



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Manejo del cáncer de tiroides en España

Management of thyroid cancer in Spain

Juan Carlos Galofré

Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

*Dèyè mòn, gen mòn
Más allá de un monte, hay otro monte
(Proverbio Haitiano)*

El terrible terremoto de Haití me hizo recordar la encomiable obra que está realizando en ese país caribeño Paul Farmer y la ONG por él fundada *Partners in Health*. Farmer, profesor de medicina en Harvard, ha alternado desde hace años el trabajo en Boston con su dedicación a los pacientes que frecuentan *Zanmi Lasante*. *Zanmi Lasante* es un complejo ambulatorio enclavado en Cange, una de las zonas más depauperadas de Haití. Farmer puso en marcha *Zanmi Lasante* con la intención de paliar las necesidades sanitarias más básicas de sus habitantes. Tracy Kidder ha descrito en su libro titulado *Mountains beyond mountains*¹, toda la génesis de este proyecto. El libro, que fue galardonado con el premio Pulitzer, toma el título de un proverbio haitiano que describe certeramente el itinerario del progreso. Pienso que el mensaje del proverbio también es adecuado para señalar como avanza el manejo del cáncer de tiroides (CT) en nuestro país, una enfermedad en la que la incidencia también aumenta de manera importante².

Hace no muchos años se constituyó el Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides (GTCT) en la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y sus frutos ya han sido abundantes. En este número de *Endocrinología y Nutrición* se publican 3 estudios^{3–5} (2 pertenecen al mismo grupo), que revelan la importancia y madurez del trabajo realizado.

El primer trabajo de Reverter et al³ analiza una serie histórica de casi 500 pacientes con CT de dos hospitales de la

zona metropolitana de Barcelona. El periodo de seguimiento abarca más de 30 años. Tal como señalan los autores, este análisis retrospectivo resulta imprescindible para conocer cómo se ha actuado y se está manejando el CT en nuestro entorno. Los resultados se comparan con 2 grandes series históricas de pacientes con CT norteamericanas: la del *National Cancer Data Base* (NCDB)⁶ y la de la *Clínica Mayo*⁷.

De entre la mucha información que contiene este estudio de Reverter et al³, hay varios datos que llaman la atención. Los autores han recogido el tiempo transcurrido desde que el paciente notó el primer síntoma de la enfermedad hasta que se realizó el diagnóstico. La media es de 34 meses, con unos límites que oscilan entre 0 y 721 meses. Desgraciadamente no hay información de si la demora en el diagnóstico se ha reducido a lo largo de los años, lo que indicaría una mejoría en la práctica clínica. Se sabe que un retraso superior a 12 meses en el tratamiento tras el diagnóstico de CT aumenta la mortalidad y este retraso se convierte en un factor de riesgo comparable al incremento de edad⁸. En este sentido es interesante la diferencia que se observa entre las series norteamericanas y las catalanas en cuanto a la forma de presentación. En las primeras cerca del 30% de los pacientes fueron diagnosticados tras la aparición de adenopatías cervicales, mientras que en Barcelona esta forma de presentación apenas superó el 10% ($p < 0,01$). Estos datos pueden indicar que en nuestro medio ha existido un bajo índice de sospecha de CT cuando aparece una adenopatía cervical. No obstante, se intuye que esta tendencia se está corrigiendo ya que la ecografía auxiliada por la citología tras punción y aspiración con aguja fina (PAAF) es actualmente la prueba diagnóstica de elección entre los especialistas españoles. Esta práctica está en sintonía con las recomendaciones internacionales (RI) que agrupan tanto la guía⁹ de la *American Thyroid Association* (ATA) como el consenso¹⁰ de la *European Thyroid Association* (ETA).

