

Seguimiento postquirúrgico del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides

Follow-up of differentiated thyroid cancer after surgery

Romero Lluch AR, Dueñas Disotuar S, Navarro González E

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

El carcinoma diferenciado de tiroides es una enfermedad cuya prevalencia va en aumento. Tras la cirugía, los pacientes van a requerir un seguimiento a largo plazo que debe ser personalizado en base al tipo de tumor, riesgo de recurrencia y respuesta al tratamiento. Realizar esquemas adecuados de seguimiento tiene una doble finalidad. En primer lugar, evitaremos un exceso de visitas y pruebas complementarias en pacientes que no se benefician de las mismas, optimizando así los recursos sanitarios y reduciendo el impacto emocional sobre la persona. Por otro lado, aquellos casos con enfermedad activa o con alto riesgo de recurrencia precisarán una vigilancia mucho más estrecha con pruebas complementarias frecuentes y secuenciales. En el presente artículo realizaremos una revisión pormenorizada del riesgo de mortalidad y de persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides, así como de las posibles respuestas al tratamiento (estratificación dinámica de riesgo)

para finalmente establecer protocolos de seguimiento adaptados a cada situación clínica, con las mejores herramientas disponibles y buscando siempre el beneficio del paciente.

Palabras clave: cáncer de tiroides, papilar, folicular, seguimiento, estratificación dinámica de riesgo.

ABSTRACT

The prevalence of differentiated thyroid carcinoma is increasing. After surgery, patients will require long-term follow-up, which should be personalized based on the type of tumor, risk of recurrence and response to treatment. Implementing adequate monitoring schemes has a dual purpose. On the one hand, we will avoid an excess of medical appointments and complementary tests in patients who do not benefit from them, thus optimizing health resources and reducing the emotional impact on the person. On the other hand, those cases with active disease or with a high risk of recurrence will require much closer surveillance with frequent and sequential imaging tests. In this article, we will carry out a detailed review of the risk of mortality and of persistence/recurrence of differentiated thyroid cancer, as well as possible responses to treatment (dynamic risk stratification) to finally

CORRESPONDENCIA

Ana Romero Lluch
Hospital Universitario Virgen del Rocío
41013 Sevilla
ana.romero.lluch.sspa@juntadeandalucia.es

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Romero Lluch AR, Dueñas Disotuar S, Navarro González E. Seguimiento postquirúrgico del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides. Cir Andal. 2020;31(3):270-81. DOI: 10.37351/2020313.8

set up follow-up protocols adapted to each clinical situation, with the best tools available and always seeking the benefit of the patient.

Keywords: thyroid cancer, papillary, follicular, follow-up, dynamic risk stratification.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia maligna endocrina más frecuente. Dentro de esta entidad, más del 90% de los casos corresponden al Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT), entre los que se encuentran los carcinomas papilares y foliculares^{1,2}. En los últimos años se ha producido un aumento muy significativo de la incidencia del CDT a nivel mundial, atribuible tanto a factores ambientales como al uso creciente de estudios de imagen y punción-aspiración con aguja fina (PAAF), que han llevado a una detección precoz de carcinomas tiroideos subclínicos³. Si comparamos el CDT con otras neoplasias, cabe destacar su buen pronóstico en general, con tasas de supervivencia a 5-10 años superiores al 98%, sobre todo en los estadios iniciales⁴. En el contexto de un pronóstico favorable, la tendencia actual es a un manejo cada vez menos agresivo de los tumores bien localizados, tanto en el aspecto quirúrgico como en la limitación del tratamiento ablativo con Yodo 131 (I-131). Este cambio de filosofía queda muy bien recogido en las últimas guías de práctica clínica sobre el CDT de las diferentes sociedades científicas implicadas en el manejo de esta neoplasia⁵⁻⁷.

Nos encontramos por tanto ante una enfermedad cuya prevalencia va aumentando, existiendo en la consulta un número elevado de personas que requieren seguimiento a largo plazo. En los pacientes en remisión el objetivo de nuestro seguimiento será detectar precozmente una recidiva si se produce, para poder ofrecer un tratamiento curativo lo antes posible. Por el contrario, tendremos otros muchos pacientes con enfermedad persistente en los que las revisiones resultan esenciales para detectar una progresión y localizar morfológicamente la enfermedad con la finalidad de instaurar una terapia dirigida. Resulta imprescindible disponer de esquemas de seguimiento efectivos y eficientes, en los que queden bien establecidos la periodicidad de las visitas y el tipo de pruebas a realizar. Por un lado, buscamos el mayor beneficio clínico para el paciente (reducir el impacto emocional de visitas innecesarias), así como una optimización de los recursos sanitarios⁸. El objetivo de esta revisión es definir el seguimiento adecuado de los pacientes intervenidos de CDT en función del riesgo de recurrencia y la respuesta al tratamiento.

RIESGO DE MORTALIDAD Y DE RECURRENCIA

No todos los CDT son iguales y por tanto su pronóstico va a ser también diferente. A la hora de establecer de forma adecuada el seguimiento a realizar en un paciente intervenido de CDT es fundamental clasificarlo. En primer lugar, debemos definir el riesgo de mortalidad que será determinado según la octava versión de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁹. En el estadio I la supervivencia a diez años va a ser del 98-100%, pero va reduciéndose paulatinamente al aumentar el estadio (85-95% para estadio II, 60-70% en estadio III y <50% en estadio IV)^{9,10} (**Tablas 1-2**).

Sin embargo, el sistema de estadiaje TNM de la AJCC no predice de forma adecuada el riesgo de recurrencia o persistencia del CDT¹¹. A

Tabla 1. Definiciones de la octava edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) para T (Tumor primario), N (afectación ganglionar regional), M (metástasis a distancia).

| Categoría T | Criterio |
|-------------|--|
| TX | Se desconoce el tamaño del tumor primario |
| T0 | No evidencia de tumor primario |
| T1 | Tumor limitado a tiroides ≤2 cm |
| • T1a | • Tumor limitado a tiroides ≤1 cm |
| • T1b | • Tumor limitado a tiroides >1 cm pero ≤2 cm |
| T2 | Tumor limitado a tiroides >2 cm pero ≤4 cm |
| T3 | Tumor >4 cm limitado a tiroides o extensión extratiroidea grosera afectando solo a músculos infrahioideos. |
| • T3a | • Tumor >4 cm limitado a tiroides. |
| • T3b | • Extensión extratiroidea grosera invadiendo solo músculos infrahioideos (esternohioideo, esternotiroideo, omohioideo o tirohioideo), independientemente del tamaño tumoral. |
| T4 | Extensión extratiroidea grosera afectado a estructuras principales del cuello. |
| • T4a | • Tumor de cualquier tamaño que invade el tejido subcutáneo, partes blandas, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente. |
| • T4b | • Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o los vasos mediastínicos. |
| Categoría N | Criterio |
| NX | Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados. |
| N0 | No hay evidencia de afectación ganglionar |
| • N0a | • Hay confirmación citológica o histológica de 1 ó más ganglios benignos. |
| • N0b | • No hay evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar. |
| N1 | Existen metástasis ganglionares linfáticas regionales. |
| • N1a | • Metástasis ganglionares afectando a niveles cervicales VI ó VII (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngeo/delfiano o mediastino superior). |
| • N1b | • Metástasis ganglionares laterocervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I,II,III, IV ó V) o retrofaríngeas. |
| Categoría M | Criterio |
| M0 | No hay metástasis a distancia |
| M1 | Hay metástasis a distancia |

[fn] * La categoría T está determinada por el tumor mayor (en caso de multifocalidad) y en su dimensión mayor. Nótese que la mínima extensión extratiroidea no supone un cambio de la categoría T (sólo la amplia invasión extratiroidea).

diferencia de otros tumores sólidos, en el CDT el riesgo de recurrencia y de mortalidad no son siempre concordantes. Por ejemplo, los niños y adolescentes con CDT tienen tasas de recurrencias muy elevadas (pudiendo superar el 30-40%), pero las tasas de mortalidad específicas a 30 años son menores del 1-2%. Partiendo de esta premisa, el objetivo inicial del seguimiento postquirúrgico es identificar al casi

