

ORL

Volumen 13 • Número 2 • 2022

OTORRINOLARINGOLOGÍA
DOCUMENTACIÓN Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN



eISSN: 2444-7986

DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.2022132>

<https://revistas.usal.es/index.php/2444-7986/>



Ediciones Universidad
Salamanca

EQUIPO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

José Luis PARDAL REFOYO, SACYL, Hospital Universitario de Salamanca, España

SECRETARIA DE DIRECCIÓN

Tránsito FERRERAS FERNÁNDEZ, Universidad de Salamanca, España

CONSEJO DE REDACCIÓN

José Ignacio BENITO OREJAS, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
Jaime SANTOS PÉREZ, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
Ana Isabel NAVAZO-EGUÍA, SACYL, Hospital Universitario de Burgos, España
Carmelo MORALES ANGULO, Universidad de Cantabria, España
Eduardo MARTÍN SANZ, Universidad Europea de Madrid, España
Helena MARTÍN RODERO, Universidad de Salamanca, España
Pedro DIAZ DE CERIO CANDUELA, Hospital San Pedro de Logroño, España
Jorge CHAMORRO SÁNCHEZ, Universidad Pontificia de Salamanca, España
Ángel BATUECAS CALETRÍO, Universidad de Salamanca, España
Luis Ángel VALLEJO VALDEZATE, Universidad de Valladolid, España
Beatriz PARDAL PELÁEZ, Universidad de Salamanca, España

CONSEJO ASESOR

Juan José AILAGAS DE LAS HERAS, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
José Luis LLORENTE PENDÁS, Universidad de Oviedo, España
Gonzalo MARTÍN HERNÁNDEZ, SACYL, Complejo Asistencial de Ávila, España
Agustín MAYO ÍSCAR, Universidad de Valladolid, España
Darío MORAIS PÉREZ, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
Andrés MUNYO ESTEFAN, Universidad de la República, Uruguay
Ángel MUÑOZ HERRERA, Universidad de Salamanca, España
Carlos OCHOA SANGRADOR, SACYL, Complejo Asistencial de Zamora, España
Leonardo Elías ORDÓÑEZ ORDÓÑEZ, Universidad Militar Nueva Granada, Colombia
Nicolás PÉREZ FERNÁNDEZ, Universidad de Navarra, España
Ángel RAMOS MACÍAS, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España
Santiago SANTA CRUZ RUIZ, Universidad de Salamanca, España
Mariela Claudia TORRENTE AVENDAÑO, Universidad de Chile, Chile
María Jesús VELASCO GARCÍA, SACYL, Complejo Asistencial de Ávila, España
Luis LASSALETTA ATIENZA, Universidad Autónoma de Madrid, España
Raimundo GUTIÉRREZ FONSECA, Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles, España
Ricardo BENTO, Universidade de São Paulo, Brazil
Sergio CARMONA, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires, Argentina
Jorge CARO LETELIER, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile
Roy CASIANO, University of Miami, United States
Rogelio CHARLONE GRANUCCI, Hospital Maciel de Montevideo, Uruguay
Gabriel CHARLONE GRANUCCI, Universidad de la Republica, Uruguay
Juan Armando CHIOSSONE KERDEL, Universidad Central de Venezuela
Leopoldo CORDERO, Centro de Investigaciones Otoaudiológicas, Argentina
Gustavo Ramón COSTAS RIVIEZZO, Universidad de la República, Uruguay
Marcelo D' AGOSTINO, Pan American Health Organization, Washington, United States
Ricardo D' ALBORA, Universidad de la República, Uruguay
Paul DELANO REYES, Universidad de Chile, Chile
José GRANELL NAVARRO, Hospital Universitario Rey Juan Carlos de Móstoles, España
David NOVILLO ORTIZ, Pan American Health Organization, Washington, United States

ÍNDICE

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Evolución del tratamiento con radioyodo en el carcinoma diferenciado de tiroides Pilar TAMAYO-ALONSO; Paloma GARCÍA-TALAVERA; Carlos MONTES-FUENTES Esther MARTÍN-GÓMEZ; Enrique MARTÍN-GÓMEZ; Luis DÍAZ-GONZÁLEZ	97
Técnicas de localización para la escisión quirúrgica guiada de los tumores tiroideos cervicales no palpables Teresa CAMBIL-MOLINA; Tomás MARTÍN-HERNANDEZ	111
PET-CT en el carcinoma anaplásico de tiroides y otros subtipos histológicos agresivos Paloma GARCÍA-TALAVERA; Luis Gonzaga DIAZ-GONZÁLEZ; Felipe GÓMEZ-CAMINERO; Cristina RIOLA-PARADA; Carolina PEÑAHERRERA-CEPEDA; María Pilar TAMAYO- ALONSO	125
La ecografía de tiroides realizada por profesionales no radiólogos: abordaje sistemático de la exploración, realización e interpretación Ana ALONSO-TORRES; Juan Carlos MONTE-GONZÁLEZ; Alba María CASTAÑO-SAIZ; María ARAGONÉS- GARCÍA; Verónica FAMILIAR-CARRASCO; Franziska BAUDRAXLER	137
Cirugía radioguiada de paratiroides con ¹⁸ FCH. Mito o realidad Juan I. RAYO-MADRID; José R. INFANTE de la TORRE; Andrés MARTÍNEZ-ESTEVE; Pedro JIMÉNEZ- GRANERO; Álvaro BAENA-GARCÍA; M. Carmen LAVADO-PEREZ; Justo SERRANO-VICENTE	147
Actualización en cirugía tiroidea y paratiroidea de acceso remoto Jose GRANELL	159
Manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo primario con pruebas de localización prequirúrgicas negativas Ignacio TORIBIO-RUANO; Mikel GARCÍA-MARTÍN; Belén SÁNCHEZ-MORA; Pablo de Jesús TORRICO-ROMÁN	171
Diagnóstico del carcinoma medular de tiroides Ana HERRERO-RUIZ; Ana Isabel SÁNCHEZ-MARCOS; María Ángeles MARTÍN-ALMENDRA; María GARCÍA-DUQUE; Louisa Myriam BEAULIEU-ORIOU; María Teresa MORIES-ÁLVAREZ	181

TABLE OF CONTENTS

REVIEW ARTICLES

Evolution of radioiodine treatment in differentiated thyroid carcinoma Pilar TAMAYO-ALONSO; Paloma GARCÍA-TALAVERA; Carlos MONTES-FUENTES Esther MARTÍN-GÓMEZ; Enrique MARTÍN-GÓMEZ; Luis DÍAZ-GONZÁLEZ	97
Localization Techniques for Guided Surgical Excision of Nonpalpable Cervical Thyroid Tumors Teresa CAMBIL-MOLINA; Tomás MARTÍN-HERNANDEZ	111
PET-CT in anaplastic thyroid carcinoma and other aggressive histological subtypes Paloma GARCÍA-TALAVERA; Luis Gonzaga DIAZ-GONZÁLEZ; Felipe GÓMEZ-CAMINERO; Cristina RIOLA-PARADA; Carolina PEÑAHERRERA-CEPEDA; María Pilar TAMAYO- ALONSO	125
Thyroid ultrasound examination performed by non-radiologist physicians: Systematic approach, procedure and interpretation Ana ALONSO-TORRES; Juan Carlos MONTE-GONZÁLEZ; Alba María CASTAÑO-SAIZ; María ARAGONÉS- GARCÍA; Verónica FAMILIAR-CARRASCO; Franziska BAUDRAXLER	137
Radioguided parathyroid surgery with ¹⁸ FCH. Myth or reality Juan I. RAYO-MADRID; José R. INFANTE de la TORRE; Andrés MARTÍNEZ-ESTEVE; Pedro JIMÉNEZ- GRANERO; Álvaro BAENA-GARCÍA; M. Carmen LAVADO-PEREZ; Justo SERRANO-VICENTE	147
Update in thyroid and parathyroid remote access surgery Jose GRANELL	159
Surgical management of primary hyperparathyroidism with negative preoperative imaging workup Ignacio TORIBIO-RUANO; Mikel GARCÍA-MARTÍN; Belén SÁNCHEZ-MORA; Pablo de Jesús TORRICO-ROMÁN	171
Diagnosis of medullary thyroid carcinoma Ana HERRERO-RUIZ; Ana Isabel SÁNCHEZ-MARCOS; María Ángeles MARTÍN-ALMENDRA; María GARCÍA-DUQUE; Louisa Myriam BEAULIEU-ORIOLE; María Teresa MORIES-ÁLVAREZ	181

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Evolution of radioiodine treatment in differentiated thyroid carcinoma

Pilar TAMAYO-ALONSO^{1,2}  <https://orcid.org/0000-0002-7466-514X>

Paloma GARCÍA-TALAVERA¹  <https://orcid.org/0000-0001-7746-7555>

Carlos MONTES-FUENTES^{3,2}  <https://orcid.org/0000-0002-1728-5706>

Esther MARTÍN-GÓMEZ¹  <https://orcid.org/0000-0001-6019-5928>

Enrique MARTÍN-GÓMEZ¹

Luis DÍAZ-GONZÁLEZ^{1,2}

¹Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Salamanca. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). ³Servicio de Física Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Correspondencia: ptamayo@usal.es

Fecha de recepción: 3 de febrero de 2022

Fecha de aceptación: 25 de febrero de 2022

Fecha de publicación: 26 de febrero de 2022

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: En marzo de 2021 se ha celebrado el 80 aniversario de la primera aplicación terapéutica del radioyodo (RAI) por Saúl Hertz a una paciente con hipertiroidismo el 31 de marzo de 1936. El éxito alcanzado impulsó su utilización en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) y supuso un cambio de paradigma en el manejo de las enfermedades tiroideas. Desde entonces, han cambiado las estrategias de administración de RAI a pacientes con CDT y aún hoy día existen controversias. En esta revisión vamos a comentar las diferentes estrategias adoptadas en la administración de RAI a pacientes con CDT a lo largo de estas 8 décadas y cuáles son las controversias actuales en cuanto a qué pacientes con CDT hay que administrar RAI y qué actividad de RAI se debe administrar.

PALABRAS CLAVE: carcinoma diferenciado de tiroides; radioyodo; ¹³¹I; tratamiento; indicaciones; controversias.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

SUMMARY: March 2021 has marked the eightieth anniversary of targeted radionuclide therapy, recognizing the first use of radioactive iodine (RAI) to treat thyroid disease by Dr. Saul Hertz on March 31, 1941. Success with hyperthyroidism fueled a seamless, almost intuitive transition to the use of RAI in thyroid carcinoma and marked the beginning of a new paradigm for thyroid cancer diagnosis and management. Since then, several therapeutic strategies have been adopted in the management of patients with differentiated thyroid cancer (DTC) and there are still controversies today regarding which patients with DTC should be administered RAI and what RAI activity should be administered, issues that will be commented in this review.

KEYWORDS: differentiated thyroid cancer; radioactive iodine; ^{131}I ; therapy; indications; controversies.

INTRODUCCIÓN

El uso de radioyodo como agente terapéutico de la patología tiroidea tiene su origen en los trabajos pioneros llevado a cabo por Saúl Hertz, desde mediados de 1936 hasta principios de 1940, que condujeron a la primera administración terapéutica de yodo radiactivo a una paciente con hipertiroidismo en 1941 [1]. El 12 de noviembre de 1936, Hertz, Jefe de la Unidad de Tiroides del Hospital General de Massachusetts, en Boston (USA), asistió a una reunión en la Universidad de Harvard, en la que Karl Compton, presidente del Instituto Tecnológico de Massachusetts (ITM) fue invitado a dar una conferencia titulada «Qué puede hacer la Física por la Biología y Medicina». Al finalizar la misma, Hertz le preguntó: «¿Puede obtenerse yodo radiactivo artificialmente?». Hertz llevaba varios años estudiando la fisiología del yodo en el tiroides, con el objeto de resolver el hipertiroidismo sin necesidad de cirugía. Un mes después, Compton le contestó que sí se puede obtener yodo radiactivo artificialmente.

Hertz, junto con Arthur Roberts, un joven físico nuclear del ITM, empezó una serie de experimentos en conejos que demostraron que la glándula tiroidea bociógena retenía más cantidad de radioyodo (RAI) que una glándula normal. Hertz y Roberts trasladaron sus conocimientos, procedentes de sus experimentos en conejos, a pacientes con patología tiroidea y el 31 de marzo de 1941, Hertz administró la primera dosis de RAI a una

paciente con hipertiroidismo. Así, en 2021 se ha celebrado el 80 aniversario del primer uso terapéutico del RAI. De 1941 a 1943, Hertz trató 29 pacientes con hipertiroidismo, de los cuales 20 se curaron y 9 no respondieron al RAI; los resultados fueron publicados en 1946 por JAMA [2]. En 1943, Hertz interrumpió su trabajo para alistarse en la Marina de los Estados Unidos, para servir a su patria durante la II Guerra Mundial. Tras finalizar la guerra, en 1946, Hertz entró a formar parte de la Sociedad Americana de Investigadores Clínicos por su revolucionario trabajo en el desarrollo de la primera modalidad terapéutica en medicina: El tratamiento con RAI para los trastornos tiroideos [3]. En 1949, Hertz fundó el primer servicio de Medicina Nuclear en el *Massachusetts's Women's Hospital*. Por todo ello, Saúl Hertz (Figura 1) es considerado el pionero de la Medicina Nuclear y el padre de la primera terapéutica en medicina.

PRIMER USO DEL RAI EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

El éxito del tratamiento con RAI en el hipertiroidismo, alcanzado por Hertz, impulsó, de forma casi intuitiva, el uso del RAI en el cáncer de tiroides. El 11 de marzo de 1943, Samuel Seidlin, endocrino del Hospital Montefiori de Nueva York, administró la primera dosis de RAI a un paciente con cáncer de tiroides metastásico. Paciente que se había sometido a los 30 años a una tiroidectomía total por presentar bocio compresivo subesternal

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.



Figura 1. Saúl Hertz descubrió el uso del radioyodo para las aplicaciones médicas, por lo que es considerado el pionero de la Medicina Nuclear y el padre de la Teragnosis.

y cuyo estudio anatómico-patológico informó de la presencia de un adenoma maligno. Tras la tiroidectomía total, el paciente no se encontraba hipotiroideo, todo lo contrario, mantuvo un hipertiroidismo durante más de 15 años, hasta que su estado de salud fue tan caótico que tuvo que ingresar para ser tratado con Lugol, con el fin de bloquear la síntesis de hormonas tiroideas. Sin embargo, su estado clínico no mejoró y fue entonces cuando Seidlin se planteó realizar un tratamiento con RAI. Previamente había consultado con Hertz la posibilidad de administrar RAI para manejar las metástasis hiperfuncionantes de este paciente, Hertz manifestó su acuerdo y el día 11 de marzo de 1943, Seidlin le administró la primera dosis de 17 mCi de RAI, a la que siguieron otras 15 dosis más, en un intervalo de 22 meses, hasta alcanzar una dosis acumulada de 268 mCi. Tras la

primera dosis, el paciente empezó a experimentar una gran mejoría clínica, que progresivamente aumentó con las sucesivas dosis.