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.endonu.2010.03.015, 10.1016/j.endonu.2010.05.008, 10.1016/j.endonu.2010.06.004

Correo electrónico: jcalofre@unav.es

Reverter et al.³ observan también un cambio importante en el manejo del nódulo tiroideo. Antes de 1990 la gammagrafía era la prueba diagnóstica más empleada (83% de los casos). Sin embargo, a partir de 1996 su uso se limita a menos de un tercio de los pacientes. Esta información es importante ya que las RI no otorgan valor diagnóstico a la gammagrafía en el CT. El trabajo también vierte luz sobre un aspecto menos conocido. Se destaca que en nuestro medio, la frecuencia de enfermedad maligna en nódulos tiroideos hiperfuncionantes no es despreciable, ya que se ha observado hasta en el 5,6% de los casos, cifra mayor que la que se reseña en la serie del NCDB⁶. Este dato puede hacer aconsejable realizar PAAF en los nódulos hiperfuncionantes, en contra de las RI actuales, por lo que se requieren más estudios en este sentido.

Existen también diferencias en el manejo posquirúrgico cuando se compara la práctica de nuestro medio con la norteamericana. En los hospitales en Barcelona se completó el tratamiento con I¹³¹ hasta en el 86% de los casos, mientras que el grupo de la *Clinica Mayo*⁷ lo recomendó sólo en el 46% de sus pacientes. No obstante, es conocido que el grupo de la *Mayo* lidera un sector «poco partidario» de la ablación con I¹³¹. En su experiencia el tratamiento con I¹³¹ apenas modifica el pronóstico, excepto en los pacientes de alto riesgo¹¹. Cabe pensar que en la *Clinica Mayo* disponen de excelentes cirujanos, patrimonio que no es universal. En cualquier caso, la actitud de los hospitales catalanes se aproxima con mayor fidelidad a las RI.

El segundo trabajo del mismo grupo de Barcelona⁴ aborda un tema difícil. Mediante una encuesta dirigida a casi un centenar de endocrinólogos expertos en CT toma el pulso al manejo del tratamiento supresor en nuestro país. El estudio valora 2 aspectos de modo simultáneo: el cumplimiento de RI sobre CT y el seguimiento de la Guía Americana¹² para el manejo de la enfermedad tiroidea subclínica. Los resultados muestran que existe una notable disparidad, lo que no es de extrañar si se recuerda la polvareda que levantó esta guía después de su publicación¹³⁻¹⁵. Los autores⁴ recuerdan que existen evidencias para relacionar el hipertiroidismo subclínico tanto con la aparición de fibrilación auricular como con el desarrollo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. En este contexto es llamativo que solo el 35% de los entrevistados reconoce lo primero y el 63% lo segundo. La lectura crítica obliga a buscar razones que expliquen el origen de esta divergencia. Con perspicacia, en la discusión de los resultados, se identifica al factor edad ya que la población afecta de CT suele ser joven mientras que la asociación entre fibrilación auricular e hipertiroidismo subclínico se ha descrito en poblaciones con edades medias de 70 años. Además, pienso que también debe considerarse el factor etiológico. Es muy probable que en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria estén presentes diversos autoanticuerpos (no bien valorados hasta la fecha) que no tienen por qué estar presentes en el CT. Estos anticuerpos podrían ejercer (con independencia del grado de disfunción tiroidea que padezca el paciente) acciones deletéreas diversas que van desde la endometriosis¹⁶ hasta cualquiera de los ítems analizados. Es decir no todo hipertiroidismo subclínico es igual, sino que está ligado a su causa. El avance científico también contribuirá a la mayor comprensión de los efectos secundarios de la terapia supresora. Así, por ejemplo, aunque sólo el 7% de los

entrevistados relaciona el hipertiroidismo subclínico con un estado de hipercoagulabilidad, hay nuevos datos que sugieren que la elevación de la concentración de T4 (aún dentro del margen de referencia) supone un factor de riesgo para la aparición de trombosis venosa¹⁷.