Tabla 2. Grupos pronósticos de la octava edición de la AJCC para el cáncer diferenciado de tiroides.

| | Edad <55 años | Edad ≥55 años | Supervivencia específica 10 años |
|-------------|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Estadio I | Cualquier T y N, M0 | T1/T2, N0, M0 | 98-100% |
| Estadio II | Cualquier T y N, M1 | T1/T2, N1, M0 T3, N0/N1, M0 | 85-95% |
| Estadio III | | T4a, N0/N1, M0 | 60-70% |
| Estadio IVA | | T4b, N0/N1, M0 | <50% |
| Estadio IVB | | Cualquier T y N, M1 | |

30% de pacientes que experimentarán una recurrencia clínicamente significativa, que puede ocurrir muchos años después del tratamiento inicial, basándonos en que la detección y el tratamiento precoz de la recidiva va a reducir la mortalidad y prolongar la supervivencia¹². Por este motivo, en el año 2009 las guías de la American Thyroid Association (ATA) propusieron un sistema de estratificación de riesgo en tres niveles basado en variables clínico-patológicas, que permitía clasificar a los pacientes en riesgo de recurrencia bajo, intermedio o alto¹³ (Tabla 3). Entre las características que determinan el riesgo se incluyeron el tamaño tumoral, la histología específica, la presencia de extensión extratiroidea micro o macroscópica, la afectación ganglionar, etc. A medida que aumenta este riesgo, la probabilidad de persistencia o recurrencia se incrementa, de tal manera que la probabilidad de recurrencia estructural en pacientes sin enfermedad macroscópica identificable tras la cirugía será <5% para pacientes de bajo riesgo, pero >30% para pacientes de alto riesgo⁵. Este sistema ha sido bien validado por distintos grupos y en diferentes poblaciones, concluyendo los estudios que tras el tratamiento inicial (cirugía y ablación con I-131), el 78-91% de los pacientes de bajo riesgo no presentan evidencia de enfermedad bioquímica o estructural, mientras que este porcentaje se reduce al 52-64% para riesgo intermedio y cae hasta el 31-32% para los pacientes de alto riesgo¹⁴⁻¹⁷.

Las últimas guías de la ATA del año 2015 han incorporado modificaciones en cuanto al riesgo de recurrencia asociado al grado de afectación ganglionar, estatus mutacional e histología del Carcinoma Folicular de Tiroides (CFT) a tenor de la nueva evidencia disponible y con el objetivo de aumentar la precisión a la hora de clasificar a los pacientes con CDT⁵ (Tabla 3). El perfil molecular está ganando cada vez más peso como marcador pronóstico del CDT. Tanto la mutación en el promotor del gen de la telomerasa transcriptasa inversa (TERT) como la mutación V600E del oncogén BRAF se han asociado a tumores más agresivos, con mayor afectación ganglionar y mayor tasa de recurrencia y mortalidad. El riesgo es menor para los tumores que no presentan ninguna de estas mutaciones y va aumentando progresivamente si tienen la mutación BRAF V600E, seguido de TERT, siendo el riesgo mucho más alto si coexisten mutaciones en ambos genes¹⁸. No obstante, es importante entender el riesgo de recurrencia/persistencia como un proceso continuo y progresivo que aumenta a medida que se van sumando características de agresividad tumoral, puesto que la estratificación implica siempre una simplificación del conocimiento. Existen otros sistemas de estratificación del riesgo

Tabla 3. Sistema de estratificación del riesgo de persistencia/recurrencia del CDT de la ATA 2009, con modificaciones propuestas en 2015.

| | |
|--------------------------|---|
| Riesgo Bajo | <ul style="list-style-type: none"> - CPT con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • NO, M0 • Resección macroscópica completa • Sin invasión loco-regional de tejidos estructuras <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de histología agresiva (células altas, variante hobnail, esclerosante difusa...) • 1er rastreo post-tratamiento con I-131 sin captaciones fuera del lecho tiroideo (caso de haber dado I-131) • Sin invasión vascular <ul style="list-style-type: none"> • Clínicamente N0 o ≤5 ganglios afectos con micrometástasis (<0,2 cm en su dimensión mayor)* - CPT variante folicular encapsulado intratiroideo* - CFT bien diferenciado intratiroideo o con invasión capsular pero con mínima o sin invasión vascular (<4 focos)* - Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni multifocal, incluyendo a los BRAFV600E mutados (si se conoce)* |
| Riesgo intermedio | <ul style="list-style-type: none"> - Extensión extratiroidea microscópica a tejidos peritiroideos - Presencia de metástasis ganglionares cervicales en el 1er rastreo post-tratamiento con I-131 - Histología agresiva - CPT con invasión vascular <ul style="list-style-type: none"> • Clínicamente N1 o > 5 ganglios metastásicos (todos < 3 cm en su dimensión mayor)* - Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y mutación BRAFV600E (si conocida) |
| Riesgo Alto | <ul style="list-style-type: none"> - Amplia invasión tumoral a tejidos peritiroideos (macroscópica) - Resección incompleta (R1) - M1 - Tiroglobulina postquirúrgica sugestiva de M1 - N1 con alguna de las metástasis ganglionares ≥3 cm en su dimensión mayor* - CFT con invasión vascular extensa (>4 focos)* |

[fn] * CPT: Carcinoma Papilar de Tiroides; CFT: Carcinoma Folicular de Tiroides; *: modificaciones propuestas en 2015 respecto al sistema de estratificación inicial de 2009.

de persistencia o recurrencia, como los propuestos por la European Thyroid Association (ETA)¹⁹ y la Latin American Thyroid Society (LATS)²⁰ que resultan similares en cuanto a contenido, aunque modifican los nombres de las categorías a riesgo muy bajo, bajo y alto, pero no los describiremos en profundidad por ser en general mucho menos utilizados que el sistema ATA. Aunque nos referimos siempre a riesgo de persistencia o recurrencia, debemos aprender a diferenciar estas dos entidades, pues la persistencia es 3,5 veces más frecuente (suele darse en tumores con riesgo inicial intermedio-alto) y se asocia a un peor pronóstico (mayor porcentaje de enfermedad estructural y metástasis a distancia)²¹.

ESTRATIFICACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO (EDR)

Las escalas que evalúan el riesgo de mortalidad y de recurrencia son de gran utilidad para definir el pronóstico inicial del

CDT, tal y como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, ambas presentan una importante limitación, pues son una representación estática del paciente en el momento de la terapia inicial, pero no están diseñadas para ser modificadas en el tiempo según la respuesta al tratamiento. Sabemos que la cirugía inicial y el tratamiento con I-131 van a tener un impacto en el riesgo de recurrencia y mortalidad de los pacientes con cáncer de tiroides, por lo que si no tenemos en cuenta las variables que evalúan la respuesta a estas terapias estaremos siendo demasiado pesimistas a la hora de hacer predicciones en pacientes de alto riesgo con una respuesta excelente a la terapia o demasiado optimistas en pacientes de bajo riesgo en los que el tratamiento inicial ha fracasado.

Para mejorar y complementar estas predicciones pronósticas en el año 2010 Tuttle *et al.* diseñan y validan la primera estratificación dinámica de riesgo (EDR)^{5,14}, que tras varias modificaciones y comprobaciones por distintas series^{15,20,21} es incorporada finalmente por las guías ATA⁵. Según la EDR clasificaremos a los pacientes en cuatro categorías en base a la respuesta al tratamiento: respuesta excelente, indeterminada, bioquímica incompleta o estructural incompleta. Para definir estos grupos nos apoyaremos en estudios de imagen, en las cifras de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos anti-tiroglobulina (AbTg) a los 6-18 meses de la terapia (Tabla 4). La respuesta excelente queda definida por una ausencia de enfermedad en los estudios de imagen junto con unos niveles de Tg y AbTg indetectables, a diferencia de la respuesta estructural incompleta en la que se demuestra enfermedad tumoral en las pruebas de imagen o la respuesta bioquímica incompleta en la que los niveles de Tg y AbTg están elevados por encima de un determinado nivel con estudios morfológicos negativos. Por último, nos referimos a respuesta indeterminada cuando los niveles de Tg o AbTg se encuentran detectables pero en valores bajos y sin progresión, o los estudios de imagen son inespecíficos. En el año 2014 se propone también una EDR no solo para pacientes sometidos a tiroidectomía total y tratamiento ablativo con I-131, sino también para aquellos casos en los que solo se ha realizado tiroidectomía total o lobectomía, sin tratamiento complementario con radioyodo²² (Tabla 4). Estas EDR para pacientes hemitiroidectomizados o

tiroidectomizados sin ablación del remanente han sido validadas por diferentes cohortes²¹⁻²³.

