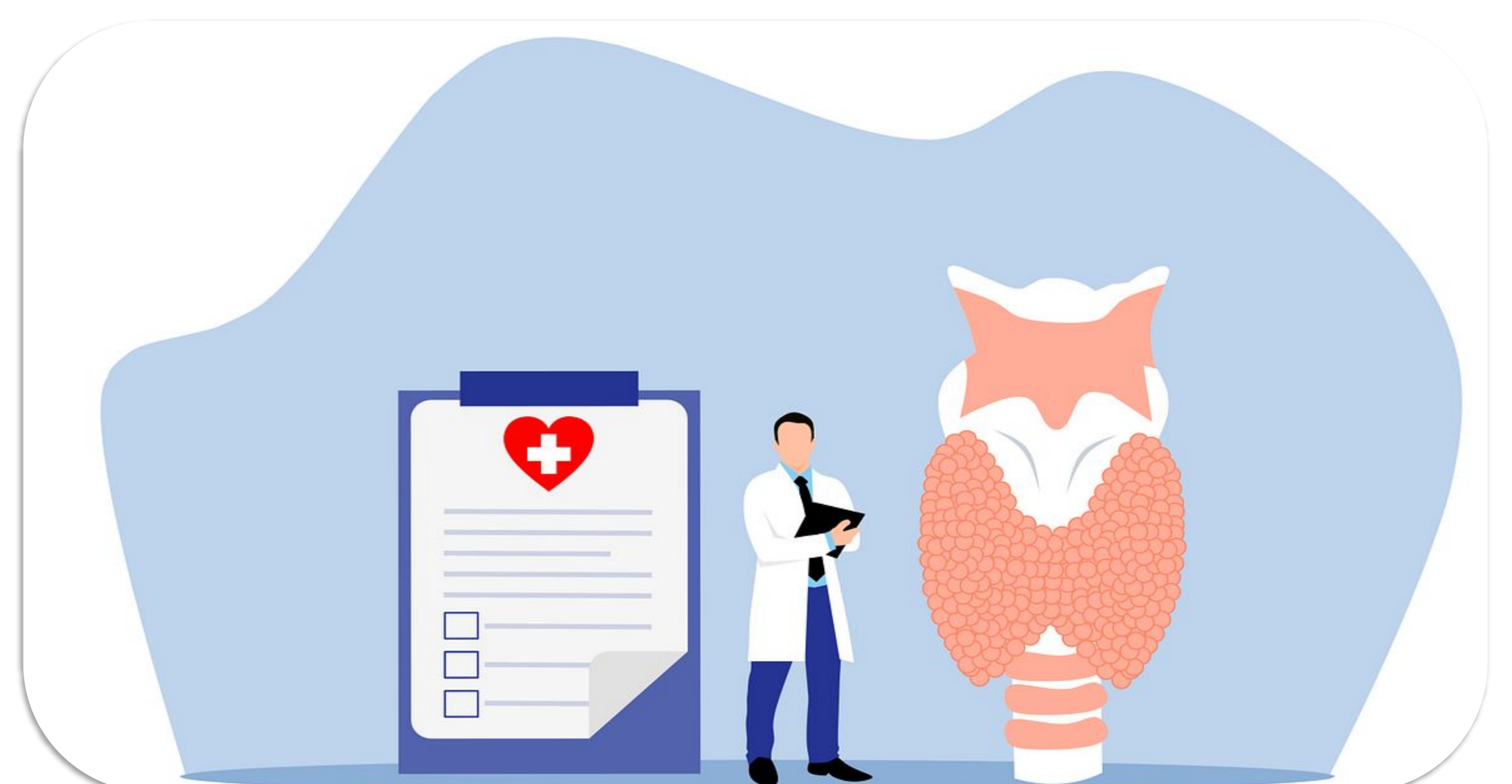
Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

- Inicialmente, se determina el riesgo de mortalidad según la 8ª edición del TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC); que permite conocer la supervivencia a los 10 años dependiendo del estadio (**Figura 2**).



(Figura 2). Mortalidad del CDT, según su estadio.

- Sin embargo, uno de los inconvenientes del TNM, es que no valora el riesgo de recidiva o persistencia del CDT.
- Actualmente, existe la clasificación o estratificación del riesgo de recidiva/recurrencia de la American Thyroid Association (ATA), basandose en diferentes criterios y variables (**tabla 1**).



<p>Riesgo Bajo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer papilar con todas estas condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Resección tumoral completa • Ausencia de metástasis locales o a distancia, invasión loco-regional, histología agresiva o invasión vascular. • Si recibe I-131, ausencia de captación fuera del lecho tiroides en la exploración sistémica. • Compromiso ganglionar ausente o hasta 5 ganglios con micrometástasis. • CPT variante folicular encapsulado intratiroideo: <ul style="list-style-type: none"> • CFT bien diferenciado intratiroideo o con invasión capsular, con hasta 4 focos de invasión vascular. • Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni multifocal, incluyendo a los BRAFV600E mutados (si se conoce)
<p>Riesgo intermedio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Extensión extratiroidea microscópica a tejidos peritiroideos. • Metástasis ganglionares cervicales en el primer rastreo post-tratamiento con I-131. • Histología agresiva • CPT con invasión vascular. • Compromiso ganglionar palpable o > 5 ganglios metastásicos de hasta 3 cm. • Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAFV600E mutado (si se conoce)
<p>Riesgo Alto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión extratiroidea macroscópica. • Resección tumoral incompleta (R1). • Metástasis a distancia. • Tiroglobulina postquirúrgica sugerente de metástasis. • Compromiso ganglionar de ≥ 3 cm en su dimensión mayor • CFT con más de 4 focos de invasión vascular.

Tabla 1. Estratificación de riesgo de recurrencia. Adaptado de 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

- Con esta clasificación inicial, se recomienda que tipo de prueba realizar de primera línea (ecografía, TC), así como estudios de segunda línea (RMN, ^{18}F FDG PET-TC) (**Figura 3**).

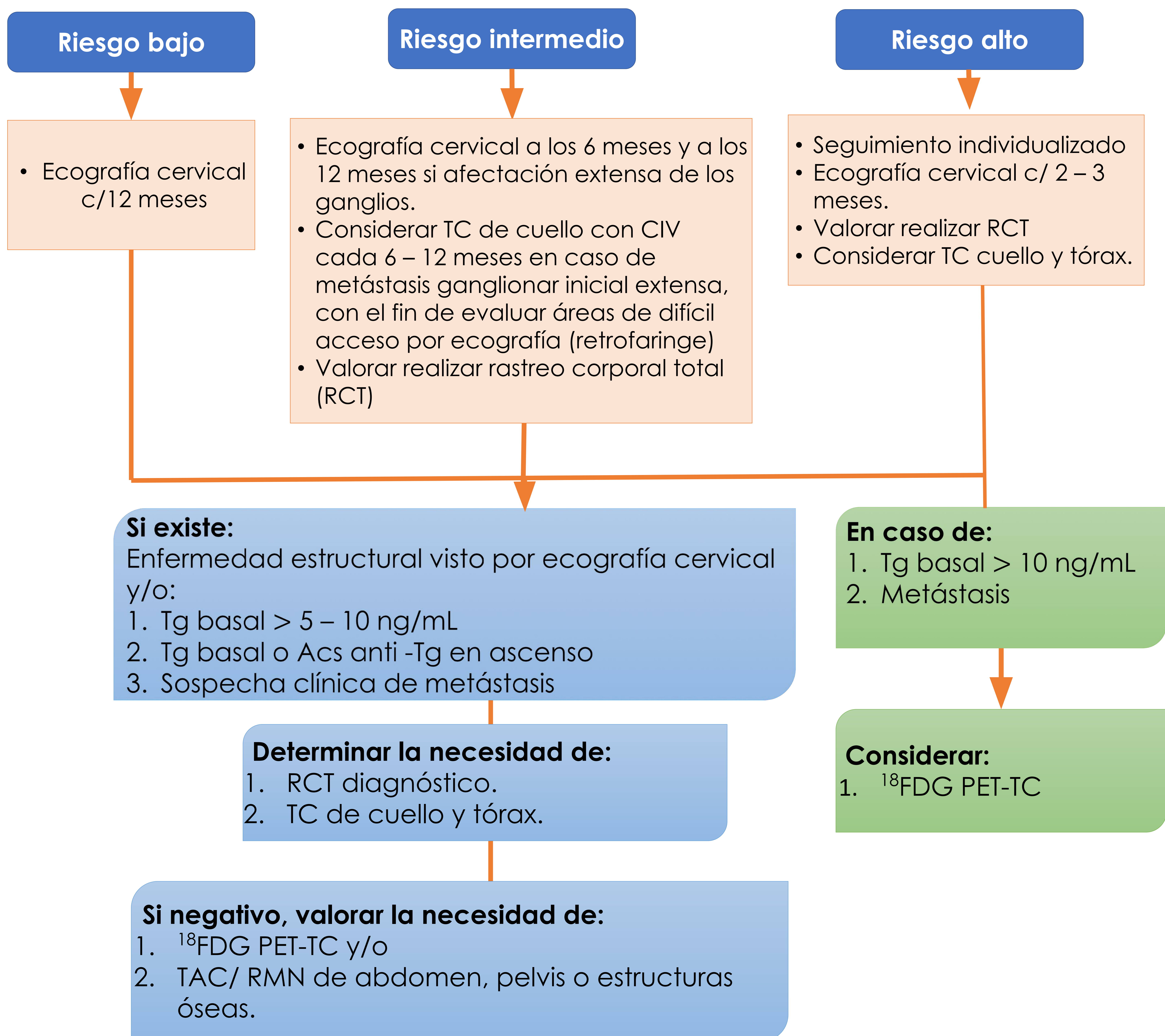
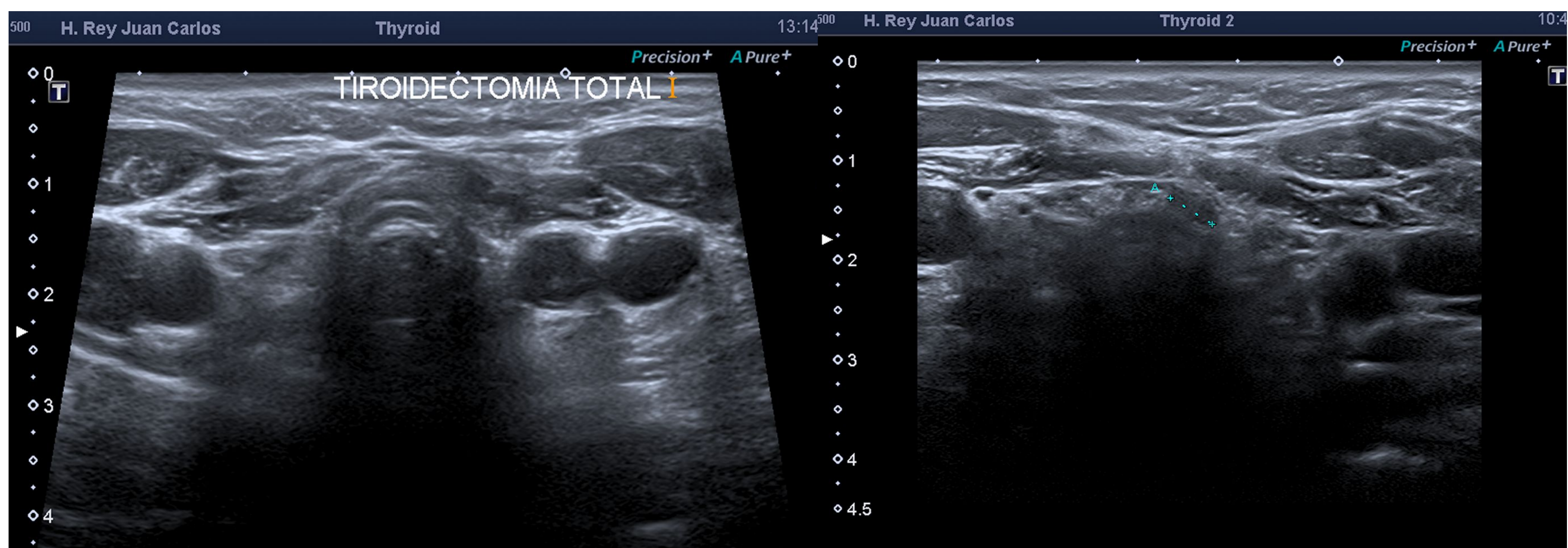
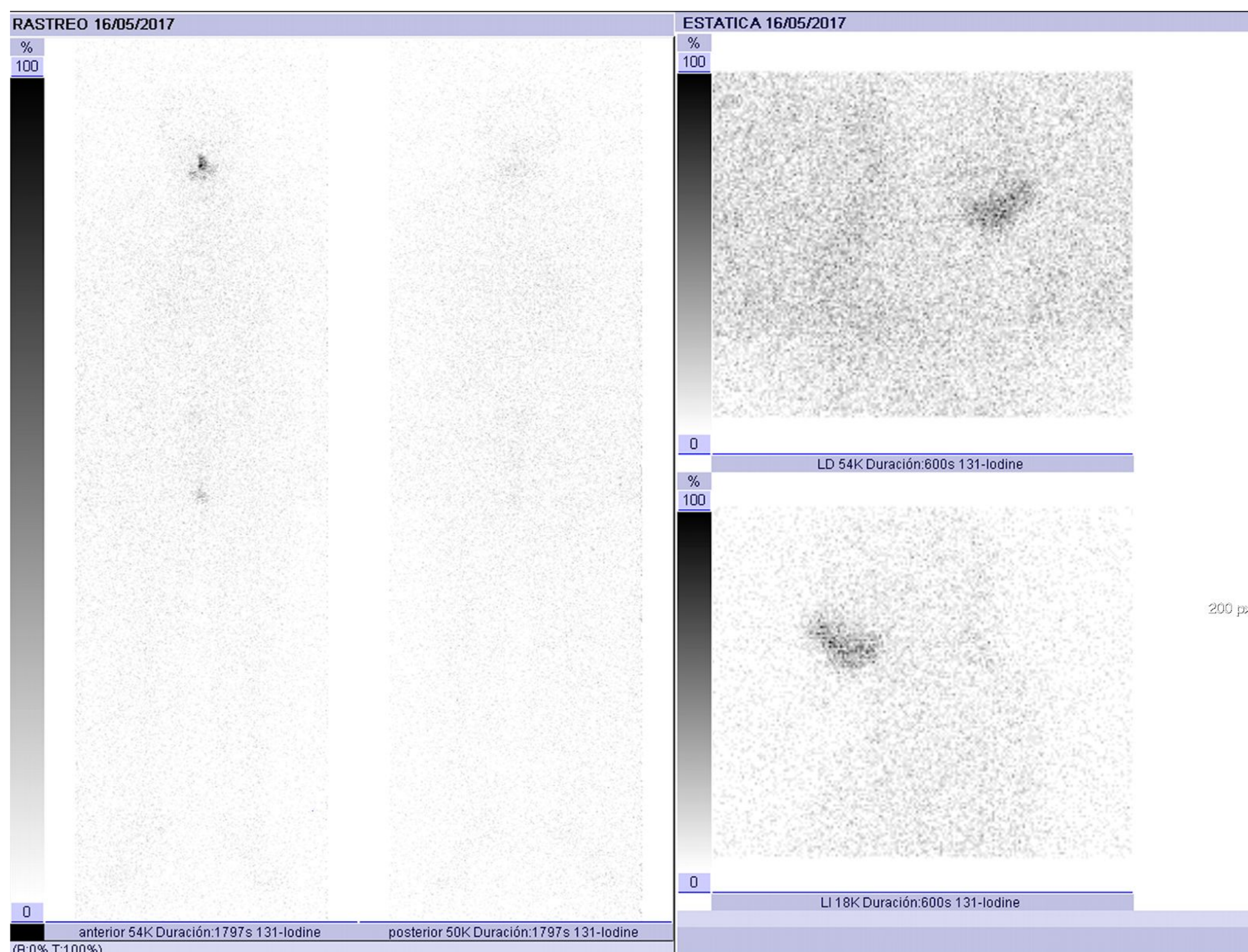