La mayoría (más de dos tercios) de los especialistas entrevistados en este segundo estudio⁴ afirman seguir las RI. En un acto premonitorio el 7% de los entrevistados señalaban que las RI debían ser revisadas y actualizadas, cosa que la ATA ha realizado recientemente⁹, si bien queda la asignatura pendiente de simplificarlas.

El trabajo Gómez-Sáez⁵ por su parte, analiza las respuestas de 177 expertos en CT (endocrinólogos y especialistas en Medicina Nuclear) de nuestro país. El cuestionario valora muchos de los puntos clave de las recomendaciones de la guía ATA⁹ y del Consenso Europeo¹⁰, sin excluir algunos de los aspectos que son objeto de debate. El autor reconoce las limitaciones propias inherentes a este tipo de encuestas, pero no por ello dejan de tener un gran valor, máxime cuando se tiene la oportunidad de cotejar, en un mismo número de *Endocrinología y Nutrición*, la práctica actual con el manejo histórico en 2 hospitales de nuestro entorno. El resultado revela que en general las RI son conocidas, lo que se traduce en el buen hacer de la mayoría de los especialistas españoles que tratan a estos enfermos. Además se constata que la inmensa mayoría de los centros (94%) poseen cirujanos expertos en tiroides. También resulta positivo comprobar que hasta un 61% de las ecografías tiroideas son realizadas por especialistas con experiencia en CT.

Tal como se aconseja en las RI, la ecografía se ha consolidado como la exploración de rutina de elección en el nódulo tiroideo. Es interesante comprobar que hasta el 63% aprovecha la ecografía para orientar la cirugía. No obstante, sólo el 75% de los entrevistados recomienda PAAF en los nódulos supracentimétricos.

En sintonía con las RI, la tiroidectomía total es el tratamiento de elección (con excepción del microcarcinoma) para el CT en nuestro medio. No obstante, cerca de un tercio de los especialistas reconocen ignorar si sus cirujanos realizan resecciones ganglionares profilácticas. Entre el resto, solo el 24% recomienda la resección profiláctica del compartimento vi. Tampoco hay uniformidad en la actitud a adoptar respecto a la profilaxis quirúrgica de otras zonas cervicales. Estos datos indican 3 aspectos. Primero, las áreas de incertidumbre de los especialistas son reflejo de los puntos débiles donde las RI y las evidencias son menos patentes. El Consenso Europeo¹⁰ no recomienda ni desaconseja la disección profiláctica central, pero señala que puede tener sus ventajas en los casos más agresivos, al igual que hace la última guía de la ATA⁹. La segunda consideración apunta a que es necesaria una comunicación más fluida entre clínicos y cirujanos. Afortunadamente de estos últimos están en el escenario del manejo del cáncer de tiroides y hay varios miembros de la Sección de Cirugía Endocrinológica de la Asociación Española de Cirugía integrados en el GTCT. No obstante, entre los entrevistados no hubo ningún cirujano. Y la tercera se deduce de lo anterior: el cirujano que opere CT debe estar muy familiarizado con esta enfermedad.

Ya en el 2006 el Consenso Europeo¹⁰ advertía de la falta de utilidad de los rastreos previos al tratamiento con I¹³¹. Si bien los especialistas de algunos centros de los EE.UU. aún

siguen defendiendo su utilidad, las guías ATA del 2009⁹ se aproximan a las europeas¹⁰. Por ello el dato más sorprendente de cuantos aporta el trabajo de Gómez-Sáez⁵ es que todavía el 45% de los encuestados siguen recomendando los rastreos previos.

