Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Lunes, 26 Diciembre 2022 15:31
Escrito por: Sofia
Visitas: 5742

El primer estudio de imágenes que se realiza en el diagnóstico del cáncer medular es la ecografía, pero existen oportunidades de desarrollo de esta área en los métodos de medicina nuclear.

Actualización sobre el diagnóstico y manejo del cáncer medular de tiroides: ¿Quá ha cambiado en años recientes?

Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years?

Krzysztof Kaliszewski et al, Cancers 2022

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar Actualización sobre el diagnóstico y manejo del cáncer medular de tiroides: ¿Quá ha cambiado en años recientes?

Puntos de interés:

En los últimos años se han producido enormes avances en relación con los estudios de diagnóstico y el tratamiento del cáncer medular de tiroides. Esta revisión resume los últimos conocimientos en materia de esta patología infrecuente y compleja.

Resumen:

El cáncer medular de tiroides (CMT) es una neoplasia originada en las células parafoliculares o células C. Es una enfermedad rara, pero su pronóstico es menos favorable que el de los tumores tiroideos diferenciados. Para mejorar el pronóstico de los pacientes con CMT, un diagnóstico precoz y un tratamiento rápido son cruciales. En este artículo, se discuten los avances más recientes en relación con el diagnóstico de laboratorio y por imágenes y el tratamiento quirúrgico y farmacológico del CMT. En la actualidad, la inmunohistoquímica permite una próspera dirección para el desarrollo del diagnóstico de laboratorio. El primer estudio de imágenes que se realiza en el diagnóstico del CMT es la ecografía, pero existen oportunidades de desarrollo de esta área en los métodos de medicina nuclear. La cirugía es el tratamiento de elección del CMT. Existen en la actualidad numerosas publicaciones en relación con la estratificación de los

Phoca PDF

compartimientos ganglionares para su remoción. Con la introducción de métodos cada vez más efectivos en la identificación de paratiroides intraoperatorias, las tasas de complicaciones quirúrgicas se ven reducidas. Los fármacos utilizados en la actualidad tienen alta toxicidad. Su mayor limitación es el desarrollo de resistencia farmacológica. En la actualidad, se están desarrollando investigaciones sobre el uso de inhibidores multikinasa (IMK), inhibidores del RET, radioterapia e inmunoterapia. Estos tratamientos mejorarán el pronóstico de pacientes con CMT.

Comentario:

Definición: El CMT se origina de las células parafoliculares o células C que producen calcitonina (CTN). La CTN es una hormona que regula la homeostasis del calcio, inhibiendo los osteoclastos. Desde el punto de vista clínico, la CTN es importante en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con CMT. La forma de presentación de esta enfermedad es variable, desde un nódulo tiroideo asintomático hasta aquel asociado a síntomas compresivos. También puede presentarse con diarrea, sudoración y dolor precordial. En caso de enfermedad avanzada puede coexistir con infecciones respiratorias recurrentes.

Estadificación: Según TNM

T- Tumor primario	T/N/M	Características
	T1	Tumor de 2 cm o meno limitado a tiroides
	T1a	Tumor â¤ 1 cm, limitado tiroides
	T1b	Tumor > 1 cm, limitado tiroides
	T2	Tumor 2-4 cm, limitado tiroides
	T3	Tumor > 4 cm limitado tiroides o con extensi extratiroidea grosera q invade sólo múscul estriados
	T4a	Tumor se extiende fuera la cápsula e invad tejido celular subcutáne laringe, tráquea, esófa y nervio laríng recurrente
	T4b	Tumor invade fasc

Phoca PDF

		prevertebral, reviste l arterias carótidas o l vasos mediastinales, cualquier tamaño
N- Ganglios regionales	N0	Sin evidencia metástasis locoregionale
	N1a	Metástasis nivel VI
	N1b	Metástasis un bilaterales contralaterales de nivel I, II, III, IV o V retrofaríngeas
M- Metástasis a distancia	M0	Sin metástasis a distanc
	M1	Con metástasis a distanc

Estadios:

Estadio	T	N	M
I	T1a, T1b	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1-T3	N1a	M0
IVA	T1-T3	N1b	M0
	T4a	Cualquier N	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Phoca PDF

Epidemiología: En 2020, los tumores tiroideos representaron el 3% de todos los tumores. **El CMT es una enfermedad rara, representando entre el 1-4% del total de los tumores tiroideos. Sin embargo, un 15% de muertes relacionadas a la enfermedad se dan por este tumor.** Un 75% de ellos son esporádicos y un 25% hereditarios.