Figura 3. Recomendaciones de seguimiento para el CDT, según la estratificación del riesgo.

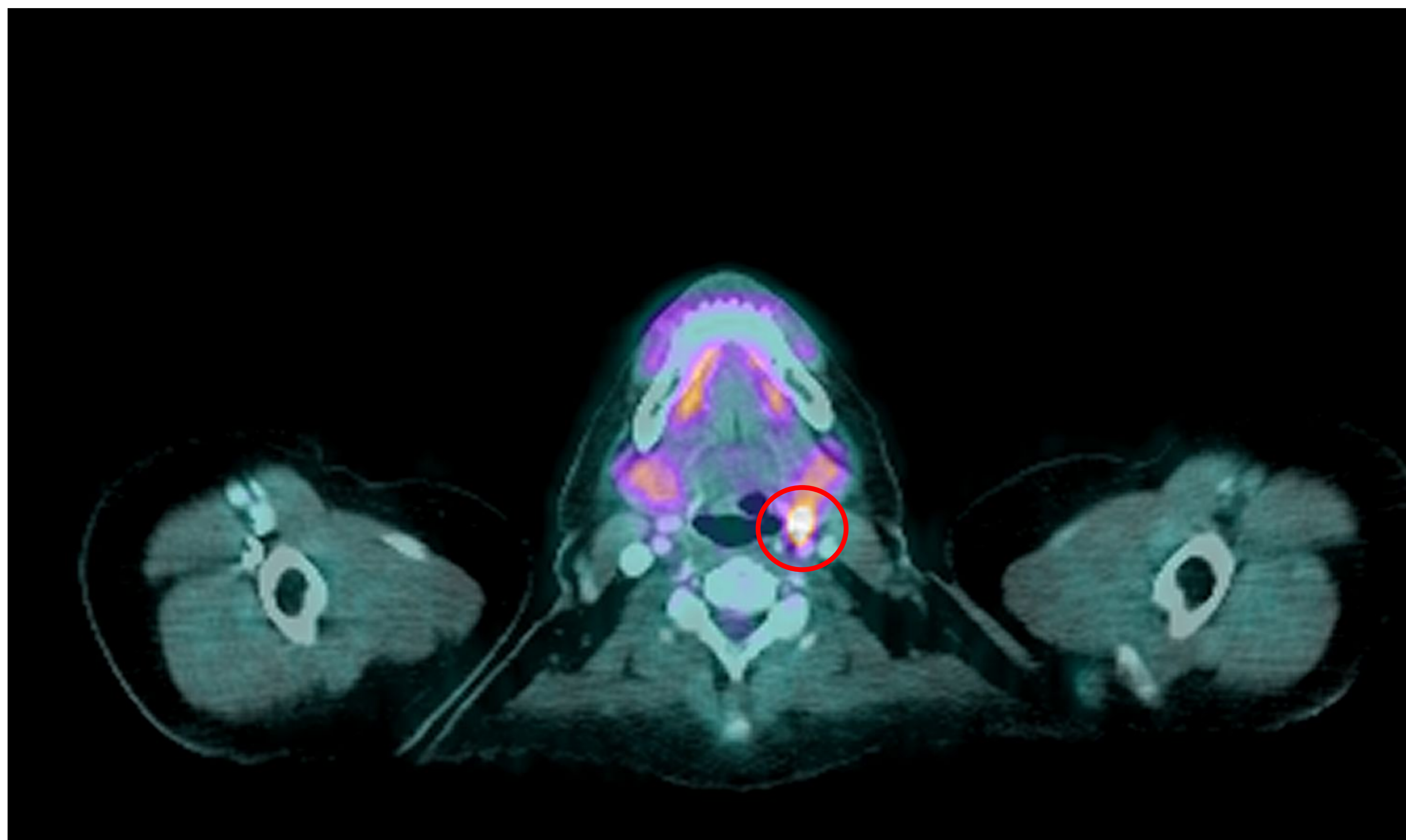
CASO 1 Paciente femenina de 51 años, con diagnóstico de CDT papilar clásico, Clasificación TNM AJCC T3N1aM0, con riesgo intermedio de recidiva. Tratada con tiroidectomía total y terapia ablativo con I-131. Por el riesgo de recidiva, se plantea controles por imagen.



Ecografía tiroidea/lecho de tiroidectomía. Ganglio de 4 mm en cadena laterocervical izquierda nivel III, con un tamaño inferior a significación radiológica, pero con características ecográficas sospechosas.



Rastreo corporal total. Negativo



PET-TC corporal con ^{18}F FDG. Adenopatías laterocervical izquierda en el nivel II y III (pretraqueal) de 4 y 5 mm (**circulo rojo**), corresponde a los hallazgos vistos en ecografía.

CASO1

Se completó estudio con TC de cuello con CIV (no se adjuntan imágenes) donde se confirma dos adenopatías laterocervicales izquierdas hipercaptantes de aproximadamente 5 mm cada una.

Se decide con los hallazgos de imagen, realizar PAAF con resultado histológico de invasión ganglionar por carcinoma papilar de tiroides. La paciente es llevada a un vaciamiento radical modificado tipo III.

La paciente continua controles con ecografía tiroidea + TC de cuello y tórax con CIV + PET/TC con ^{18}F FDG, sin evidencia de recurrencia o metástasis regional o a distancia.

Evaluación dinámica del riesgo de recurrencia en el (CDT)

Las diferentes clasificaciones que existen (Figura 2 y 3) son una base inicial para el seguimiento del paciente; sin embargo, son estáticas en el tiempo; precisando una reclasificación, basado en la respuesta al tratamiento médico y quirúrgico a largo plazo.

Surge de esta situación, la estratificación dinámica del riesgo (EDR), que integra datos analíticos, clínicos y radiológicos; teniendo como variable el tipo de cirugía o tratamiento realizado inicialmente (tiroidectomía total con o sin I-131 o lobectomía), esto con el fin de individualizar y tener un mejor enfoque de cada caso.

1. **Respuesta excelente:** ausencia de datos clínicos, analíticos o de enfermedad estructural.
2. **Respuesta bioquímica incompleta:** niveles anormales de Tg o de acs. anti-Tg, en ausencia de enfermedad localizada.
3. **Respuesta indeterminada:** hallazgos estructurales o analíticos no concluyentes, que no se pueden clasificar con certeza como benignos o malignos. Incluye aquellos pacientes con acs. anti-Tg estables o en descenso, sin enfermedad estructural localizada.
4. **Respuesta estructural incompleta:** metástasis persistentes o de nueva aparición (locales o a distancia)

Seguimiento según la EDR

1. Respuesta excelente:

- Revisión cada 12 meses.
- No es necesario la ecografía de cuello (considerar en algunos casos cada 3 – 5 años).

Si bien el riesgo de recurrencia en estos pacientes es mínimo, se debe ser cauto en aquellos casos con un riesgo alto de recidiva según la estimación inicial de la ATA, siendo necesario continuar con controles de imagen como el TC de cuello con contraste, al menos durante 3 a 5 años.

En algunos casos, estos pacientes de alto riesgo pueden ser clasificados erróneamente en esta categoría, ya sea porque producen bajas cantidades de Tg (tumores pobremente diferenciados) o porque tienen afectación metastásica, que no es evidente en imagen.

2. Respuesta bioquímica incompleta:

- Revisión cada 6-12 meses.
- Ecografía de cuello anual durante varios años

Si la Tg esta en ascenso:

- Individualizar cada caso
- Realizar estudios (^{18}F FDG PET-TC) o tratamientos adicionales.

Seguimiento según la EDR

3. Respuesta indeterminada:

- Revisión cada 6 – 12 meses con Tg y acs anti-Tg.
- Las pruebas de imagen se realizarán con una frecuencia de 1 – 2 años, teniendo en cuenta los hallazgos y la probabilidad de que exista enfermedad persistente.