Este caso ganó gran notoriedad y fue publicado en medios nacionales e internacionales. JAMA publicó en 1946 el éxito del primer tratamiento con RAI en cáncer de tiroides metastásico [4]. El paciente perdió el anonimato en 1949, cuando la revista *Life Magazine* publicó un extenso artículo titulado: «El radioyodo detiene un tipo de cáncer», con el subtítulo «El compuesto radiactivo provoca la recuperación de pacientes que mueren de cáncer de tiroides» (Figura 2). Este artículo muestra las fotografías de Bernard Brunstein antes y después de ser curado de cáncer de tiroides con yodo radiactivo. La fotografía del antes, muestra un hombre caquético y frágil, que contrasta con la fotografía del después, que muestra un hombre de apariencia saludable y con cara sonriente. A pesar de este éxito con los medios, Seidlin se sentía algo escéptico de haber curado realmente el cáncer y pensó que lo que había curado era el hipertiroidismo del paciente. De hecho, poco más de dos años después de este popular artículo, Brunstein murió en 1952 de un carcinoma anaplásico, confirmado histológicamente [5].

Esta descripción tan convincente del RAI como una terapia milagrosa para el cáncer de tiroides produjo una fuerte impresión en la población y en los médicos en ejercicio. La retórica del artículo impregnó la enseñanza médica e influyó en el pensamiento clínico, que pronto colocó al tratamiento con RAI como la opción terapéutica central para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), en todo el mundo.

El RAI, que es el primer radiofármaco teragnóstico, tiene sus orígenes ontológicos que se remontan al 12 de noviembre de 1936 y cambió para siempre el paradigma de manejo de las enfermedades tiroideas [6]. En 1951, el ^{131}I fue el primer radiofármaco aprobado por *the Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de enfermedades tiroideas.

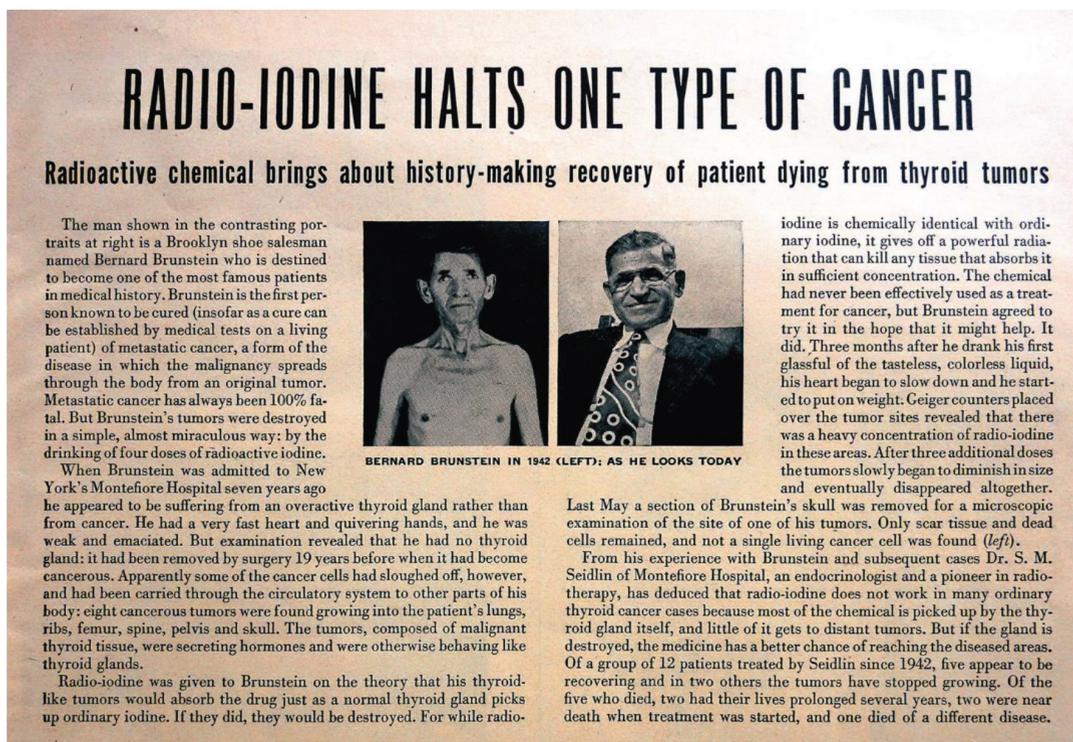


Figura 2. El popular artículo publicado el 31 de octubre de 1949 por *Life Magazine*, mostrando al famoso paciente de Samuel Seidlin, quien fue curado del cáncer de tiroides mediante el tratamiento con yodo radiactivo (*Life Magazine*).

EXPANSIÓN DEL TRATAMIENTO CON RAI

La radioablación del cáncer de tiroides realizada por Seidlin suscitó importantes interrogantes en cuanto a la captación de RAI por los tumores tiroideos. Un interesante estudio autorradiográfico, llevado a cabo por Fitzgerald y col., demostró que de 100 pacientes con cáncer de tiroides, solo 47 pacientes mostraban captación de ^{131}I y la posibilidad de que un tumor concentrara RAI se correlacionó con lesiones foliculares que fabricaban coloide funcional [7]. Beierwaltes, uno de los pioneros más eminentes de la Medicina Nuclear, escribió en su libro *Clinical Use of Radioisotopes* que menos del 50% de los cánceres de tiroides mostraban captación de RAI [8].

Se puede decir que Seidlin, Beierwaltes y sus colaboradores siguieron trabajando sobre los cimientos establecidos por Hertz, en cuanto al uso del RAI en el hipertiroidismo y sentaron las bases conceptuales para el uso de RAI en el cáncer de tiroides. El fundamento para aplicar RAI en el cáncer de tiroides fue claramente establecido en 1957, cuando se afirmó «es recomendable administrar RAI para finalizar el trabajo que comenzó el cirujano» [6]. En 1963, Haynie and Beierwaltes publicaron en *JAMA* los resultados del tratamiento con RAI de 200 pacientes con cáncer de tiroides tratados con RAI, entre 1947 y 1960, en los que el 67% de los pacientes con metástasis ganglionares y el 53% de los pacientes con metástasis a distancia estaban libre de enfermedad, tras 14 años de

seguimiento [9]. Beierwaltes reflejó el papel del RAI en el cáncer de tiroides en su autobiografía *Love of Life*: «El primer paso en el tratamiento del cáncer de tiroides es la tiroidectomía total. El segundo paso mantener a los pacientes sin hormonas tiroideas durante seis semanas. El tercer paso realizar un rastreo del cuello y de todo el cuerpo con yodo radiactivo para buscar restos tiroideos o metástasis. Después administrar una dosis terapéutica de RAI: 150 mCi para ablación de restos tiroideos, 175 mCi en caso de afectación ganglionar regional y 200 mCi en caso de afectación metastásica fuera del cuello» [10]. Bierwaltes estableció los cimientos, pero la metodología para la realización del tratamiento del cáncer de tiroides con RAI se ha ido desarrollando con el paso de los años y hoy día aún continúa en debate.

DEL «ENSAYO Y ERROR» A UNA «PRÁCTICA HETEROGÉNEA»

Los primeros pacientes con cáncer de tiroides tratados con RAI recibieron múltiples pequeñas dosis de RAI a intervalos variables de tiempo. Los efectos de cada dosis fueron meticulosamente evaluados en cada paciente, registrando todas las variables y parámetros clínicos, para evaluar la respuesta clínica; dada la ausencia de medios que pudieran estudiar la distribución del radioisótopo en el paciente, con la intención de hacer un diagnóstico y poder identificar la extensión y distribución de la enfermedad, y sobre todo estimar la dosis absorbida. De ahí que se utilizaran dosis relativamente bajas (desde 2 mCi hasta 50 mCi) y se observara y registrara minuciosamente la respuesta en cada paciente. Fue una práctica de ensayo y error, representando cada paciente la oportunidad de realizar modificaciones que mejoraran esta emergente modalidad terapéutica [11].

La experiencia acumulada condujo a mediados de 1949 a las siguientes conclusiones: 1) el mejor tratamiento para el cáncer de tiroides era la cirugía, 2) la captación de RAI en las metástasis era posible y aumentaba cuando se extirpaba todo o

la mayoría de tejido tiroideo, 3) la elevación sérica de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) estimulaba la captación de RAI, 4) múltiples administraciones de pequeñas dosis podían producir supresión de la médula ósea y 5) múltiples administraciones a menudo conducían a la pérdida de la avidéz del RAI por el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) [11]. Estas conclusiones sentaron las bases de las dos tendencias claves que ofrecían formas conceptualmente diferentes de resolver las deficiencias observadas. Una, liderada por el grupo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York, defendía administrar la máxima actividad tolerada, determinada mediante complejos cálculos dosimétricos [12]. La otra, liderada por la Universidad de Michigan, defendía administrar un rango empírico de actividad, variable según la extensión de la enfermedad, que iba desde los 100 mCi, en caso de que solo hubiera presencia de restos tiroideos, hasta los 175 mCi en caso de enfermedad metastásica, pasando por los 150 mCi en caso de afectación ganglionar cervical [13]. De aquí se pasó a administrar una dosis estándar de 100 mCi a todos los paciente con CDT hasta que el rastreo pos-tratamiento fuera negativo [14]. La efectividad terapéutica de estos diferentes procedimientos se desconoce, porque no hay evidencia de estudios adecuadamente diseñados y las comparaciones entre estudios suscitan muchas críticas.

La administración empírica de una dosis fija resultó en un amplio rango de dosis de RAI administrado y condujo a una gran heterogeneidad en la práctica clínica.

MANEJO ACTUAL DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

El diagnóstico y el manejo del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se basan en una clasificación histológica internacional y en la presencia de alteraciones genéticas específicas en el tumor. La clasificación de la OMS de 2017 establece 4 tipos de CDT que derivan de las células tiroideas epiteliales, que son: a) el carcinoma papilar de tiroides (CPT),

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

que es el más frecuente (>85%), b) el carcinoma folicular (CF) de tiroides con tres variantes: CF mínimamente invasivo con invasión capsular, el CF encapsulado invasivo vascular y el CF ampliamente invasivo, c) el cáncer de células de Hürthle y d) el carcinoma pobremente diferenciado.

El CDT representa el 90% de los cánceres de tiroides y en más del 90% de los casos está localizado en el cuello. Tiene un excelente pronóstico, con una supervivencia a 5 años de 98,3% y una tasa de mortalidad específica de 0.4/100000 habitantes.

El tratamiento estándar del CDT incluye tiroidectomía total o subtotal, tratamiento hormonal sustitutivo y tratamiento con ¹³¹I bajo estimulación de TSH, bien de forma endógena, suprimiendo el tratamiento hormonal (levotiroxina), o exógena mediante la administración de TSH recombinante humana (rhTSH). Sin embargo, el manejo terapéutico óptimo debe adaptarse a cada paciente, según su pronóstico. Para establecer el pronóstico de cada paciente con CDT se usa la clasificación tumor-nódulo-metástasis (TNM) de la *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* (8ª edición) y la estratificación de riesgo de recidiva de la *American Thyroid Association (ATA)* 2015 [15]. En la estratificación de riesgo ATA 2015, los pacientes son clasificados como bajo (<5%), intermedio (5-20%) y alto riesgo (>20%) de recidiva. Más del 80% de

los pacientes con CDT son clasificados como de bajo riesgo [15,16].

¿POR QUÉ ADMINISTRAR RAI?

El tratamiento con ¹³¹I es un término amplio que abarca los tres objetivos primarios asociados con la administración de RAI (Tabla 1) [17,18], que son:

1º. *Ablación de restos tiroideos*. Es la destrucción del tejido tiroideo residual, probablemente benigno, tras la tiroidectomía total, para facilitar el seguimiento, mediante la determinación de los niveles séricos de tiroglobulina (Tg) y el rastreo corporal (RC) con ¹³¹I, y la estadificación inicial.

2º. *Tratamiento adyuvante*. Tratamiento que se da tras la cirugía para disminuir el riesgo de recidiva (pretende destruir focos tumorales subclínicos tras la cirugía, sospechados, pero no demostrados), para mejorar la supervivencia específica de enfermedad (SEE), disminuir la tasa de recidivas y aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP).

3º. *Tratamiento de enfermedad conocida* (estructural o bioquímica). Su objetivo es destruir focos de enfermedad de CDT persistentes o recurrentes con el propósito de aumentar el intervalo libre de progresión, la supervivencia global (SG) y SEE. Puede ser con intención curativa o paliativa.

Tabla 1. Objetivos del tratamiento con ¹³¹I.

Objetivos	Tratamiento con ¹³¹ I		
	Ablación de restos	Tratamiento adyuvante	Tratamiento de enfermedad conocida
Estadificación inicial	√	√	√
Facilitar el seguimiento	√	√	√
Mejorar la supervivencia específica de enfermedad	-	√	√
Disminuir recidivas	-	√	-
Mejorar la supervivencia libre de progresión	-	√	√
Intención curativa	-	√	√
Intención paliativa	-	-	√

Está claro que hay que administrar RAI a los pacientes con CDT tras la cirugía. La controversia está en a quién hay que administrarlo, cómo y cuánto hay que administrar.

¿A QUÉ PACIENTES HAY QUE ADMINISTRAR RAI?

Mazzaferri y col. publicaron en 1994 que la administración de RAI, a pacientes con tumores >1,5 cm y sin evidencia inicial de metástasis a distancia, disminuía la tasa de recidivas y aumentaba la supervivencia tras un seguimiento de más de 15 años [19]. Esta estrategia fue seguida en muchos centros y usada en gran número de pacientes con CDT. Pero desde que se hicieron los primeros estudios de este trabajo, a principios de 1970, hasta hoy han pasado muchos años y han cambiado muchas cosas. Han cambiado las técnicas diagnósticas, ahora contamos con equipos con mayor resolución diagnóstica, test ultrasensibles de Tg y se han publicado distintas guías, como la ATA 2009 y 2015, etc.

Por todo esto, es evidente que tenemos que cambiar de estrategia. Cambiar la estrategia de dosis empírica estándar de 100 mCi con supresión hormonal a tratamientos individualizados, basado en factores pronósticos de la enfermedad [20]. El beneficio esperado del tratamiento con RAI tras la cirugía depende del riesgo de cada paciente y la cantidad de RAI que administremos debe ser tan baja como sea posible, para evitar exposiciones a las radiaciones innecesarias, acorde con los criterios de radioprotección. Por lo tanto, la dosis a administrar va a variar en función del riesgo del paciente.

PACIENTES CON CDT DE MUY BAJO RIESGO

A los pacientes con tumores <1cm (microcarcinomas), en ausencia de otros factores de riesgo, se les considera pacientes de muy bajo riesgo y la actitud terapéutica de estos pacientes es la vigilancia activa, mediante ecografías cervicales cada 6 meses durante los 2 primeros años y luego anualmente [21].

PACIENTES CON CDT DE BAJO RIESGO

Los pacientes con CDT de bajo riesgo tienen por definición bajo riesgo de recidiva (<5%) y menor riesgo de muerte relacionada con el cáncer.

En pacientes con bajo riesgo, no se ha demostrado que la administración de RAI tras la cirugía tenga efectos beneficiosos sobre la supervivencia y los resultados sobre las recidivas son contradictorios, basándonos en estudios retrospectivos [22–24]. Estos datos no son sorprendentes si tenemos en cuenta que solo el 2,5% de los pacientes tiene enfermedad persistente estructural tras la cirugía [25]. Por ello, la administración de RAI en pacientes con CDT de bajo riesgo debe estar basada en indicadores pronósticos obtenidos durante la cirugía, en los niveles séricos de Tg tras la cirugía, en los hallazgos del RC con RAI y de la ecografía poscirugía, y finalmente teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes.

