Manejo del CA diferenciado de tiroides de riesgo bajo/intermedia y la experiencia en Costa Rica

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Janssen
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

Agenda

- Manejo actual del CA diferenciado de tiroides
- Protocolo y experiencia en Costa Rica
- Comparación con las guías internacionales

EndoDrChen.com

Caso clínico #1

- Femenina de 35 años, en control ginecológico le hacen un US cuello y encuentran nódulo de 8 mm en LTD, bordes irregulares, hipoecoico.
- BAAF CA papilar
- No presenta adenopatías sospechosas, no hay ruptura de cápsula
- Cursa asintomática.
- TSH 1.7 mUI/ml

Preguntas caso #1

- Qué harían en este caso?

① Vigilancia activa?
② Lobectomía?
③ Tiroidectomía total bilateral?
④ Tiroidectomía total bilateral con disección de compartimento central?

Active surveillance (ATA)

- Considerar en:
  - Tumores de muy bajo riesgo
    - Microcarcinoma papilar sin metástasis o invasión local y sin evidencia citológica de alto riesgo
    - Alto riesgo quirúrgico por comorbilidades
    - Corta expectativa de vida
    - Pacientes con condiciones médicas o quirúrgicas que deben resolverse antes de tiroidectomía

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Cirugía inicial

- Para pacientes de bajo riesgo, la lobectomía siempre ha sido una opción

Tiroidectomía total	Lobectomía
Mayor riesgo quirúrgico	Menor riesgo quirúrgico
Facilita seguimiento y medición de Tg	No hay puntos de corte establecidos de Tg
Requiere tratamiento sustitutivo de por vida	Puede ser que no requiera tratamiento si TSH <2
Ablación	Ablación (?)

	Costa Rica	ATA	Reino Unido
<1 cm	Lobectomía/TTB	Lobectomía	Lobectomía
1-4 cm	TTB	Lobectomía/TTB	Lobectomía
>4 cm	TTB	TTB	TTB
Disección nivel VI	Sólo si ganglios +	Ganglios +	Ganglios +
Lesión folicular <4 cm	Lobectomía	Lobectomía	Lobectomía
Lesión folicular >4 cm	TTB	TTB	TTB

Quién debe recibir ablación con I131?

- Cambio de paradigma
- Estratificación de riesgo
- La gran mayoría de los pacientes van a tener una evolución favorable y no requieren tratamiento con I131

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

GROUP STAGING AND SURVIVAL FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER			
Stage	Age <45 years	Age >45 years	10-year survival (%)
I	Any T, any N, M0	T1, N0, M0	98.5
II	Any T, any N, M1	T2, N0, M0	98.8
III		T3, N0, M0 or T1–3, N1a, M0	99.0
*IVA		T4a, any N, M0 or T1–3, N1b, M0	75.9
IVB		T4b, any N, M0	62.5
IVC		Any T, any N, M1	63.0

*Undifferentiated or anaplastic carcinomas are all stage IV

Mitchell AL. J Laringol Otol. 2016;130:S150

Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)

Modified 2009 Risks

High Risk
Gross extrathyroidal extension, incomplete tumor resection, distant metastases, or lymph node >3 cm

Intermediate Risk
Aggressive histology , minor extrathyroidal extension, vascular invasion, or > 5 involved lymph nodes (0.2-3 cm)

Low Risk
Intrathyroidal DTC
≤ 5 LN micrometastases (< 0.2 cm)

*While analysis of BRAF and or TERT status is not routinely recommended for initial risk stratification, we have included these findings to assist clinicians in proper risk stratification in cases where this information is available.

- FTC, extensive vascular invasion (≈ 30-55%)
- pT4a gross ETE (≈ 30-40%)
- pN1 with extranodal extension, >3 LN involved (≈ 40%)
- PTC, > 1 cm, TERT mutated ± BRAF mutated* (>40%)
- pN1, any LN > 3 cm (≈ 30%)
- PTC, extrathyroidal, BRAF mutated*(≈ 10-40%)
- PTC, vascular invasion (≈ 15-30%)
- Clinical N1 (≈20%)
- pN1, > 5 LN involved (≈20%)
- Intrathyroidal PTC, < 4 cm, BRAF mutated* (≈10%)
- pT3 minor ETE (≈ 3-8%)
- pN1, all LN < 0.2 cm (≈5%)
- pN1, ≤ 5 LN involved (≈5%)
- Intrathyroidal PTC, 2-4 cm (≈ 5%)
- Multifocal PMC (≈ 4-6%)
- pN1 with extranodal extension, ≤ 3 LN involved (2%)
- Minimally invasive FTC (≈ 2-3%)
- Intrathyroidal, < 4 cm, BRAF wild type* (≈ 1-2%)
- Intrathyroidal unifocal PMC, BRAF mutated*, (≈ 1-2%)
- Intrathyroidal, encapsulated, FV-PTC (≈ 1-2%)
- Unifocal PMC (≈ 1-2%)

CAMBIOS EN AJCC/TNM

Cambios para versión 8

- Edad corte 55 años
- Se excluyen de estadio III:
  - Invasión extratiroidea microscópica
  - Presencia de adenopatías metastásicas

Tarasova VD. Clinical Oncology.2016

T, N, M	Description
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1 T1a T1b	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3 T3a T3b	Tumor > 4cm limited to the thyroid, or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles Tumor > 4 cm limited to the thyroid Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size
T4 T4a T4b	Includes gross extrathyroidal extension beyond strap muscles Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery /mediastinal vessels, any size
N0	No evidence of regional lymph nodes metastasis
N1 N1a N1b	Metastasis to cervical/upper mediastinal lymph nodes Central neck only (Level VI, VII) Lateral neck (Level I,II, III, IV,V)
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tarasova VD. Clinical Oncology.2016

When age at diagnosis is…	*And T is…*	*And N is…*	*And M is…*	*Then the stage group is…*
< 55 yrs	Any T Any T	Any N Any N	M0 M1	I II
≥ 55 yrs	T1 T1 T2 T2 T3a/T3b T4a T4b Any T	N0/NX N1 N0/NX N1 Any N Any N Any N Any N	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M1	I II I II II III IVA IVB

Tarasova VD. Clinical Oncology.2016

Caso clínico #2

- Femenina de 52 años de edad, TTB hace 2 meses por CA papilar de tiroides
- Biopsia: CA papilar clásico de 1.8 cm, con invasión de cápsula
  - 1 ganglio positivo peritiroideo de 0.2 cm de diámetro, sin invasión extranodal
- TSH 0.04 uUI/ml, Tg <0.20 ng/dl, AAT <20

Pregunta caso #2

- Cuál es la conducta a seguir?