4. Respuesta estructural incompleta.

- Cada caso debe individualizarse, siendo necesario un control estricto y valorar la necesidad de terapias adicionales (cirugía, radioterapia, tratamiento sistémico)

No debemos olvidar aquellos casos que tras terapia ablativo con yodo radioactivo ^{131}I , pueden permanecer niveles elevados de Tg sin evidencia de enfermedad estructural recurrente, con un RCT negativo.

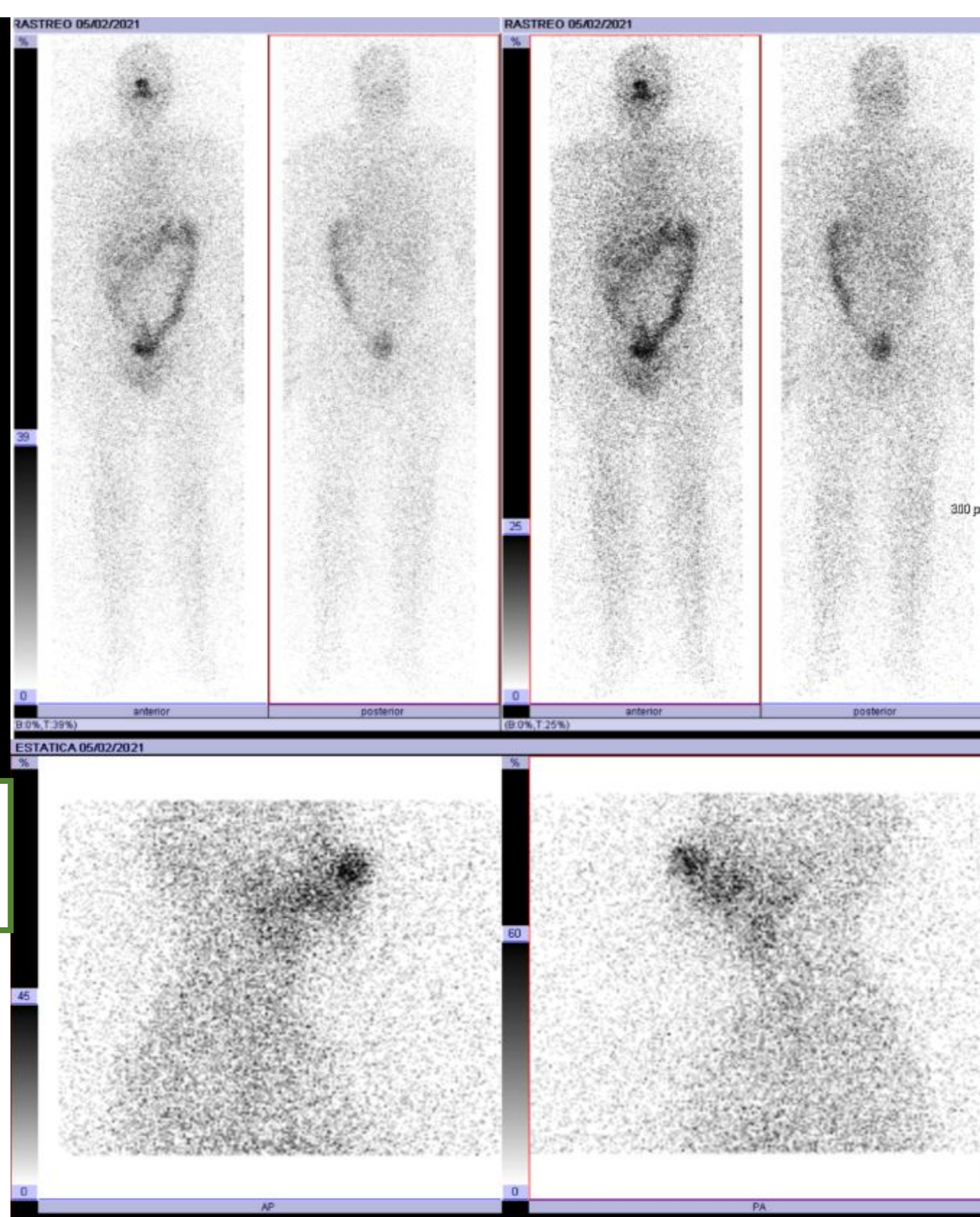
Sin embargo, el RCT puede ser negativo debido a una desdiferenciación del tumor y una regulación negativa del simportador sodio – yodo (NIS), siendo “resistente al yodo”. En estos casos, las guías recomiendan realizar PET-TC con ^{18}F FDG, que se explica por el fenómeno “flip-flop” al existir una regulación positiva de los canales de glucosa GLUT-1.

CASO 2 Paciente varón de 53 años, con diagnóstico de CDT tipo papilar variante clásica, BRAF mutado. T3bN1M0 en estadio I. Riesgo intermedio
Manejo inicial con tiroidectomía total + vaciamiento central y radical modificado tipo III derecho + terapia ablativa con I-131.

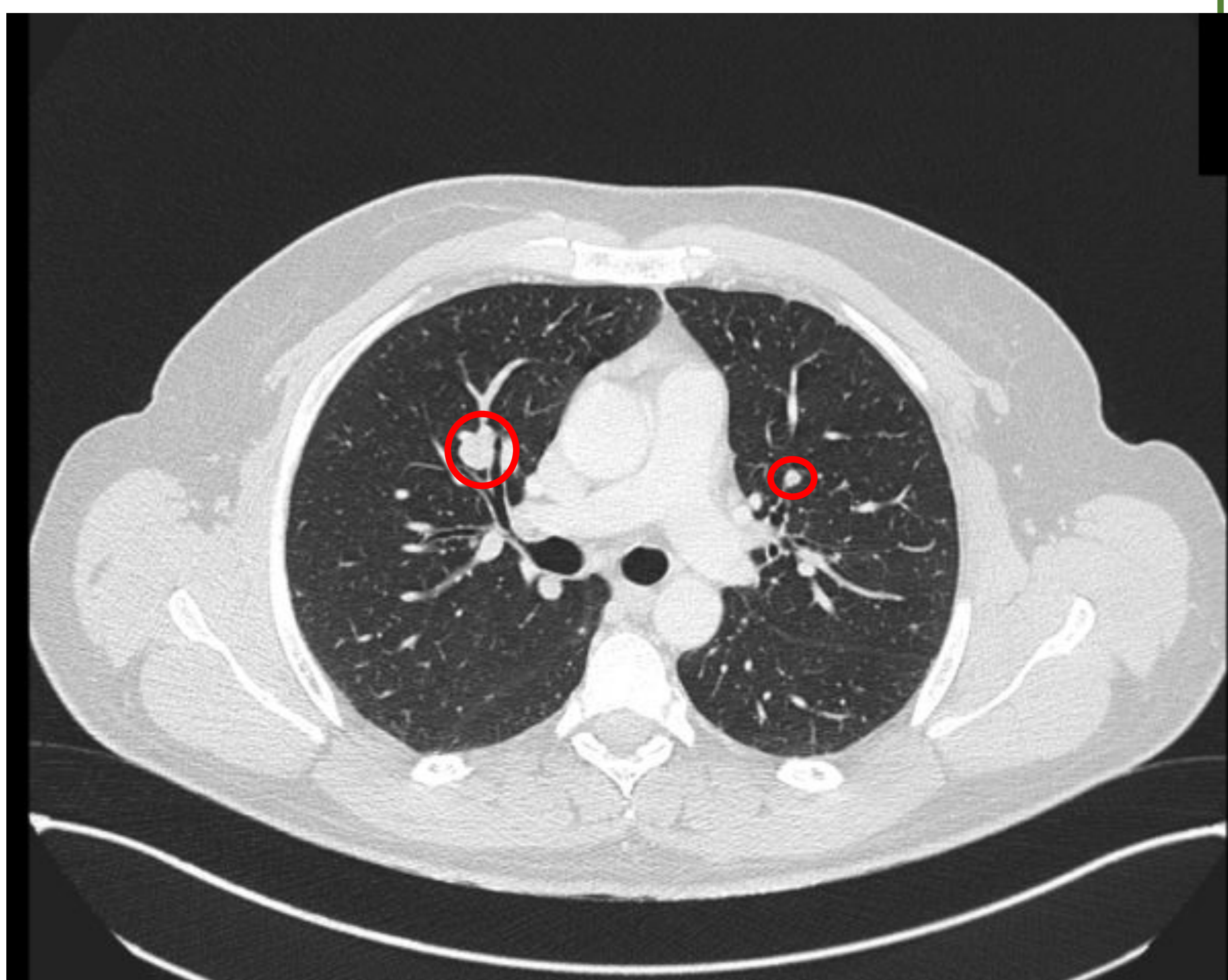
Resultados de laboratorio: Tg y acs. Anti tirogloblina estables



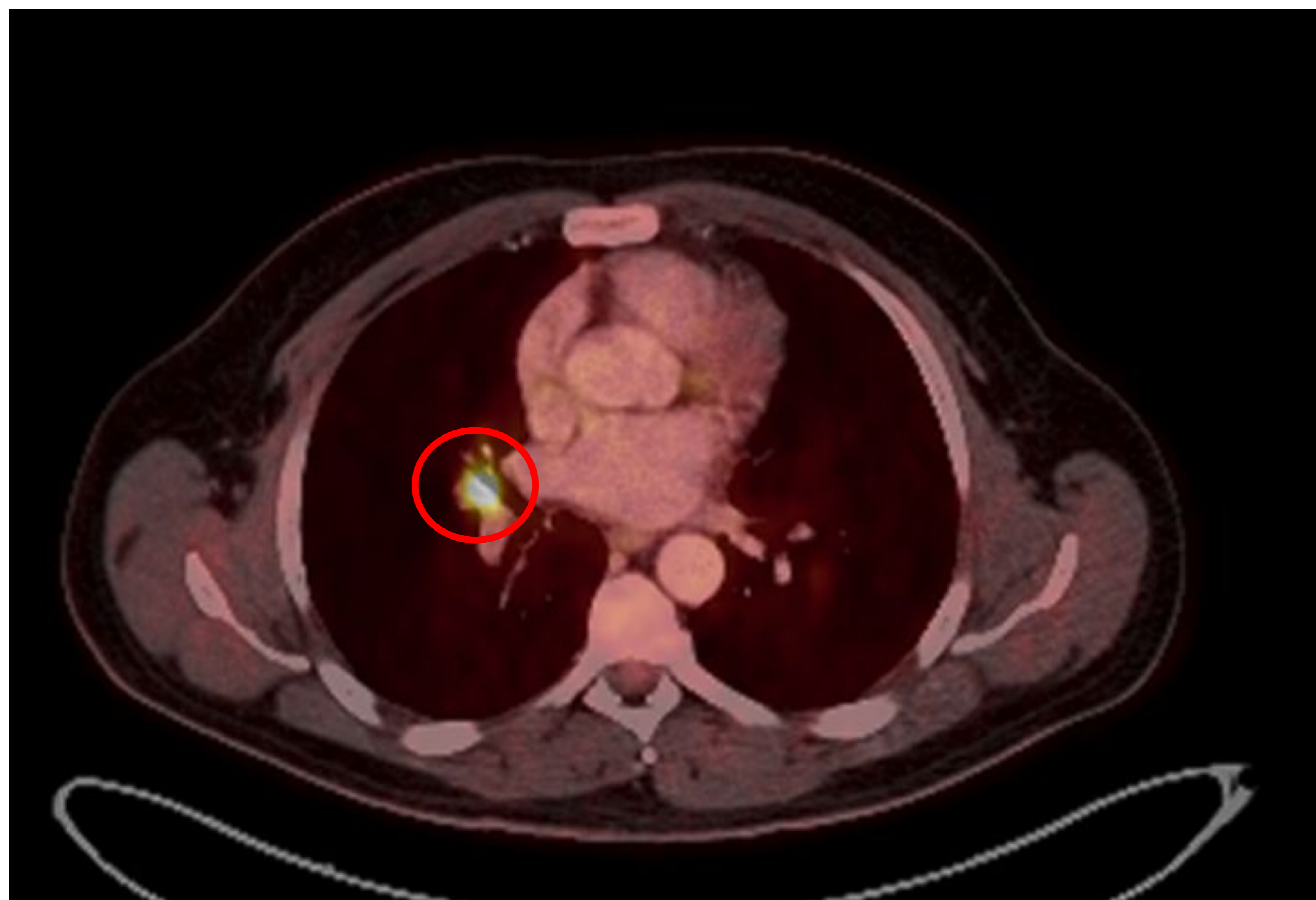
Ecografía tiroidea. Sin hallazgos sospechosos de malignidad.