Genética: La forma esporádica se debe en un 43-65% de los casos a mutaciones en el gen RET, localizado en el brazo largo del cromosoma 10. Este es un protooncogen que codifica una proteína que forma parte de un receptor de tirosina kinasa. El gen RET es esencial para la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Las mutaciones en los codones 630, 883, 568 y 1024 están relacionadas con la forma esporádica. La segunda mutación más frecuente en las formas esporádicas es la del gen RAS (20-25% de los casos). Las formas hereditarias se asocian a la neoplasia endócrina múltiple (NEM) 2a y 2b y al sindroma familiar de CMT, dados por mutaciones germinales del gen RET. La NEM tipo 2a está dada por mutaciones extracelulares del RET mientras que la 2b por mutaciones intracelulares. En el CMT existe una correlación entre el genotipo y el fenotipo.

Pronóstico: **En las formas esporádicas el debut de la enfermedad suele ocurrir entre los 50-60 años, mientras que en las hereditarias esto se da a menor edad.** Son múltiples los factores que influencian el pronóstico tales como: genotipo, niveles de biomarcadores basales, extensión tumoral, presencia de metástasis locales y a distancia, edad y sexo. El tiempo de duplicación de CTN y antígeno carcino embrionario (CEA) son buenas herramientas para definir el pronóstico y determinar estabilidad versus progresión de enfermedad. Según algunos autores, el CEA se considera un marcador subrogante de sobrevida libre de progresión (SLP) en pacientes con enfermedad avanzada. La histología pobremente diferenciada se asocia a peor pronóstico, así como una alta expresión de Ki-67 por inmuhistoquimica. **Las formas hereditarias y las esporádicas tienen igual agresividad tumoral, si bien las primeras se presentan a edad más tempranas.** Las metástasis ganglionares están presentes al diagnóstico en el 30-60% de los pacientes. La sobrevida a 5 años de este tumor es del 80-97% y a 10 años del 75-88%, con una recurrencia en el 50% de los pacientes.

Diagnóstico: Según las guías ATA 2015 y ESMO (European Society of Medical Oncology) 2019 la PAAF, la ecografía de cuello, los niveles de CTN y CEA y el análisis de las mutaciones del RET son las herramientas más importantes para la detección y manejo del CMT. De acuerdo con sus resultados y la decisión terapéutica, se pueden utilizar RNM y TC para el hallazgo de metástasis. Las guías no se ponen de acuerdo sobre la utilidad de las técnicas de medicina nuclear en el hallazgo de

Phoca PDF

metástasis. La guía ATA no recomienda el PET TC con 18F FDOPA, mientras que la guía europea si lo hace.

Laboratorio: Los sistemas de estratificación de riesgo por ecografía sólo logran identificar el 50% de los CMT. **La citología obtenida por PAAF, si bien es la técnica recomendada para el estudio de nódulos tiroideos, en el caso del CMT puede ser muy variable. Su sensibilidad en esta patología llega al 86%.** Por tanto, si solamente nos basamos en el resultado de la citología, esto puede llevar a un subdiagnóstico. Debido a estas limitaciones, la guía europea recomienda la medición rutinaria de CTN en nódulos tiroideos, mientras que la americana no lo sugiere. Esta determinación tiene una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico del CMT. **La concentración de CTN es directamente proporcional a la masa tumoral. Valores entre 60–100 pg/mL sugieren la presencia de un tumor de células C; valores superiores a 500 pg/mL indican la presencia de metástasis a distancia.** Su principal limitación es la presencia de falsos positivos como producción por tumores neuroendocrinos, uso de inhibidores de bomba protones, falla renal, hipotiroidismo y embarazo. Sin embargo, la tasa de falsos positivos es baja con el uso de los nuevos ensayos de inmunoquimioluminiscencia. No hay valores claros para diferenciar niveles normales de CTN de patológicos. Fugazzola y col. proponen una CTN > 30 pg/mL en mujeres y > 34 pg/mL en varones como valores de corte para este fin. Otro de los marcadores tumorales utilizados en esta patología es el CEA, si bien no es específico del CMT, ya que se encuentra elevado en tabaquistas y ante enfermedades inflamatorias del tracto gastro intestinal o pulmonares. **Dada su baja especificidad, este marcador no es útil en el screening del CMT, pero si en el monitoreo de la progresión de enfermedad dado que se incrementa en proporción con la masa tumoral. Por ello es de utilidad en enfermedad avanzada.** Además, presenta un bajo costo de determinación en relación con la CTN. **Por otra parte, se puede utilizar el dosaje de CTN en el líquido de punción (lavado de aguja). Su sensibilidad es mayor al 95% en la mayoría de las publicaciones, si bien presenta los mismos falsos positivos que la CTN sérica.** Su limitación principal es la falta de valores de corte establecidos. La medición de CTN en lavado de aguja también serviría para el diagnóstico de metástasis ganglionares con un valor de corte de 23 pg/mL. Otro método que está ganando terreno en el estudio de diversos tumores es la biopsia líquida. En el CMT, se utiliza el análisis de microARNs y de ADN libre a través de esta técnica. Los microARNs son ARNs no codificantes de 20–22 pares de bases que intervienen en la carcinogénesis. Estos servirían como marcadores diagnósticos y pronósticos y para el monitoreo del tratamiento con IMK. También podrían ser obtenidos del líquido de punción tiroidea. El ADN libre serviría tanto para el diagnóstico, pronóstico, así como para evaluar la respuesta al tratamiento en el CMT. También en tumores no secretores de CTN como marcador