① Disección de compartimento central y luego I131
② I131 100 mCi
③ I131 30 mCi
④ Observación

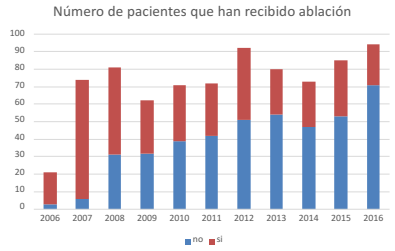
Clínica de tiroides Hospital San Juan de Dios

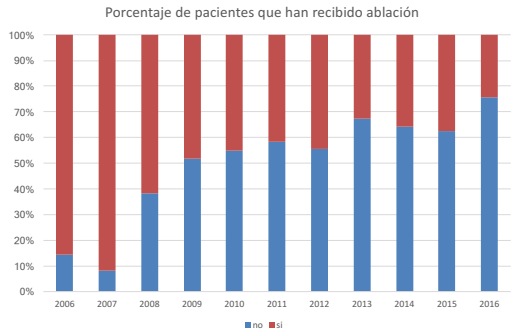
- Creado en los 70s
- Equipo multidisciplinario
  - Endocrinología
  - Medicina nuclear
  - Cirugía de cabeza y cuello
  - Cirugía general
  - Radioterapia
  - Patología
  - Radiología

Base de datos

- Seguido de manera prospectiva desde agosto 2005
- Al 6 de julio 2017:
  - 963 pacientes
    - 470 (48.8%) recibieron I131
  - 11.7% tasa de recurrencia

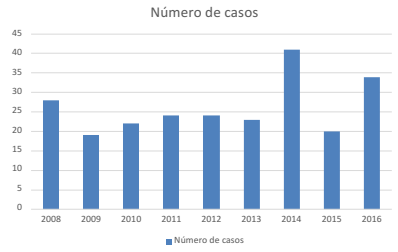
Dosis	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
No	3	6	31	32	39	42	51	54	47	53	71
si	18	68	50	30	32	30	41	26	26	32	23

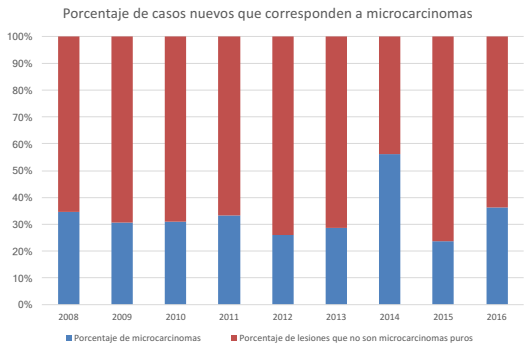




Microcarcinomas

- Microcarcinomas sin otros criterios al momento de la presentación:
  - 251 pacientes
  - Tiempo seguimiento promedio 55 meses (2-120)
  - Ninguno recibió ablación
  - 5 recurrencias (2%)
    - 4 ganglionar
    - 1 lecho tiroideo
  - 0 mortalidad





Protocolo en Costa Rica

Característica	Previo a 2009	2009-2014	Después 2014
Tamaño lesión	>1.5 cm	<45 años >4 cm >45 años >2 cm	<45 años >4 cm >45 años >2 cm
Adenopatía	Cualquier ganglio	Cualquier ganglio	>5 ganglios ó cualquier > 1 cm ó invasión extranodal
Invasión macroscópica	Todo	Todo	Todo
Características microscópicas	Histología de alto riesgo Invasión vascular Invasión linfática Multifocalidad Invasión extratiroidea microscópica	Histología de alto riesgo	Histología de alto riesgo

A quiénes no se les da tratamiento con I131 bajo el protocolo nuevo?

- Menores de 45 años con lesiones entre 1.5 y 4 cm
- Mayores de 45 años con lesiones entre 1.5 y 2 cm
- Características histológicas:
  - Multifocalidad
  - Invasión de cápsula
  - Invasión linfática
  - Invasión vascular
  - Invasión extratiroidea microscópica

Chen-Ku CH, Cob-Sánchez A et al. XIII Congreso Centroamericano de Endocrinología. 2014

Característica	Casos (n=98)	Controles (n=117)	P
Edad promedio	43.89 años	43.16 años	0.67
% mujeres	90.7%	94.8%	0.185
Tamaño de lesión	1.64 cm	1.72 cm	0.495
Invasión linfática microscópica	14.4%	12.6%	0.409
Invasión de cápsula (microscópica)	51.7%	21.6%	<0.001
Invasión vascular (microscópica)	20.3%	12.4%	0.084
Multifocalidad	28%	28.9%	0.502
Invasión extratiroidea microscópica	33.9%	22.7%	0.12
Tiempo seguimiento	33.4 meses	76.5 meses	<0.001
Recidiva clínica	3.1%	17.8%	0.047

Chen-Ku CH, Cob-Sánchez A et al. XIII Congreso Centroamericano de Endocrinología. 2014

Impacto cambio en protocolo

- Dado que el tiempo de seguimiento fue diferente en ambos grupos, si se ajusta a un período de 3 años en el grupo control para tener un tiempo comparable, en ese período 6.83% tuvieron recidiva, lo que hace que la diferencia sea no significatvia.
- El tiempo promedio para la aparición de recidiva clínica fue de 809 ± 579 días en los controles y de 874 ± 555 días en los casos, diferencia que no fue significativa (p=0,888)

Chen-Ku CH, Cob-Sánchez A et al. XIII Congreso Centroamericano de Endocrinología. 2014

TG <2, 2-10 Y >10

Table 1. General characteristics and recurrence rate and site.

	Group 1 (n=88)	Group 2 (n=68)	Group 3 (n=61)	P
Age ± SD	46.89 ± 11.51	45.35 ± 12.24	40.61 ± 14.54	0.011
% female	83.8%	86.9%	88.6%	0.68
% with neck dissection	12.5%	14.7%	26.2%	0.037
TNM stage 1	77.3%	61.8%	62.3%	
TNM stage 2	12.5%	8.8%	16.4%	
TNM stage 3	9.1%	20.6%	9.8%	
TNM stage 4	1.1%	8.8%	11.5%	0.459

Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

Table 1. General characteristics and recurrence rate and site.

