Actualización en nódulos tiroideos

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

EndoDrChen.com

Agenda

- Cuándo tamizar por nódulos tiroideos (y cáncer)?
- Cuándo biopsiar?
- Qué hacer con BAAF indeterminado?
- Y qué hacemos si se nos pasa un microcarcinoma papilar?

EndoDrChen.com

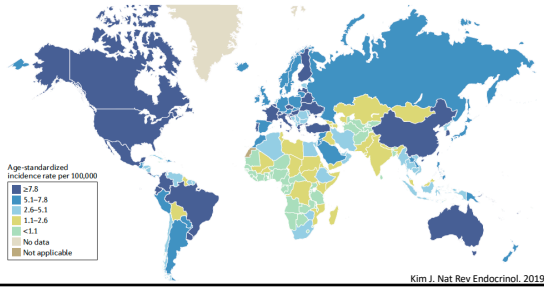
Epidemiología

Prevalencia

- 20-68% por ultrasonido
- 16-18% por MRI
- 25% TAC con contraste

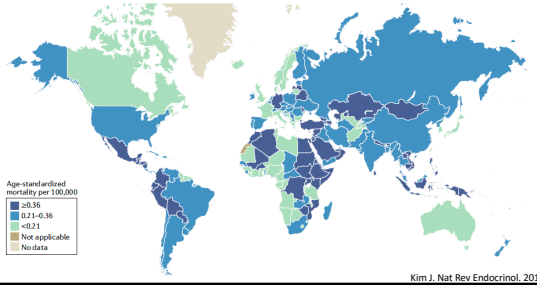
Tappouni RR. Radiographics. 2019;39:

Incidencia de cáncer de tiroides en 2018



Kim J. Nat Rev Endocrinol. 2019.

Mortalidad por cáncer de tiroides 2018



Kim J. Nat Rev Endocrinol. 2019.

Experiencia en Corea

- Tamizaje universal para algunas neoplasias de forma gratuita y costeado por el Estado
- Tiroides no estaba incluido pero muchos en la práctica lo incluyeron por lo barato
- Incidencia aumentó 10x durante ese período sin tener impacto en mortalidad
- Ahora se dejó de hacer desde el año 2017-2018

Cuándo se debe tamizar por nódulos tiroideos?

Cuándo tamizar?

- USPSTF: recomendación en contra de tamizaje universal
- Grupos de riesgo:
  - Exposición a radiación ionizante:
    - Especialmente durante la infancia, al parecer mujeres y podría aumentar si hay deficiencia de yodo
    - Al parecer riesgo aumenta a partir de 50-100 mGy
      - TAC produce 10-20 mGy
      - Rx tórax 0.01 mGy
    - La aparición d CA tiroides empieza 5 años después de la exposición
  - Sobrevivientes de bomba atómica y lluvia nuclear:
    - Mayor riesgo durante la infancia

Lamartina L. Lancet Diab Endocrinol. 2019; online oct 4.

Cuándo tamizar?

- Radiación terapéutica
  - Especialmente en mujeres que recibieron radioterapia antes de los 10-20 años por linfoma Hodgkin
  - RR 200x si fueron expuestos a radioterapia de cuerpo entero por TMO en población pediátrica
  - Asociación de QT + RT aumenta más el riesgo de CA tiroides vs RT solo
  - Evolución del CA tiroides no parece ser diferente
  - 40-80% de los nódulos tiroideos en este contexto son palpables
  - Más frecuentemente asocian hipotiroidismo

Lamartina L. Lancet Diab Endocrinol. 2019; online oct 4.

Cuándo tamizar?