La práctica totalidad de los entrevistados (94%) consideran (de acuerdo con el contenido del Consenso ETA⁹) que la ablación exitosa se alcanza cuando la tiroglobulina (Tg) es indetectable y la ecografía cervical no revela signos de persistencia de enfermedad. Por ello es lógico que las pruebas más empleadas en el seguimiento de CT sean la determinación de Tg (99%) y la ecografía (94%). En este punto existe de nuevo un resultado desconcertante. El Consenso ETA¹⁰ claramente establece que no hay indicación de realizar rastreos en ausencia de la enfermedad. No obstante, el 57% de los especialistas se muestran partidarios de esta práctica. Por el contrario, en sintonía con el buen hacer, más del 80% de los participantes disminuye la dosis de levotiroxina en los pacientes que presumiblemente están curados. Otra buena noticia es que la estadificación tumoral basada en el TNM se ha impuesto, ya que solo el 15% no recurre a este sistema.

Ya en 2005 el GTCT de la SEEN editaba un suplemento especial de *Endocrinología y Nutrición*¹⁸ en el que señalaba que en los últimos 4 años había cambiado significativamente la estrategia terapéutica y del seguimiento del CT. En sus páginas Sánchez Franco¹⁹ proponía unas directrices para el tratamiento del CT. Esta aceleración ha seguido produciéndose desde entonces, lo que ha obligado a renovar la Guía ATA⁹ en menos de un lustro. Todo parece indicar que este ritmo de cambio va a persistir durante un tiempo ya que aún tenemos imprecisiones diagnósticas (especialmente en la evaluación del riesgo de recidiva) y por ende limitaciones para adaptar el diagnóstico al tratamiento. Además, está irrumpiendo con fuerza el todavía balbuceante análisis molecular que probablemente revolucionará el manejo del CT en un futuro próximo. En este mundo de rápidos cambios, el seguimiento de las RI es todavía más importante ya que supone ejercer medicina basada en la evidencia. Conocer y aplicar los consejos de la RI genera múltiples beneficios tanto para el paciente, para los médicos, como para el sistema de salud. El trabajo de Gómez Sáez⁵ nos enseña que nuestro nivel es bueno (en EE.UU., por ejemplo, el seguimiento oscila entre el 52 y 80%²⁰), a la par que señala los puntos en los que debemos mejorar.

Gómez-Sáez⁵ también reclama, con acierto, la necesidad de crear un registro español de pacientes con CT. Los registros permiten hacer estudios multicéntricos y multidisciplinarios. Esta necesidad es más perentoria cuando se ha comprobado que existe consenso en el buen hacer de la mayoría de especialistas de nuestro país. La creación de registros fiables puede abrir una fructífera etapa en la que la contribución de la endocrinología española en el panorama internacional sea más relevante.

Bibliografía

- Kidder T. *Mountains Beyond Mountains*. New York: Random House; 2003.
- Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:333–40.
- Reverter JL, Colomé E, Halperin I, Julián T, Díaz G, Sanmartí A, et al. Estudio comparativo de las series históricas de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:364–9.
- Reverter JL, Colomé E, Puig Domingo M, Julián T, Halperin I, Sanmartí A. Percepción de los endocrinólogos clínicos sobre los potenciales efectos perjudiciales del tratamiento supresor de la TSH en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:350–6.
- Gómez-Sáez JM. ¿Está de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo? *Endocrinol Nutr*. 2010;57:357–63.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer*. 1998;83:2638–48.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;26:879–85.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1447–63.
- Cooper DS, Doherty GD, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787–903.
- Hay ID, McDougall IR, Sisson JC. Perspective: the case against radioiodine remnant ablation in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2008;49:1395–7.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228–38.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement: subclinical thyroid dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:581–5.
- Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction—can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:588–90.
- Surks MI. COMMENTARY: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:586–7.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:394–405.
- Van Zaane B, Squizzato A, Huijgen R, van Zanten AP, Fliers E, Suzanne C, et al. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: a case-control study. *Blood*. 2010;115:4344–9.
- Sánchez Franco F, Gómez JM. Cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:18–35.
- Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(Supl 1):23–31.
- Famakinwa OM, Roman SA, Wang TS, Sosa JA. ATA practice guidelines for the treatment of differentiated thyroid cancer: were they followed in the United States? *Am J Surg*. 2010;199:189–98.