Phoca PDF

diagnóstico.

Una vez que se sospecha la presencia de CMT se aconseja la realización del estudio genético del RET tanto en tumores hereditarios como esporádicos. Cuando se encuentra una mutación germinal, se deben estudiar a los familiares de primer grado del paciente índice.

Imágenes morfológicas: **La ecografía tiroidea es el primer estudio utilizado para el diagnóstico del CMT. Su sensibilidad diagnóstica aumenta significativamente cuando se combina con la medición de CTN y CEA (77% versus 95%).** Sin embargo, tiene baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares de los compartimientos lateral y central. **La TC se utiliza para la detección de metástasis en cuello, pulmonares y hepáticas. La RNM para el estudio de lesiones en hueso y hepáticas.**

Estudios de medicina nuclear: Existe controversia sobre la utilidad de estos estudios para el diagnóstico del CMT. La guía ATA indican que estos estudios no serían de utilidad para el diagnóstico de metástasis, mientras que la guía europea recomienda el uso de PET con DOPA para este fin cuando es posible. **Un meta análisis reciente sugiere que el PET DOPA presenta alta especificidad, pero una sensibilidad variable entre el 45% y el 93%. Su sensibilidad se incrementa si el nivel de CTN es mayor a 150 pg/mL y si su tiempo de duplicación es menor a 24 meses.** Dentro de sus falsos negativos se describen: focos metastásicos muy pequeños, focos localizados muy cerca de tejidos que tienen alto contenido de DOPA como cuerpo estriado, hígado, vesícula, vía biliar, páncreas, riñones, tracto urinario. La presencia de otros tumores neuroendócrinos sería causa de falsos positivos. Una de las potenciales imágenes que podrían ser de utilidad en estos pacientes es el uso de análogos de la mini gastrina que actúan sobre el receptor de colecistoquinina, entre ellos el 68GaDOTA-MGS5-PET/CT. Este estudio permite una mejor visualización de las lesiones intra hepáticas del CMT. Otra de las ramas de la medicina nuclear es lo que se conoce como inmuno-PET. Los radiofármacos consisten en anticuerpos contra el CEA quiméricos o murinos y péptidos pre tratados marcados con radioisótopos. Este estudio es más sensible que la TC y el PET DOPA para detectar metástasis en cuello e hígado y más sensible que la RNM para detectar metástasis óseas, pero poco sensible para la detección de metástasis pulmonares.

Tratamiento quirúrgico: **Es el tratamiento inicial y de elección del CMT. La mayoría de las guías y consensos recomiendan la realización de tiroidectomía total asociada a resección del compartimiento central dada la chance de multifocalidad y bilateralidad de estos tumores** (mayoría de los tumores hereditarios y entre el 6-30% de los esporádicos). Además, un 50-70% presentan metástasis en el