Actualmente están en marcha dos estudios clínicos prospectivos, multicéntricos y randomizados, el IoN (Iodine or Not) en Inglaterra y ESTIMABL 2 en Francia (clinicaltrials.gov identifiers NCT01398085 and NCT01837745, respectivamente), en los que se compara la administración de 1.110 MBq (30 mCi) de ¹³¹I frente a no administrar ¹³¹I (seguimiento), en pacientes de bajo riesgo, y en el caso del IoN incluye pacientes de riesgo intermedio también [26,27]. Los primeros resultados del estudio ESTIMABL2, que incluía pacientes pT1am N0 Nx, pT1b No Nx, muestran no inferioridad de la estrategia de seguimiento en comparación con la estrategia de administración de 1.110 MBq de RAI tras rTSH en pacientes con CDT de bajo riesgo, a los tres años de la randomización. Los resultados de este estudio indican que no es necesario la ablación con RAI en este grupo de pacientes, que representa, aproximadamente, el 50% de los pacientes con CDT [28].

PACIENTES CON CDT DE RIESGO INTERMEDIO

En pacientes de riesgo intermedio, el riesgo de persistencia de enfermedad o recidiva (>5-20%) es mayor que en los pacientes de bajo riesgo; sin

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

embargo, el riesgo de muerte sigue siendo pequeño. Este grupo de pacientes es heterogéneo y la estrategia terapéutica a seguir depende de cada paciente [29].

La indicación de tratamiento con RAI tras la cirugía se basa en los criterios establecidos para los pacientes con CDT de bajo riesgo. El mayor beneficio se espera en pacientes de edad avanzada, con histologías agresivas, extensión ganglionar cervical o fuera del cuello; en estos pacientes debe administrarse RAI como tratamiento adyuvante.

PACIENTES CON CDT DE RIESGO ALTO

Los pacientes con riesgo alto representan el 5-10% de todos los pacientes con CDT. Tienen mayor riesgo de persistencia de enfermedad y recidiva (>20%) que los pacientes con CDT de bajo e intermedio riesgo y mayor riesgo de muerte por cáncer.

Tras la tiroidectomía total está indicada la administración de RAI, tras supresión de la hormona tiroidea. Los objetivos de la administración son la ablación de restos tiroideos y la destrucción de enfermedad residual. En estos pacientes de alto riesgo, varios estudios retrospectivos han puesto de manifiesto que la administración de RAI mejora la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG [18,30].

¿QUÉ DOSIS DE RAI HAY QUE ADMINISTRAR?

La cantidad de RAI que hay que administrar debe ser tan baja como sea posible, para evitar exposición innecesaria de los pacientes a las radiaciones, particularmente cuando se espera poco beneficio, acorde con los criterios de radioprotección.

PACIENTES CON CDT DE BAJO RIESGO

En pacientes con CDT de bajo riesgo se recomienda administrar una actividad baja de ^{131}I , 1.110 MBq (30 mCi), tras la administración de rhTSH (Thyrogen®) [31,32]. Recomendación que

está avalada por los resultados obtenidos por *Schlumberger et al.* [33] y *Dehbi H-M et al.* [34], quienes tras un seguimiento de 5 años de pacientes con CDT de bajo riesgo tratados con baja actividad de ^{131}I , observaron que la tasa de recidivas no fue superior respecto al grupo de pacientes tratados con dosis altas, 3700 MBq (100 mCi) de ^{131}I . Estos resultados validan el uso de 1.110 MBq (30 mCi) de ^{131}I , tras la administración de rhTSH, para la terapia adyuvante en pacientes con CDT de bajo riesgo.

PACIENTES CON CDT DE RIESGO INTERMEDIO

En pacientes con CDT de riesgo intermedio, si el objetivo del tratamiento con RAI es la ablación, la dosis a administrar debe ser baja (1.100 MBq); sin embargo, si el objetivo es tratamiento adyuvante o tratamiento de enfermedad persistente, deben administrarse dosis más altas (3,7 GBq o incluso más) y realizar un rastreo a los 3-7 días de la administración [29].

PACIENTES CON CDT DE RIESGO ALTO

En pacientes de CDT de alto riesgo, después de la cirugía está indicado administrar 3,7 GBq o más de ^{131}I , tras supresión de la hormona tiroidea, y realizar un rastreo a los 3-7 días de la administración [29].

La tercera parte de los pacientes con CDT de alto riesgo alcanzan excelente respuesta al tratamiento a los 6-12 meses de seguimiento y el riesgo de recidiva es del 15% o menos [35]. Pacientes con niveles detectables de Tg bajo tratamiento con levotiroxina y sin evidencia de enfermedad, precisan estudios de imagen, sobre todo cuando los niveles de Tg aumentan. Si se objetiva enfermedad persistente o recidiva de la enfermedad debe administrarse dosis adicionales de RAI, siempre que las lesiones muestren avidéz por éste; de lo contrario, debe considerarse enfermedad refractaria al RAI y no deben suministrarse más dosis de RAI. Si los niveles de Tg son altos y las técnicas convencionales de imagen (ecografía, RC con RAI y la TC)

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

no ponen de manifiesto la enfermedad existente, debe solicitarse un estudio PET con 18F-FDG para tratar de localizar los focos de enfermedad.

PACIENTES CON CDT CON METÁSTASIS A DISTANCIA

La incidencia de metástasis a distancia en CDT es 5-7/1.000.000 habitantes. En la mitad de los casos, las metástasis están presentes al diagnóstico y son más frecuentes en pacientes muy jóvenes o de edad avanzada; así como en tumores de gran tamaño y con histologías agresivas, con invasión capsular y vascular y afectación ganglionar extensa. Las metástasis se localizan principalmente en pulmón y en hueso [15,36].

Clásicamente, el tratamiento con RAI de las metástasis se ha basado en el uso de dosis altas de ^{131}I . La dosis administrada puede ser una actividad estándar de 5,55 GBq cada 6/12 meses (Figura 3) o una actividad mayor basada

en cálculos dosimétricos, tras supresión del tratamiento hormonal (levotiroxina durante 4 semanas o liotironina durante 2 semanas) consiguiendo mayor captación de RAI por parte de las metástasis que con la administración de rhTSH [37], hasta una dosis acumulada de >22 GBq. Se pueden administrar dosis mayores, pero es poco probable que se alcance una respuesta completa [36]. Una respuesta completa se alcanza en el 30% de los pacientes con metástasis a distancia, especialmente en caso de pacientes jóvenes, con pocas metástasis que presentan inicialmente alta captación de RAI [36]. Desafortunadamente, no todas las metástasis con captación de ^{131}I responden al tratamiento con RAI, especialmente en caso de mucha carga tumoral, pacientes de edad avanzada y presencia de captación de 18F-FDG en el estudio PET/CT [38]. Cuando no se produce captación de RAI en las lesiones metastásicas o cuando las metástasis progresan a pesar de la presencia de

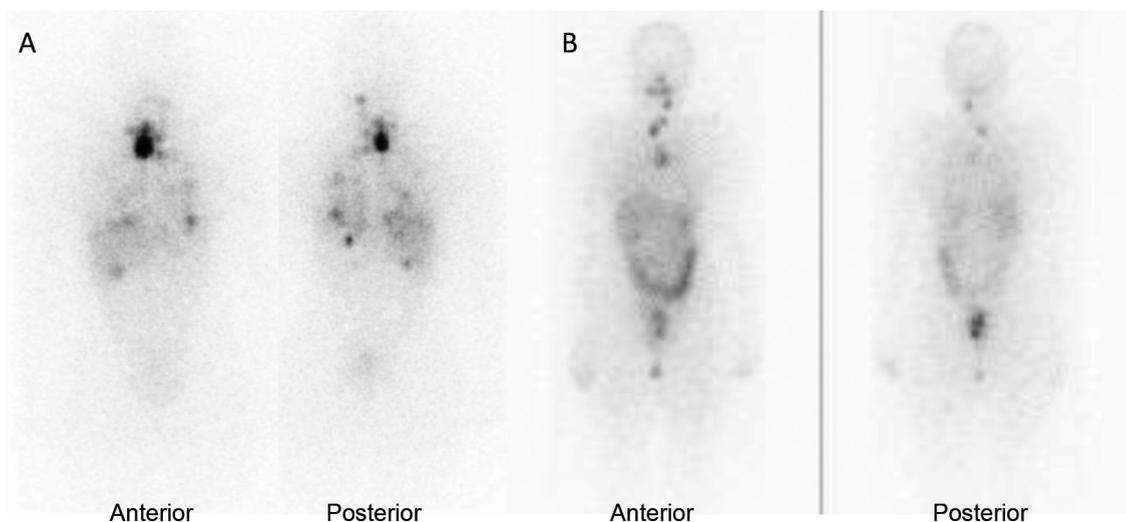


Figura 3. Carcinoma papilar de tiroides con infiltración ganglionar y metástasis pulmonares en una paciente de 24 años. Rastreo corporal obtenido a los 5 días tras la administración de 150 mCi de ^{131}I (A), en el que se visualizan focos de captación del radionúclido en adenopatías en región látero-cervical izquierda y región anterior del cuello y en ambos campos pulmonares. A los 6 meses se le administró una segunda dosis de 150 mCi de ^{131}I y en el rastreo pos-tratamiento (B) se observa una significativa respuesta al tratamiento con RAI, con desaparición de las lesiones a nivel pulmonar y disminución del tamaño y de la intensidad de captación del radionúclido en las adenopatías localizadas en región látero-cervical izquierda y a nivel paratraqueal superior derecho. Los niveles de tiroglobulina descendieron de 529 ng/ml a 91,86 ng/ml bajo estimulación con rhTSH.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

captación (Figura 4), la enfermedad se considera refractaria al RAI y no se debe administrar más tratamientos con RAI [39]. Sin embargo, se pueden dar dos circunstancias. La primera, cuando hay captación de RAI en la mayoría de las lesiones, que pueden beneficiarse de la administración de ^{131}I , y ausencia en pocas lesiones, que pueden beneficiarse de tratamientos locales. La segunda se da en pacientes que han alcanzado la dosis acumulada de 22 GBq y tienen evidencia de enfermedad; en estos pacientes la administración de dosis adicionales de RAI debe decidirse de forma individualizada, basándose en la tolerancia y eficacia de los tratamientos previos y el nivel de captación de ^{131}I en las metástasis [29].

PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE RAI

ELEVACIÓN DE TSH

Se precisan niveles séricos de TSH altos (>30 mU/L), que estimulen el receptor-TSH, para aumentar la captación de yodo, cuando la administración de RAI está indicada para tratamiento y/o estudios diagnósticos y/o determinaciones de niveles séricos de Tg. Esto se llevó a cabo tradicionalmente suprimiendo el tratamiento de hormonas tiroideas (levotiroxina) durante 4 semanas. Sin embargo, la introducción de la rhTSH a finales de 1990 supuso una importante ventaja sobre el método de supresión hormonal, al mostrar que

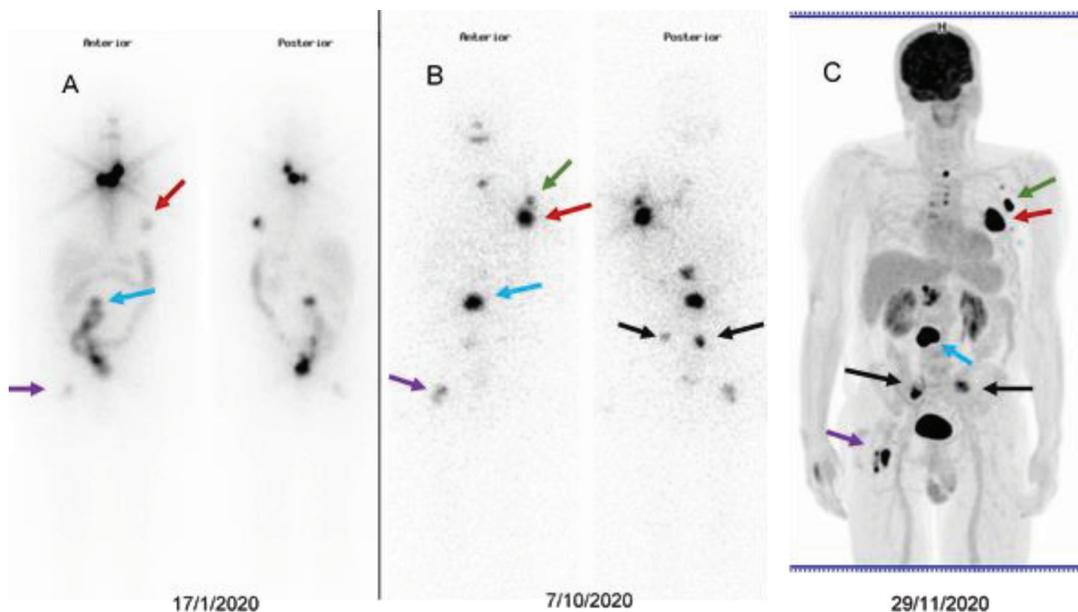


Figura 4. Paciente de 57 años con carcinoma papilar de tiroides con metástasis óseas en parrilla costal izquierda (flecha roja), vértebras (flecha azul), palas ilíacas (flechas negras) y fémur derecho (flecha morada), tal como se visualiza en el rastreo pos-tratamiento tras la administración de 5,55 GBq de RAI (A). A los 10 meses se le administra otra dosis de 5,55 GBq de RAI y en el rastreo pos-tratamiento (B) se observa que han aumentado de tamaño las lesiones óseas y han aparecido nuevos focos de actividad, que corresponden a infiltración ganglionar en axila izquierda (flecha verde), lesiones que muestran gran avididad por la 18F-FDG en el estudio PET/CT (C). Se constata progresión de la enfermedad a pesar de mostrar las lesiones avididad por el RAI, la enfermedad se considera refractaria y se ha cesado la administración de RAI.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

era un método seguro, eficaz y que no producía hipotiroidismo en los pacientes. Basándonos en la evidencia, la administración de rhTSH es preferida para la ablación con RAI en pacientes con CDT de bajo riesgo. Por el contrario, la supresión del tratamiento hormonal es el procedimiento recomendado en pacientes de alto riesgo. No obstante, el método de estimulación debe ser personalizado teniendo en cuenta las variables clínicas, patológicas, bioquímicas y de imagen [37].

DIETA BAJA EN YODO

La exposición a excesivas cantidades de yodo estable puede influir sobre la captación diagnóstica o terapéutica de RAI. Así, hay profesionales que están a favor de una dieta baja en yodo, así como evitar exposición a agentes yodados (ej.: agentes de contraste, amiodarona y otros medicamentos que contienen yodo) durante 1-2 semanas antes de la administración de RAI. Sin embargo, no hay estudios prospectivos que determinen el valor de corte que pueda interferir con la captación de RAI [40].