	Group 1 (n=88)	Group 2 (n=68)	Group 3 (n=61)	P
% patients that received I^{131}	81.8%	76.5%	95%	0.024
Average I^{131} dose ± SD	65.56 ± 44.04	61.91 ± 46.14	87.83 ± 42.58	0.002
Recurrence rate	5.7%	5.9%	32.8%	<0.001
Recurrence site	100% locoregional	75% locoregional, 25% distant	70% locoregional, 30% distant	
Average follow up (years) ± SD	4.18 ± 2.03	3.84 ± 1.99	4.61 ± 1.45	0.069

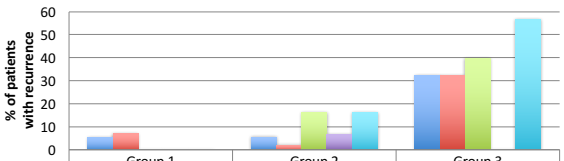
Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

Table 2. Recurrence rates in each group if radioiodine was given

Group	Received I^{131} ablation	Did not receive I^{131} ablation	p
Group 1	6.9%	0%	0.357
Group 2	1.9%	6.2%	0.363
Group 3	35.1%	0%	0.194

Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

Graph 1. Recurrence rate in each group by TNM staging



	Group 1	Group 2	Group 3
Overall	5.7	5.9	32.8
TNM 1	7.4	2.4	32.6
TNM 2	0	16.7	40
TNM 3	0	7.1	0
TNM 4	0	16.7	57.1

Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

INVASIÓN EXTRATIROIDEA MICROSCÓPICA

Table 1. Demographic and histologic characteristics of patients who did and did not receive RAI

Characteristic	Received RAI (n=81)	Did not receive RAI (n=26)	P
Females (%)	80.2%	84.6%	0.619
Age	44.41 13.27	45,73 10.15	0.642
Size (cm, average)	2,18 1.54	1,27 0.60	0.004
Total thyroidectomy (%)	58%	88.5%	0.014
Total thyroidectomy plus modified neck dissection	34.6%	3.8%	0.014
Lymphatic invasion	30.9%	19.2%	0.251
Capsule invasion	54.3%	46.2%	0.468
Vascular invasion	35.8%	15.4%	0.050
Lymph node metastases	46.9%	15.4%	0.004
Multifocality	32.1%	11.5%	0.040
Median stimulated Tg (range)	3.40 (0.20-10337)	5.76 (0.20-6.60)	
Median suppressed Tg (range)	0.20 (0.20-700)	1.06 (0.20-5.69)	
Average I131 dose	100.49 20,60	0	0.000
Clinical recurrence rate	13.6%	0%	0.047

Invasión microscópica extratiroidea pura

- De los 11 pacientes que tuvieron recurrencia
  - 8 tenían invasión ganglionar
  - 2 tenían niveles elevados de tiroglobulina estimuladas post operatorio
  - Sólo 1 paciente no tenía criterios de alto riesgo
- Por lo tanto, estos pacientes con recurrencia reunían otros criterios de riesgo

PROTOCOLO 2015 EN COSTA RICA

Candidatos a ablación I131

- Protocolo 2015 de Costa Rica:
  - Tamaño mayor a 4 cm en <45 años
  - Tamaño mayor a 2 cm en >45 años
  - >5 ganglios microscópicos, ó > 1 cm o invasión extranodal
  - Invasión extratiroidea macroscópica
  - Metástasis a distancia

Tratamiento ablativo con I131

- Considerar tratamiento con I131 si reúne al menos 2 de los siguientes criterios:
  - Invasión extratiroidea microscópica
  - Invasión vascular
  - Invasión linfática
  - Tiroglobulina >5 ng/ml suprimida ó >10 ng/ml estimulada (luego de tiroidectomía total)
  - Invasión ganglionar microscópica ó < 5 ganglios
  - Variantes histológicas de alto riesgo

QUÉ HAY DE PREDICCIÓN DE RECURRENCIA?

Predictores de severidad de metástasis ganglionares

Table 2 Multivariate analysis of clinicopathological characteristics on the size of mLN

Characteristics	Odds ratio	95% CI	*p*
Primary tumor size (cm) (≤1 cm versus >1 cm)	0.790	0.466 to 1.341	0.383
ETE (minimally versus grossly)	2.375	1.114 to 5.061	0.025
mLN ratio (≤0.5 versus >0.5)	2.748	1.400 to 5.395	0.003

Abbreviations: LN lymph node, *ETE* extrathyroidal extension, LN ratio, metastatic LNs/ harvested LNs

Hong YR. World J Surg Oncol. 2017;15:74

Recurrencia

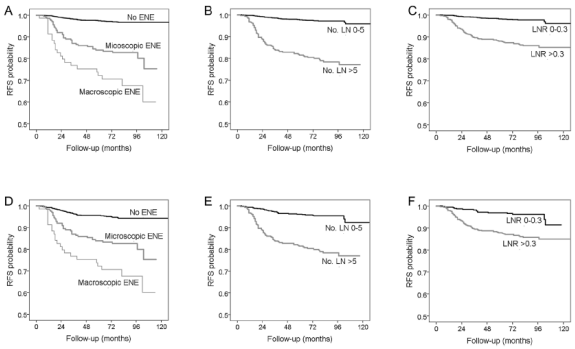
- 14/435 (3.2%) con seguimiento promedio de 28 meses
- Tiempo medio de recurrencia 27 meses
- Más común en metástasis ganglionar macroscópico (>0.2 cm)
  - Asociado a tumor más grande en la presentación, mayor invasión extratiroidea macroscópica y otras características de riesgo

Hong YR. World J Surg Oncol. 2017;15:74

Factores recurrencia

- Análisis multivariado:
  - Número ganglios
  - Ratio ganglios
  - Extensión extranodal
  - Alto riesgo ATA
  - MACIS
- En pacientes con ganglios, análisis multivariado:
  - Tumores T4
  - Número ganglios
  - Ratio ganglios
  - Extensión extranodal (micro y macro)
  - MACIS

Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017



Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017

Predicción de ganglios

- Predicción de metástasis ganglionares:
  - <45 años, hombres, T4, tamaño >2 cm y extensión extranodal macroscópico
- Predicción de >5 ganglios
  - Edad, sexo, T4, tamaño >2 cm, N1a ó N1b e invasión extranodal macroscópico

Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017

	pN1		No. LN+ >5		ENE		macENE	
Variables	OR (95% CI)[a]	*P*	OR (95% CI)[a]	*P*	OR (95% CI)[a]	*P*	OR (95% CI)[a]	*P*
Age, <45 years	1.76 (1.39-2.22)	<0.001	1.50 (1.01-2.24)	0.046				
Sex, male	2.31 (1.82-2.93)	<0.001	2.38 (1.63-3.49)	<0.001	1.92 (1.35-2.74)	<0.001	2.05 (1.19-3.51)	0.09
Tumor findings								
T1	1	0.025	1	0.010				
T2	1.13 (0.52-2.48)	0.757	1.04 (0.46-2.35)	0.923				
T3	1.89 (1.52-2.35)	<0.001	2.04 (0.61-8.62)	0.190				
T4	7.63 (3.26-17.83)	<0.001	2.37 (1.27-3.27)	0.003				
Size >2 cm	2.92 (2.02-4.22)	<0.001	1.84 (1.17-2.89)	0.008				
Macroscopic ETE	1.89 (1.47-2.42)	<0.002			2.02 (1.45-2.82)	<0.001	1.76 (1.02-3.03)	0.042
Nodal findings								
N1a			21.76 (11.58-40.86)	<0.001	7.26 (4.33-12.16)	<0.001	4.40 (1.46-13.23)	0.008
N1b			21.64 (14.63-32.02)	<0.001	6.92 (4.67-10.27)	<0.001	9.55 (4.37-20.84)	<0.001
No. LN+ ≥5					2.97 (1.99-4.42)	<0.001	2.23 (1.07-4.63)	0.031
macENE			2.64 (1.24-5.60)	0.012				

Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017

Pronóstico

- Factores NO asociados a mayor recurrencia:
  - Edad
  - Sexo
  - Tamaño tumor
  - Invasión extratiroidea microscópica o macroscópica
  - Margen resección microscópica
  - Invasión linfovascular

Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017

Bajo riesgo (UK)

- Sin metástasis local o distancia
- Resección macroscópica total
- Sin invasión de estructuras o tejidos locoregionales
- Sin histología agresiva
  - Células altas o columnar
  - Esclerosante difusa
  - Elementos de pobre diferenciación
  - angioinvasión

Mitchell AL. J Laringol Otol. 2016;130:S150

Riesgo intermedio (UK)

- Invasión microscópica del tumor en tejido blando peritiroideo
- Metástasis ganglionares (central o lateral)
- Características histológicas agresivas:
  - Células altas o columnar
  - Esclerosante difusa
  - Elementos de pobre diferenciación
  - angioinvasión

Mitchell AL. J Laringol Otol. 2016;130:S150

Alto riesgo (UK)

- Invasión extratiroidea
- Resección del tumor macroscópicamente incompleto
- Metástasis a distancia

Mitchell AL. J Laringol Otol. 2016;130:S150

Recommendation	Clinical details
Definite I^{131} ablation	Tumour >4 cm Any tumour size with gross extrathyroidal extension Distant metastases present Risk factors indicating higher risk of recurrence where I^{131} should be considered include: Large tumour size Extrathyroidal extension Unfavourable cell type (tall cell, columnar or diffuse sclerosing papillary cancer, poorly differentiated elements) Widely invasive histology Multiple lymph node involvement, large size of involved lymph nodes, high ratio of positive-to-negative nodes, extracapsular nodal involvement
Probable I^{131} ablation Consider on individual case merit (MDT)	
No I^{131} ablation (all criteria must be met)	Tumour <1 cm unifocal or multifocal Histology classical papillary or follicular variant of papillary carcinoma, or follicular carcinoma Minimally invasive without angioinvasion No invasion of thyroid capsule (extrathyroidal extension)

Mitchell AL. J Laringol Otol. 2016;130:S150

Categorías riesgo ATA

ATA low risk	Papillary thyroid cancer (with all of the following): • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ^{131}I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)[a] Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer[a] Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion[a] Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including *BRAF*^{V600E} mutated (if known)[a]
ATA intermediate risk	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension[a] Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and *BRAF*^{V600E} mutated (if known)[a]
ATA high risk	Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension[a] Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)[a]

Estratificación de riesgo: bajo riesgo

Costa Rica	ATA	UK

• <45 años <4 cm
• <45 años <2 cm
• Sin metástasis a distancia ni histología de alto riesgo
• 1 sólo criterio
  • <5 ganglios ó < 1 cm ó sin invasión extranodal
  • Invasión extratiroidea microscópica
  • Invasión linfática
  • Invasión vascular
 	
No requiere I131
	• Sin metástasis local o a distancia
	• N0 ó <5 ganglios
	• No invasión de estructuras locoregionales
	• Sin invasión vascular
	• Si se da I131, no captación fuera del lecho
	
	En general no requiere I131, en caso de darlo 30 mCi
		• Sin metástasis local o distancia
		• Resección macroscópica total
		• Sin invasión de estructuras o tejidos locoregionales
		• Sin histología agresiva
		  • Células altas o columnar
		  • Esclerosante difusa
		  • Elementos de pobre diferenciación
		  • angioinvasión
		
		No tratamiento I131

Riesgo intermedio

Costa Rica	ATA	UK

• Invasión extratiroidea microscópica
• Invasión vascular
• Invasión linfática
• Tiroglobulina >5 ng/ml suprimida ó >10 ng/ml estimulada (luego de tiroidectomía total)
• Invasión ganglionar microscópica ó < 5 ganglios
• Variantes histológicas de alto riesgo
 	
Valorar I131 si múltiples criterios
	• Invasión extratiroidea microscópica
	• Foco metastásico captante de I131 post tratamiento
	• Histología agresiva
	• CA papilar con invasión vascular
	• N1 ó >5 ganglios de <3 cm
	• Microcarcinoma con focos múltiples con invasión extratiroidea y mutación de BRAFV600E
	
	Considerar I131
		• Invasión microscópica del tumor en tejido blando peritiroideo
		• Metástasis ganglionares (central o lateral)
		• Características histológicas agresivas:
		  • Células altas o columnar
		  • Esclerosante difusa
		  • Elementos de pobre diferenciación
		  • angioinvasión
		
		Probable I131

Alto riesgo

Costa Rica	ATA	UK
• <45 años con >4 cm • >45 años con >2 cm • > 5 ganglios ó >1 cm ó invasión extranodal • Invasión macroscópica • Resección incompleta • Metástasis a distancia Tratamiento con I131	• Invasión extratiroidea macroscópica • Resección incompleta • Metástasis a distancia • Tg postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia • N1 con cualquier ganglio >3 cm • CA folicular con invasión vascular extensa Tratamiento con I131	• Invasión extratiroidea • Resección del tumor macroscópicamente incompleto • Metástasis a distancia Tratamiento con I131

Printed by Maria Chen on 8/10/2015 11:36:10 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2015
Thyroid Carcinoma – Papillary Carcinoma