Por tanto, la respuesta excelente implica una remisión o ausencia de enfermedad y supone un riesgo de persistencia o recurrencia prácticamente despreciable en los pacientes de bajo riesgo inicial (<1%), muy bajo en los pacientes de riesgo inicial intermedio (1-4%), pero algo mayor en los pacientes de alto riesgo (14%), por lo que no debemos olvidar que la EDR complementa y mejora la clasificación inicial de riesgo ATA, pero no la sustituye en absoluto. Una vez que se alcanza esta situación, podemos hacer un seguimiento mucho menos intensivo, al menos en los pacientes de riesgo inicial bajo o intermedio. Por el contrario, la respuesta bioquímica incompleta supone una persistencia de enfermedad no localizada mediante estudios de imagen. Los estudios reflejan que el 30% de los pacientes en este grupo evolucionarán espontáneamente hacia la remisión y el 20% puede alcanzar la situación de ausencia de enfermedad tras algún tratamiento adicional. Sin embargo, un 20% de estos pacientes desarrollarán enfermedad estructural y de ahí la importancia del seguimiento estrecho en este grupo. En tercer lugar, en la respuesta estructural incompleta existe enfermedad tumoral loco-regional o a distancia identificable mediante estudios de imagen por lo que constituye la peor categoría pronóstica, ya que al menos el 50-85% de los casos seguirán teniendo enfermedad a pesar de terapias adicionales y las tasas de mortalidad ascienden al 11% si la enfermedad es loco-regional, pero superan el 50% en casos de metástasis a distancia. Por último, la respuesta indeterminada o también denominada "acceptable" intenta englobar a un subgrupo de pacientes en los que los hallazgos bioquímicos o de imagen no nos permiten catalogarlos como en remisión, pero tampoco como con clara enfermedad persistente. La gran mayoría de los casos incluidos en este grupo (>80%) permanecerán estables o evolucionarán hacia la respuesta excelente, por lo que las revisiones no deben ser excesivamente estrechas, sin olvidar que el 15-20% restante puede desarrollar enfermedad bioquímica o estructural en el seguimiento^{5,14,22,23}.

Tabla 4. Estratificación dinámica de riesgo (EDR) en el CDT en función de la terapia inicial.

| | Tiroidectomía total + terapia con I-131 | Tiroidectomía total sin ablación con I-131 | Lobectomía |
|----------------------------------|--|--|--|
| Respuesta excelente | <ul style="list-style-type: none"> Tg basal <0,2 ng/mL o Tg estimulada <1 ng/mL y AbTg negativos y Estudio de imagen sin hallazgos | <ul style="list-style-type: none"> Tg basal <0,2 ng/mL o Tg estimulada <2 ng/mL y AbTg negativos y Estudio de imagen sin hallazgos | <ul style="list-style-type: none"> Tg basal <30 ng/mL, estable en el tiempo y AbTg negativos y Sin hallazgos patológicos en imagen |
| Respuesta bioquímica incompleta | <ul style="list-style-type: none"> Tg basal >1 ng/mL o Tg estimulada >10 ng/mL o AbTg positivos en ascenso y Sin anomalías en estudios de imagen | <ul style="list-style-type: none"> Tg basal >5 ng/mL o Tg estimulada >10 ng/mL o Tg en ascenso progresivo o AbTg positivos en ascenso y Sin anomalías en estudios de imagen | <ul style="list-style-type: none"> Tg basal >30 ng/mL o aumento progresivo de las cifras de Tg o AbTg positivos en ascenso y Sin anomalías en estudios de imagen |
| Respuesta indeterminada | <ul style="list-style-type: none"> Hallazgos inespecíficos en imagen y/o Tg basal ≥0,2 pero <1 ng/mL o Tg estimulada ≥1 pero <10 ng/mL o AbTg positivos estables o en descenso progresivo | <ul style="list-style-type: none"> Hallazgos inespecíficos en imagen y/o Tg basal ≥0,2 pero <5 ng/mL o Tg estimulada ≥2 pero <10 ng/mL o AbTg positivos estables o en descenso progresivo | <ul style="list-style-type: none"> Hallazgos inespecíficos en imagen y/o AbTg positivos estables o en descenso progresivo |
| Respuesta estructural incompleta | Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen | Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen | Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen |

[fn] * Tg: Tiroglobulina; AbTg: Anticuerpos Anti-Tiroglobulina

HERRAMIENTAS DISPONIBLES PARA EL SEGUIMIENTO DEL CDT

Tiroglobulina plasmática (Tg)

La Tg sérica es el mejor marcador para conocer la presencia de tejido tiroideo en el organismo, ya que es producida en exclusividad por las células foliculares tiroideas, así como por las neoplasias que derivan de estas células. Es por tanto uno de los parámetros más útiles en el seguimiento postquirúrgico del CDT por su facilidad de obtención y su alta sensibilidad⁸. Se recomienda determinar la Tg usando siempre el mismo método de laboratorio, dado que no existe estandarización entre los diferentes ensayos disponibles y no realizar la primera determinación hasta al menos 3-4 semanas después de la cirugía (nadir). Aunque no existe un punto de corte óptimo bien establecido, los niveles de tiroglobulina postquirúrgicos pueden ayudarnos a tomar la decisión sobre la necesidad de la terapia ablativa con radioyodo y la dosis de I-131 a administrar en tumores de riesgo bajo e intermedio²⁴.

Existen dos tipos de ensayos para medir el nivel de Tg, los clásicos (sensibilidad funcional alrededor de 1 ng/mL) y los ensayos ultrasensibles (sensibilidad funcional en torno a 0,1-0,2 ng/mL)⁸. La estimulación con TSH (tras TSH recombinante humana – rhTSH- o tras suspensión de la levotiroxina durante 3-4 semanas) incrementa los niveles de Tg basal de 5 a 10 veces y aumenta la sensibilidad de los ensayos clásicos cuyo límite de detección es de 1 ng/mL²⁵. Sin embargo, hoy en día tiene más utilidad la determinación de Tg ultrasensible basal, ya que varios estudios sugieren que evita la necesidad de realizar de forma rutinaria determinaciones de Tg estimulada al menos en pacientes de riesgo de recurrencia bajo e intermedio, con las ventajas económicas y de calidad de vida que esto supone^{8,26-28}.

En los pacientes sometidos a tiroidectomía total y ablación del remanente tiroideo con radioyodo, los niveles de tiroglobulina deben hacerse indetectables en ausencia de enfermedad, ya que la terapia ablativa con I-131 busca eliminar los restos de tejido tiroideo (presumiblemente benignos) que hayan podido quedar tras la cirugía. Debemos diferenciar el concepto de ablación del remanente de la terapia adyuvante (usada con el objetivo de eliminar restos tumorales microscópicos subclínicos) y del tratamiento con I-131 de la enfermedad estructural conocida (tumor residual loco-regional macroscópico o metástasis a distancia)²⁹. En pacientes que no han recibido terapia ablativa con I-131 tras la cirugía, los puntos de corte de tiroglobulina considerados “negativos” o “normales” no están tan bien validados en la práctica clínica, ya que existen restos tiroideos presumiblemente benignos que producirán también Tg, siendo imposible distinguir si la Tg procede de tejido tiroideo sano o tumoral. No obstante, se han definido unos valores de referencia para realizar la EDR (Tabla 4) en base a varios estudios³⁰. El enfoque cada vez más conservador de las guías de práctica clínica en cuanto a la realización de cirugías menos invasivas o limitación de la terapia con radioyodo puede generar dificultades en el seguimiento, ya que aquí habitualmente no dispondremos de niveles de Tg indetectables⁵. Para resolver este problema habitual en práctica clínica es fundamental contar con una buena ecografía postquirúrgica basal que descarte la presencia de adenopatías patológicas, restos tumorales o nódulos tiroideos sospechosos contralaterales en pacientes hemitiroidectomizados. Partiendo de esta base, y utilizando como orientativos los puntos de cortes indicados en la EDR (Tabla 4), resulta de utilidad considerar la

evolución de la Tg en el tiempo, más que un valor fijo de la misma, de tal forma que si los niveles de Tg tienen una tendencia ascendente, debemos considerar la posibilidad de recidiva y solicitar nuevamente estudios morfológicos para descartarla^{8,31}. Por el contrario, si las cifras de Tg están estabilizadas o en descenso, no tiene sentido repetir estudios morfológicos si el basal es negativo (al menos en pacientes tiroidectomizados), y podríamos considerar al paciente en remisión clínica, y desintensificar el seguimiento⁵.

Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (AbTg)

La presencia de AbTg puede interferir con la medición de la Tg plasmática, por lo que siempre deben solicitarse ambos parámetros de forma conjunta. En pacientes con AbTg positivos los valores de Tg no pueden ser interpretados, ya que habitualmente estarán falsamente disminuidos y tendremos que evaluar la tendencia de los mismos (estabilidad, ascenso o descenso) para conocer la evolución de la enfermedad^{5,32}. Al igual que la Tg, los AbTg deben ser siempre determinados mediante el mismo método de laboratorio, para poder realizar análisis comparativos⁸.

Estudios de imagen y funcionales

Ecografía cervical

La gran mayoría de las persistencias y recurrencias del CDT se producen en el área cervical. La ecografía es una técnica de gran utilidad para detectarlas, y en combinación con la Tg su sensibilidad se incrementa considerablemente. Entre sus ventajas destacan la ausencia de efectos adversos (no emite radiación ionizante), su gran disponibilidad, bajo coste y su capacidad para detectar lesiones pequeñas de hasta 2-3 mm en el lecho tiroideo o a nivel ganglionar. Como desventajas cabe mencionar su menor especificidad que el rastreo corporal, su carácter operador-dependiente, y que no es útil para detectar recurrencias extracervicales incluyendo el mediastino superior³¹. La pericia y experiencia del operador van a ser cruciales a la hora de detectar la persistencia o recidiva (especialmente si son lesiones de pequeño tamaño), evitando tanto falsos negativos como falsos positivos. Por este motivo en el seguimiento del CDT se recomienda que esta técnica sea realizada por operadores de alto volumen (bien endocrinólogos o radiólogos) y siguiendo una metodología estandarizada para la exploración y a la hora de realizar el informe de resultados³³.

La ecografía es también una técnica fundamental como guía para la realización de PAAF de lesiones en lecho tiroideo y adenopatías de carácter sospechoso o indeterminado. La combinación de los resultados citológicos con la determinación del nivel de Tg en el aspirado de la lesión incrementa significativamente la especificidad diagnóstica y nos permite confirmar o descartar la sospecha clínica de recurrencia o persistencia de forma certera, siendo este un procedimiento esencial para una planificación de reintervenciones^{8,33}.

La ETA establece en su guía de práctica clínica sobre ecografía cervical en el manejo postquirúrgico del CDT cuáles son los hallazgos de normalidad y sospecha de los nódulos cervicales en lecho tiroideo y adenopatías (Tabla 5). En primer lugar, la exploración del lecho tiroideo puede ser especialmente dificultosa, dado que en ocasiones encontramos lesiones hipoecoicas de aspecto ecográfico indeterminado que pueden corresponder a granulomas postquirúrgicos, adenopatías reactivas o adenomas de paratiroides

Tabla 5. Clasificación de los hallazgos ecográficos postquirúrgicos en el lecho tiroideo tras tiroidectomía total y en los ganglios linfáticos cervicales.

| | Hallazgos de normalidad | Hallazgos Indeterminados | Hallazgos de sospecha |
|-------------------------------|---|---|---|
| Lecho tiroideo | <ul style="list-style-type: none"> Tejido conectivo fibroadiposo: área triangular aplanada bilateral y paratraqueal uniformemente hiperecoica respecto al tejido muscular. Restos tiroideos normales: lesión ovoidea paratraqueal hiperecoica respecto al músculo. | <ul style="list-style-type: none"> Lesión ovoidea hipoeoica paratraqueal sin otros hallazgos ecográficos de sospecha. | <ul style="list-style-type: none"> Lesión más alta que ancha en el plano transversal Márgenes irregulares Microcalcificaciones Cambios quísticos Vascularización aumentada |
| Adenopatías cervicales | <ul style="list-style-type: none"> Presencia de hilio (hiperecoico) Forma ovalada Eje corto de adenopatía ≤ 8 mm en nivel II y ≤ 5 mm en nivel III-IV-V Vascularización únicamente hiliar o ausencia de la misma. | Ausencia de hilio + 1 ó más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Forma redondeada Eje corto de adenopatía ≥ 8 mm en nivel II o ≥ 5 mm en nivel III-IV-V Vascularización central aumentada | <ul style="list-style-type: none"> Presencia de tejido hiperecoico similar al tiroides Microcalcificaciones Cambios quísticos Vascularización periférica |

y podemos catalogarlos como patológicos equivocadamente. La presencia de márgenes irregulares parece ser la característica más sensible (79%) y específica (100%) como predictora de recurrencia, pero existen otros datos muy sugestivos de malignidad como la presencia de microcalcificaciones, cambios quísticos o vascularización incrementada en la lesión. En segundo lugar, respecto a la exploración de las cadenas ganglionares cervicales la característica que presenta mayor sensibilidad diagnóstica de adenopatía metastásica es la ausencia de hilio, pero por el contrario es muy poco específica (29%). Los hallazgos con mayor especificidad son la presencia de cambios quísticos (91-100%), existencia de focos hiperecoicos puntiformes sugestivos de cristales coloides o microcalcificaciones (93-100%) y la vascularización anómala periférica (57-93%)^{8,31,33}. Según la ETA, la PAAF estaría recomendada en aquellas lesiones en el lecho tiroideo ecográficamente sospechosas ≥ 10 mm o con crecimiento activo. Respecto a las adenopatías, la PAAF es recomendable en lesiones sospechosas ≥ 8 mm en compartimento central (nivel VI) o ≥ 10 mm si se trata de los compartimentos laterocervicales (II a V)³³. La decisión sobre si realizar o no PAAF de estas lesiones debe basarse en el tamaño, preferencias del paciente y probabilidad de que un resultado positivo implique un cambio en el manejo terapéutico⁵, pues es importante tener en cuenta que hasta en el 30% de los casos, las reintervenciones sobre lesiones metastásicas cervicales confirmadas citológicamente fracasan en la eliminación completa de la enfermedad y no están exentas de complicaciones (lesión de nervios, hipoparatiroidismo, daño traqueal o esofágico)³⁴. Por último, los hallazgos ecográficos indeterminados, deben ser siempre interpretados con cautela a la hora de tomar decisiones terapéuticas y considerando que hasta en 2/3 de los pacientes estas lesiones suelen desaparecer espontáneamente con el tiempo⁸. La indicación y periodicidad con la que debe realizarse la ecografía cervical u otros estudios de imagen va a depender del riesgo de recurrencia inicial ATA y de la categoría en la EDR^{5,31}.

Rastreo corporal con yodo radioactivo:

Antes de la introducción de la ecografía cervical en la práctica clínica, los rastreos corporales diagnósticos eran la prueba de referencia en el seguimiento del CDT. Se realizaban tras 6-18 meses de la tiroidectomía total y la ablación con I-131 para comprobar la ausencia de restos/focos tumorales. Hoy en día, el éxito de la ablación puede evaluarse mediante la presencia de una Tg indetectable junto

con la ausencia de hallazgos patológicos en la ecografía cervical. Por tanto, en pacientes de riesgo bajo o intermedio con rastreos post-tratamiento con I-131 normales (captación únicamente en el lecho tiroideo sugestiva de restos) y en respuesta excelente, no hay motivo para solicitar rastreos diagnósticos, pues no aportan ningún beneficio. El rastreo corporal estaría indicado según la ATA en los pacientes de alto riesgo para establecer la ausencia de enfermedad, debido a las peculiaridades de esta categoría, aunque ya hemos comentado su valor limitado cuando la tiroglobulina es indetectable y la ecografía es negativa (escasísima probabilidad de existir enfermedad). Principalmente la utilidad del rastreo se presenta cuando la Tg es detectable y no hay hallazgos significativos en la ecografía o existen adenopatías patológicas en las que la cirugía no está indicada, pues puede detectar metástasis ganglionares insospechadas o conocidas además de metástasis a distancia siempre que tengan avidéz por el I-131. El objetivo final que perseguimos con estos rastreos diagnósticos es el terapéutico (administrar dosis terapéuticas de I-131) si el rastreo es positivo⁵.

Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los estudios de imagen transversales (TAC y RMN) son especialmente útiles para evaluar la carga tumoral en pacientes con enfermedad local extensa o metástasis a distancia. Ambos permiten localizar y medir los focos de enfermedad con alta precisión anatómica³¹. En general, el estudio de TAC es mucho más utilizado por su mayor disponibilidad, menor coste y menor duración. Se trata de una prueba de excelente resolución para visualizar el parénquima pulmonar y el mediastino (preferiblemente con contraste), así como para valorar la relación tumoral con las estructuras vitales principales del cuello (vasos, nervios, tráquea, esófago). Según la ATA, el estudio TAC de cuello y tórax estaría indicado en los siguientes supuestos:

- Pacientes con valores de Tg elevados (habitualmente ≥ 10 ng/mL) o Tg/AbTg en claro ascenso que presentan ecografía cervical sin hallazgos y rastreo negativo, con el objetivo de localizar la enfermedad.
- Cuando se requiere una evaluación detallada de una posible invasión del tracto aero-digestivo, para poder hacer una planificación terapéutica acorde al grado de invasión.

- Pacientes con recurrencia ganglionar extensa, para mayor precisión anatómica y descartar afectación de los ganglios mediastínicos, no visibles mediante ecografía⁵.

En casos de enfermedad metastásica, los estudios de imagen transversales resultan imprescindibles para documentar si existe estabilidad o crecimiento significativo de las lesiones, ya sea en pacientes en vigilancia activa o en aquellos que estén en tratamiento con Inhibidores de Tirosin Kinasa (ITK). La progresión o respuesta de la enfermedad se documentará usando los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)³⁵.

La RMN aporta información adicional al estudio TAC en el seguimiento del CDT solo en casos seleccionados. Aunque tiene la gran ventaja de no emplear radiación ionizante, sus desventajas como el mayor tiempo de duración del examen, menor disponibilidad y la posibilidad de falsos negativos asociados a artefactos de movimiento del paciente limitan su utilización. Sin embargo, posiblemente sea la prueba de elección en la evaluación de metástasis óseas, hepáticas o cerebrales del CDT (mayor contraste de tejidos blandos y menos artefactos óseos) y dada su excelente resolución también es una buena herramienta para comprobar si existe invasión de la vía aérea o digestiva³¹.

Tomografía por Emisión de Positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET con 18-FDG)

El estudio PET con 18-FDG proporciona información metabólica sobre la tasa de captación de glucosa por el tumor. Actualmente se utilizan equipos integrados que nos permiten adquirir imágenes PET y TAC en una misma sesión. La combinación de datos funcionales y morfológicos mejora sustancialmente la localización anatómica de las lesiones y así lo demuestran varios trabajos que objetivan una mayor sensibilidad del 18-FDG-PET/TAC respecto al 18-FDG-PET aislado en pacientes con CDT con Tg elevada y rastreo negativo³⁶. La captación de 18-FDG en el PET/TAC por las lesiones tumorales del CDT confiere información pronóstica, ya que se ha demostrado que a mayor captación de FDG, menor es la probabilidad de respuesta a radioyodo y se considera un factor pronóstico independiente de menor supervivencia³⁷. Las lesiones con mayor captación de 18-FDG, es decir, aquellas que tienen un SUV (Standardized Uptake Value) más elevado, van a tener un comportamiento más agresivo y deben ser tratadas y/o vigiladas estrechamente⁵. Aunque se trata de una de las pruebas con mayor sensibilidad diagnóstica en el CDT con enfermedad persistente o recurrente, no está exenta de falsos positivos (lesiones inflamatorias que también captarán glucosa) y de falsos negativos (especialmente si se trata de enfermedad subcentimétrica)³¹.

Las guías ATA establecen las siguientes indicaciones respecto al PET con 18-FDG en el CDT:

- Pacientes de alto riesgo con Tg elevada (habitualmente >10 ng/mL basal o estimulada) y rastreo negativo, siendo esta recomendación fuerte.
- Como estadía inicial en pacientes con carcinoma tiroideo pobremente diferenciado y en carcinoma de células de Hürthle invasivo, si existe evidencia de enfermedad ya sea por otros estudios de imagen o por presencia de Tg elevada (recomendación débil).

- Como herramienta pronóstica en pacientes con enfermedad metastásica, con el objetivo de identificar aquellos casos con mayor riesgo de progresión rápida y de mortalidad (recomendación débil).
- Para evaluar la respuesta al tratamiento sistémico o local de la enfermedad localmente avanzada o metastásica (recomendación débil)⁵.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

En el seguimiento postquirúrgico del paciente intervenido de CDT es necesario definir la periodicidad de las visitas, cuáles de las pruebas que hemos comentado anteriormente vamos a realizar y con qué frecuencia, y cuál es el objetivo de supresión de la Hormona Tiroestimulante (TSH) en cada escenario. Aunque los protocolos de seguimiento recomendados por las distintas guías de práctica clínica varían significativamente, todos ellos coinciden en que debemos personalizar el seguimiento según el riesgo de recurrencia y la respuesta al tratamiento (EDR)^{5-7,19,38}. En definitiva, se trata de hacer un traje a medida para cada paciente en cada circunstancia, ofreciendo una vigilancia más intensiva en aquellos casos con enfermedad persistente progresiva o mayor riesgo de recurrencia, pero tratando de ser menos estrictos si el riesgo de recurrencia es bajo y el tumor está en remisión. En las siguientes líneas vamos a establecer un protocolo de seguimiento inicial y a largo plazo, basándonos en la evidencia disponible e integrando la experiencia propia, sin olvidar ni la optimización de los recursos sanitarios ni la carga emocional que puede suponer un seguimiento excesivo.

Seguimiento inicial (primeros 12-24 meses tras el tratamiento)

Para el seguimiento a corto plazo, independientemente del tratamiento inicial (tiroidectomía con o sin ablación del remanente) nos basaremos en las clasificaciones iniciales de riesgo (mortalidad y recurrencia) (**Tablas 1-4**), dado que no vamos a poder estratificar la respuesta al tratamiento hasta más adelante. En la primera visita postquirúrgica (aproximadamente a las 6-8 semanas de la intervención) revisaremos los estudios de imagen prequirúrgicos, la hoja operatoria y el informe detallado de la anatomía patológica de la pieza extirpada para poder definir el riesgo ATA y el estadio TNM. En esta visita, debemos contar con una determinación de Tg realizada idealmente a partir de las 4-6 semanas tras la cirugía. En ausencia de AbTg positivos, los niveles de Tg postquirúrgicos (en pacientes sometidos a tiroidectomía total) nos ayudarán a la toma de decisiones sobre el tratamiento complementario con radioyodo a realizar. Por otro lado, un valor de Tg postquirúrgica no estimulada >5 ng/mL en un paciente tiroidectomizado debe alertarnos y hacernos pensar en la existencia de abundantes restos de tejido tiroideo postquirúrgicos o bien en la posibilidad de persistencia de enfermedad metastásica (ganglionar o a distancia) no eliminada en la intervención²³. Tras esto, personalizaremos el seguimiento inicial según el riesgo de recurrencia ATA, plan que iremos moldeando a medida que vayamos teniendo nuevos datos evolutivos disponibles:

En los pacientes de **bajo riesgo de recurrencia** se realizará una visita semestral con determinación de Tg/AbTg y buscaremos un objetivo de TSH entre 0,5-1,5 mUI/L (entre en límite inferior de normalidad de laboratorio y 1,5 mUI/mL). Es recomendable la

realización de una ecografía cervical coincidiendo con la visita de los doce meses (con la idea de ver la respuesta al tratamiento)²³, si bien trabajos recientes sugieren no solicitarla de rutina en pacientes sometidos a tiroidectomía total y ablación con radioyodo que tienen Tg indetectable, ya que puede dar lugar a falsos positivos en ausencia de enfermedad³⁹. Igualmente, como se ha puntualizado con anterioridad, no está indicado solicitar rastreos diagnósticos esta categoría de riesgo si la Tg es indetectable. El principal objetivo del seguimiento inicial en estos pacientes de bajo riesgo es identificar a aquellos que entran en respuesta excelente, pues pueden hacer la transición un seguimiento mucho menos intensivo²³.