CONCLUSIONES

El primer uso terapéutico de RAI en marzo de 1941, del que se ha celebrado el 80 aniversario en 2021, cambió para siempre el paradigma de manejo de las enfermedades tiroideas, entre ellas el CDT. Desde entonces, han cambiado las estrategias de administración de RAI a pacientes con CDT y aún hoy día existen controversias. La administración de RAI puede ser para ablación de restos tiroideos y para tratamiento de enfermedad no conocida (adyuvante) y conocida. En pacientes con CDT de muy bajo riesgo (microcarcinomas) no está indicado administrar RAI tras la cirugía. En pacientes con CDT de bajo riesgo, en los que esté indicado administrar RAI, la estrategia es administrar 1100 MBq de ^{131}I tras rhTSH. En pacientes con CDT de intermedio-alto riesgo, se recomienda administrar 3700 MBq de ^{131}I o actividades mayores y en CDT

metastásico, se recomienda 3700 MBq o más, cada 6-12 meses hasta dosis acumulada de 22 GBq, si existe avidez por el RAI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fahey FH, Grant FD, Thrall JH. Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. Vol. 4, EJNMMI Physics. 2017. p. 15.
2. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. J Am Med Assoc. 1946 May;131:81-6.
3. Howell JD. A history of the American Society for Clinical Investigation. J Clin Invest. 2009 Apr;119(4):682-97.
4. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J Am Med Assoc. 1946 Dec;132(14):838-47.
5. Surks MI. Milestones in thyroid research at Montefiore Medical Center, 1920-2011: history and personal reflections. Endocr Pract. 2013;19(1):172-4.
6. Ehrhardt JD, Güleç S. A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. Mol Imaging Radionucl Ther. 2020 Oct;29(3):88-97.
7. Fitzgerald PJ, Foote FWJ, Hill RF. Concentration of I131 in thyroid cancer, shown by radioautography; a study of 100 consecutive cases showing the relation of histological structure to the function of thyroid carcinoma. Cancer. 1950 Jan;3(1):86-105.
8. Bierwaltes W, Johnson P, Solari AJ. Clinical use of radioisotopes. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1957. 150 p.
9. Haynie TP, Nofal MM, Beierwaltes WH. Treatment of thyroid carcinoma with I-131. Results at fourteen years. JAMA. 1963 Feb;183:303-6.
10. Bierwaltes W. Love of life: autobiographical sketches. New York: Vantage Press; 1996. 76-77 p.
11. Slonimsky E, Tulchinsky M. Radiotheragnostics Paradigm for Radioactive Iodine (Iodide) Management of Differentiated Thyroid Cancer. Curr Pharm Des. 2020;26(31):3812-27.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

12. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radiiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962 Jan;87:171–82.
13. Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, Lloyd R V, Eyre P, Mallette S. An analysis of “ablation of thyroid remnants” with I-131 in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan. *J Nucl Med.* 1984 Dec;25(12):1287–93.
14. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med.* 2017 May;58(5):717–22.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1–133.
16. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010 Dec;20(12):1341–9.
17. Van Nostrand D. Selected Controversies of Radioiodine Imaging and Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):783–93.
18. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (131) I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid.* 2019 Apr;29(4):461–70.
19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):418–28.
20. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, Reinalda MS, Iniguez-Ariza NM, Grant CS, et al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936-2015). *World J Surg.* 2018 Feb;42(2):329–42.
21. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Nov;4(11):933–42.
22. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):457–80, x.
23. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: A systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid.* 2010 Nov;20:1235–45.
24. Verburg FA, Ahuja S, Avram AM, Bardiès M, Bernet V, Bourguet P, et al. Brief progress report from the intersocietal working group on differentiated thyroid cancer. Vol. 47, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2020. p. 1345–7.
25. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2748–53.
26. Differentiated thyroid cancer: Is there a need for radioiodine ablation in low risk patients? (ESTIMABL2). *ClinicalTrials.gov website, [Internet].* Published April 23. 2013 [cited 2018 Jul 29].

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

TAMAYO-ALONSO, P.; GARCÍA-TALAVERA, P.; MONTES-FUENTES, C. ET AL.

- Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>.
27. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L. Iodine or Not (IoN) for low-risk differentiated thyroid cancer: the next UK National Cancer Research Network randomised trial following HiLo. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Apr;24(3):159–61.
 28. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Catargi BN, Cao C Do, et al. Estimabl2: Is There a Need for Radioiodine Ablation in Low Risk Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Patients?: Results From the French Randomized Phase III Prospective Trial on 776 Patients (NCT 01837745). *J Endocr Soc*. 2021;5(Supplement_1):A875–A875.
 29. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):176–88.
 30. Verburg FA, Flux G, Giovanella L, van Nostrand D, Muylle K, Luster M. Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan;47(1):78–83.
 31. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May;366(18):1674–85.
 32. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May;366(18):1663–73.
 33. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): *lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):618–26.
 34. Dehbi H-M, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):44–51.
 35. Grani G, Zatelli MC, Alfò M, Montesano T, Torlontano M, Morelli S, et al. Real-World Performance of the American Thyroid Association Risk Estimates in Predicting 1-Year Differentiated Thyroid Cancer Outcomes: A Prospective Multicenter Study of 2000 Patients. *Thyroid*. 2021 Feb;31(2):264–71.
 36. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2892–9.
 37. Giovanella L, Duntas LH. Management of endocrine disease: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol*. 2019 Oct;181(4):R133–45.
 38. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):498–505.
 39. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May;2(5):356–8.
 40. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022 Jan;11(1).

ENLACES RELACIONADOS

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837745> (ESTIMABL2)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085> (IoN)
- <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048>.1788, en *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1):e210046. doi: 10.1530/ETJ-21-0046

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN PARA LA ESCISIÓN QUIRÚRGICA GUIADA DE LOS TUMORES TIROIDEOS CERVICALES NO PALPABLES

Localization Techniques for Guided Surgical Excision of Nonpalpable Cervical Thyroid Tumors

Teresa CAMBIL-MOLINA ; Tomás MARTIN-HERNANDEZ 

Servicio de Medicina Nuclear y Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Correspondencia: tercammol@gmail.com

Fecha de recepción: 26 de octubre de 2021

Fecha de aceptación: 24 de enero de 2022

Fecha de publicación: 26 de enero de 2022

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La cicatrización y los planos tisulares alterados se suman a la ya compleja anatomía del cuello y dificultan la localización de recidivas o metástasis no palpables en las reintervenciones cervicales del cáncer de tiroides. Síntesis: Describimos el uso de diversos técnicos de señalización empleadas para optimizar la cirugía y los resultados terapéuticos de pacientes con carcinoma papilar de tiroides con enfermedad cervical persistente o metastásica. Especialmente nos centramos en la técnica de localización utilizando semillas radiactivas (RSL) en la que se ha descrito, al igual que en la mama, excelentes resultados. Conclusiones: La RSL es una técnica segura, asociada a una mayor satisfacción del cirujano, con excelente tolerancia por el paciente, que, además, reduce el tiempo de la intervención quirúrgica proporciona mejores resultados cosméticos reduciendo el riesgo de morbilidad en comparación con el uso de colorantes, arpones y tatuajes. Además, permite el desacoplamiento completo de los programas de radiología y cirugía optimizando los tiempos y la programación de los quirófanos.

PALABRAS CLAVE: cáncer de tiroides; cirugía radioguiada; semilla radioactiva; recidiva

SUMMARY: Introduction and objective: Scarring and altered tissue planes added to the already complex anatomy of the neck make difficult to locate recurrences or non-palpable metastases in cervical re-interventions for thyroid cancer. Synthesis: We describe the use of various signaling techniques employed to optimize surgery and therapeutic outcomes for papillary thyroid carcinoma patients with persistent or metastatic cervical disease. We especially focus on the localization technique using radioactive seeds (RSL) in which, as in the breast, excellent results have been described. Conclusions: RSL is a safe technique, associated with greater surgeon satisfaction and excellent tolerance by the patient. In addition, it reduces both the time of surgical intervention and the risk of morbidity compared to the use of dyes, harpoons and tattoos, and provides better cosmetic results. It also allows the complete decoupling of radiology and surgery programs, optimizing the times and scheduling of the operating rooms.

KEYWORDS: thyroid cancer; radioguided surgery; radioactive seed; cervical recurrence

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides, en la actualidad, es el tumor endocrino más frecuente, constituye del 1-1,5% de todos los cánceres. En la mayoría de las ocasiones se trata de carcinomas papilares y foliculares diferenciados de tiroides (CDT) y el 90% de éstos son de estirpe papilar (CPT). La incidencia de estos tumores está aumentando, aunque, en parte, es debido a la mejora en las técnicas de imagen y a la mayor utilización de la ecografía cervical sobre todo en pacientes asintomáticos [1-3].

El tratamiento inicial de estos tumores es la cirugía, tanto del tiroides como de los ganglios linfáticos cervicales. Las técnicas de elección, lobectomía o tiroidectomía total dependen del tamaño y características del tumor mientras que la realización de linfadenectomías del compartimento central y/o lateral viene marcada bien por la presencia de metástasis ganglionares y otros factores añadidos como el riesgo de recidiva, tamaño tumoral, existencia de extensión extratiroidea y la afectación del compartimento lateral [1].

El pronóstico del CPT respecto a la mortalidad es excelente, con tasas de supervivencia del 96-98% a los 5 años. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes (20-50%) presentarán una recurrencia durante su seguimiento. La mayoría de estas recurrencias (75-80%) serán loco-regionales y suelen detectarse durante los primeros 10 años después de la cirugía inicial [4-7].

El tratamiento de estas recurrencias, así como de la persistencia de enfermedad cervical abarca desde la vigilancia activa, tratamientos con radioyodo, terapias mínimamente invasivas, cirugía y, más raramente, tratamientos sistémicos y radioterápicos, idealmente, indicados de forma individualizada dentro de equipos multidisciplinares y consensuados con el paciente [8-10].

Cuando contemplamos, específicamente, el tratamiento quirúrgico de las recidivas cervicales es necesario considerar que la cirugía de cuello previamente intervenido (cirugía de revisión) es difícil y laboriosa. La mayoría de las metástasis no son palpables, por lo que resulta difícil su identificación en el quirófano, bien por la localización ortotópica o no de las mismas, por su pequeño tamaño o por la distorsión del campo quirúrgico originada por intervenciones previas, radioterapia, fibrosis, infección y otras condiciones propias del paciente.

Todas estas circunstancias incrementan el tiempo quirúrgico necesario para su realización, un mayor porcentaje de cirugías incompletas o incluso fallidas y un aumento de efectos secundarios y secuelas para el paciente, sobre todo, cuando se actúa sobre el compartimento central, tales como la parálisis recurrencial (1-12%), el hipoparatiroidismo definitivo (1-4%) y otras complicaciones como el síndrome de Horner (0,7-1%), la lesión del nervio espinal (0,2-1%), hematomas y roturas vasculares y linfáticas [1-3,11-13].

Todos estos motivos han llevado al diseño y la implementación de estrategias y herramientas para localizar estas tumoraciones durante la cirugía, mejorando la facilidad y seguridad de estas y disminuyendo la tasa de intervenciones ineficaces. Para la utilización de estas técnicas de localización es fundamental la formación de un equipo multidisciplinar que integre y coordine la participación de distintas especialidades.

TECNICAS DE LOCALIZACION QUIRURGICA CERVICAL

Revisaremos brevemente las técnicas más empleadas en la cirugía de la recurrencia cervical del cáncer de tiroides. Entre las mismas, las técnicas de tatuaje, ecografía intraoperatoria, guías metálicas y la cirugía radioguiada en sus distintas modalidades, profundizando más en el uso de semillas radioactivas marcadas con ¹²⁵I.

ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA (EIO)

La ecografía preoperatoria es el método de imagen más sensible para detectar adenopatías metastásicas no palpables en el cáncer de tiroides, ayudando a planificar la cirugía para su extirpación [14-16]. Incluso las metástasis que no son detectadas con la ecografía preoperatoria pueden detectarse realizando el estudio dentro del mismo quirófano [17,18], reduciendo la permanencia de tumor residual tras la cirugía [19] y acortando el tiempo de la intervención [17]. Requiere la presencia de un aparato de ecografía en el quirófano y de un experimentado radiólogo o cirujano entrenado, para identificar los tumores, comprobando, posteriormente, su correcta extirpación. En no pocas ocasiones no es posible practicar un examen completo de los tumores o su pequeño tamaño una vez expuesta la herida quirúrgica [20]; además, su utilidad es muy limitada en tumores localizadas en las porciones bajas del cuello o por detrás de la clavícula [20].

TATUAJES CON CARBÓN VEGETAL

La utilización de colorante (azul de metileno) administrado dentro del tumor durante la ecografía preoperatoria mejora la localización de tumores durante la cirugía, pero suelen difundir rápidamente y pueden ser potencialmente tóxicos [21]. Una alternativa a la utilización de colorantes sería el uso de carbón vegetal para marcar la tumoración durante la ecografía preoperatoria. En esta técnica, se introduce, bajo control ecográfico, una suspensión de carbón vegetal para tatuar el tumor para resecar. Durante su administración se deja un rastro en el recorrido de la aguja hasta la piel, donde persistirá un tatuaje parecido a un pequeño nevus que permanecerá durante algunas semanas. Este procedimiento se puede realizar hasta varias semanas antes de la cirugía, es fácil de implementar, barato, bien tolerado y no muestra complicaciones relacionadas con el procedimiento; sin embargo, el carbón puede dispersarse y emborronar el campo quirúrgico, la piel puede quedar tatuada de forma permanente y puede haber un compromiso del examen histológico cuando se inyecta dentro del tumor [22,23].

ARPONES O GUÍAS METÁLICAS.

Se trata de la colocación de una guía metálica transcutánea o arpón en las tumoraciones visualizadas en la ecografía, horas previas a la intervención. Esta técnica es ampliamente usada en los tumores no palpables de la mama, con muy buenos resultados y posteriormente se ha extendido a la cirugía de cabeza y cuello, con un amplio rango de aplicaciones (quistes del tirogloso, ganglios cervicales y tumores parotídeos [24-26]). Las ventajas con las que cuenta incluyen: la posibilidad de visualizar ecográficamente si el tumor está correctamente marcado, proporciona una vía de abordaje quirúrgico y reduce el tiempo de la intervención a un bajo coste económico, suele estar disponible en la mayoría de los hospitales y no utiliza sustancias radiactivas [27].

Es necesaria una estrecha colaboración entre el radiólogo y el cirujano, ya que es preciso disponer de un ecógrafo cerca del quirófano. También, es operador dependiente y la colocación del arpón tiene que realizarse en las horas previas a la cirugía, por lo que disminuye la flexibilidad en la programación del quirófano. Está descrito en la patología mamaria la posibilidad de movilización o migración del arpón, así como de hemorragias y hematomas [26].

SEMILLAS MAGNÉTICAS

En este procedimiento novedoso se utilizan pequeñas semillas magnéticamente sensibles, de aproximadamente 5 mm x 1 mm, que se implantan bajo control ecográfico en el tumor y se localizan en el quirófano utilizando una sonda ferromagnética que emite señales acústicas cuando se sostiene sobre el tumor para extirpar, aunque su capacidad de detección en profundidad es de pocos milímetros. Permite su implantación hasta cuatro semanas antes de la cirugía. En tiroides solo se ha publicado su utilidad en la técnica del ganglio centinela [28].