RCT. Negativo



TC de tórax con CIV. Múltiples nódulos pulmonares bilaterales sospechosos de metástasis (circulo rojo)



PET-TC corporal con 18FDG Múltiples nódulos pulmonares bilaterales con depósito patológico de FDG, compatibles con metástasis. (circulo rojo)

CASO 2

Se determina por parte de endocrinología paciente yodorefractario (**ausencia de captación en el RCT**), posible desdiferenciación del tumor.

El paciente continua terapia dirigida con medicamento para el cáncer de tiroides (ITK) con lenvatinib.

Continua con controles con ecografía tiroidea , TC cuello/tórax con CIV y PET/TC con ^{18}F FDG.

Carcinoma anaplásico y cáncer pobremente diferenciado.

El **carcinoma anaplásico** presenta una incidencia por debajo del 5% de los cánceres de tiroides, con un peor pronóstico y una edad de presentación alrededor de los 60 – 65 años. Puede desarrollarse en el contexto de un CDT desdiferenciado, o como un tumor de nueva aparición.

El **RCT** así como la **terapia con ^{131}I** , no tiene validez en este subtipo, al carecer, en la mayoría de los casos expresión del NIS.

Las actuales recomendaciones según la **ATA**, establece una serie de estudios pre- quirúrgicos, para la evaluación inicial de los pacientes **(figura 4)**.

Ecografía cervical

- Permite una evaluación inicial del tumor y valorar afectación capsular y peritiroidea.

TC de cuello con contraste IV

- Se debe realizar para determinar la extensión del tumor y planificación quirúrgica o de la radioterapia.

TC de tórax y abdomen (como alternativa podría realizarse RM)

PET-TC con ^{18}F FDG

- Estudio altamente sensible para la detección de enfermedad metastásica, que en ocasiones no es visible en las pruebas convencionales. Preferible que sea del cuerpo entero.

TC de cráneo o RM cerebral

- Solo cuando exista clínica neurológica, y se sospeche afectación secundaria.

Figura 4. Recomendaciones para la evaluación inicial pre – tratamiento del carcinoma anaplásico.

Seguimiento del carcinoma anaplásico.

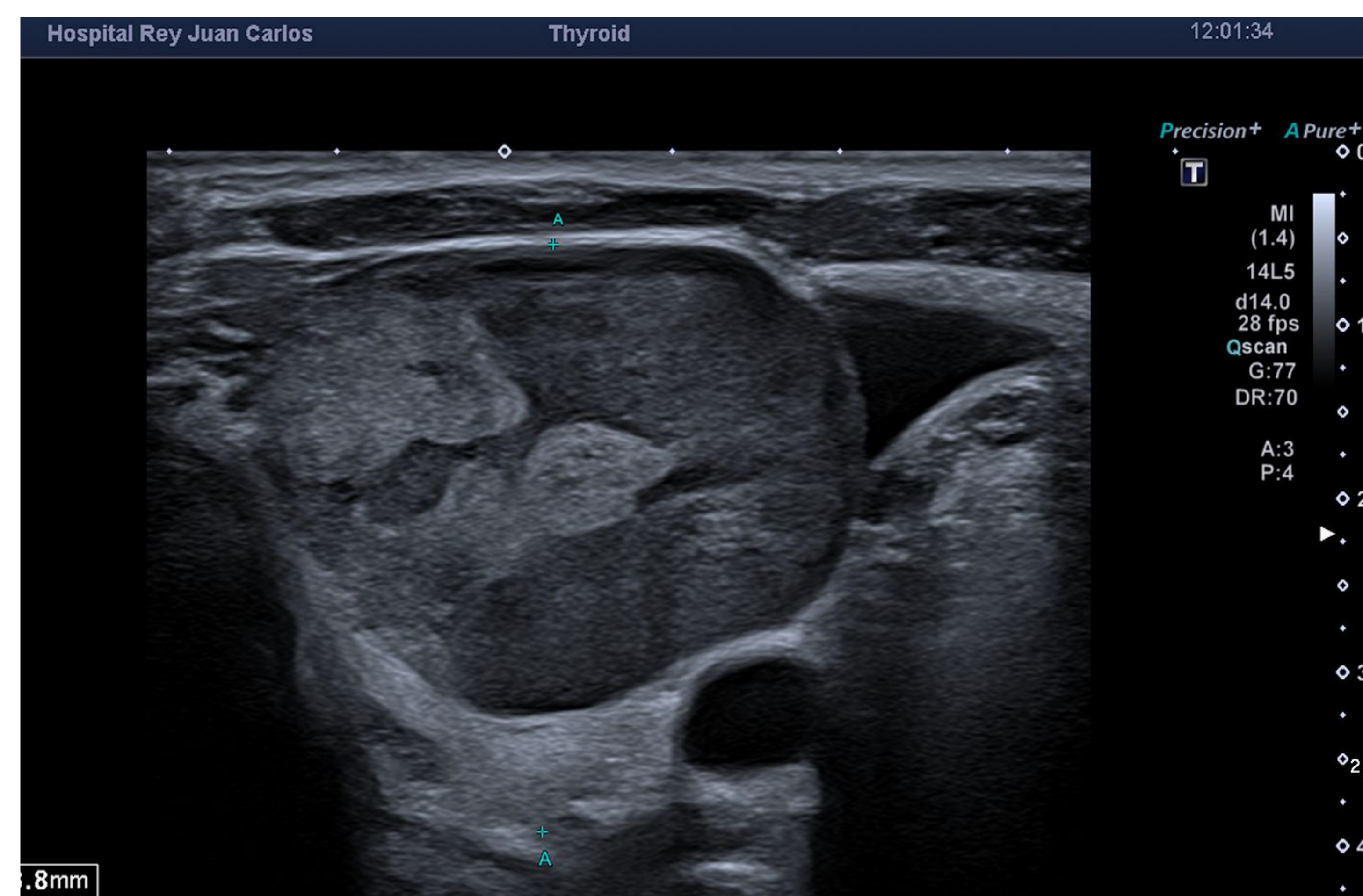
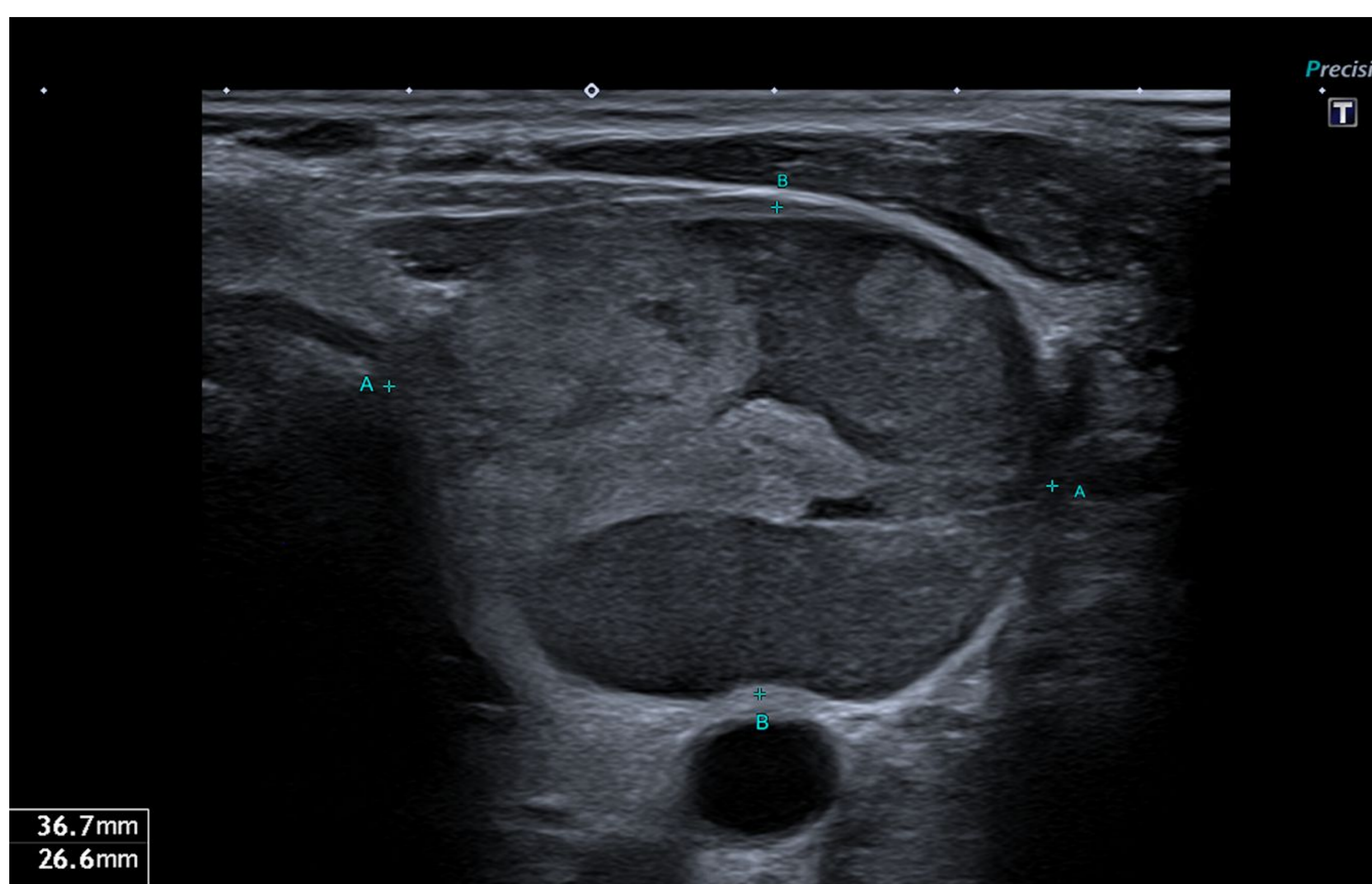
- No existe un consenso uniforme sobre el seguimiento de los pacientes con cáncer anaplásico de tiroides. Generalmente, se puede realizar un seguimiento cada 4 meses los primeros dos años, seguido de dos veces al año durante dos años y luego anualmente, si no hay evidencia de enfermedad.
 - **Ecografía cervical** cada 3-4 meses
 - En caso de sospecha o si existe alto riesgo de recurrencia, se recomienda un **TC de cuello y tórax con contraste IV**, cada 6 – 12 meses.
 - **PET-TC con ¹⁸FDG**, está indicado para valorar la respuesta al tratamiento, al igual que en el seguimiento a largo plazo.

Cáncer pobremente diferenciado.

Es un subtipo histológico intermedio entre el CDT y el carcinoma anaplásico, con pobre pronóstico.

Recordemos que tras la desdiferenciación del tumor, hay una regulación positiva de los canales GLUT-1, siendo necesario utilizar métodos de imagen como el **PET-TC ¹⁸FDG**, tanto en la fase inicial de estadificación como en el seguimiento.

CASO 3 Paciente femenina de 73 años. Antecedente de bocio multinodular en seguimiento ecográfico.