En caso de tumores de **riesgo intermedio** programaremos visitas al menos semestrales con Tg/AbTg y fijaremos un objetivo inicial de TSH entre 0,1-0,5 mUI/L (por debajo del rango de normalidad de laboratorio sin llegar a la supresión completa). Es aconsejable disponer de una ecografía cervical en la visita de los seis meses, que habría que considerar repetir nuevamente al año en casos de afectación ganglionar extensa al diagnóstico y siempre en función del valor y evolución de la Tg^{23,39}. En este grupo habrá que valorar la necesidad de realizar un TAC de cuello a los 6-12 meses en casos de ecografía no concluyente con gran volumen de metástasis ganglionares al diagnóstico o si hay necesidad de evaluación de área retrofaríngea. En cuanto al rastreo con radioyodo, su papel es localizar y tratar la enfermedad, por lo que estaría indicado en pacientes con Tg detectable y ecografía negativa o cuando la enfermedad está localizada, pero se ha descartado la actitud quirúrgica. El objetivo de estos primeros meses de seguimiento en el grupo de riesgo intermedio es reconocer al 70% de casos que no entrarán en remisión y que se van a beneficiar de vigilancia estrecha, estudios de imagen o intervención terapéutica, mientras que el 30% restante podrá pasar a un esquema de seguimiento mucho más relajado²³.

Por último, los pacientes de **alto riesgo** van a requerir un plan de seguimiento inicial individualizado y mucho más dinámico que los de riesgo bajo o intermedio. Se recomienda de entrada un nivel de TSH ≤ 1 mUI/L (supresión completa, para evitar la estimulación de los restos tumorales). La gran mayoría de estos casos persistirán con enfermedad a pesar de la terapia inicial y van a requerir visitas al menos cada tres meses con determinaciones seriadas de Tg/AbTg y estudios de imagen frecuentes (ecografía cervical, TAC de cuello y Tórax y PET/TAC con 18-FDG en ciertas ocasiones). El seguimiento se adaptará según los hallazgos morfológicos y evolución de la Tg. Los rastreos son importantes para identificar si existe enfermedad que capte radioyodo y sea susceptible de tratamiento, así como para reconocer a los pacientes refractarios a yodo. En la **Figura 1**, se recogen los estudios de imagen indicados de forma secuencial en el seguimiento inicial y a largo plazo del CDT, en función del riesgo de recurrencia ATA^{23,31}. El propósito de los primeros meses de vigilancia en los pacientes de alto riesgo no es sólo realizar una adecuada EDR, sino comprender si el comportamiento biológico del tumor es más o menos agresivo, para individualizar el seguimiento posterior.

Seguimiento a largo plazo (a partir de los dos años)

Respuesta excelente al tratamiento

Para los pacientes de riesgo bajo o intermedio sometidos a tiroidectomía total con o sin ablación del remanente que entran en respuesta excelente proponemos un protocolo de seguimiento anual durante los primeros cinco años, cada 12-24 meses entre los

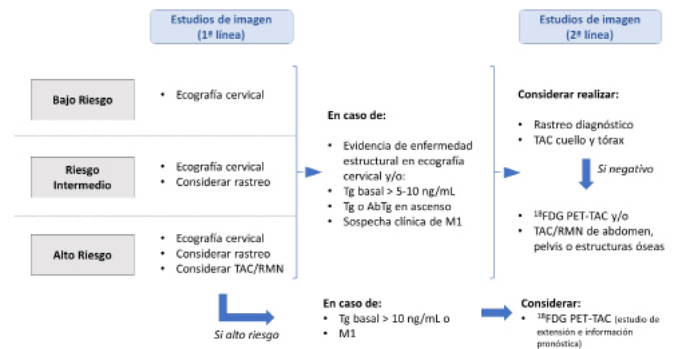


Figura 1 Uso secuencial de las pruebas de imagen en el seguimiento del Carcinoma diferenciado de Tiroides en función del riesgo de recurrencia/persistencia. Adaptado de Lamartina L et al. (30). Tg: Tiroglobulina; AbTg: Anticuerpos anti-Tiroglobulina; TAC: Tomografía Axial Computarizada; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; M1: Metástasis a distancia; 18FDG PET-TAC: Tomografía por Emisión de Positrones-TAC con 18-F-Fluorodesoxiglucosa.

5-10 años desde el diagnóstico y cada dos años a partir de los diez años de evolución. La tasa de recurrencia en estos supuestos es <2%⁸ (Figuras 2-3). En los pacientes de alto riesgo ATA el porcentaje de recidiva a pesar de una respuesta excelente puede llegar a subir hasta el 15%^{14,23}, por lo que en este subgrupo recomendamos citas semestrales los primeros cinco años de seguimiento y anuales a partir de entonces (Figura 4). En las visitas programadas se determinará la Tg y los AbTg y se realizará una exploración cervical de las cadenas ganglionares, no siendo necesarias otras pruebas morfológicas o funcionales en los pacientes de bajo riesgo mientras los marcadores se mantengan indetectables y no haya datos patológicos a la exploración. Si bien algunas guías recomiendan realizar ecografías cervicales periódicamente (especialmente en pacientes de riesgo intermedio)⁵, varias publicaciones han demostrado que no tienen ningún valor en estas categorías de riesgo (bajo-intermedio) si se cumplen las premisas mencionadas, salvo incrementar la posibilidad de hallar falsos positivos con las consecuencias derivadas³⁹⁻⁴³. Debemos tener en cuenta que las guías ATA recomiendan solo vigilancia (sin PAAF), de las adenopatías sospechosas $\leq 8-10$ mm en el diámetro menor (límite de 8 mm a nivel de compartimento central y de 10 mm en compartimentos laterocervicales), por su escasa significación clínica⁵. A partir de esos tamaños (e incluso con diámetros inferiores) la Tg basal suele ser detectable, por lo que esta constituye un parámetro excelente para establecer la indicación de una ecografía cervical. En los pacientes de alto riesgo, a pesar de estar en respuesta excelente, se debe plantear una ecografía cervical periódica, sobre todo si se trata de tumores poco diferenciados en los que la Tg tiene un valor más limitado⁸ (Figuras 2-4).

La guía ATA propone como opción terapéutica la lobectomía en pacientes de bajo riesgo de recurrencia (CDT intratiroides <4 cm, sin afectación ganglionar ni datos histológicos de agresividad)⁵. Esta situación clínica complica ligeramente el seguimiento a largo plazo, pues al quedar un lóbulo tiroideo completo la Tg tiene escasa utilidad como marcador tumoral. Aunque se han establecido puntos de cortes de Tg para la EDR en pacientes hemitiroidectomizados (Tabla 4) estos son solo orientativos y su validación dista mucho de la realizada para pacientes sometidos a tiroidectomía total y ablación con radioyodo. Parece que la tendencia de la Tg podría tener más valor que una cifra estática de la misma a la hora de definir el tipo el seguimiento⁸.