CIRUGÍA RADIOGUIADA CON ¹³¹I

Dentro del ámbito de la cirugía radioguiada, la más elemental es la cirugía radioguiada utilizando trazadores sistémicos y una sonda gamma. Se administra en los días previos a la cirugía por vía sistémica un radiofármaco. En el caso del tejido tiroideo, se administra ¹³¹I (a dosis terapéutica o diagnóstica) [29] o bien ¹²³I (con mejores características dosimétricas) [30].

En tumores refractarios a yodo, se ha utilizado otro isótopo como el MIBI-99mTc, también con una buena dosimetría. Sin embargo, tiene el inconveniente de un periodo de lavado rápido que dificulta su localización en el quirófano, por lo que no ha tenido gran expansión [31-32].

Los principales inconvenientes de esta técnica van a venir derivados de las dosis de radiación

que recibe el equipo sanitario y el paciente, de la presencia de falsos positivos debido a la fijación fisiológica del radioyodo en otras estructuras, de los falsos negativos en las tumoraciones yodo refractarias y de la dificultad en la búsqueda de tumores en el quirófano debido a la alta actividad circulante, que determina una relación señal/fondo desfavorable [25,29,33].

ROLL (*RADIOGUIDED OCULT LESIÓN LOCALIZATION*)

La técnica de ROLL se introdujo para la detección de tumores no palpables de mama en 2011, pero en estos últimos años se han ido ampliando sus indicaciones a otros tumores, como son los de cabeza cuello; habiéndose comunicado su utilidad en recurrencia/persistencia cervical de cáncer de tiroides por diversos grupos con buenos resultados [9,17,34-36]. Esta técnica de cirugía radioguiada ha sustituido a la realizada con trazadores sistémicos. El radiofármaco se administra dentro del tumor, horas previas a la cirugía (la vida media del ^{99m}Tc es de 6 horas), bajo control ecográfico. Se trata de partículas de gran tamaño (MAA-^{99m}Tc), con mínima difusión a tejidos circundantes, lo que proporciona una reducida irradiación del paciente y del personal sanitario [37]. También, posibilita extirpar tumores sin avidez por el radioyodo y proporciona un alto contraste señal/fondo durante la cirugía [38,39]. Por el contrario, existe la posibilidad de contaminación del trazador en el trayecto de la aguja y de su difusión fuera del tumor. También, puede ser difícil comprobar su correcta administración ya que los MAA-^{99m}Tc utilizados en la técnica ROLL son radiológicamente invisibles y difíciles de visualizar ecográficamente. Por otra parte, cuando el radiofármaco difunde fuera del tumor o hay una rotura capsular del ganglio se enmascara la ubicación real de la tumoración, lo que provoca resecciones más extensas del tejido no afecto con el consiguiente riesgo de complicaciones.

RSL (*RADIACTIVE SEED LOCATION*)

En la última década, se ha extendido la utilización de semillas radiactivas en la cirugía de la mama, tanto para localización de tumores no palpables en la mama con gran éxito [40], como para marcar ganglios [41] metastásicos en la axila tras neoadyuvancia (MARI, TAC y RISAS) [41-44]. Algunos grupos han publicado su utilidad en la localización de otros tumores, como masas no palpables de partes blandas, adenomas de paratiroides, tumores únicos en pulmón [45-47] y, recientemente, se ha ampliado su utilidad en la localización de metástasis cervicales en el cáncer de tiroides de distinto origen [48-53]. Ver Tabla 1.

Esta técnica consiste en la implantación de una semilla de ¹²⁵I en el tumor para extirpar, bajo control ecográfico, para su posterior retirada en el quirófano. Esta semilla no está destinada a proporcionar una dosis terapéutica al tejido, sólo se trata de un marcador que proporciona una fuente de radiactividad puntual estable que permite la ubicación precisa del tumor.

Este tipo de cirugía radioguiada es fácil de realizar, con buena aceptación tanto por el paciente como por el cirujano; aunque al tratarse de una fuente radiactiva, la implantación de esta técnica puede parecer compleja. En primer lugar, es necesario un equipo multidisciplinar en el que estará incluido el radiólogo, endocrinólogo, cirujano, patólogo, médico nuclear y el servicio de Radiofísica perfectamente coordinados y organizados; así como una autorización del Consejo de Seguridad Nuclear con una serie de recomendaciones de seguridad para su implantación [54-56]. La ventaja es que dada la gran expansión que ha tenido esta técnica en el cáncer de mama, cada vez hay más hospitales que ya la tienen autorizada y están familiarizados con el procedimiento.

La semilla consiste en una capsula de titanio, de 4 mm. de largo, que contiene ¹²⁵I en su interior y se encuentra herméticamente cerrada, lo que impide el riesgo de contaminación durante su manipulación y de difusión del radiofármaco fuera del tumor. Tiene una vida media larga (59 días), lo que permite su colocación días previos a la

Tabla 1. Experiencia publicada con RSL.

autor	n	edad (años)	histología	éxito	complicación	tiempo CIA (min)	tiempo ECO (min)	tamaño ECO (cm)	tiempo de semilla (días)
Garner et al. (50)	3	55 (51-57)	CDT	3	NO	109 (75-109)	--	0,8-2,0	0-3
Cambil et al. (51)	10	54,8 (34-69)	CDT	10	1 HPPT	44 (15-120)	>12,5 (7-21)	0,8-2,5	4 (1-7)
Beniey et al.(49)	1	--	CDT	1	NO	--	--	1.7	3
Vilar et al.(53)	3	51 (33-64)	CDT	3	NO	--	--	0,7-1,2	--
Pérez et al. (48)	1	60	CMT	1	NO	--	--	--	--
Bortz et al. (52)	6	59 (37-74)	CDT	5	2 PCVT	140	--	--	0-3
Bortz et al. (52)	2	69 (59-79)	PTH(A)	2	NO	125	--	--	0-3

Tiempo CIA: tiempo del procedimiento quirúrgico en minutos. Tiempo ECO: tiempo de la inserción de la semilla mediante ecografía en su correcta localización. Tamaño ECO: diámetro máximo del tumor en cm. Tiempo de semilla: días desde la implantación a la cirugía.

cirugía, es ecorrefrigente permitiendo comprobar en la ecografía su correcta colocación y tiene una energía favorable para nuestra instrumentación y para el paciente.

Bajo control ecográfico, en condiciones de esterilidad, y tras anestesia local esta semilla se deposita dentro del tumor, mediante una aguja espinal de punta tipo Quincke de 18G, con cera ósea en su bisel para evitar su migración (Figura 1). Una vez depositada se comprueba su correcta localización dentro del tumor con el ecógrafo (Figura 2) y con un contador Geiger-Müller.

Hasta ahora la única opción era utilizar las semillas sobrantes de braquiterapia, sin actividad terapéutica, esterilizándolas e introduciéndolas en una aguja espinal [57], pero en la actualidad, se han comercializado estas semillas, ya cargadas y estériles, listas para su utilización.

Durante la maniobra de implantación debemos evitar entrada y salidas bruscas de la aguja. Al paciente se le recomienda que no realice movimientos bruscos con el cuello hasta su intervención, para evitar su migración. Al paciente se le suministra información sobre el procedimiento, a través de

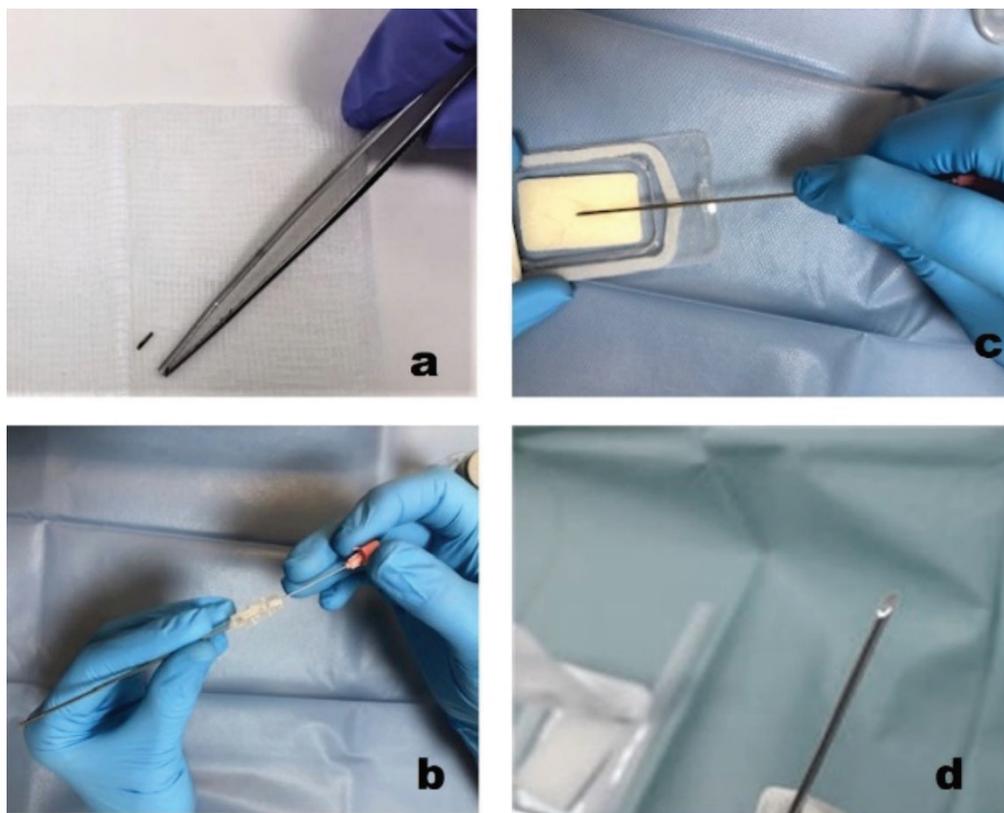


Figura 1. Preparación de la semilla para su implantación. Inserción de la semilla en una aguja espinal 18G (a, b). Colocación de cera ósea en bisel de la aguja para evitar su migración durante el procedimiento (c) e Imagen de la aguja con la semilla en su interior lista para la implantación (d).

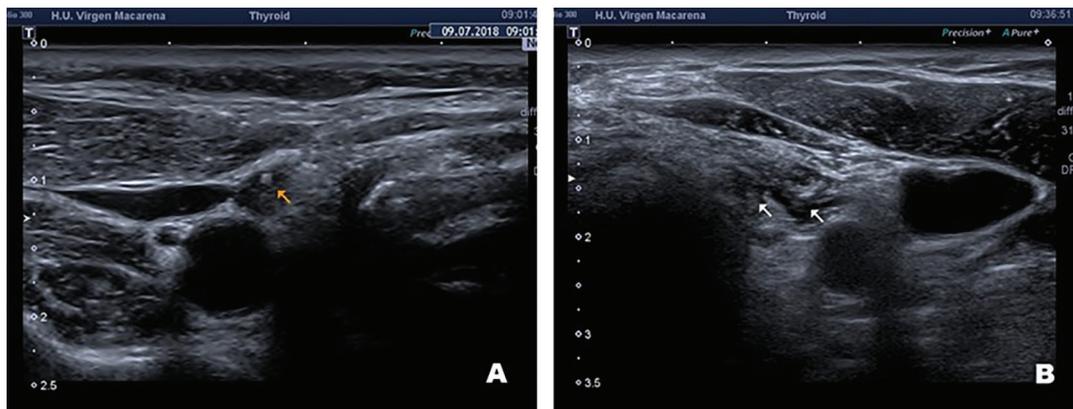


Figura 2. Imágenes ecográficas de la semilla una vez colocada dentro del tumor. Paciente intervenido hace 4 años de tiroidectomía y vaciamiento central y derecho, que presenta un ganglio metastásico en área III derecha al que se le coloca una semilla (flecha amarilla) (A). Paciente intervenido en 5 ocasiones, que presenta dos tumoraciones metastásicas para-traqueales izquierdas (flechas blancas) (B).

un consentimiento informado, una tarjeta con las características y número de registro de la semilla y unas mínimas normas de radio protección.

Las semillas se pueden colocar hasta siete días antes de la intervención, permitiendo mayor flexibilidad en la planificación quirúrgica. En caso de tratarse de varias tumoraciones, podemos utilizar hasta tres semillas. Esta circunstancia permite una gran flexibilidad en la programación de la cirugía y elimina, a diferencia del ROLL, el tener que contar con el ecografista y con el médico nuclear las horas previas a la misma, evitando conflictos en la programación y actividad de los quirófanos.

Con respecto a la cirugía, utilizaremos, como en todas las cirugías radioguiadas, una sonda gamma y una gammacámara portátil.

En el quirófano, previamente a la intervención, realizaremos rastreos e imágenes del cuello para localizar el punto de máxima actividad y con ello localizar el área de proyección de la semilla, buscando el acceso óptimo, con objeto de realizar una cirugía mínimamente invasiva. Posteriormente, seguiremos rastreando y obteniendo imágenes

del campo quirúrgico durante la intervención, tratando de localizar ese punto de máxima actividad, hasta señalar el tumor con la semilla en su interior (Figura 3). Una vez extirpada ésta, realizaremos contajes e imagen de la pieza quirúrgica y del lecho quirúrgico para comprobar que la semilla se encuentra en la pieza quirúrgica extirpada (Figura 4).

La pieza es enviada a radiología para comprobar que la semilla se encuentra dentro del ganglio o tumor y posteriormente al departamento de anatomía patológica, donde un técnico o el médico nuclear retirará la semilla para su correcto almacenaje [51].

El principal problema en relación con esta técnica radica en la colocación incorrecta de la semilla o en su desplazamiento fuera del tumor, aunque en la bibliografía actual se ha referido como algo anecdótico [51]. La duración del procedimiento de inserción no es muy larga, en torno de 10 a 15 minutos, aunque a veces es mayor cuando se hace necesario separar las estructuras nerviosas y vasculares adyacentes mediante la instilación de suero fisiológico o glucosado [51].

TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN PARA LA ESCISIÓN QUIRÚRGICA GUIADA DE LOS TUMORES TIROIDEOS CERVICALES NO PALPABLES
CAMBIL-MOLINA T Y MARTÍN-HERNÁNDEZ T

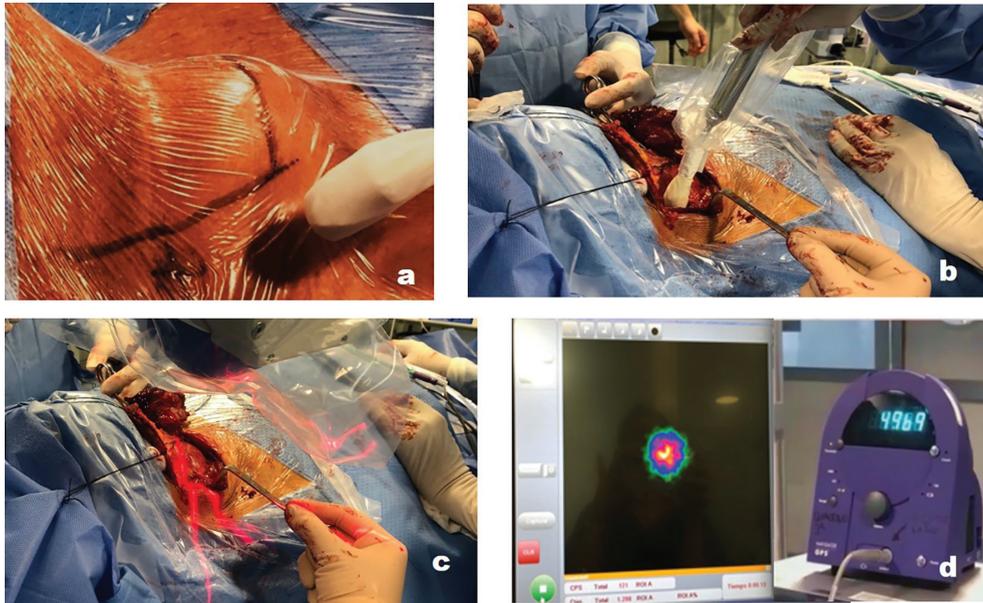


Figura 3. Secuencia de la intervención. Búsqueda con sonda gamma de la zona de máxima actividad para elegir la zona de la mejor incisión (a). Rastreo con sonda en el campo quirúrgico, buscando el punto de máxima actividad que es donde estará la semilla y el tumor (b). Rastreo con gammacámara portátil (c). Imagen del monitor de la gammacámara y del monitor de la sonda gamma (muestra un alto contejo de actividad) del ganglio con la semilla en su interior (d).