NCCN Guidelines Index
Thyroid Table of Contents
Discussion

CLINICOPATHOLOGIC FACTORS | **CONSIDERATION FOR INITIAL POSTOPERATIVE RAI THERAPY**

RAI not typically recommended (if all present):
- Classic papillary thyroid carcinoma (PTC)
- Primary tumor <1 cm
- Intrathyroidal
- Unifocal or multifocal
- No detectable anti-Tg antibodies
- Postoperative unstimulated Tg <1 ng/mL[h]

→ **RAI not typically indicated, See (PAP-5)**

RAI selectively recommended (if any present):
- Primary tumor 1–4 cm
- High-risk histology[i]
- Lymphovascular invasion
- Cervical lymph node metastases
- Macroscopic multifocality (one focus >1 cm)
- Persistence of anti-Tg antibodies[j]
- Postoperative unstimulated Tg <5–10 ng/mL[h]

→ **RAI ablation is not required in patients with classic PTC that have T1b/T2 (1–4 cm) cN0 disease or small-volume N1a disease (fewer than 3–5 metastatic lymph nodes with 2–5 mm of focus of cancer in node), particularly if the postoperative Tg is <1 ng/mL in the absence of interfering anti-Tg antibodies.** → **RAI not typically indicated, See (PAP-5)**

→ **RAI ablation is recommended when the combination of individual clinical factors (such as the size of the primary tumor, histology, degree of lymphovascular invasion, lymph node metastases, postoperative thyroglobulin, and age at diagnosis) predicts a significant risk of recurrence, distant metastases, or disease-specific mortality.** → **RAI being considered, See (PAP-6)**

RAI typically recommended (if any present):
- Gross extrathyroidal extension
- Primary tumor >4 cm
- Postoperative unstimulated Tg >5–10 ng/mL[h,k]

→ **RAI being considered, See (PAP-6)**

Known or suspected distant metastases at presentation → **Amenable to RAI See (PAP-7)**

Gross residual disease not amenable to RAI therapy → **See (PAP-10)**

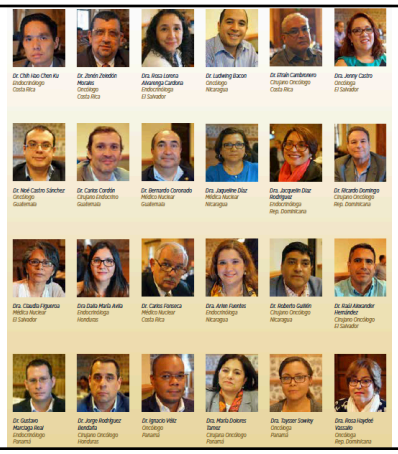
[h]Tg values obtained 6–12 weeks after total thyroidectomy.
[i]e, poorly differentiated thyroid carcinoma.
Note that the rate of decrease of TG antibodies may be prolonged; thus, in low-risk situations and decreasing Tg antibodies, RAI can sometimes be delayed until nadir is reached or they become absent.
[k]Additional cross sectional imaging should be considered to rule out the presence of significant normal thyroid remnant or gross residual disease and to detect clinically significant distant metastases.

For general principles related to radioactive iodine therapy, See (Discussion)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2015, 07/29/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

guide.medlive.cn



ALTO RIESGO

- Si cumple al menos uno de los siguientes criterios:
  - Metástasis a distancia demostradas
  - Invasión extratiroidea macroscópica
  - Lesiones mayores de 4 centímetros
  - Resección incompleta
  - Después de cirugía óptima, invasión ganglionar con presencia de 5 ó más ganglios (de pequeño volumen), invasión extranodal o invasión ganglionar de más de 1 centímetro (independientemente del número de ganglios).
- Estos pacientes en general se benefician de tratamiento con I131.

RIESGO INTERMEDIO

- Variantes histológicas de alto riesgo/ agresivas (célula alta, célula columnar, esclerosante difuso).
- Focos metastásicos en el cuello en el primer rastreo corporal total.
- Tiroglobulina mayor a 5 ng/ml suprimida o más de 10 ng/ml estimulada (luego de una tiroidectomía total bilateral).
- Al menos dos de los siguientes criterios:
  - Invasión tumoral microscópica en los tejidos blandos peritiroideos/extratiroidea
  - Invasión vascular microscópica
  - Invasión linfática microscópica
  - Invasión ganglionar microscópica (menos de 1 centímetro) o menos de cinco ganglios (N1 o más de 5 N1, todos los ganglios menores de 1 cm[31]
- Se puede considerar tratamiento con I131.

BAJO RIESGO

- Toda lesión de menos de 4 centímetros.
- Con ninguna o una sola de las siguientes características:
  - Invasión extratiroidea microscópica.
  - Invasión vascular microscópica.
  - Invasión linfática microscópica.
  - Invasión ganglionar microscópica o menos de 5 ganglios.
- En estos casos usualmente no se requiere tratamiento con I131.

Low and intermediate Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A systematic review of the literature

Livia Lamartina[1], Cosimo Durante[1], Sebastiano Filetti[1], David S. Cooper [2]

- No beneficios en bajo riesgo
- Controversial en riesgo intermedio
- Efectos adversos
- A pesar de ello, el uso de I131 ha ido en aumento en USA paralelo al aumento de casos de bajo riesgo

Lamartina L. J Clin Endocrinol Metab. 2015. Epub.

TRATAMIENTO: CUÁNTO Y CÓMO?

Pregunta

- En relación al rhTSH para ablación y tratamiento con I131:

1. No lo tengo disponible
2. Lo tengo disponible pero no lo uso
3. Lo tengo disponible y lo uso en casos muy seleccionados
4. Lo tengo disponible y lo uso de manera rutinaria

Objetivos de la dosis inicial de I^{131}

- Destrucción de tejido tiroideo sano residual
  - Facilita seguimiento de tiroglobulina y rastreo
- Facilita estadiaje con el rastreo post dosis
- Potencialmente destruir células malignas microscópicas residuales
- Destrucción de tejido metastásico

Ablación

Suspensión LT4

- 4-6 semanas de preparación
- Hipotiroidismo y su morbilidad
- Caída de función renal y aumento de vida media de I131
- Aumento de retención corporal I131
- Mayor expresión de NIS?

rhTSH

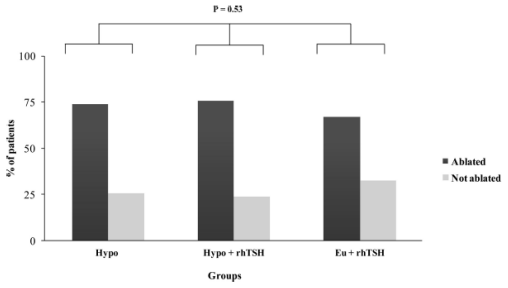
- 2 dosis IM
- No suspensión de LT4
- No hipotiroidismo
- Puede llevar vida normal
- No caída de función renal