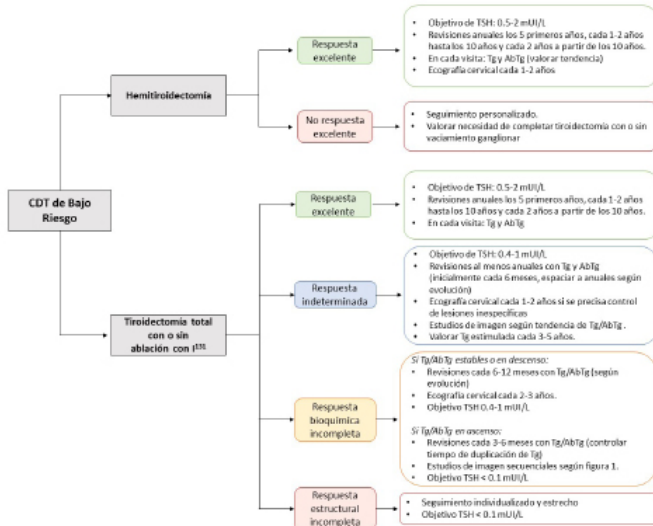


Figura 2

Protocolo de seguimiento postquirúrgico a largo plazo (a partir de los 2 años del diagnóstico) del Carcinoma Diferenciado de Tiroides en pacientes de Bajo Riesgo. CDT: Carcinoma Diferenciado de Tiroides; TSH: Hormona Tiroestimulante; Tg: Tiroglobulina; AbTg: Anticuerpos anti-Tiroglobulina.

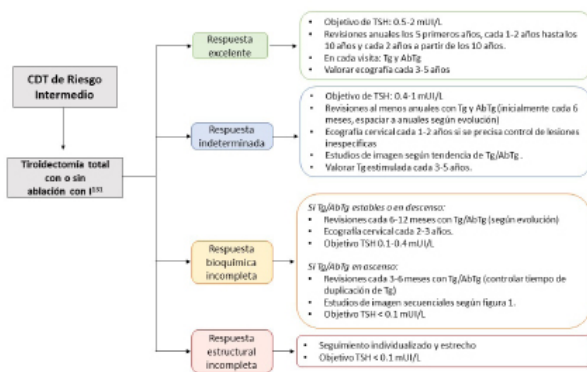


Figura 3

Protocolo de seguimiento postquirúrgico a largo plazo (a partir de los 2 años del diagnóstico) del Carcinoma Diferenciado de Tiroides en pacientes de Riesgo Intermedio. CDT: Carcinoma Diferenciado de Tiroides; TSH: Hormona Tiroestimulante; Tg: Tiroglobulina; AbTg: Anticuerpos anti-Tiroglobulina.

No obstante un trabajo reciente realizado en 208 pacientes con CDT sometidos a lobectomía, concluye que el valor de la Tg aumenta anualmente un 10% independientemente de si hay o no recidiva, por lo que la evolución de la misma tiene un valor limitado a la hora de predecir la recurrencia⁴⁴. Por tanto, la estrategia de seguimiento en estos casos debe basarse en la ecografía cervical. Aunque el riesgo de recidiva es bajo (en torno al 5%) y habitualmente poco significativo desde el punto de vista clínico (enfermedad microscópica), en el 20-50% de los pacientes aparecen nódulos contralaterales, que aunque en su mayoría son benignos, requieren seguimiento específico y puntualmente evaluación citológica (PAAF)⁴⁵. En base a esto, en pacientes con CDT hemitiroidectomizados en respuesta excelente (Tabla 4) proponemos el mismo esquema de visitas que en los pacientes tiroidectomizados, pero realizando además de

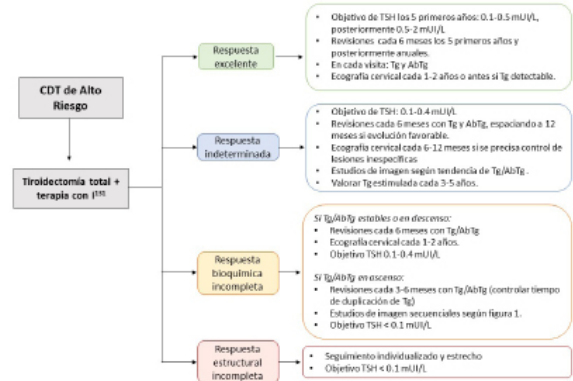


Figura 4

Protocolo de seguimiento postquirúrgico a largo plazo (a partir de los 2 años del diagnóstico) del Carcinoma Diferenciado de Tiroides en pacientes de Alto Riesgo. CDT: Carcinoma Diferenciado de Tiroides; TSH: Hormona Tiroestimulante; Tg: Tiroglobulina; AbTg: Anticuerpos anti-Tiroglobulina.

la determinación de Tg/AbTg una ecografía cervical cada 1-2 años (Figura 2).

El objetivo de TSH en pacientes de riesgo bajo e intermedio en respuesta excelente será entre 0,5-2 mUI/L, dado que se ha demostrado que un mayor grado de supresión no se asocia a ningún beneficio clínico y sí a un mayor porcentaje de efectos adversos a largo plazo (osteoporosis, arritmias, ansiedad e insomnio)⁸. En los pacientes de alto riesgo, dado el mayor porcentaje de recurrencias, recomendamos un objetivo de TSH entre 0,1-0,5 mUI/L al menos los primeros 5 años desde el diagnóstico⁵, flexibilizándose posteriormente si la evolución es favorable (Figuras 2-4).

Respuesta bioquímica incompleta

Aproximadamente, dos tercios de los pacientes clasificados inicialmente como en respuesta bioquímica incompleta alcanzan la remisión tras una mediana de seguimiento de 7 años (espontáneamente o tras algún tratamiento). El tercio restante persistirá con enfermedad bioquímica (19%) o evolucionará a respuesta estructural incompleta (17%)^{14,23}. Si el riesgo de recurrencia inicial es intermedio o alto, el porcentaje de casos que van a desarrollar enfermedad estructural se incrementa significativamente⁸. Debido a ello, en esta categoría de la EDR cobra especial importancia la tendencia de la Tg/AbTg. En los pacientes con Tg estable o en descenso progresivo, podemos ir espaciando progresivamente las visitas, mientras que aquellos cuyas cifras de Tg van elevándose son los que tienen mayor riesgo de evolucionar a enfermedad estructural, especialmente si el tiempo de duplicación de la Tg es <1 año (factor de mal pronóstico). Clasificar a un paciente en respuesta bioquímica incompleta no implica necesariamente la presencia de enfermedad, pues la Tg detectada puede proceder de células foliculares tiroideas no tumorales²². Por todo ello, en aquellos casos en respuesta bioquímica incompleta sugerimos el siguiente esquema de seguimiento (Figuras 2-4).

Si presentan Tg y AbTg estables o en descenso (al menos en las 3-4 últimas determinaciones), se pueden programar las visitas cada 6-12 meses (adaptar según evolución) midiendo Tg/AbTg. Si en primera instancia los estudios morfológicos y el rastreo son negativos,

plantearemos realizar una ecografía cervical cada 2-3 años (sobre todo en pacientes con Tg estable, pues si está en claro descenso tiene menos sentido repetirla). Es recomendable una supresión leve de la TSH (0,1-0,4 mUI/L) en este grupo, sobre todo si el riesgo de recurrencia inicial es intermedio o alto, pudiendo ser menos estrictos en los pacientes de bajo riesgo (0,4-1 mUI/L)^{5,22,23}.

Sin embargo, en pacientes con Tg o AbTg en ascenso progresivo, tendremos que intensificar las visitas (generalmente cada 3-6 meses, modulándolas según el tiempo de duplicación de la Tg) y realizar estudios de imagen de forma secuencial y personalizada (ecografía, rastreo, TAC o PET/TAC) hasta localizar la enfermedad estructural (Figura 1). El PET/TAC con 18-FDG es posiblemente la prueba más útil cuando los niveles de Tg están ascendiendo rápidamente y buscamos metástasis a distancia (alta sensibilidad en enfermedad agresiva)⁸. En estos casos el objetivo es mantener una TSH suprimida.