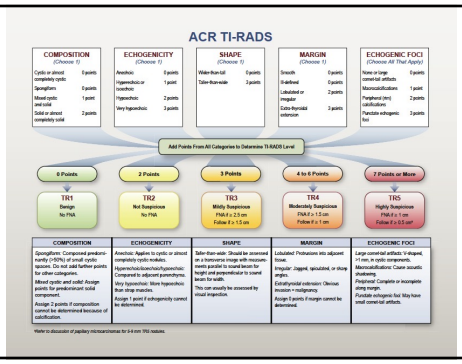
- Síndromes hereditarios
  - Poliposis adenomatoso familiar: mutación en gen APC
    - 1-2% desarrollan CA tiroides, especialmente variante cribiforme-morular
    - Pico de edad aparición: 30 años, predominio femenino
- Carcinoma de tiroides familiar no medular
  - Hasta 10% de CA tiroides tiene agregación familiar
  - Si en una familia hay 2 personas con DTC, hay 70% de probabilidad que ambos sean esporádicos
  - Si hay 3 miembros de la familia con DTC, la probabilidad de que sean esporádicos cae a <4%
  - Prevalencia 4-55% (según definición)

Lamartina L. Lancet Diab Endocrinol. 2019; online oct 4.

Cómo reportar y cuándo biopsiar?

System	Society	Year	Description	Highlights
ATA	American Thyroid Association	2006 Updates in 2009 and 2015	Atlas of sonographic features for classification of nodules Six descriptive patterns	Nodule size plays an important role in determining whether biopsy is recommended
K-TIRADS	Korean Society of Thyroid Radiology	2011 Update in 2016	Sonographic features determine need for biopsy on the basis of risk stratification Four categories from low to high suspicion	Separate risk stratification of cervical lymph nodes for nodal metastasis
EU-TIRADS	European Thyroid Association	2017	Nodule classification modeled after BI-RADS Five categories from normal to high risk	Designed to have high sensitivity while maintaining high negative predictive value
ACR TI-RADS	American College of Radiology	2017	Founded on published lexicon Five categories from benign to highly suspicious	Specific FNAB and sonographic follow-up recommendations based on a combination of category and nodule size

Tappouni RR. Radiographics. 2019;39:

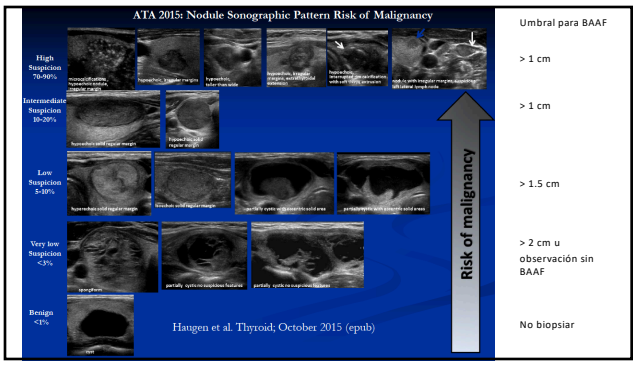


Reporting Challenge	Solution
Too many nodules to report	Catalog a maximum of four nodules ranked by point total
Multiple nodules of same TI-RADS category or multiple low-risk nodules	Index and characterize the largest
Multiple high-risk nodules	Recommend biopsy for up to two nodules
TR4 nodule <1 cm	Radiologist discretion to not require follow-up
Thyroid nodule discovered at carotid US	Recommend dedicated thyroid US
Inconsistent language	Computerized synoptic reporting with options limited to TI-RADS official lexicon

Tappouni RR. Radiographics. 2019;39:

TI-RADS Category	Point Score	Definition	Management Recommendations	Riesgo malignidad
TR1	0	Benign	No FNAB	<2%
TR2	2	Not suspicious	No FNAB	
TR3	3	Mildly suspicious	FNAB ≥2.5-cm nodule Follow up ≥1.5-cm nodule at 1, 3, and 5 y	2.1-5%
TR4	4–6	Moderately suspicious	FNAB ≥1.5-cm nodule Follow up ≥1-cm nodule at 1, 2, 3, and 5 y	5.1-20%
TR5	>6	Highly suspicious	FNAB ≥1-cm nodule Follow up ≥0.5 cm nodule annually until 5 y	>20%

Tappouni RR. Radiographics. 2019;39:



Umbral para BAAF

> 1 cm

> 1 cm

> 1.5 cm

> 2 cm u observación sin BAAF

No biopsiar

Clasificación ATA			Clasificación TIRADS		
Clasificación	Riesgo malignidad	Umbral para BAAF	Clasificación	Riesgo malignidad	Umbral para BAAF
Benigno	<1%	No biosiar	TIRADS 1 (benigno)	<2%	No biopsiar
Muy baja sospecha	<3%	>2 cm ó no biopsiar	TIRADS 2 (no sospechoso)	<2%	No biopsiar
Baja sospecha	5-10%	>1.5 cm	TIRADS 3 (levemente sospechoso)	2.1-5%	>2.5 cm
Sospecha intermedia	10-20%	>1 cm	TIRADS 4 (moderadamente sospechoso)	5.1-20%	>1.5 cm
Alta sospecha	70-90%	>1 cm	ITRADS 5 (altamente sospechoso)	>20%	>1 cm

Diferencias

- Umbral para biopsias en ACR-TIRADS es mayor
  - Elimina realizar biopsias basados en una sola característica
  - Mayor probabilidad de omitir diagnóstico en lesiones <2.5 cm en TIRADS 2-3
    - Al ser lesiones pequeñas el impacto para el paciente es bajo

Tappouni RR. Radiographics. 2019;39:

Qué hacer con el resultado?

Clasificación Bethesda

Diagnostic category	Estimated/predicted risk of malignancy by the Bethesda system (%)[1]	Actual risk of malignancy in nodules surgically excised (%, median (range))[2]
Nondiagnostic or Unsatisfactory	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2.5 (1-10)
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS)	5-15	14 (6-48)
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm (FN/SFN)	15-30	25 (14-34)
Suspicious for Malignancy (SUSP)	60-75	70 (53-97)
Malignant	97-99	99 (94-100)

Resultado de biopsia

- Como suele suceder, los 2 extremos la decisión es sencilla
- Benigno:
  - Observación
  - Cirugía si hay datos compresivos
- Maligno
  - Cirugía
  - Vigilancia activa???
  - Terapia local???

El problema más importante… los nódulos indeterminados

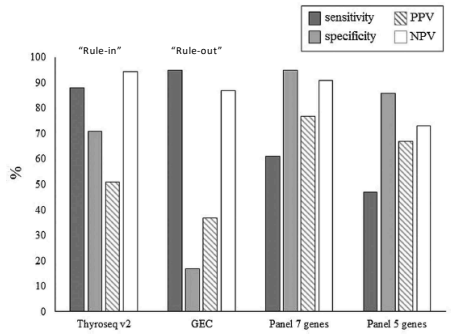
Nódulos indeterminados

- Alrededor del 25% de los BAAF tienen citología indeterminada
  - Bethesda III: AUS/FLUS (atipia de significado incierto/lesión folicular de significado incierto)
  - Bethesda IV: lesión folicular
  - Bethesda V: sospecho de CA papilar
- Se propone hacer pruebas moleculares
  - Limitado por acceso en nuestro medio
  - El costo es un factor determinante