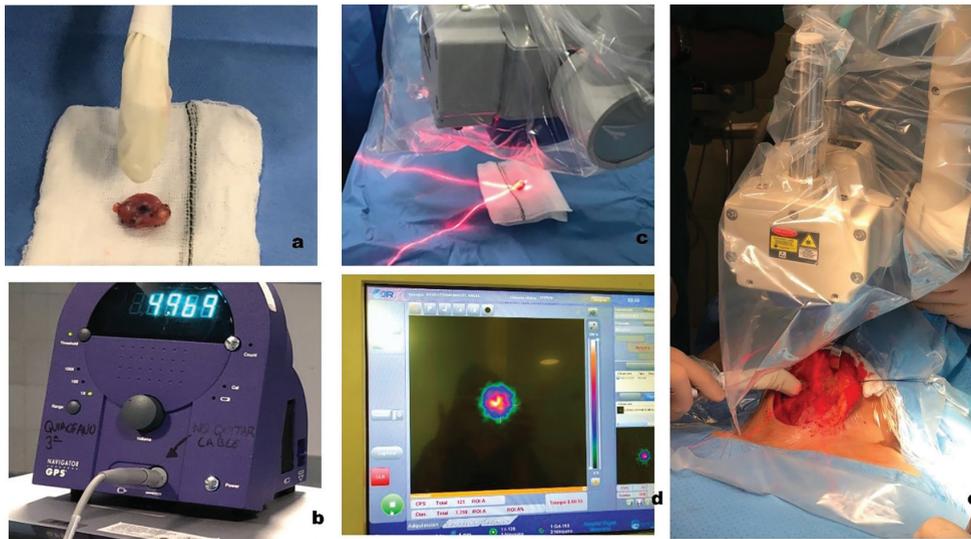


Figura 4. Secuencia final de la intervención. Comprobación con la sonda gamma que la semilla está en la adenopatía extirpada (a y b) y con la gammacámara (c y d). Comprobación de que no queda actividad en el lecho quirúrgico (e).

En general, los tiempos quirúrgicos recogidos en la literatura son similares o inferiores a los publicados con la técnica ROLL [35,45,51,52] y la satisfacción de los equipos quirúrgicos ha resultado muy positiva en todas las series publicadas [45,51-53], principalmente por ser una técnica bien tolerada por el paciente, conseguir mejores resultados estéticos y evitar la morbilidad, especialmente en el compartimento central. Permite incisiones más pequeñas y resulta cómoda y segura para el cirujano. Las precauciones habituales en este procedimiento pasan por conocer en todo momento dónde está la semilla (en la sala de ecografías, quirófano y anatomía patológica), no tocarla directamente con las manos, limitar el uso del sistema de aspiración y evitar maniobras bruscas que puedan provocar la pérdida o daño de la semilla dentro del campo quirúrgico.

Con respecto a la exposición a emisiones radioactivas asociadas al procedimiento, se ha comprobado que tanto los pacientes como los profesionales están expuestos a niveles mínimos de radiación [51,54,58], por lo que, el paciente no tiene que mantener normas de protección radiológica en su domicilio ni el personal médico tiene que limitar sus actividades. En cuanto a las complicaciones asociadas al procedimiento, se han informado de un hipoparatiroidismo transitorio [51] y dos parálisis de cuerdas vocales también transitorias [52].

CONCLUSIONES

En la actualidad, dentro de las diversas técnicas de localización empleadas en la cirugía de revisión cervical del cáncer de tiroides, la RSL es una técnica emergente que está demostrando excelentes resultados en el tratamiento de las recidivas no palpables de CDT. Su incorporación a las unidades de cáncer tiroides es relativamente fácil en aquellos centros con experiencia previa en otras patologías (fundamentalmente la mama) y que disponen de equipos multidisciplinares formados por endocrinólogos, radiólogos, cirujanos, médicos nucleares y patólogos.

La RSL ha demostrado en estos centros beneficios tanto para los pacientes como para los equipos sanitarios con una excelente aceptación por ambos.

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros de la Unidad Multidisciplinar de Cáncer de Tiroides del Hospital Virgen Macarena que han hecho posible la implantación de esta técnica

BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016 [citado el 20/04/2019]; 26(1):1-133. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462967>
2. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M, et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* [Internet]. 2000 [citado el 20/04/2019]; 128(6):1067-1074. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606000662025>
3. Ryu Y, Cho JS, Yoon JH, Park MH. Identifying risk factors for recurrence of papillary thyroid cancer in patients who underwent modified radical neck dissection. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2018 [citado el 20/04/2019]; 16(1):205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30314503>
4. Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [citado el 20/04/2019]; 31(4):468-474. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.42.4457>
5. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node

- metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* [Internet]. 1994 [citado el 20/04/2019]; 18(4):559–567. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7725745>
6. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW. Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer [Internet]. Vol. 19, *Annals of Surgical Oncology*. 2012 [citado el 20/04/2019]. p. 4217–4222. Disponible en: <https://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-012-2594-x>
 7. Adam MA, Thomas S, Hyslop T, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Exploring the Relationship Between Patient Age and Cancer-Specific Survival in Papillary Thyroid Cancer: Rethinking Current Staging Systems. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 [citado el 20/04/2019]; 34(36):4415–4420. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.9372>
 8. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ, Ganly I, et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*. 2015; 25(7):760–768.
 9. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: A critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance [Internet]. Vol. 25, *Thyroid*. Thyroid; 2015 [citado el 12/10/2021]. p. 15–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246079/>
 10. Haser GC, Tuttle RM, Su HK, Alon EE, Bergman D, Bernet V, et al. Active Surveillance for Papillary Thyroid Microcarcinoma: New Challenges and Opportunities for the Health Care System. *Endocr Pract* [Internet]. 2016 [citado el 20/04/2019]; 22(5):602–611. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799628>
 11. Lang BH-H, Lee GCC, Ng CPC, Wong KP, Wan KY, Lo C-Y. Evaluating the morbidity and efficacy of reoperative surgery in the central compartment for persistent/recurrent papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* [Internet]. 2013 [citado el 20/04/2019]; 37(12):2853–2859. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00268-013-2202-7>
 12. Shaha A. Recurrent Differentiated Thyroid Cancer. *Endocr Pract* [Internet]. 2012 [citado el 20/04/2019]; 18(4):600–603. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22849875>
 13. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2004 [citado el 20/04/2019]; 130(10):1214–1216. Disponible en: <https://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archotol.130.10.1214>
 14. Roh JL, Park JY, Kim JM, Song CJ. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2009 [citado el 16/10/2021]; 99(1):28–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18942072/>
 15. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer [Internet]. Vol. 19, *Thyroid*. Thyroid; 2009 [citado el 16/10/2021]. p. 1363–1372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001718/>
 16. Coquia SF, Chu LC, Hamper UM. The role of sonography in thyroid cancer. *Radiol Clin North Am*. 2014 Nov 1; 52(6):1283–1294.
 17. Giles YS, Sarici IS, Tunca F, Sormaz IC, Salmasliolu A, Adalet I, et al. The rate of operative success achieved with radioguided occult lesion localization and intraoperative ultrasonography in patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Surg (United States)* [Internet]. 2014 [citado el 20/04/2019]; 156(5):1116–1126. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606014001822>
 18. Di Meo G, Prete FP, De Luca GM, Pasculli A, Sgaramella LI, Minerva F, et al. The value of intraoperative ultrasound in selective lateral cervical neck lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: A prospective pilot study. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(11):2737.

19. Ertas B, Kaya H, Kurtulmus N, Yakupoglu A, Giray S, Unal OF, et al. Intraoperative ultrasonography is useful in surgical management of neck metastases in differentiated thyroid cancers. *Endocr* 2014 481 [Internet]. 2014 [citado el 16/10/2021]; 48(1):248–253. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-014-0287-x>
20. Karwowski JK, Jeffrey RB, McDougall IR, Weigel RJ, Monchik JM, McHenry CR, et al. Intraoperative ultrasonography improves identification of recurrent thyroid cancer. *Surgery* [Internet]. 2002 [citado el 12/10/2021]; 132(6):924–929. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490837/>
21. Sippel RS, Elaraj DM, Poder L, Duh Q-Y, Kebebew E, Clark OH. Localization of Recurrent Thyroid Cancer Using Intraoperative Ultrasound-Guided Dye Injection. *World J Surg* [Internet]. 2009 [citado el 08/06/2019]; 33(3):434–439. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18958519>
22. Soprani F, Vito A De, Bondi F, Magliulo G, Rene SS, Cappi C, et al. Preoperative charcoal suspension tattoo for the detection of differentiated thyroid cancer recurrence. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 12/10/2021]; 10(5):524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466997/>
23. Hartl DM, Chami L, Ghuzlan A Al, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M, et al. Charcoal suspension tattoo localization for differentiated thyroid cancer recurrence. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 [citado el 12/10/2021]; 16(9):2602–2608. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19551443/>
24. Yeon Park J, Hyuck Park N, Yoon Yi S, Ko MS, Jin Park H. Preoperative US-guided hookwire localization for nonpalpable cervical masses. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 2012 May [citado el 12/10/2021]; 40(4):195–199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22030838/>
25. Salvatori M, Rufini V, Reale F, Samanes Gajate AM, Maussier ML, Revelli L, et al. Radio-guided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer. *World J Surg* [Internet]. 2003 [citado el 20/04/2019]; 27(7):770–775. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14509503>
26. Samara E, Williams M, Howlett DC. Current applications of ultrasound-guided wire localization in head and neck surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019 [citado el 12/10/2021]; 48(4):443–446. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316663/>
27. Triponez F, Poder L, Zarnegar R, Goldstein R, Roayaie K, Feldstein V, et al. Hook needle-guided excision of recurrent differentiated thyroid cancer in previously operated neck compartments: a safe technique for small, nonpalpable recurrent disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 [citado el 20/04/2019]; 91(12):4943–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2006-0386>
28. Baena Fustegueras, JA, Herrerías González, F, Gatus Calderó, S, Fuente Juárez, MC, Ros López, S, Rius Riu, F, Mestres Petit, N, et al. Magnetic detection of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma: The MAGIC-PAT study results. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 17/10/2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.017>
29. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, et al. Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 [citado el 12/10/2021]; 83(8):2675–2680. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9709930/>
30. Rubello D, Salvatori M, Ardito G, Mariani G, Al-Nahhas A, Gross MD, et al. Iodine-131 radio-guided surgery in differentiated thyroid cancer: Outcome on 31 patients and review of the literature. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2007 [citado el 12/10/2021]; 61(8):477–481. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761397/>
31. Rubello D, Salvatori M, Casara D, Piotta A, Toniato A, Gross MD, et al. 99mTc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional 131Iodine-negative recurrent thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Sep; 33(7):902–6.
32. Negele T, Meisetschläger G, Brückner T, Scheidhauer K, Schwaiger M, Vogelsang H. Radio-

- guided surgery for persistent differentiated papillary thyroid cancer: Case presentations and review of the literature. *Langenbeck's Arch Surg*. 2006 Jun;391(3):178–186.
33. Mansberg R, Crawford B, Uren RF, Thompson JF. Minimally invasive radio-guided surgery for recurrent thyroid cancer using iodine-123. *Clin Nucl Med [Internet]*. 2005 Jan [citado el 12/10/2021]; 30(1):43–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604973/>
34. Carcoforo P, Portinari M, Feggi L, Panareo S, De Troia A, Zatelli MC, et al. Radio-guided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: a prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up. *Surgery [Internet]*. 2014 [citado el 20/04/2019]; 156(1):147–517. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606014001391>
35. Terzioğlu T, Senyurek YG, Tunca F, Türkmen C, Mudun A, Salmashoglu A, et al. Excision efficiency of radioguided occult lesion localization in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Thyroid [Internet]*. 2010 [citado el 20/04/2019]; 20(11):1271–1278. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2009.0441>
36. Tuncel M, Süslü N. Radioguided occult lesion localization in patients with recurrent thyroid cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2019.
37. Tükenmez M, Erbil Y, Barbaros U, Dural C, Salmashoglu A, Aksoy D, et al. Radio-guided nonpalpable metastatic lymph node localization in patients with recurrent thyroid cancer. *J Surg Oncol [Internet]*. 2007 [citado el 12/10/2021]; 96(6):534–538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17680637/>
38. Gulcelik MA, Karaman N, Dogan L, Sahiner I, Akgul GG, Kahraman YS, et al. Radioguided occult lesion localization for locally recurrent thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]*. 2017 Jul 13 [citado el 08/06/2019]; 274(7):2915–2919. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-017-4563-2>
39. Ilgan S, Öztürk E, Yildiz R, Emer Ö, Ayan A, Görgülü S, et al. Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: A practical method for central compartment reoperations. *Clin Nucl Med [Internet]*. 2010 [citado el 12/10/2021]; 35(11):847–352. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940540/>
40. Van der Noordaa MEM, Pengel KE, Groen E, Van Werkhoven E, Rutgers EJT, Loo CE, et al. The use of radioactive iodine-125 seed localization in patients with non-palpable breast cancer: a comparison with the radioguided occult lesion localization with 99m technetium. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2015 Apr [citado el 20/04/2019]; 41(4):553–558. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798315000554>
41. Van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, Van der Pol CC, Van Diest PJ, Jager A, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Pros. *Clin Breast Cancer [Internet]*. 2017 Aug 1 [citado el 12/10/2021]; 17(5):399–402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28487053/>
42. Simons JM, Van Nijnatten TJA, Van Der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging after Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 Mar 1; 269(3):432–442.
43. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients the mari procedure. *Ann Surg [Internet]*. 2015 [citado el 12/10/2021]; 261(2):378–382. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743607/>
44. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJT, Vrancken Peeters MTFD. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg [Internet]*. 2010 Aug [citado el 12/10/2021];