Respuesta indeterminada

Recordemos que la gran mayoría de los pacientes en respuesta indeterminada van a permanecer sin enfermedad a lo largo del seguimiento. Sin embargo, en torno a un 20% de ellos pueden evolucionar a una respuesta bioquímica o estructural incompleta²². Es por ello que se recomienda un seguimiento al menos anual con determinación de Tg/AbTg, manteniendo la TSH en el límite inferior de la normalidad (0,4-1 mUI/L) en los pacientes de riesgo bajo o intermedio, pero valorando una supresión algo mayor (0,1-0,4 mUI/L) en los pacientes de alto riesgo, al menos los primeros cinco años^{5,23}. La periodicidad de las visitas se definirá según la evolución y el riesgo de recurrencia (Figuras 2-4). La tendencia de la Tg y AbTg va a aportarnos mucha información también en esta categoría y nos orientará a la hora de solicitar estudios morfológicos. Si se trata de una respuesta indeterminada por la presencia de hallazgos inespecíficos en los estudios de imagen, debemos repetir dichos estudios cada 1-2 años, pues la evolución en el tiempo de las lesiones puede orientarnos sobre su naturaleza y permitirnos encuadrar al paciente en otra categoría de la EDR²². Trabajos recientes sugieren que dentro de la respuesta indeterminada (Tabla 4), el grupo de mayor riesgo de progresar a respuesta estructural incompleta es aquel que tiene una Tg detectable (tasa de recurrencia/persistencia estructural del 26%), especialmente si los valores de Tg estimulada están por encima de 2-3 ng/mL⁴⁶. Por tanto, la determinación de la Tg estimulada con TSH en pacientes con respuesta indeterminada y Tg positiva puede ser de ayuda para predecir la probabilidad de progresión o de remisión⁸ (Figuras 2-4).

Respuesta estructural incompleta

Como hemos referido anteriormente se trata de la peor categoría en cuanto a pronóstico, por asociarse a tasas de mortalidad entre el 11-57%²². El seguimiento de los pacientes con respuesta estructural incompleta debe ser totalmente individualizado en función de las características del caso (carga tumoral, localización de las lesiones y tasa de progresión)⁸. Se recomienda una supresión de TSH \leq 0,1 mUI/L si no hay contraindicación. Habitualmente estos pacientes requieren visitas y pruebas reiteradas (rastreo, ecografía, TAC o PET/TAC) para conocer la evolución de las lesiones y plantear una vigilancia estrecha (caso de estabilidad) o terapias dirigidas (cirugía, I-131, radioterapia local, ITK, etc.)²³ (Figuras 2-4).

Es importante señalar que en los pacientes con respuesta estructural incompleta la probabilidad de entrar en remisión es baja, a pesar de tratamientos adicionales. Por ello, resulta crucial balancear cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada terapia que propongamos y estas decisiones deben tomarse siempre en el seno de un comité multidisciplinar⁴⁷. Si la enfermedad estructural es a distancia, la probabilidad de alcanzar la remisión es inferior al 15%, pero si es loco-regional se pueden lograr tasas de respuesta excelente entre el 27-51% tras una cirugía adecuada^{22,48-50}.

CONCLUSIÓN

El seguimiento postquirúrgico de los pacientes con CDT debe basarse en el riesgo de persistencia o recurrencia inicial y en la respuesta a la terapia, parámetro que puede irse modificando con el tiempo. En tumores de bajo riesgo con respuesta excelente al tratamiento podríamos decir que en el seguimiento *“menos es más”*, esto es, basta con determinaciones cada 1-2 años de Tg, AbTg y TSH. En el resto de categorías de la estratificación dinámica de riesgo debemos individualizar el seguimiento en función de los hallazgos morfológicos y la evolución de los marcadores tumorales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Facts & Figures 2019 | American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html> (accessed 28 Jan2020).
2. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388: 2783–2795.
3. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 646–653.
4. Cancer Statistics. <https://seer.cancer.gov/statistics/> (accessed 28 Jan2020).
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 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* 2016; 26: 1–133.
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ; : 89.
7. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014; 81: 1–122.
8. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 538–551.
9. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al. 2017 AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Springer: New York, 2017.

10. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017; 27: 751–756.
11. Orlov S, Orlov D, Shayttag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P *et al.* Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2009; 31: 782–788.
12. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 419–435, ix–x.
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ *et al.* Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
14. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M *et al.* Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System. *Thyroid* 2010; 20: 1341–1349.
15. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CHCN, Dias F, Corbo R *et al.* Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 132–138.
16. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013; 23: 1401–1407.
17. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G *et al.* Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 441–446.
18. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2017; 87: 411–417.
19. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W *et al.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
20. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F *et al.* Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 1167–1175.
21. Hershman JM. Persistent Disease is 3.5-Fold More Common Than Recurrent Disease After Initial Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Thyroidology* 2018; 30: 447–449.
22. Momesso DP, Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2014; 43: 401–421.
23. Tarasova VD, Tuttle RM. A Risk-adapted Approach to Follow-up in Differentiated Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7. doi:10.5041/RMMJ.10231.
24. Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. THYROGLOBULIN AS A TUMOR MARKER IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER - CLINICAL CONSIDERATIONS. *Acta Clin Croat* 2018; 57: 518–527.
25. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C *et al.* Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5686–5690.
26. Rosario PW, Franco Mourão G, Calsolari MR. Is Stimulated Thyroglobulin Necessary after Ablation in All Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and Basal Thyroglobulin Detectable by a Second-Generation Assay? *International Journal of Endocrinology* 2015; 2015: 1–5.
27. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Can the follow-up of patients with papillary thyroid carcinoma of low and intermediate risk and excellent response to initial therapy be simplified using second-generation thyroglobulin assays? *Clin Endocrinol* 2016; 85: 596–601.
28. Giovannella L, Duntas LH. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *European Journal of Endocrinology* 2019; 181: R133–R145.
29. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH *et al.* Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131 I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019; 29: 461–470.
30. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M *et al.* Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2692–2700.
31. Lamartina L, Deandreis D, Durante C, Filetti S. ENDOCRINE TUMOURS: Imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: R185–202.
32. Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, Calsolari MR. Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with 131I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid* 2016; 26: 525–531.
33. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T *et al.* 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 147–159.
34. Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, Farley DR, Thompson GB, Kasperbauer JL *et al.* Reoperative experience with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2014; 38: 645–652.
35. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.

36. Caetano R, Bastos CRG, de Oliveira IAG, da Silva RM, Fortes CPDD, Pepe VLE et al. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative (131) I whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck* 2016; 38: 316–327.
37. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 498–505.
38. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 849–876.
39. Verburg FA, Mäder U, Giovanella L, Luster M, Reiners C. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and 131 I Ablation. *Thyroid* 2018; 28: 722–728.
40. Peiling Yang S, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Frequent screening with serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in the surveillance of intermediate risk papillary thyroid cancer patients without suspicious findings on follow-up ultrasound evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1561–1567.
41. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. SERIAL NECK ULTRASOUND IS MORE LIKELY TO IDENTIFY FALSE-POSITIVE ABNORMALITIES THAN CLINICALLY SIGNIFICANT DISEASE IN LOW-RISK PAPILLARY THYROID CANCER PATIENTS. *Endocr Pract* 2015; 21: 1372–1379.
42. Jeon MJ, Kim M, Park S, Oh H-S, Kim TY, Kim WB et al. A Follow-Up Strategy for Patients with an Excellent Response to Initial Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Less Is Better. *Thyroid* 2018; 28: 187–192.
43. Epstein S, McEachern R, Khot R, Padia S, Patrie JT, Itri JN. Papillary Thyroid Carcinoma Recurrence: Low Yield of Neck Ultrasound With an Undetectable Serum Thyroglobulin Level: Neck US of Papillary Thyroid Carcinoma With an Undetectable Serum Tg Level. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 2325–2331.
44. Park S, Jeon MJ, Oh H-S, Lee Y-M, Sung T-Y, Han M et al. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018; 28: 997–1003.
45. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 2014; 38: 68–79.
46. Oh H-S, Ahn JH, Song E, Han JM, Kim WG, Kim TY et al. Individualized Follow-Up Strategy for Patients with an Indeterminate Response to Initial Therapy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 209–215.
47. Vaisman F, Tuttle RM. Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48: 99–108.
48. Onuma AE, Beal EW, Nabhan F, Hughes T, Farrar WB, Phay J et al. Long-Term Efficacy of Lymph Node Reoperation for Persistent Papillary Thyroid Cancer: 13-Year Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1737–1743.
49. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu J-S et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2049–2056.
50. Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2187–2194.