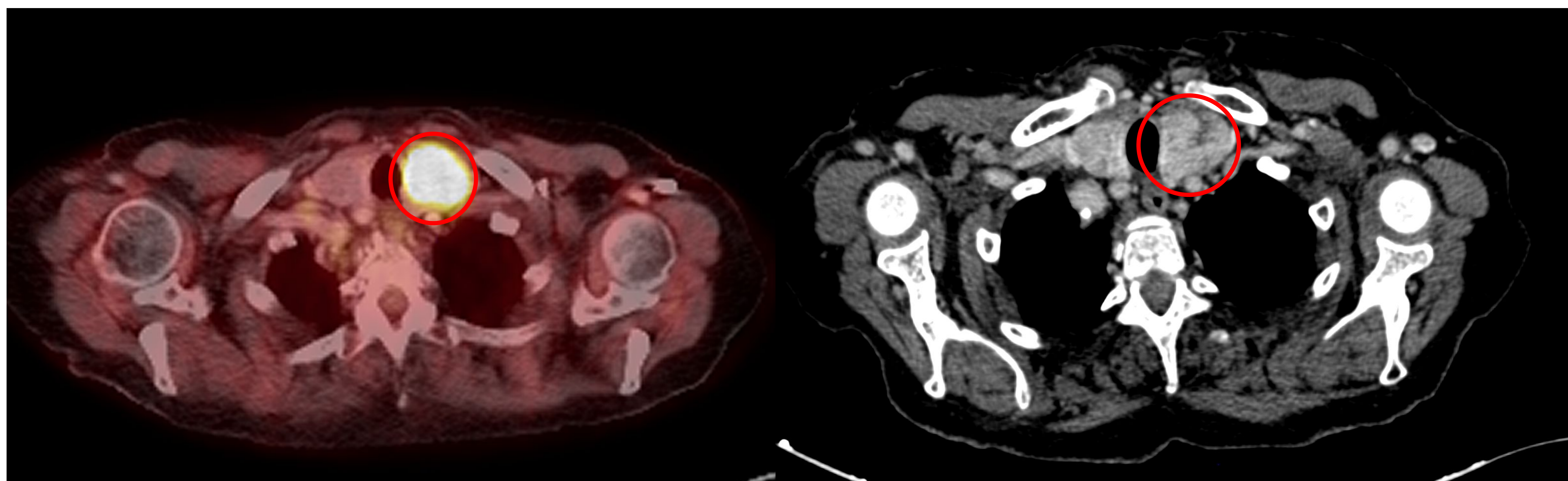


Ecografía tiroidea de seguimiento. Nódulo sólido heterogéneo de 3,6 x 2,7 x 3,3 cm (Ap x T x CC) parece depender del lóbulo tiroideo izquierdo (LTI), Tirads 4. No se observan adenopatías sospechosas de malignidad.

PAAF de nódulo tiroideo. Hallazgos histológicos compatibles con carcinoma tiroideo pobremente diferenciado (posible Ca anaplásico).

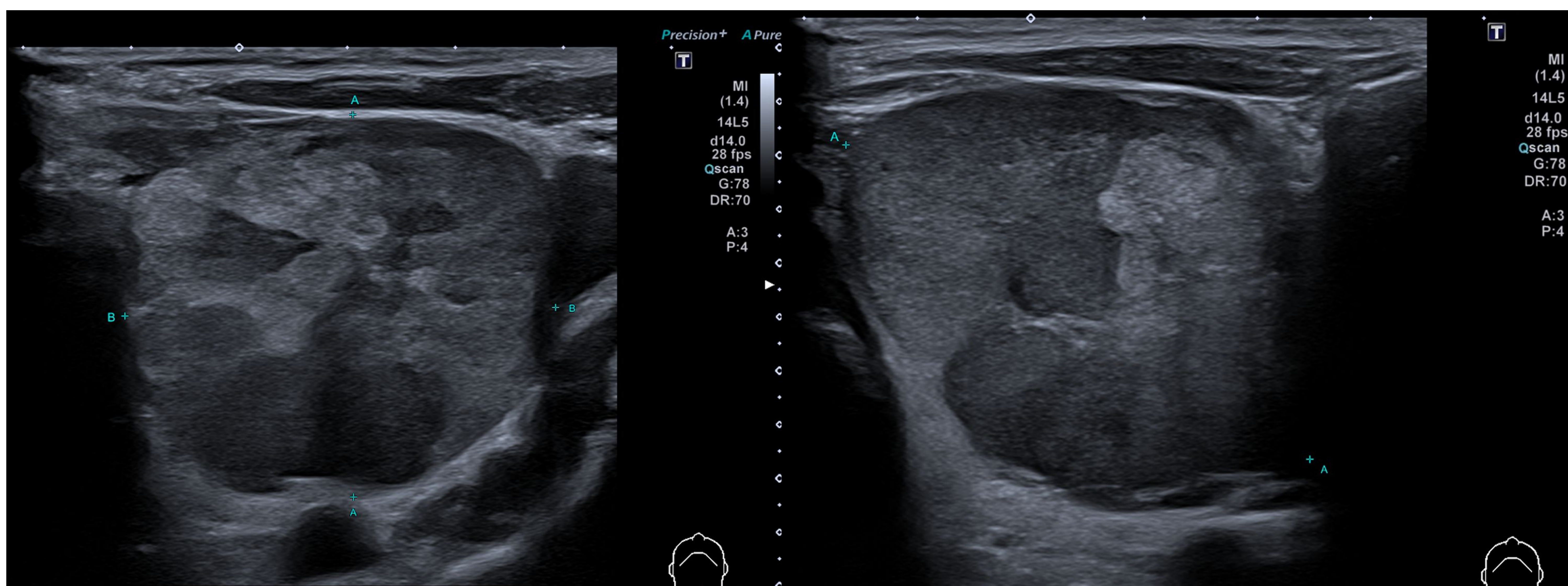


TC de tórax con CIV. Nódulo sólido heterogéneo dependiente LTI. Derrame pleural derecho con atelectasia pasiva del LID. No se observan otros hallazgos sospechosos de malignidad.

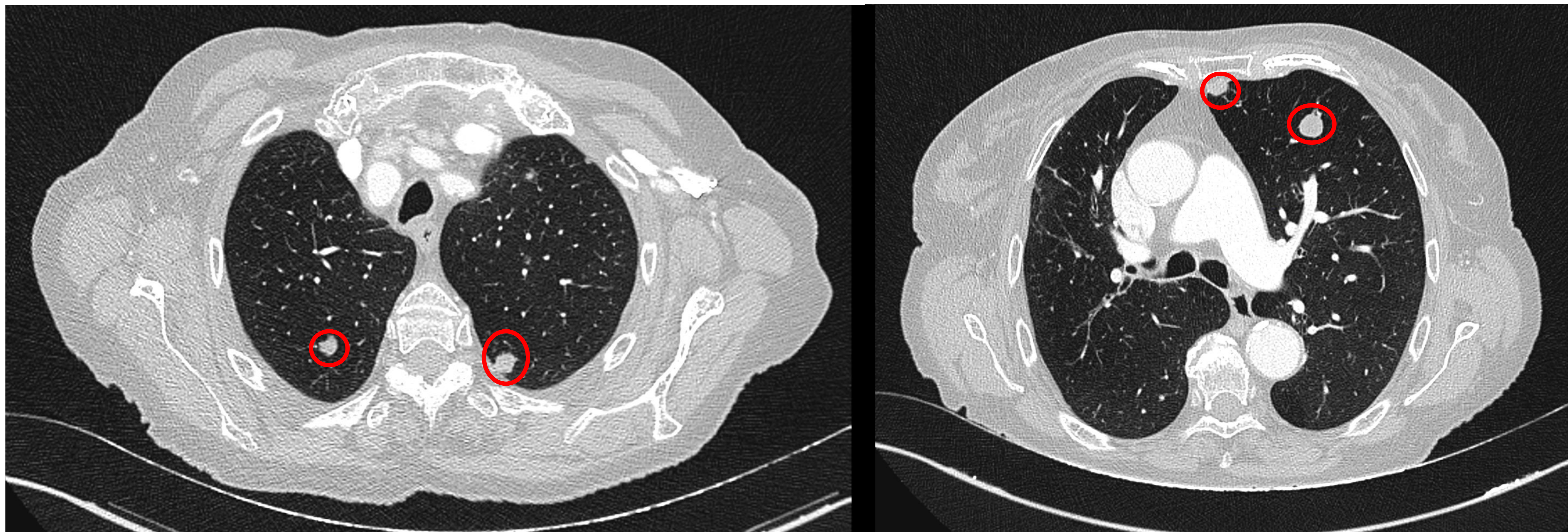


PET-TC corporal con ^{18}F FDG. Nódulo dependiente del LTI, con captación patológica de FDG, sospechoso de malignidad. No se observan otras captaciones sospechosas (**círculos rojos**).

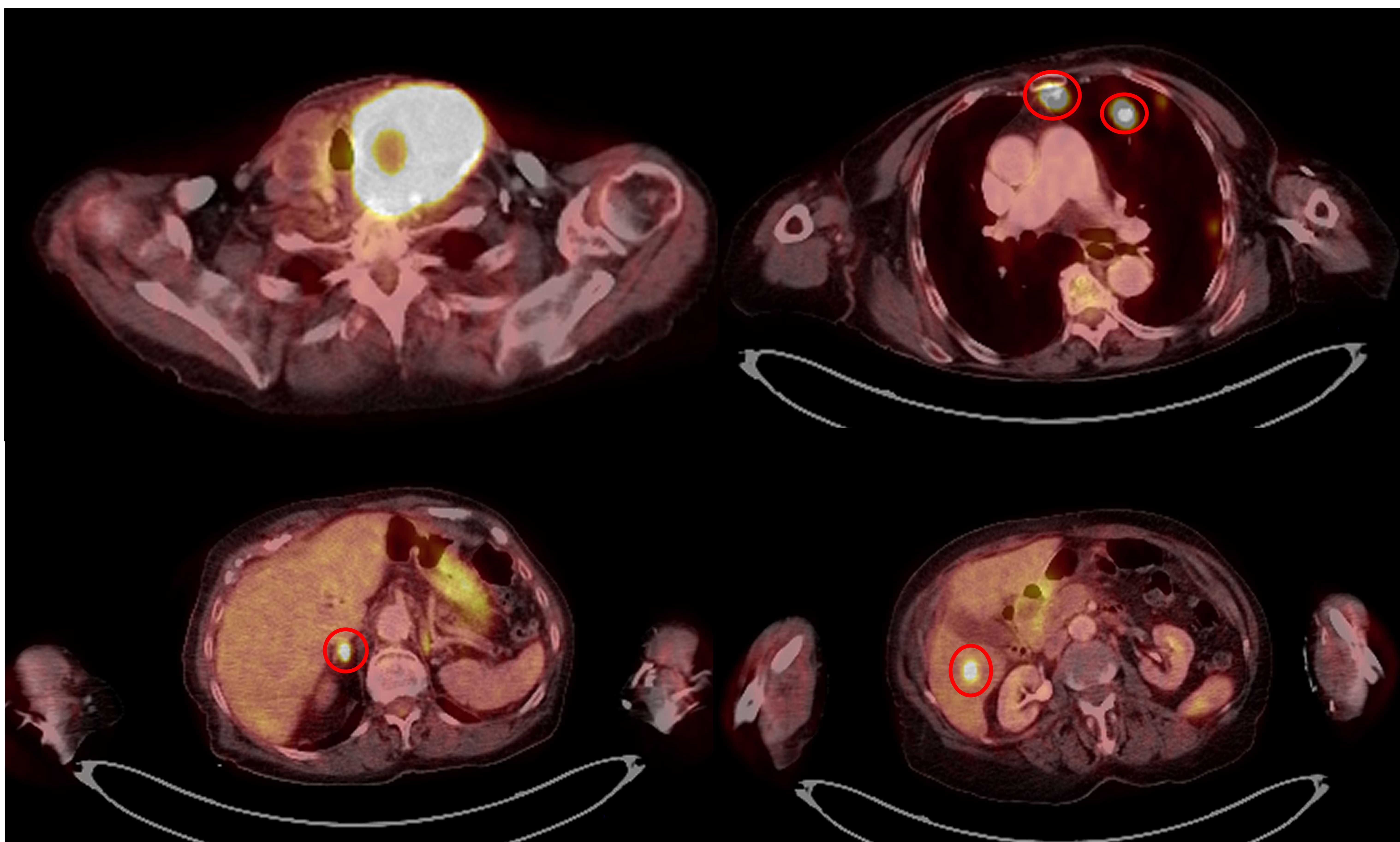
En comité multidisciplinario, se ofrece tratamiento quirúrgico, sin embargo la paciente rechaza el manejo; se instaura manejo conservador. Se realiza seguimiento a los 6 meses, con nuevos estudios de imagen.