Madsen Barbosa TL. BMC Endocrine Disord. 2019;19:112

	ThyroSeq® v3	Afirma® GSC	ThyGeNEXT/ThyroMIR®	RosettaGX Reveal™*
Methodology	NGS	mRNA gene expression	NGS/microRNA expression	microRNA expression
Substrate	1–2 drops from first FNA pass (if adequate cellularity) or 1 dedicated cell pass	2 dedicated FNA passes	1 dedicated FNA pass	Routinely stained direct smears
Mutations/fusions	112 genes (12,135 variants)/> 120 fusions	*BRAF* mutations/RET-PTC1, RET-PTC3 fusions	10 genes (42 variants)/28 fusions	None
Gene expression	19 genes	1115 genes	None	None
microRNA expression	None	None	10 mRNA	24 mRNA
CNA	10 chromosomal regions	LOH	None	None
Assessment of thyroid follicular cell content	Yes	Yes	Yes	Yes
Marker for parathyroid	Yes	Yes	Yes	No
Marker for MTC	Yes	Yes	Yes	No
Data analysis	Local or centralized	Centralized	Local	Local
Price ($)	4056 (v2)	6400 (GEC)	1675 (ThyGeNEXT) 4000 (ThyroMIR)	3700
Validation studies	Steward et al. (2019) [65]	Patel et al. (2018) [91]	Labourier et al. (2015) [99]	Lithwick-Yanai et al. (2017) [102]
Bethesda III–IV (n)	154–93	114–76	58–51	150
Prevalence of cancer III–IV (%)	23–35	25–22	32	21
Sensitivity III–IV (%)	91–97	93–88	94–82	74
Specificity III–IV (%)	85–75	71–64	80–91	74
NPV III–IV (%)	97–98	97–95	97–91	92
PPV III–IV (%)	64–68	51–42	68–82	43
Hürthle cell lesions (number)	49	26	na	na
Prevalence of cancer (%)	20	35	na	na
Sensitivity (%)	100	90	na	na
Specificity (%)	67	59		
NPV (%)	100	91		
PPV (%)	43	53		

Muzza M. J Endocrinol Invest. 2019; online Dec 18.



Muzza M. J Endocrinol Invest. 2019; online Dec 18.

Nódulos indeterminados

- En este contexto, las características ultrasonográficas pueden ayudar a diferenciar las lesiones benignas y malignas?
- 139 pacientes
  - 31.4% Bethesda III
  - 37.1% Bethesda IV
  - 31.4% Bethesda V
- 52.9% benignos (74):
  - 42 hiperplasia nodular
  - 31 adenomas foliculares
  - 1 NIFTP
- 47.1% malignos (66):
  - 44 PTC
  - 12 variante folicular del carcinoma papilar de tiroides

Madsen Barbosa TL. BMC Endocrine Disord. 2019;19:112

Clinical and US features	Benign (*n* = 74)	Malignant (*n* = 66)	*P** value	OR (CI 95%)
Composition				
Solid (ref)	67 (52.3%)	61 (47.7%)		
Mixed	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0.738	1.37 (0.22–8.59)
Spongiform	3 (60%)	2 (40%)	0.921	1.13 (0.11–11.8)
Echogenicity				
Isoechoic (ref)	10 (71.4%)	4 (28.6%)		
Hyperechoic	28 (65.1%)	15 (34.9%)	0,664	1.34 (0.35–5.06)
Hypoechoic	25 (53.2%)	22 (46.8%)	0,232	2.20 (0.60–8.12)
Markedly hypoechoic	11 (30.6%)	25 (69.4%)	0,012	5.68 (1.44–22.4)
Shape				
Wider-than-tall (ref)	72 (60.0%)	48 (40.0%)		
Taller-than-wide	2 (10.0%)	18 (90.0%)	0.001	13.5 (2.94–61.9)
Margins				
Regular	66 (69.5%)	29 (30.5%)		
Lob/irregular	8 (17.8%)	37 (82.2%)	< 0.001	10.5 (4.32–25.6)
Echogenic foci				
Absent	70 (60.9%)	45 (39.1%)	-	
Macrocalcifications	0 (0%)	3 (100%)		
Peripheral calcification	1 (50%)	1 (50%)		
Microcalcifications	3 (15%)	17 (85%)		–
Echogenic foci				
Yes	4 (16.0%)	21 (84.0%)		
No	70 (60.9%)	45 (39.1%)	< 0.001	8.17 (2.60–25.7)

Madsen Barbosa TL. BMC Endocrine Disord. 2019;19:112

Rendimiento

- TI-RADS:
  - Sensibilidad: 69.7%
  - Especificidad: 81.1%
  - VPP: 76.7%
  - VPN: 75%
  - Exactitud: 75%
- ATA 2015:
  - Sensibilidad: 69.7%
  - Especificidad: 86.5%
  - VPP 82.1%
  - VPN 76.2%
  - Exactitud 76%