- 97(8):1226–1231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20602508/>
45. Garner HW, Bestic JM, Peterson JJ, Attia S, Wessell DE. Preoperative radioactive seed localization of nonpalpable soft tissue masses: an established localization technique with a new application. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2017 Feb 24 [citado el 20/04/2019]; 46(2):209–216. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00256-016-2529-x>
46. De Danschutter SJR, Schreinemakers MJ, Kint PAM, Gobardhan PD, Adriaensen T, van der Laan L, et al. Iodine 125 Seed for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Surg Innov* [Internet]. 2016 Dec 20 [citado el 20/04/2019]; 23(6):593–597. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1553350616663323>
47. Gobardhan PD, Djamin RS, Romme PJH, De Wit PEJ, De Groot HGW, Adriaensen T, et al. The use of iodine seed (I-125) as a marker for the localisation of lung nodules in minimal invasive pulmonary surgery. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2013 Sep [citado el 20/04/2019]; 39(9):945–950. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798313004496>
48. Pérez Reyes M, Jiménez Mazure C, Pulido Roa I, Rodríguez Silva C. Image-guided excision with I125 seed in lymph node metastasis of medullary thyroid carcinoma. *Cir Esp*. 2020 Jun; 98(6):357.
49. Beniey M, Gauthier V, Coulombe G, El Khoury M, Nassif E. Radioactive seed localization in recurrent thyroid carcinoma: A case report. *Otolaryngol Case Reports*. 2020 Jun 1; 15.
50. Garner HW, Paz-Fumagalli R, Young GD. Preoperative Localization of Recurrence in the Thyroidectomy Bed Using a Radioactive Iodine 125 Seed. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2018 Aug 24 [citado el 20/04/2019]; 159(2):394–397. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685086>
51. Cambil T, Terrón JA, Marín C, Martín T. 125I radioactive seed localization (RSL) in surgery of cervical metastasis of thyroid cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. 2020 May 1 [citado el 12/10/2021]; 39(3):140–145. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402777/>
52. Bortz MD, Khokar A, Winchester DJ, Moo-Young TA, Ecanow DB, Ecanow JS, et al. Radioactive iodine-125 seed localization as an aid in reoperative neck surgery. *Am J Surg*. 2021 Mar 1; 221(3):534–537.
53. Vilar Tabanera A, Ajuria O, Rioja ME, Cabañas Montero J. Selective Neck Dissection Guided by a Radioactive I125 Seed for Papillary Thyroid Carcinoma Recurrence. *Cir Esp*. 2020 Oct 1; 98(8):478–481.
54. Jakub JW, Gray RJ, Degnim AC, Boughey JC, Gardner M, Cox CE. Current status of radioactive seed for localization of non palpable breast lesions. *Am J Surg* [Internet]. 2010 Apr [citado el 20/04/2019]; 199(4):522–528. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961009005212>
55. Eckerman K, Endo A. ICRP Publication 107. Nuclear decay data for dosimetric calculations. *Ann ICRP* [Internet]. 2008 Jun [citado el 20/04/2019]; 38(3):9–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285593>
56. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* [Internet]. 2004 Mar 27 [citado el 20/04/2019]; 31(3):633–674. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.1646040>
57. Goudreau SH, Joseph JP, Seiler SJ. Preoperative radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: Technique, pitfalls, and solutions. *Radiographics* [Internet]. 2015 Sep 1 [citado el 12/10/2021]; 35(5):1319–1334. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26274097/>
58. Jakub J, Gray R. Starting a Radioactive Seed Localization Program. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Oct 8 [citado el 20/04/2019]; 22(10):3197–3202. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1245/s10434-015-4719-5>

PET-CT EN EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES Y OTROS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS AGRESIVOS

PET-CT in anaplastic thyroid carcinoma and other aggressive histological subtypes

Paloma GARCÍA-TALAVERA ; Luis Gonzaga DIAZ-GONZÁLEZ; Felipe GÓMEZ-CAMINERO ;
Cristina RIOLA-PARADA ; Carolina PEÑAHERRERA-CEPEDA ; María Pilar TAMAYO- ALONSO 
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Salamanca. España.
Correspondencia: palomagtalavera@gmail.com

Fecha de recepción: 10 de octubre de 2021

Fecha de aceptación: 13 de diciembre de 2021

Fecha de publicación: 14 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: Los subtipos histológicos agresivos de cáncer de tiroides son menos frecuentes y tienen peor pronóstico que los bien diferenciados (CDT). Los subtipos agresivos más importantes son el carcinoma de células de Hürthle (CCH), el carcinoma anaplásico y el pobremente diferenciado. En esta revisión vamos a hablar del papel del PET-CT, especialmente con ¹⁸F-FDG, en estas estirpes histológicas agresivas, así como en subtipos agresivos de CDT (células altas, esclerosante difuso...) y en el carcinoma de tiroides refractario al radioyodo. Síntesis: Aunque la principal indicación del PET con ¹⁸F-FDG en el cáncer de tiroides es la sospecha de recidiva, en pacientes con CDT con tiroglobulina sérica elevada y rastreo corporal total (RCT) con radioyodo negativo, esta técnica tiene crecientes aplicaciones en el CDT. Así mismo, el PET con ¹⁸F-FDG también es una herramienta diagnóstica eficiente en el estudio del carcinoma anaplásico, el pobremente diferenciado y otras estirpes histológicas agresivas. Es recomendado en las guías clínicas actuales como parte de la estadificación inicial en cánceres de tiroides anaplásico, pobremente diferenciados y CCH invasivo. Y cada vez se emplea más en otras indicaciones como valoración pronóstica,

de la respuesta al tratamiento, e incluso durante el seguimiento de pacientes de alto riesgo. El empleo de otros trazadores para PET como el ^{68}Ga -PSMA y el ^{68}Ga -DOTATATE no han demostrado claramente su beneficio clínico frente a la ^{18}F -FDG. Suelen limitarse a casos en los que sea necesaria la valoración de la densidad de receptores de análogos de somatostatina y PSMA previa a terapia metabólica. Conclusiones: El PET-CT con ^{18}F -FDG es la técnica diagnóstica funcional más efectiva en el estudio de las neoplasias tiroideas poco diferenciadas y agresivas, ya que muestran escasa o nula avidéz por el radioyodo y sin embargo elevada afinidad por la ^{18}F -FDG. El papel de otros trazadores PET para la valoración de estos tumores es prometedor, aunque aún necesita de estudios con mayor número de pacientes.

PALABRAS CLAVE: ^{18}F -FDG; PET-CT; cáncer de tiroides; estirpes histológicas agresivas; ^{68}Ga -PSMA; ^{68}Ga -DOTATATE

SUMMARY: Introduction and objective: The aggressive histological subtypes of thyroid cancer are less common and have a worse prognosis than well –differentiated ones (DTC). The most important aggressive subtypes are Hürtle cell carcinoma (CHH), anaplastic and poorly differentiated carcinoma. In this review, we are going to evaluate the role of PET-CT, especially with ^{18}F -FDG, in these aggressive histological lines, as well as in aggressive subtypes of DTC (tall cells, diffuse sclerosing...) and in radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. Synthesis: Although the main indication for ^{18}F -FDG PET in thyroid cancer is suspected recurrence, in patients with DTC with elevated serum thyroglobulin and radioiodine-negative whole-body scan (WBS), this technique has increasing applications in DTC. Likewise, ^{18}F -FDG PET is also an efficient diagnostic tool in the study of anaplastic carcinoma, poorly differentiated and other aggressive lines. It is recommended, in current clinical guidelines, as part of the initial staging in anaplastic, poorly differentiated, and invasive HCC. And it is increasingly used in other indications such as prognostic assessment, evaluation of treatment response, and even during the follow-up of high-risk patients. The use of other PET tracers, such as ^{68}Ga -PSMA and ^{68}Ga -DOTATATE have not clearly demonstrated their clinical benefit over ^{18}F -FDG. They are usually limited to cases in which it is necessary to assess the density of somatostatin analogs and PSMA receptors prior to metabolic therapy. Conclusions: ^{18}F -FDG PET-CT is the most effective functional diagnostic technique in the study of poorly differentiated and aggressive thyroid neoplasms, since they show little or no avidity for radioiodine and however high affinity for ^{18}F -FDG. The role of other PET tracers for the evaluation of these tumors is promising, although it still needs studies with a larger number of patients.

KEYWORDS: ^{18}F -FDG, PET-CT; thyroid cancer; aggressive histological subtypes; ^{68}Ga -PSMA; ^{68}Ga -DOTATATE

INTRODUCCIÓN

Los subtipos histológicos agresivos de cáncer de tiroides son menos frecuentes y tienen peor pronóstico que los bien diferenciados (CDT). Los subtipos agresivos más importantes son el carcinoma de células de Hürthle (CCH), el carcinoma anaplásico y el pobremente diferenciado.

El CCH fue primero considerado como subtipo del CDT. Ahora se incluye dentro de los subtipos

histológicos agresivos por su comportamiento biológico. El carcinoma anaplásico puede ser un tumor de novo o puede derivar de la dediferenciación de un CDT. Durante este proceso, el cáncer de tiroides podría encontrarse como un patrón intermedio de dediferenciación, clasificado como carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (CTPD). Tanto el anaplásico como el pobremente diferenciado tienen pobre pronóstico [1]

En esta revisión, vamos a hablar del papel del PET-CT, especialmente con 2-[¹⁸F]-flúor-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG) en estas estirpes histológicas agresivas, así como en subtipos agresivos de CDT (células altas, esclerosante difuso...) y en el carcinoma de tiroides refractario al radioyodo.

DESARROLLO DEL TEMA

1. PAPEL DEL PET CON ¹⁸F-FDG EN EL CÁNCER DE TIROIDES

El PET con ¹⁸F-FDG tiene una moderada sensibilidad para estadios precoces del CDT, y su indicación principal es en casos con sospecha de recidiva, en pacientes con tiroglobulina sérica elevada y rastreo corporal total (RCT) con radioyodo negativo [2,3]. Continuando con el CDT, el PET con ¹⁸F-FDG se utiliza, aunque con menos frecuencia, en otros escenarios: como herramienta pronóstica en pacientes con enfermedad metastásica, para valoración de la respuesta post-tratamiento y para la selección de pacientes no candidatos al tratamiento con radioyodo [4].

Un estudio señala que la desdiferenciación del cáncer de tiroides se caracteriza por la sobreexpresión de transportadores de glucosa (GLUT1) y una reducida expresión del transportador sodio-yodo (NIS) [5]. Este es el motivo por el que se recomienda el PET ¹⁸F-FDG como una herramienta diagnóstica eficiente en el diagnóstico del carcinoma anaplásico, el pobremente diferenciado y otras estirpes histológicas agresivas.

Según la ESMO, el PET ¹⁸F-FDG es más sensible que el RCT post-terapéutico para detectar enfermedad persistente en pacientes con estudios de imagen negativos, niveles de Tg sérica > 10 ng/dl, y/o histologías agresivas (ca papilar de tiroides agresivo, carcinoma de tiroides pobremente diferenciado, carcinoma folicular invasivo). La captación de la ¹⁸F-FDG se asocia con un peor pronóstico y refractariedad al tratamiento con radioyodo, siendo la técnica de imagen isotópica de primera línea para pacientes refractarios al radioyodo [6].

A pesar de la evidencia científica disponible sobre la utilidad del PET ¹⁸F-FDG en pacientes con CDT con riesgo alto/intermedio de recurrencia, las guías de práctica clínica disponibles recogen esta indicación con limitaciones o incluso no la recogen [4]. La guía ATA [7], recoge las siguientes indicaciones para la PET ¹⁸F-FDG (recomendación 68).

- Debe considerarse en pacientes con CDT con alto riesgo, valores elevados de Tg sérica (> 10 ng/dl) y RCT con ¹³¹I negativo (grado de recomendación fuerte),
- También debe considerarse (grado de recomendación débil):
 - 1) como parte de la estadificación inicial en cánceres de tiroides pobremente diferenciados y CCH invasivo, especialmente aquellos con evidencia de enfermedad (por otras técnicas de imagen o por unos niveles de Tg elevados);
 - 2) como herramienta pronóstica en pacientes con enfermedad metastásica, para identificar lesiones o pacientes con mayor riesgo de progresión rápida y mortalidad específica por cáncer;
 - 3) como evaluación de respuesta a la terapia local o sistémica de la enfermedad metastásica o localmente invasiva.

Según esta guía, el PET ¹⁸F-FDG es más sensible en pacientes con subtipos histológicos agresivos, incluyendo CCH, CTPD y de células altas. La captación de ¹⁸F-FDG en pacientes con CDT metastásico es un factor predictivo negativo de respuesta al tratamiento con radioyodo y un factor pronóstico independiente para supervivencia [8]. También puede identificar lesiones con captación de ¹⁸F-FDG elevada que pueden ser más agresivas y deberían ser objeto de terapia dirigida o monitorización estrecha. Es complementaria al RCT con ¹³¹I, incluso en presencia de metástasis con captación de ¹³¹I, porque la ¹⁸F-FDG puede estar presente en focos neoplásicos sin captación de radioyodo.

El acúmulo de ^{18}F -FDG en los focos neoplásicos no es específico de cáncer. La ratio de falsos positivos de ^{18}F -FDG es de, aproximadamente, 8%, basado en la citología [9]. Además, la captación de ^{18}F -FDG en focos neoplásicos es baja, excepto para histologías agresivas. Finalmente, las lesiones suelen ser pequeñas y localizadas en el cuello, una región que suele tener ganglios inflamatorios.

1.1. Carcinoma anaplásico

El carcinoma anaplásico de tiroides es un tumor indiferenciado del epitelio folicular tiroideo, poco frecuente. Es muy agresivo y tiene pobre pronóstico. La edad de los pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides es mayor que la del carcinoma diferenciado; la edad media al diagnóstico es 65 años [10].

Los carcinomas diferenciados de tiroides pueden concentrar yodo, expresar receptores de TSH, y producir Tg mientras que los carcinomas pobremente diferenciados o indiferenciados no pueden. Por tanto, la imagen de ^{131}I no puede ser utilizada y el tratamiento con radioyodo no es efectivo en los pacientes con carcinoma anaplásico [11].

Estadificación

El PET-CT ^{18}F -FDG es esencial para la estadificación de los pacientes con cáncer anaplásico de tiroides, para la detección de los pacientes estadio IVC (con metástasis a distancia), según el sistema de clasificación de la AJCC (8ª edición), siendo considerado la técnica más sensible en la valoración de la extensión de la enfermedad [6].

En la guía ATA [12], recientemente publicada, se establece de elección el PET-CT ^{18}F -FDG y/o como alternativa si el PET no está disponible, CT o RM corporal para determinación de la extensión de la enfermedad, clasificándola como estadio IVA, IVB, o IVC.

Entre los estudios radiológicos pre-operatorios se establecen:

- CT cervical con contraste: debe realizarse para evaluar la extensión de la enfermedad y planificar la cirugía y/o RT.

- Ecografía cervical: puede ser de ayuda para proporcionar una rápida evaluación del tumor primario y valorar la afectación de las cadenas ganglionares linfáticas laterales.
- CT con contraste del tórax, abdomen, y pelvis; alternativamente RM con gadolinio.
- Si está accesible el PET ^{18}F -FDG con fusión con CT, es particularmente útil en la evaluación de la enfermedad metastásica, que en ocasiones no se aprecia en la imagen convencional.
- Si el PET-CT ^{18}F -FDG no está disponible, puede realizarse una gammagrafía ósea para identificar metástasis óseas.
- Se debe obtener RM o CT cerebral, si están clínicamente indicadas.

Una vez que se sabe que existen metástasis óseas, debe realizarse despistaje de metástasis adicionales. La gammagrafía ósea con difosfonatos detecta principalmente lesiones osteoblásticas, por lo que es menos sensible y específica que el PET-CT ^{18}F -FDG [12].