Ecografía tiroidea. Crecimiento progresivo del nódulo tiroideo izquierdo actualmente de 3,6 x 3,9 x 4,9 cm (Ap x T x CC).



TC de tórax con CIV: múltiple opacidades nodulares multilobares de nueva aparición, sugieren como primera posibilidad afectación metastásica (círculos rojos).



PET-TC corporal con ^{18}F FDG: crecimiento de nódulo tiroideo izquierdo con afectación pulmonar, hepática, suprarrenal derecha (círculos rojos). Progresión de enfermedad neoplásica tiroidea.

Carcinoma medular de tiroides

El carcinoma medular de tiroides (CMT), es un tipo muy específico de neoplasia, que surge de las células parafoliculares o células C del tiroides. Su frecuencia oscila entre el 2- 5 % de los cánceres de tiroides.

En la mayoría de los casos (75%) se desarrolla de forma esporádica o hereditaria asociada a la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) o del cáncer medular de tiroides familiar (CMTF), como consecuencia de la mutación del oncogén RET.

El CMT a diferencia del CDT, no expresa NIS por tanto, no capta yodo (figura 5).

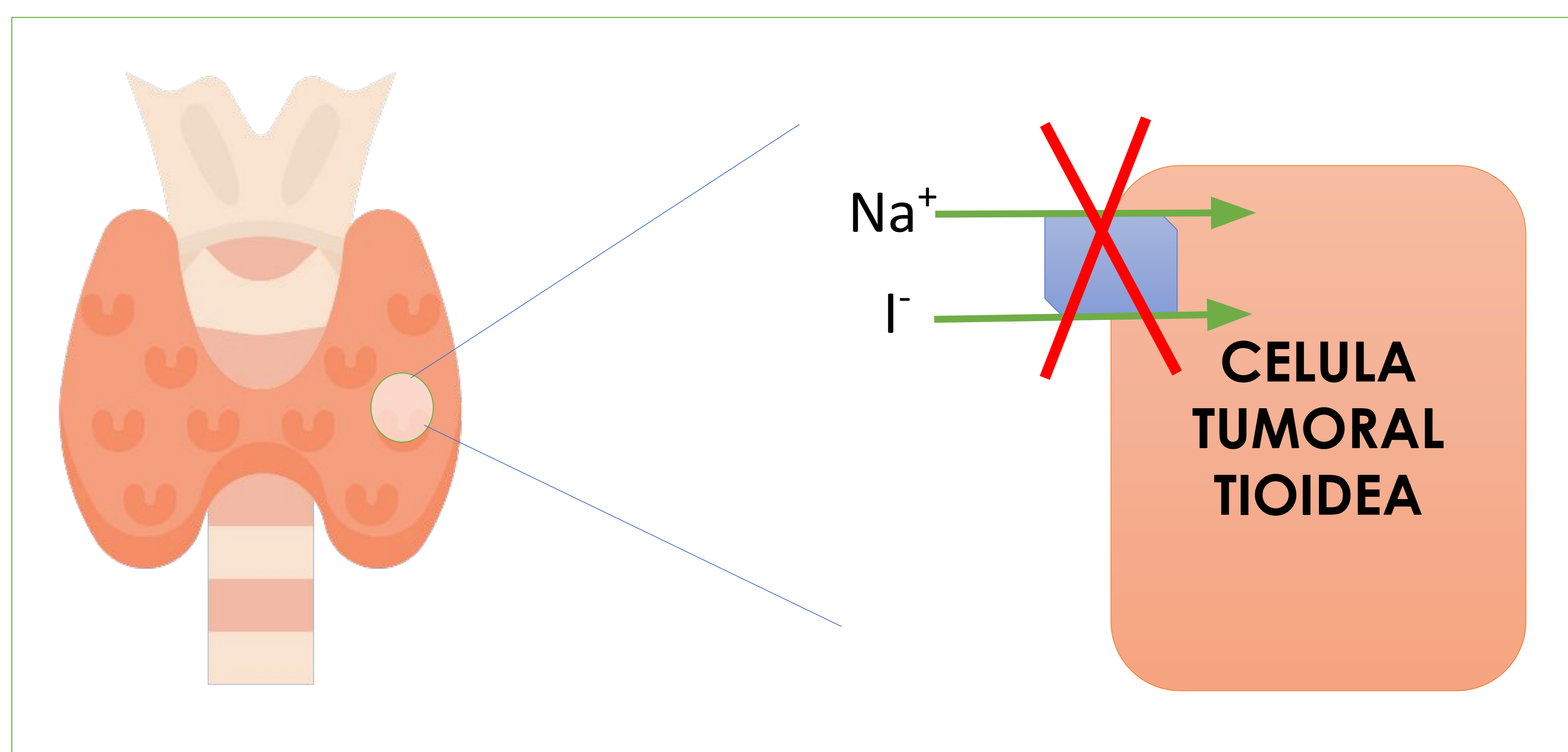


Figura 5. Ausencia de expresión del NIS en el CMT

Carcinoma medular de tiroides

- En el estudio inicial y para la estadificación del paciente con diagnóstico de CMT, se deben solicitar una serie de pruebas de laboratorio, como la calcitonina o antígeno carcinoembrionario (CEA), al igual que pruebas de imagen para descartar enfermedad regional o posible afectación metastásica local o a distancia (figura 6).

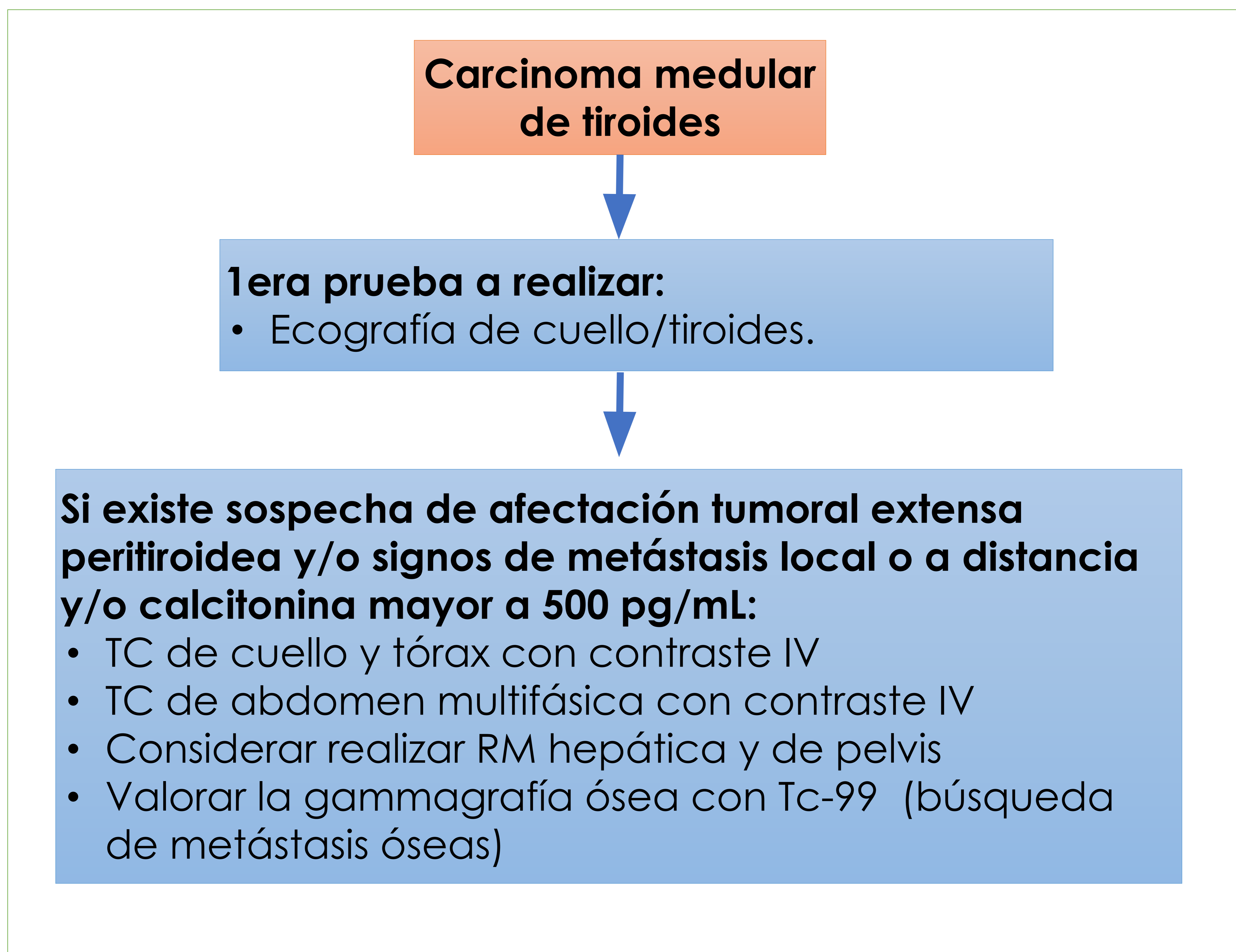


Figura 6. Estudio inicial para la estadificación del CMT.

Seguimiento del CMT

Como en el resto de los cánceres tiroideos, es esencial en el seguimiento una exploración física, pruebas de laboratorio y de imagen siendo la ecografía tiroidea la primera prueba a realizar; estas pruebas se deben realizar cada 6 meses por 1 año.

En algunos casos, donde la calcitonina está persistentemente elevada o existe datos postquirúrgicos de invasión a tráquea, laringe o esófago se debe considerar el TC de cuello con contraste IV.