Comparación cinética y dosimétrica entre THW y rhTSH en enfermedad metastásica

Parámetro	Suspensión de LT4	rhTSH	P
T ½ I^{131}	35.48 h	29.49 h	0.056
Captación 24 horas	4.84%	3.56%	0.301
Radiación absorbida por mCi	8.68 rad/mCi	6.04 rad/mCi	0.049
Escala de síntomas	45.25	13.59	<0.001
Días hospitalización	3	2	0.007
Creatinina	0.85 mg/dl	0.95 mg/dl	0.013

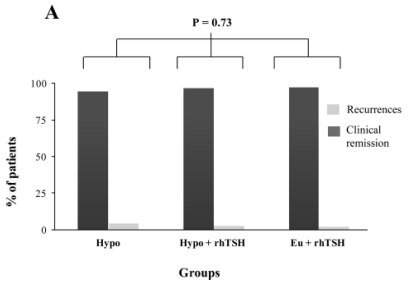
Rani D. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1767

Tasa de éxito ablación



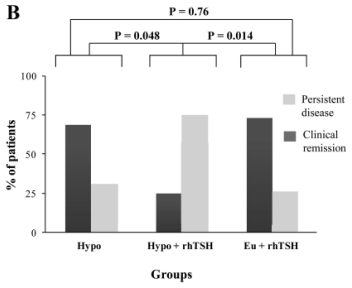
Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

Seguimiento a 10 años: pacientes con ablación exitosa



Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

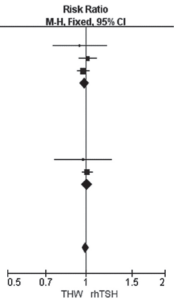
Seguimiento a 10 años: pacientes donde ablación no fue exitosa



Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

Metanálisis rhTSH: Tg <1 ng/ml

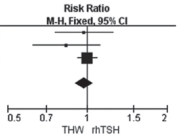
Study or Subgroup	rhTSH Events	rhTSH Total	THW Events	THW Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Yr
1.1.1 low dose							
Chianelli M 2009	17	20	18	20	4.2%	0.94 [0.75, 1.19]	2009
Lee J 2010	64	69	203	222	22.4%	1.01 [0.94, 1.10]	2010
Schlumberger M 2012	148	158	146	152	34.6%	0.98 [0.93, 1.03]	2012
Subtotal (95% CI)		**247**		**394**	**61.2%**	**0.99 [0.95, 1.03]**	
Total events	229		367				
Heterogeneity: Chi² = 0.83, df = 2 (*P* = 0.66); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.57 (*P* = 0.57)							
1.1.2 high dose							
Pacini F 2006	20	24	18	21	4.5%	0.97 [0.76, 1.25]	2006
Schlumberger M 2012	155	160	142	148	34.3%	1.01 [0.97, 1.05]	2012
Subtotal (95% CI)		**184**		**169**	**38.8%**	**1.01 [0.96, 1.05]**	
Total events	175		160				
Heterogeneity: Chi² = 0.11, df = 1 (*P* = 0.74); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.22 (*P* = 0.83)							
Total (95% CI)		**431**		**563**	**100.0%**	**0.99 [0.96, 1.03]**	
Total events	404		527				
Heterogeneity: Chi² = 1.49, df = 4 (*P* = 0.83); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.34 (*P* = 0.73)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.30, df = 1 (*P* = 0.59), I² = 0%							



Pak K. J Korean Med Sci. 2014;29:811-817

Metanálisis: éxito ablación con Tg <1 ng/ml más rastreo negativo

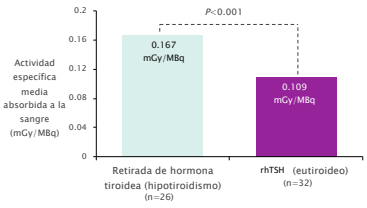
Study or Subgroup	rhTSH Events	rhTSH Total	THW Events	THW Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Yr
Pacini F 2006	20	24	18	21	14.4%	0.97 [0.76, 1.25]	2006
Chianelli M 2009	15	20	18	20	13.5%	0.83 [0.62, 1.12]	2009
Lee J 2010	63	69	203	222	72.1%	1.00 [0.92, 1.09]	2010
Total (95% CI)		**113**		**263**	**100.0%**	**0.97 [0.90, 1.05]**	
Total events	98		239				
Heterogeneity: Chi² = 1.46, df = 2 (*P* = 0.48); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.69 (*P* = 0.49)							



Pak K. J Korean Med Sci. 2014;29:811-817

Se reduce la exposición a la radiación de los compartimentos corporales no objetivos con la rhTSH

- La retirada de la hormona tiroidea induce al hipotiroidismo, deteriorando la función renal y disminuyendo la excreción renal de yodo radioactivo[1]
- La rhTSH preserva la función renal, lo que conduce a una eliminación más rápida de yodo radiactivo

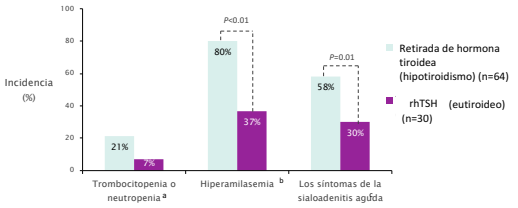


Actividad de radioyodo absorbida por la sangre en los pacientes sometidos a la ablación[1]

[1]Hänscheid H *et al.* J Nucl Med 2006;47(4):649-54

Los pacientes experimentan una menor toxicidad de yodo radioactivo con la rhTSH

Incidencia de yodo radiactivo–efectos adversos relatados[1]



a=trombocitopenia (100,000 / mm3) o neutropenia (1500 / mm3) (cuenta mínima) hasta 60 días después de la ablación, b = hiperamilasemia hasta 48 horas después de la ablación, c = sialoadenitis aguda hasta siete días después de la ablación

[1]Rosário PW *et al.* J Nucl Med 2008;49(11):1776–82

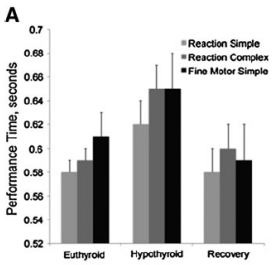
Suspensión de LT4: más allá de sentirse cansado

Reversible Cognitive, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism

Charles D. Smith,[1] Richard Grondin,[2] William LeMaster,[1] Barbara Martin,[1] Brian T. Gold,[2] and Kenneth B. Ain[3,4]