Coeficiente kappa 0.95 (0.84-0.98)

Madsen Barbosa TL. BMC Endocrine Disord. 2019;19:112

ATA	Bethesda	Percentage of malignant AP
Very low / low / intermediate	III	7.00%
Very low / low / intermediate	IV/V	35.80%
High	III	50.40%
High	IV/V	88.20%
ACR TI-RADS		
2/3/4a	III	8.10%
2/3/4a	IV/V	37.50%
4b/4c/5	III	42.50%
4b/4c/5	IV/V	83.50%

Madsen Barbosa TL. BMC Endocrine Disord. 2019;19:112

Nódulo tiroideos encontrados por otros estudios de imágenes

PET

- Nódulo tiroideo hipermetabólico
  - Riesgo malignidad 14-81%
  - En general se considera que es de alrededor del 50%
- Pueden haber captaciones focales benignas sin tener nódulos tiroideos
- Se recomienda confirmar con US y valorar biopsia
- Si SUVmax del nódulo/SUV max fondo es >2 aumenta riesgo malignidad

Tappouni RR. Radiographics. 2019;39:

Reflexiones

- Y qué pasa si no biopsiamos las lesiones pequeñas?
- El patrón de bajo riesgo por ultrasonido no implica un riesgo de malignidad de 0% (excepto lesiones quísticas puras)… qué pasa si estos casos se nos escapan???
- En el peor escenario posible, se le está dando seguimiento por lo que estaríamos haciendo vigilancia activa sin llamarlo como tal!
- La mayoría serían microcarcinomas!

Microcarcinoma: alternativas a la cirugía

Vigilancia activa

- Experiencia Coreana
  - 8808 con microcarcinoma
    - 12 pacientes con metástasis a distancia
    - 4 fallecidos
    - Todos tenían metástasis ganglionares clínicamente aparentes
  - En pacientes de bajo riesgo, diferir la cirugía por 18 meses vs cirugía inmediata no hizo diferencia alguna
  - Lobectomía fue igual a tiroidectomía en recurrencia
    - Ganglio laterales en 0.6% de hemitiroidectomía vs 1.5% en TTB
  - Factores de riesgo para metástasis ganglionares: hombres, edad <40 años, localización subcapsular o en polo superior, microcalcificaciones

Jeon MJ. Eur Thyroid J. 2019; online Sep 25.

Vigilancia activa, a quién?

- Microcacinoma papilar de bajo riesgo
- Alto riesgo quirúrgico por comorbilidades
- Corta expectativa de vida
- Patologías médicas o quirúrgicas concomitantes que ameritan resolver primero
- Paciente debe aceptar la vigilancia activa, saber que puede necesiatar cirugía más adelante y cumplir con el plan de seguimiento

Jeon MJ. Eur Thyroid J. 2019; online Sep 25.

Vigilancia activa

- Características radiológicas
  - Lesión única
  - Márgenes bien definidos con al menos 2 mm de tejido normal
  - Sin evidencia clínica de metástasis ganglionares o a distancia
  - En lesiones cercanos a tráquea o surco traqueo esofágico, un TAC puede caracterizar mejor la lesión y ver si hay invasión traqueal
- Características clínicas
  - Pacientes jóvenes tienen un comportamiento biológico hacia crecimiento y metástasis ganglionar
  - No es contraindicación pero deben tener un buen seguimiento

Jeon MJ. Eur Thyroid J. 2019; online Sep 25.

Conclusiones

- La incidencia a nivel mundial de CDT en general va en aumento aunque no está claro si se debe sólo a tamizaje
- En general no se recomienda tamizaje universal excepto en grupos de riesgo
- Las características ultrasonográficas determinan necesidad de BAAF
- En nódulos indeterminados, los hallazgos al ultrasonido pueden ser una ayuda para determinar la necesidad de cirugía como una alternativa a los marcadores moleculares
- El retardo en diagnóstico de microcarcinomas no representa un peligro inmediato para el paciente

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com