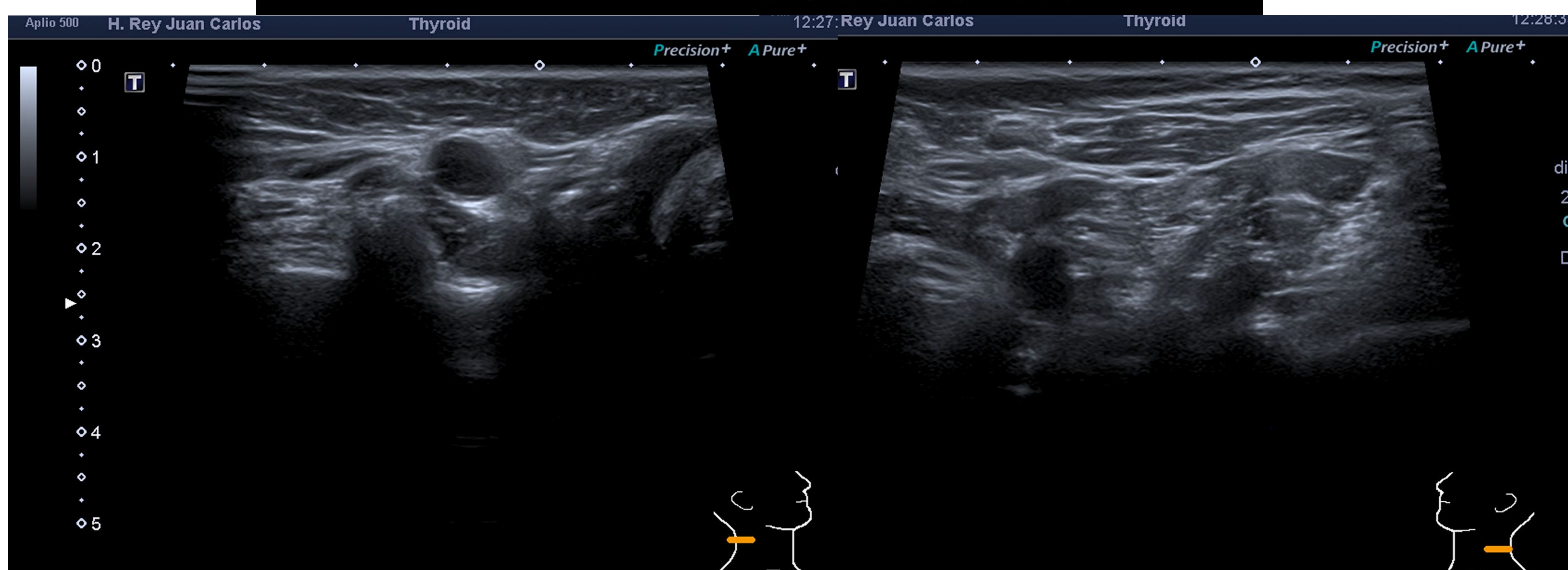
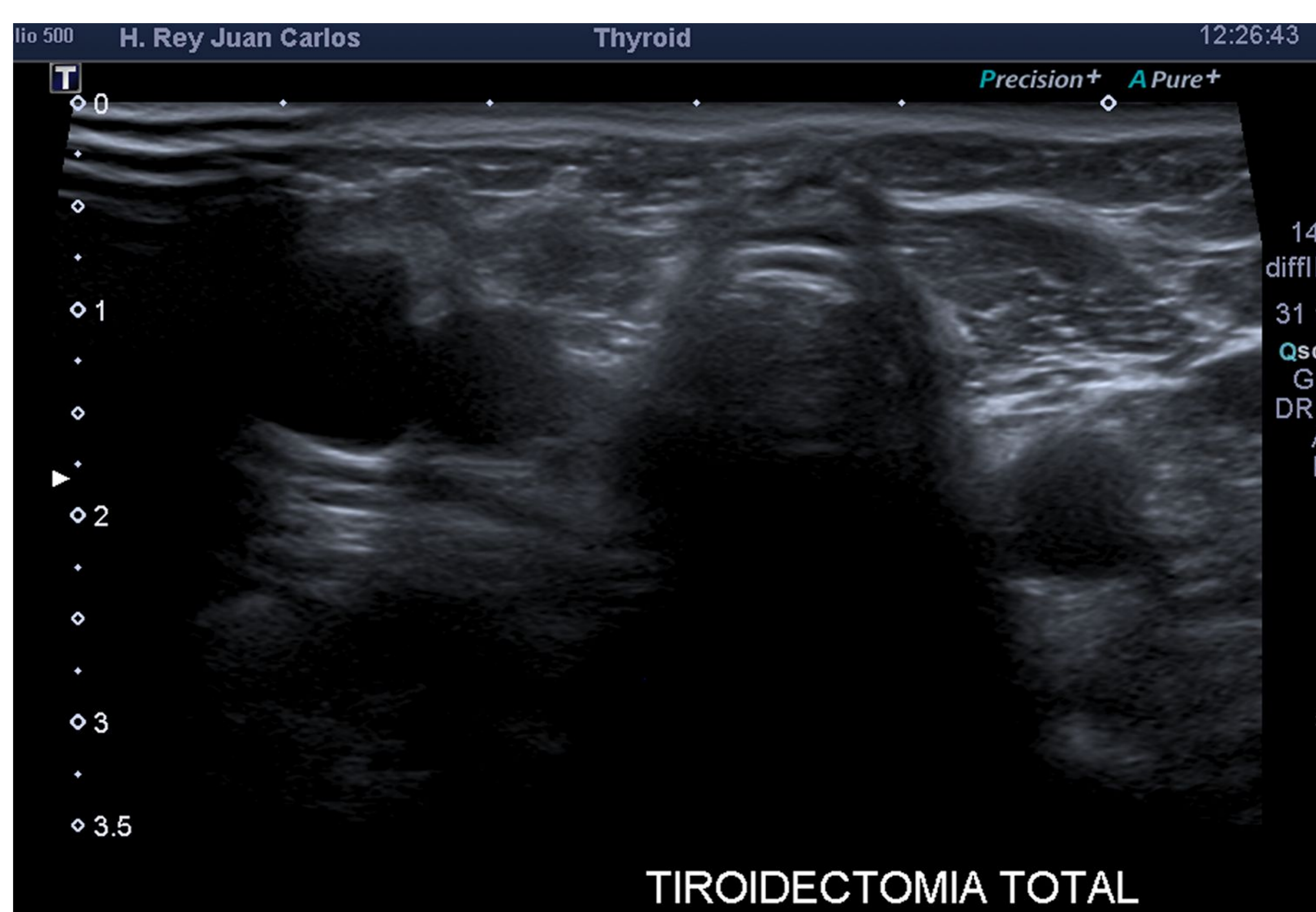
La reestadificación y la sospecha de recurrencia generalmente comienzan con estudios de imagen descritos en la figura 6, asociando imágenes funcionales como el **PET-TC con ^{18}F FDG y ^{18}F -DOPA.**

Este tipo de pruebas son especialmente útiles para detectar enfermedad oculta o caracterizar hallazgos anatómicos no concluyentes o indeterminados en las imágenes convencionales.

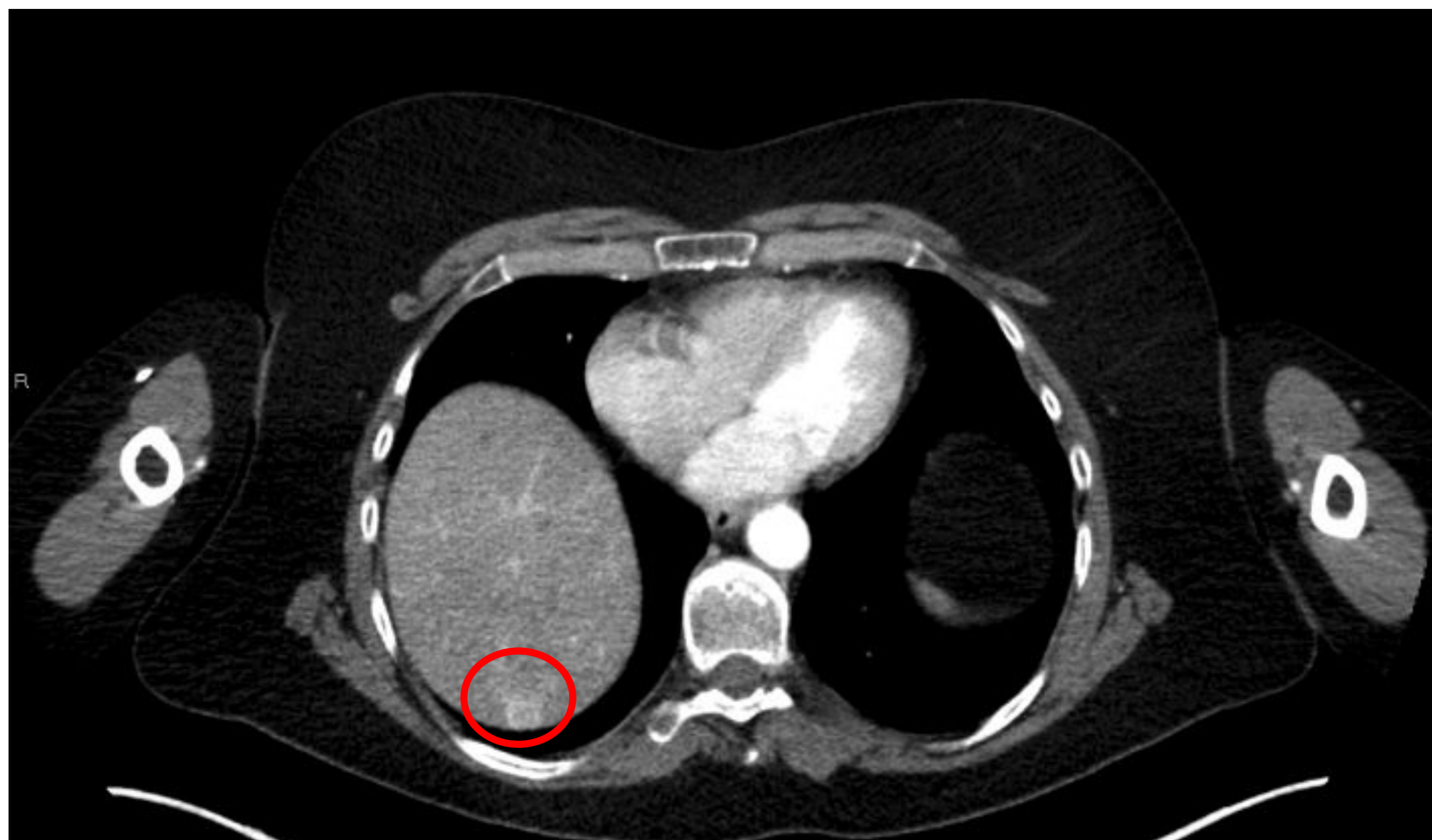
^{18}F -DOPA es un agente PET alternativo que se dirige al transportador de aminoácidos tipo L, que se expresa tanto en MTC como en feocromocitomas, siendo una prueba más sensible (47 – 83%) en comparación con el **^{18}F FDG PET-TC** (50 – 69%).

CASO 4 Paciente femenina de 52 años. Antecedente CMT T3N1b. Recibió tratamiento con tiroidectomía total con linfadenectomía bilateral. Paciente no portadora del oncogén RET.

Se realiza seguimiento de la paciente; al cabo de 5 años, se objetiva una elevación de la calcitonina y CEA. Se realizan estudios para valorar posible recidiva, en el lecho tiroideo y/o a distancia.