Phoca PDF

compartimiento central independientemente del tamaño tumoral y tanto en tumores hereditarios como esporádicos. Las guías japonesas recomiendan lobectomía y vaciamiento central e ipsi lateral en pacientes con CMT en un lóbulo y RET negativo, si bien esta conducta no está avalada por la mayoría de las sociedades científicas. **Por otra parte, algunos autores plantean que cuando el valor de CTN es menor a 20 pg/mL podría no ser necesario el vaciamiento del compartimiento central.** Las guías también recomiendan la tiroidectomía total profiláctica en pacientes con mutaciones del RET. El punto más controversial respecto a la cirugía es el vaciamiento del compartimiento lateral. De acuerdo con el valor de CTN y, ante ecografía negativa, se puede decidir hacer o no el vaciamiento lateral profiláctico. Las guías americanas y japonesas no ponen cortes específicos, a diferencia de la guía europea. En el caso de metástasis ganglionares, las guías europeas y americanas recomiendan realizar tiroidectomía total, vaciamiento del compartimiento central y resección de los ganglios afectados. **En caso de afectación de los ganglios laterales ipsilaterales, se recomienda el vaciamiento de los contralaterales si el nivel de CTN es mayor a 200 pg/mL.** Algunos autores sugieren utilizar la presencia de la reacción desmoplastica del estroma para definir la extensión quirúrgica. Su ausencia descarta la presencia de metástasis a distancia y linfáticas. Por otra parte, existen varias publicaciones que demuestran que el vaciamiento lateral profiláctico no tiene ningún impacto en la recurrencia global, loco regional y la sobrevida global de los pacientes a quienes se les realiza en relación a quienes no se les lleva a cabo. También es controversial la tiroidectomía en pacientes con metástasis a distancia irresecables. Las guías americanas en estos casos sugieren una cirugía menos agresiva de los compartimientos centrales y laterales para evitar efectos adversos. **La cirugía endoscópica trans oral con abordaje vestibular es una técnica aún no está recomendada para el CMT. Si bien se podría considerar en pacientes con un T1N0M0.**

Tratamiento sistémico: **Las terapias target son el tratamiento de elección en pacientes con CMT progresivo o sintomático con metástasis loco-regionales o a distancia, si bien tienen el inconveniente de producir efectos adversos y presentar resistencia tumoral.** Dentro de ellas se describen:

- IMK: Los aprobados por FDA para el tratamiento del CMT son el vandetanib y el cabozantinib. Ambos mostraron una mejoría en la SLP en relación con el placebo, pero no una mejora en la sobrevida global. Ambos fármacos inhiben el RET. Se están desarrollando nuevos trials con otros IMK como lenvatinib, anlotinib, regorafenib.

- Inhibidores selectivos del RET: Pralsetinib y selpercatinib fueron aprobados por FDA en 2020. En el estudio LIBRETTO-001 sobre

Phoca PDF

selpercatinib se demostró que la SLP y la tasa de respuesta global era mayor en pacientes que no habían recibido IMK previos que en aquellos que si lo habían hecho. El estudio ARROW sobre pralsetinib demostró un efecto duradero, rápido y potente con este fármaco independiente de la inhibición del RET. Ambos inhibidores selectivos presentan menos efectos adversos que los IMK, probablemente, por no inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular. Sin embargo, se ha evidenciado la presencia de resistencia tumoral aún con estos fármacos. Por este motivo se están realizando nuevos estudios con distintos inhibidores selectivos del RET.

- Inhibidores del RAS: Para evitar los mecanismos de resistencia se han investigado otras mutaciones que podrían ocasionarlos como las del RAS, que se ven en el 40% de los CMT esporádicos RET negativos. El problema es que son blancos difíciles de tratar farmacológicamente. Se está desarrollando un estudio con el tipifarnib que es un inhibidor del HRAS.

- Inmunoterapia: Se ha observado la acción de linfocitos CD8+ sobre la mutación KRAS G12D en algunos tumores. También se realizan estudios sobre antígenos tumorales que puedan ser bloqueados por vacunas y sobre los inhibidores de los puntos de control inmune. Se está estudiando al pembrolizumab como inhibidor del PD-1 en pacientes con cáncer de tiroides y otros tumores sólidos.

- Radioterapia: Podría **indicarse en pacientes con tumores primarios cuya resección fue incompleta que presentan riesgo de recurrencia local y, por ende, están con riesgo de obstrucción de la vía aérea en el post operatorio**. También se indica de forma paliativa para pacientes con metástasis óseas, cerebrales y de piel.

- Medicina nuclear: La radioinmunoterapia está recomendada en pacientes seleccionados por las guías americana y europea. Estudios previos han demostrado una tasa de control de enfermedad en el 62,4% de los pacientes usando 177Lu con análogos de somatostatina. Actualmente el receptor de colecistoquinina es un nuevo target descubierto sobre el que es pasible actuar en estos tumores. Uno de estos compuestos estudiados es el 177Lu-DOTA-TATE. Se observó mejoría de los síntomas en el 47% de los pacientes y mejoría bioquímica en el 41%. El 51% no presentó cambios en las imágenes y el 10% presento mejoría a en las mismas.

Conclusiones: Existen grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del CMT. El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, el uso de nuevos métodos de diagnóstico por imágenes y los nuevos compuestos para el tratamiento a través de medicina nuclear son avances en materia del manejo del CMT.

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Lunes, 26 Diciembre 2022 15:31
Escrito por: Sofia
Visitas: 5742

Copyright 2022. Endoweb.net

Phoca PDF