THYROID
Volume 25, Number 1, 2015

Tiempo de reacción en actividad motora fina



Resultados en un simulador de manejo

- Tiempo de frenado de emergencia se retardó en un 8%
- Tiempos de manejo para llegar a una dirección se prolongaron
- Equivalente a manejar con un nivel de alcohol en sangre de 0,82 g/L

Límite legal de alcohol en sangre

	R. DEL ECUADOR	0,3	NA	0'1	1: Para el efecto del cumplimiento de la Ley Orgánica de Transporte, y del Reglamento, se consideran como niveles máximos de alcohol permitidos: 0.3 g/l de alcohol por litro de sangre o 0.3 mg/l de alcohol en aire expirado para quién conduzca un vehículo automotor. (Art. 245 – RGTO. GRAL. PARA LA APLICACIÓN DE LA LEY ORGÁNICA DE TRANSPORTE TERRESTRE, TRÁNSITO Y SEGURIDAD VIAL)
	R. EL SALVADOR	0,49			Lo permitido es hasta 49mg/dl de alcohol en aliento, mayor o igual de 50mg/dl y menor de 100mg/dl, hay sanción y se considera una pre-ebriedad, si la concentración de alcohol es mayor de 100mg/dl, está tipificado como Conducción Peligrosa.
	ESPAÑA	0,50	0,30 *	0,30	* Hasta 2 años de experiencia
	R. DE GUATEMALA				No existe norma vigente; se utiliza 184,3 del Reglamento de Tránsito (AG 273-98) en forma subsidiaria.
	R. DE HONDURAS	0'7			
	E.U. MEXICANOS	0,8	NA	0,2	Hay diferentes niveles a nivel municipal.
	R. DE NICARAGUA	0,5			0,5 g/l sangre.
	R. DE PANAMÁ	0,51-0,85			0,10-0,50 g/l advertencia.
	R. DEL PARAGUAY	0,0			Se prohíbe a toda persona o conductor a conducir vehículos, incluidos motocicletas y ciclomotores, estando bajo la influencia de estupefacientes o cualquieras a la concentración de alcohol por litro en sangre.
	R. DEL PERÚ	0,5	0,5	0,25	El 0,25 es para los conductores profesionales que se encuentren prestando servicio público de personas, carga o mercancías en general.
	R. DOMINICANA				
	R. ORIENTAL DEL URUGUAY	0'3	0'3	0	Estos niveles son únicos para todo el país, fijados por Ley nacional. Para los conductores que se detecten con valores superiores a estos límites se les aplica sanción administrativa (multa) y la suspensión del permiso por un período de 6 meses la primera vez y superior a ese en caso de reincidencia.

Preparación (UK)

- Dieta baja en sal 1-2 semanas antes del tratamiento
- TSH recombinante preferible siempre y cuando sea:
  - T1 a T3
  - N0 o Nx o N1
  - M0
  - R0 (sin residuo macroscópico)

Mitchell AL. J Laringol Otol. 2016;130:S150

Pregunta

- En el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides:

① Mido rutinariamente TSH, Tg, AAT
② Sólo hago TSH y ultrasonido
③ Sólo hago TSH y rastreo cada año
④ Hago TSH, rastreo, US, Tg y AAT a todos los pacientes cada año

Seguimiento

- Objetivos:
  - Ajuste de la dosis supresiva
    - Alto riesgo (ablación): TSH entre 0.01 y 0.10 uUI/ml
    - Bajo riesgo (sin ablación): TSH entre 0.10 y 0.40 uUI/ml
  - Detección de recurrencia/persistencia clínica relevante
    - US cuello
    - Tiroglobulina estimulada y suprimida

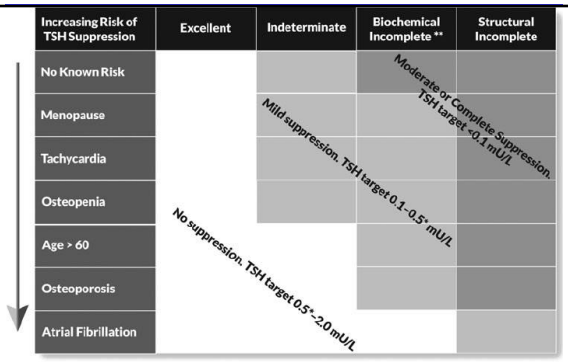
Excellent response	Indeterminate response	Incomplete response
All the following: Suppressed and stimulated Tg < 1 lg/l* Neck US without evidence of disease Cross-sectional and/or nuclear medicine imaging negative (if performed)	Any of the following: Suppressed Tg < 1 lg/l* and stimulated Tg ≥ 1 and <10 lg/l* Neck US with non-specific changes or stable sub centimetre lymph nodes Cross-sectional and/or nuclear medicine imaging with non-specific changes, although not completely normal	Any of the following: Suppressed Tg ≥ 1 lg/l* or stimulated Tg ≥ 10 lg/l* Rising Tg values Persistent or newly identified disease on cross-sectional and/or nuclear medicine imaging
Low risk Maintain TSH 0.3–2.0 mIU/l	Intermediate risk Suppress TSH 0.1–0.5 mIU/l for 5–10 years then reassess	High risk Suppress TSH < 0.1 mIU/l indefinitely

Mitchell AL. J Laringol Otol. 2016;130:S150

Nivel de supresión (ATA)

- Alto riesgo: <0.1 uUI/ml (recomendación fuerte)
- Riesgo intermedio: 0.1-0.5 uUI/ml (recomendación débil)
- Bajo riesgo: 0.5-2.0 mU/L (recomendación débil)
  - Tg niveles bajos: 0.1-0.5 mU/L (débil)
  - Lobectomía: 0.5-2.0 mU/L (débil)

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.



* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3–0.5 mU/L depending on the specific assay

** TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

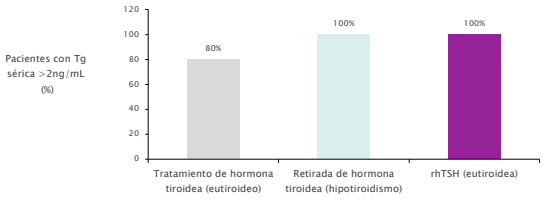
Nivel de supresión

- En conclusión:
  - Supresión a <0.1 sólo en pacientes de alto riesgo y con respuesta incompleta a la terapia
  - Respuesta indeterminada 0.1-0.5 mUI/L
  - Excelente respuesta 0.4-2.0 mUI/L

TIROGLOBULINA EN EL SEGUIMIENTO

La rhTSH es tan eficaz como la retirada de la hormona tiroidea en el seguimiento

La detección de Tg sérica elevada (> 2ng/ml) en pacientes con captación de yodo radioactivo indicativo de enfermedad metastásica[1]



[1]Haugen BR *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84(11):3877-85

Pruebas en serie de Tg estimulada con rhTSH tienen un excelente valor predictivo para CDT persistente/recurrente

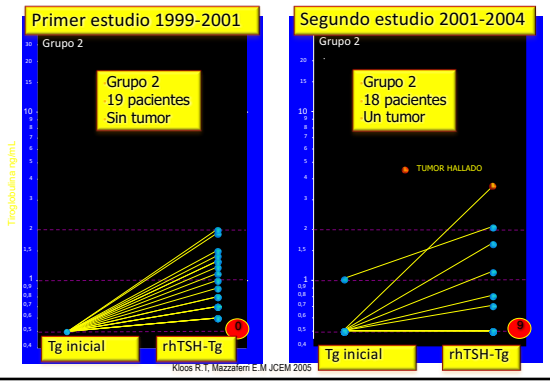
Valor predictivo de las pruebas repetidas de Tg estimuladas por rhTSH para la detección de CDT persistente/recurrente[1]

Prueba de Tg en seguimiento	Valor predictivo negativo*	Valor predictivo positivo**
Primero (n=278)	97.8% (272/278)	N/A (0/0)
Segundo(n=278)	99.6% (268/269)	55.5% (5/9)
Tercero (n=78)	100% (75/75)	66.6% (2/3)
Cuarto (n=51)	100% (50/50)	100% (1/1)

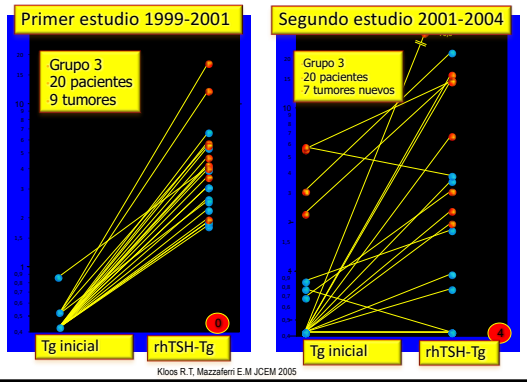
*(negativos verdaderos / falsos negativos (+ verdaderos negativos)); ** (verdaderos positivos / (falsos positivos + verdaderos positivos))
[1]Klubo-Gwiezdzinska J *et al.* Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74(1):111–7

91

Primer y segundo estudios

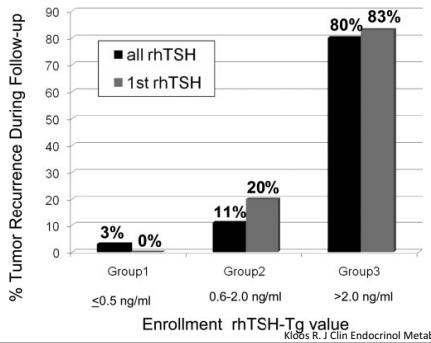


Kloos R.T, Mazzaferri E.M JCEM 2005



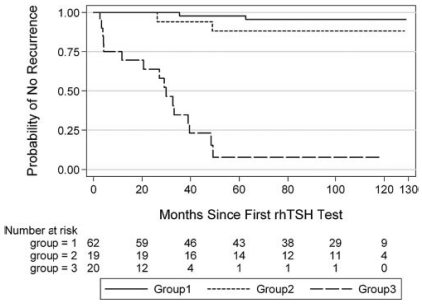
Kloos R.T, Mazzaferri E.M JCEM 2005

Énfasis en Tg como herramienta de seguimiento



Kloos R. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2541

Valor predictivo de Tg estimulada



Kloos R. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2541

Tg estimulada en el seguimiento

- Una Tg única estimulada por la rhTSH < 0,5 ng/mL en ausencia de anticuerpos anti-Tg tiene una probabilidad del 98-99,5% de identificar a pacientes completamente libres de tumor durante el seguimiento
- Existen evidencias importantes de que unaTg > 2 ng/mL es altamente sensible en la identificación de pacientes con enfermedad persistente

Cooper, D. S. et. al. Lineamientos de manejo revisados de la Asociación Norteamericana de la Tiroides para pacientes con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado. Thyroid 19(11), 1167-1214. 2009.

Papel de Tg (ATA)

- Medir cada 6-12 meses y más seguido en pacientes de alto riesgo
- Pacientes de riesgo bajo o intermedio debe tener Tg medido cada 6-18 meses bajo terapia con LT4 (recomendación fuerte). No se recomienda estimular
- Tg estimulado puede ser considerado en pacientes con respuesta incompleta estructural o bioquímico o indeterminado (recomendación débil)

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Monitoreo con imágenes (ATA)

- Ultrasonido cada 6-12 meses (recomendación fuerte)
- Biopsiar ganglios >8-10 mm si un resultado positivo va a cambiar el manejo con medición de Tg en el lavado del aspirado (recomendación fuerte)
- Ganglios <8-10 mm pueden ser monitorizados sin biopsiar (recomendación débil)

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Rastreo (ATA)

- Pacientes de riesgo bajo/intermedio con US negativo y Tg indetectable no requieren realizarse rastreo (recomendación fuerte)
- Pacientes con riesgo intermedio/alto pueden beneficiarse de rastreo 6-12 meses después (recomendación fuerte)
- Se prefiere SPECT/CT sobre imágenes biplanares (recomendación débil)

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

PET-FDG (ATA)

- Debe considerarse en pacienes con Tg >10 ng/ml con rastreo negativo (recomendación fuerte)
- Puede ser considerado en:
  - Estadiaje en tumores pobremente diferenciados o carcinoma Hurthle invasivo
  - Herramienta pronóstica en enfermedad metastásica
  - Evaluación de respuesta terapéutica

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Protocolo de seguimiento en CR

- En pacientes que recibieron ablación (alto riesgo)
  - Tg estimulada al año
  - Rastreo cuerpo entero (#1)
  - US cuello anual
  - Si al año todo negativo, después Tg suprimida y US cuello anualmente
- En pacientes sin ablación
  - Tg suprimida anual
  - US cuello cada 1-2 años

Conclusiones

- La individualización en el tratamiento de cáncer de tiroides:
  - La mayoría no requieren tratamiento con I131
  - Hay diferentes formas de preparación para ablación con I131
  - El seguimiento también se debe individualizar
  - El riesgo de debe reevaluar según la respuesta a la terapia inicial (cirugía y I131)

Preguntas…
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

EndoDrChen.com