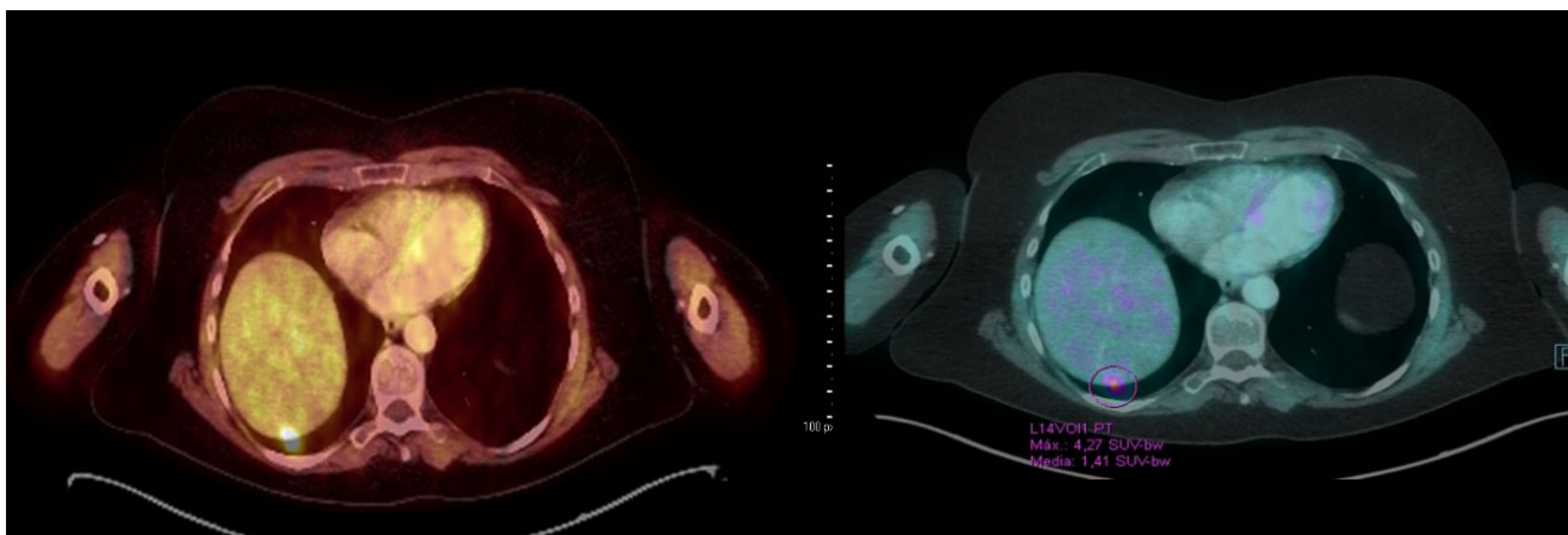
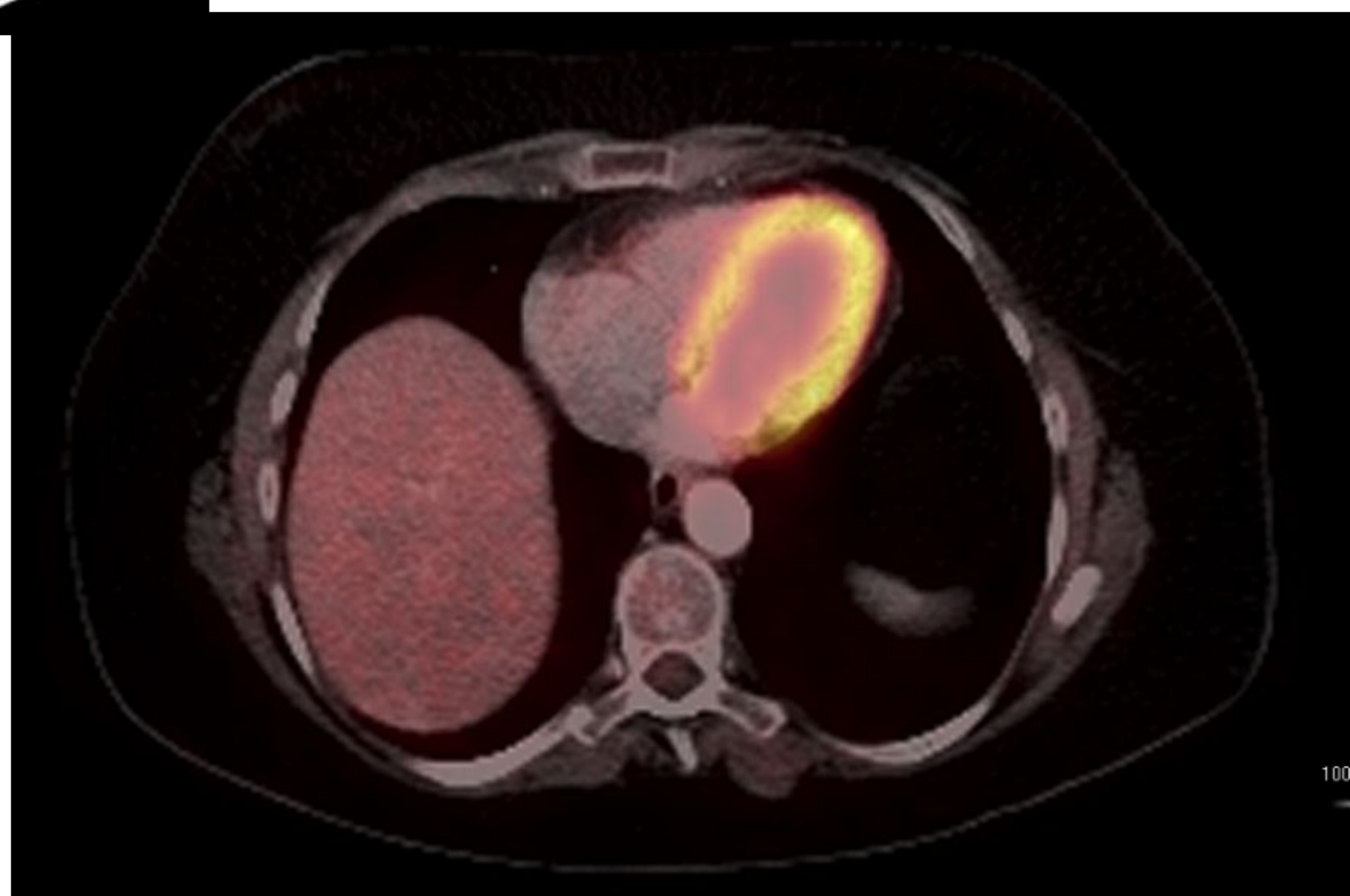


Ecografía tiroidea. En el lecho quirúrgico no se observan lesiones sospechosos de recidiva tumoral.



TC de tórax con CIV: parcialmente incluido en el tórax, se aprecia una lesión hipervascular dudosa en el segmento hepático VII (**círculo rojo**), no vista en estudios previos. No se observan alteraciones del parénquima pulmonar.

PET-TC corporal con ^{18}F FDG. No se observan LOEs ni captaciones patológicas de FDG hepáticas. Área hipervascular con morfología cuneiforme en el segmento VII. Se plantea realizar estudio con PET/DOPA.



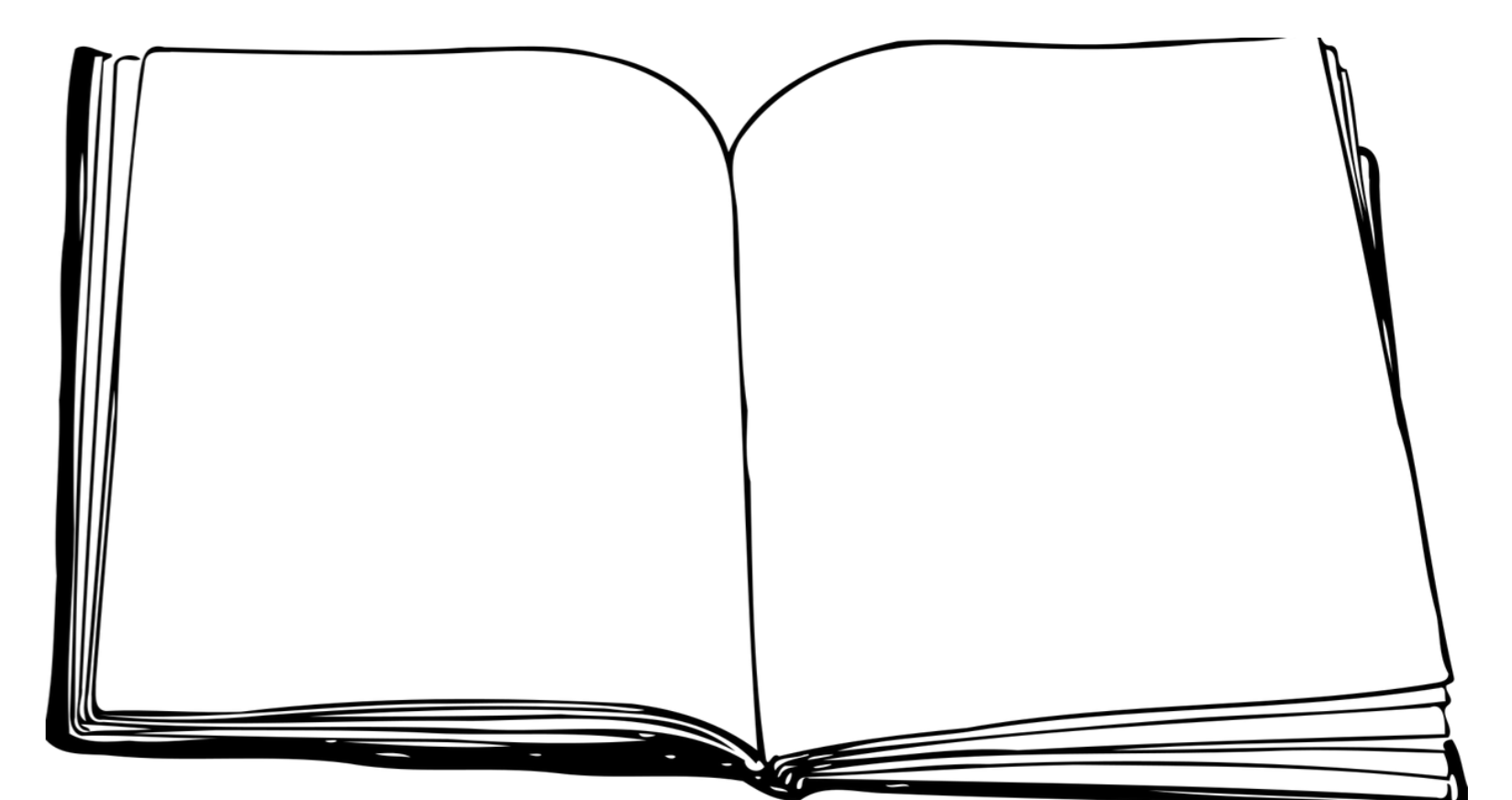
PET- ^{18}F -DOPA. Depósito focal de ^{18}F -DOPA en el segmento hepático VII (SUVmax 4,3), que en correlación con las imágenes del TC se corresponde con una lesión hipervascular de 8 mm con realce periférico. Hallazgo sugerente de metástasis hepática.

CONCLUSIONES

- El cáncer de tiroides, sigue siendo una patología que en la mayoría de los casos presenta buen pronóstico, sin embargo puede llegar a ser un desafío, principalmente en aquellos cánceres más desfavorables (carcinoma anaplásico, pobremente diferenciado etc); cobrando relevancia un abordaje del paciente a cargo de un equipo multidisciplinario.
- La ecografía de tiroides sigue siendo la prueba más sensible y utilizada para diagnosticar, estadificar y controlar el cáncer de tiroides; sin olvidar que cada día existen nuevas técnicas de imagen en radiología y medicina nuclear que el radiólogo debe conocer, para dar un correcto seguimiento del paciente.
- El PET-TC con ^{18}F FDG, es una prueba importante para aquellos CDT recurrentes o no ávidos de yodo, así como en el seguimiento de todos los carcinomas pobremente diferenciados, carcinoma anaplásico y en algunos CMT.
- El PET-TC con ^{18}F -DOPA, se posiciona como una técnica de imagen importante para diagnosticar el CMT recurrente con mayor sensibilidad, en comparación con el PET-TC con ^{18}F FDG.

Bibliografía

- ❖ **Roseland, M. E., Dewaraja, Y. K., & Wong, K. K. (2022).** Advanced imaging and theranostics in thyroid cancer. *Current Opinion In Endocrinology, Diabetes And Obesity*, 29(5), 456-465. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000740>.
- ❖ **Sakulpisuti, C., Charoenphun, P., & Chamroonrat, W. (2022).** Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals in Differentiated Thyroid Cancer. *Molecules*, 27(15), 4936. <https://doi.org/10.3390/molecules27154936>
- ❖ **Brauckhoff, K., & Biermann, M. (2020).** Multimodal imaging of thyroid cancer. *Current Opinion In Endocrinology, Diabetes And Obesity*, 27(5), 335-344. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000574>
- ❖ **García-Talavera, Paloma, Gonzaga Díaz-González, Luis, Gómez-Camínero, Felipe, Riola-Parada, Cristina, Peñaherrera-Cepeda, Carolina, & Tamayo-Alonso, María Pilar. (2022).** PET-CT en el carcinoma anaplásico de tiroides y otros subtipos histológicos agresivos. *Revista ORL*, 13(2), 125-135. Epub 21 de noviembre de 2022. <https://dx.doi.org/10.14201/orl.27382>
- ❖ **Herrero-Ruiz, Ana, Sánchez-Marcos, Ana Isabel, Martín-Almendra, María Ángeles, García-Duque, María, Beaulieu-Oriol, Louisa Myriam, & Mories-Álvarez, María Teresa. (2022).** Diagnóstico del carcinoma medular de tiroides. *Revista ORL*, 13(2), 181-192. Epub 21 de noviembre de 2022. <https://dx.doi.org/10.14201/orl.27141>



Bibliografía



- ❖ **Iglesias-López, Rosa Ana, Villanueva-Alvarado, Heather Stacey, Corrales-Hernández, Juan José, Sánchez-Marcos, Ana Isabel, Recio-Córdova, José María, & Mories-Álvarez, María Teresa. (2020).** Seguimiento postoperatorio del paciente con carcinoma tiroideo. *Revista ORL*, 11(3), 329-339. Epub 11 de enero de 2021. <https://dx.doi.org/10.14201/orl.21513>
- ❖ **Filetti, S., Durante, C., Hartl, D. M., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., Papotti, M., & Berruti, A. (2019).** Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Of Oncology*, 30(12), 1856-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
- ❖ **Hoang, J. K., Langer, J. E., Middleton, W. D., Wu, C. C., Hammers, L., Cronan, J. J., Tessler, F. N., Grant, E. G., & Berland, L. L. (2015).** Managing Incidental Thyroid Nodules Detected on Imaging: White Paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *Journal Of The American College Of Radiology*, 12(2), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2014.09.038>
- ❖ **Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016).** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>