Otras indicaciones

El PET-CT también puede ser útil para valoración pronóstica y de la respuesta al tratamiento, y seguimiento en pacientes con carcinoma anaplásico [13,14].

En la valoración de la respuesta al tratamiento, el PET-CT ^{18}F -FDG ha demostrado ser superior al TC aislado [13]. Así mismo, en la experiencia de estos autores, la estadificación inicial del PET ^{18}F -FDG modificó el tratamiento de los pacientes en el 25% de los casos, y la intensidad de captación de FDG y el volumen de captación se correlacionaron con una peor supervivencia.

En la misma línea, un estudio sobre el valor del PET-CT con ^{18}F -FDG pre-tratamiento en la predicción pronóstica de pacientes con carcinoma anaplásico, elevados SUV max, MTV y TLG se asociaron con pobre pronóstico ($p < 0.001$; $p = 0.002$ y $p < 0.001$). Se observaron diferencias estadísticamente

significativas ($p < 0.001$) en supervivencia global entre los pacientes con un SUVmax tumoral alto y bajo [15].

En cuanto a la realización de PET-CT ^{18}F -FDG durante el seguimiento, según la guía NCCN, en estadio IVC se recomienda valorar la realización de esta técnica, 3-6 meses tras tratamiento inicial [11].

1.2. PET con ^{18}F -FDG en carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (CTPD)

El carcinoma pobremente diferenciado de tiroides es un subtipo histológico intermedio entre el CDT y el anaplásico, y puede ser una forma de transición. Contrariamente al carcinoma anaplásico, el CTPD preserva algunos marcadores de diferenciación, tales como Tg y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1), y no representa un tumor de novo [16].

El cáncer de tiroides desdiferenciado se acompaña de una sobreexpresión de GLUT1 y aumento de proliferación. El CTPD se encuentra en una posición intermedia entre el CDT y el anaplásico, en términos de expresión de GLUT1, captación de ^{18}F -FDG o ^{131}I -Na sugiriendo que el fenómeno de flip-flop ocurre durante la desdiferenciación. Lo que, es más, los resultados sugieren que la PET-CT ^{18}F -FDG es una modalidad de imagen importante para el CTPD y el anaplásico [5, 17].

Por tanto, el PET ^{18}F -FDG tendría indicación en la estadificación inicial de estos pacientes, a pesar de la presencia de lesiones con afinidad por el ^{131}I , ya que pueden poner de manifiesto lesiones sin captación del mismo [4].

En un estudio realizado a 38 pacientes de los cuales el 42% eran CTPD (el resto, otras estirpes histológicas agresivas -el 45% carcinoma papilar de células altas-), el PET ^{18}F -FDG fue más sensible que el RCT con radioyodo, post-terapéuticos, para la detección de lesiones individuales (69% vs 59%). Según estos autores, el PET ^{18}F -FDG post-operatorio se debería realizar de forma rutinaria en pacientes con CDT con histología agresiva [18].

El carcinoma insular de tiroides es un subtipo raro de carcinoma folicular de tiroides, mostrando pobre diferenciación y pronóstico desfavorable. En un estudio [19] los autores destacan el valor del PET ^{18}F -FDG en la re-estadificación y seguimiento de esta patología. Según estos autores, el PET con ^{18}F -FDG tuvo un impacto directo en el manejo del paciente en los 5 casos presentados. La caracterización in vivo de las localizaciones tumorales permite una decisión terapéutica rápida hacia terapias alternativas (radioterapia, terapia de rediferenciación, etc)

1.3. Carcinoma de células de Hürthle (CCH)

El carcinoma de células de Hürthle es una neoplasia diferenciada de tiroides poco frecuente, de origen folicular (aproximadamente 5% de los cánceres de tiroides). Este tipo de tumor ocurre de forma más frecuente en mujeres, sobre la edad de 60 años. Puede mostrar afectación extratiroidea al diagnóstico, pero las metástasis linfáticas son infrecuentes [20].

El PET o PET-CT ^{18}F -FDG parece ser un método de imagen funcional útil en la estadificación inicial o re-estadificación del CCH, presentando una exactitud diagnóstica elevada en este contexto [1,17].

En un estudio de 14 pacientes diagnosticados de carcinoma de células de Hurthle se evaluó la captación de ^{18}F -FDG y su valor en el manejo de los pacientes. El carcinoma de células de Hürthle demostró intensa captación de ^{18}F -FDG. El PET mejoró la detección y el manejo de la enfermedad respecto a la imagen anatómica (CT, ecografía o RM) y con radioyodo. Para los autores el PET ^{18}F -FDG debería ser recomendado para la evaluación y manejo clínico de pacientes con carcinoma de células de Hürthle [21].

En un estudio que incluía 44 pacientes, esta técnica demostró una sensibilidad diagnóstica de 95.8% y una especificidad de 95%. Mejoró los resultados del CT y del RCT con radioyodo. Además, la captación intensa de ^{18}F -FDG en lesiones es indicador de pobre pronóstico. Los autores recomiendan

que todos los pacientes con CCH deberían realizarse un PET con ^{18}F -FDG como parte de la estadificación post-operatoria inicial y periódicamente realizarse este estudio para localizar recurrencia oculta, particularmente los pacientes con Tg sérica elevada [22].

En otro estudio de 17 pacientes con CCH en el que se realizó PET ^{18}F -FDG en el seguimiento, bien por Tg elevada o por hallazgos sospechosos en técnicas de imagen morfológicas, se realizó un metaanálisis con resultado de sensibilidad global de 92%, especificidad de 80%, VPP del 92%, VPN del 80%, y exactitud de 89% para detección de recurrencia. Por tanto, este estudio apoya el valor del PET en el seguimiento de los pacientes [23].

Según la NCCN, la mayoría de los CCH no son ávidos por el yodo, particularmente la enfermedad de alto riesgo que es negativa en la imagen con ^{123}I o ^{131}I . Si la Tiroglobulina es alta y/o la patología es de alto riesgo, está indicado el PET-CT con ^{18}F -FDG (11). Por otro lado, en el seguimiento, si la imagen con radioyodo es negativa y la Tg estimulada es $> 2\text{-}5\text{ng/ml}$, se debe considerar imagen adicional (ecografía cervical, CT cervical con contraste, CT de tórax, PET-CT) [11].

1.4. Otras estirpes histológicas agresivas

Hay limitada experiencia sobre el papel del PET con ^{18}F -FDG en pacientes con subtipos histológicos más agresivos de CDT, como células altas, células columnares, esclerosante difuso, sólido/trabecular... No obstante, hay autores que demuestran que el PET ^{18}F -FDG cambia el manejo de estos pacientes en el 48% de los casos con variantes agresivas. Además, la captación de ^{18}F -FDG se asocia con el pronóstico, y esta técnica es capaz de detectar metástasis indiferenciadas, guiando la actitud clínica [24].

En un estudio mencionado anteriormente [18], el 45% de los pacientes tenían histología de carcinoma papilar de células altas, en el que se detectó enfermedad persistente en el 59%, que se localizó

mediante PET ^{18}F -FDG en el 80% de los casos y solamente el 60% mostraron captación patológica en el RCT con ^{131}I .

El PET o PET-CT parecen ser muy útiles para la estadificación y re-estadificación de tales tumores.

1.5. Lesiones yodorefractarias.

Durante el seguimiento de los pacientes con CDT, una tercera parte de los casos con metástasis pierde la capacidad de captar yodo y en otros la enfermedad progresa a pesar de una adecuada captación. Antes de considerar a un paciente refractario al radioyodo, debe existir la seguridad de que este tratamiento se ha administrado de forma óptima, y no ha sido efectivo. Se debe asegurar la presencia de un adecuado estímulo de TSH, el riguroso cumplimiento de la dieta pobre en yodo antes de la administración y descartar la presencia de contaminación por yoduros, determinando incluso la yoduria, si es preciso [25].

Los pacientes refractarios al tratamiento con ^{131}I se engloban en 4 categorías:

- Pacientes con enfermedad metastásica que no muestra captación de ^{131}I desde el inicio.
- Pacientes cuyo tumor previamente captador ha perdido afinidad por el ^{131}I .
- Pacientes con captación de ^{131}I en algunas lesiones, pero no en todas (Figura 1).
- Pacientes con enfermedad metastásica que progresan a pesar de una captación significativa de ^{131}I en todas las metástasis y un adecuado tratamiento con ^{131}I [26].

Hay más criterios de refractariedad propuestos por otros autores [25]:

- Ausencia de captación en RCT tras dosis diagnóstica, en pacientes con evidencia radiológica de enfermedad persistente.
- Presencia de enfermedad persistente tras dosis acumulada $\geq 600\text{ mCi}$.

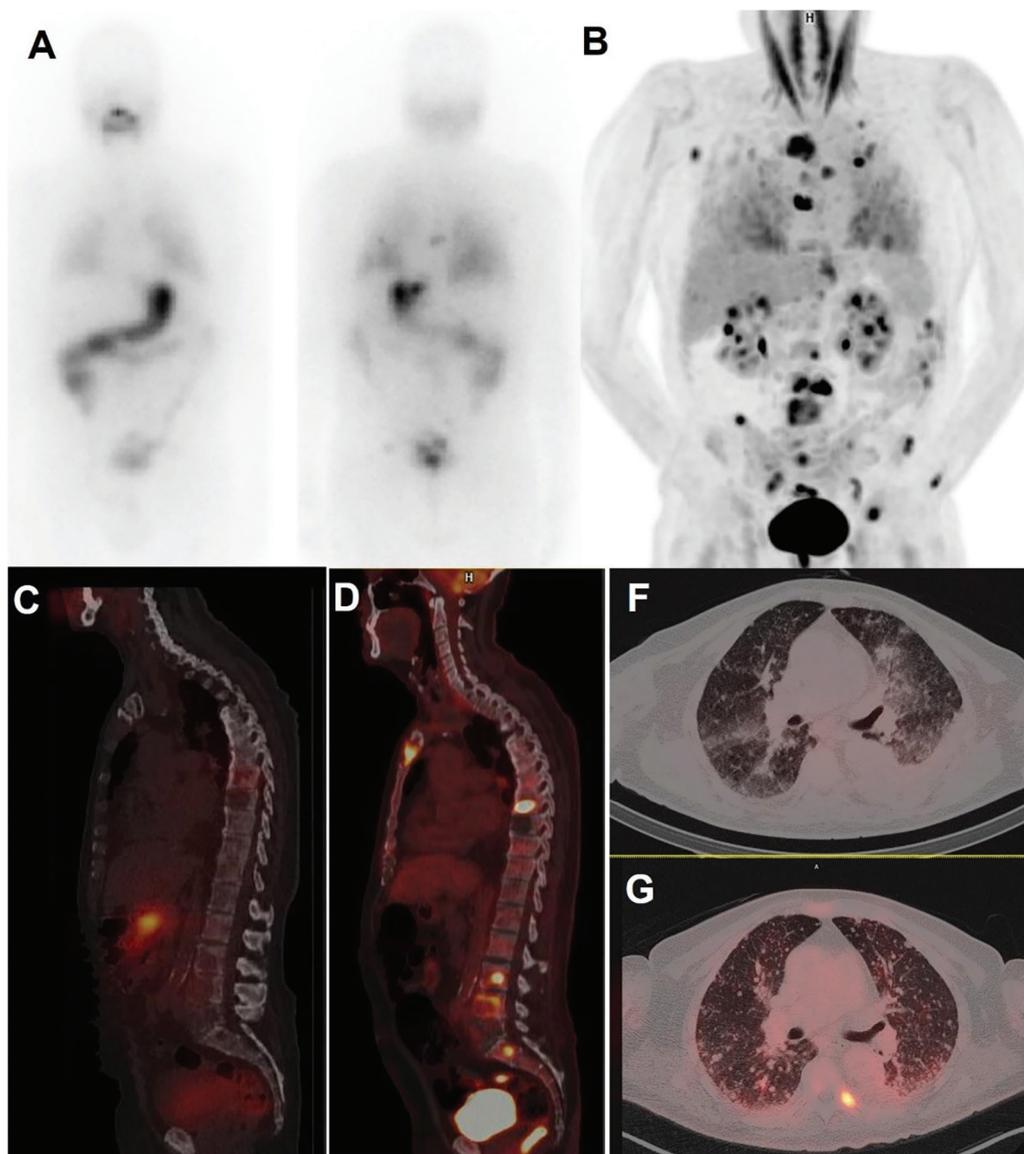


Figura 1. Paciente con CDT refractario al radioyodo. Presenta metástasis óseas, pulmonares y ganglionares, algunas con avidéz por el radioyodo y la mayoría sin afinidad por el mismo pero con captación de ^{18}F -FDG. En las imágenes del RCT con radioyodo, en proyecciones anterior y posterior (A) comparadas con la imagen MIP del PET con ^{18}F -FDG (B) destaca menor visualización de lesiones pulmonares y óseas que con la ^{18}F -FDG.

Demostrable, así mismo, tanto en las imágenes sagitales, de fusión SPECT-CT con ^{131}I (C) y PET-CT con ^{18}F -FDG (D), centradas en columna vertebral, como en los cortes axiales centrados en ambos pulmones del SPECT-CT (F) y del PET-CT (G), donde las lesiones muestran menor o nula captación por radioyodo y en la mayoría se aprecia actividad significativa de ^{18}F -FDG.

- Elevada captación de FDG en PET, independientemente de la presencia o no de captación de yodo.
- Presencia de enfermedad locorregional voluminosa e infiltrante que condiciona la persistencia de resto tumoral macroscópico muy significativo tras la cirugía.

El PET-CT con ^{18}F -FDG es una herramienta útil para la detección de metástasis o recurrencia del CDT no ávido por el radioyodo [27], alcanzando una sensibilidad del 79.4% y una especificidad del 79.4% [28].

El CDT que presenta captación de ^{18}F -FDG en el PET y características histológicas tales como necrosis deberían considerarse cáncer diferenciado agresivo, y la captación de ^{18}F -FDG en estos tumores es pronóstico de supervivencia [29].

Según la ESMO [6] en pacientes con enfermedad estable, asintomáticos, puede realizarse un seguimiento activo, considerando el PET-CT ^{18}F -FDG como técnica de imagen opcional. La tendencia a lo largo del tiempo de la Tg sérica, o anticuerpos antitiroglobulina, y la captación de ^{18}F -FDG pueden predecir la progresión de la enfermedad y los resultados.

2. PET-CT CON OTROS RADIOFÁRMACOS EN ESTIRPES HISTOLÓGICAS AGRESIVAS DEL CÁNCER DE TIROIDES

El ^{68}Ga -PSMA-11 se ha utilizado en algunos estudios para la valoración de pacientes con histologías agresivas de cáncer de tiroides. En un estudio de 12 pacientes, el PET con ^{68}Ga -PSMA-11 demostró menor ratio de detección comparado con la ^{18}F -FDG para la visualización de lesiones tiroideas cancerosas. Según este trabajo, el subtipo de carcinoma tiroideo solo no es suficiente para predecir captación de PSMA (prostate-specific membrane antigen), y la captación del radiotrazador puede variar entre pacientes o incluso en el mismo paciente [30].

El tratamiento con ^{177}Lu -PSMA puede ser útil para otras lesiones malignas no prostáticas, ávidas

por el PSMA, incluyendo en el cáncer de tiroides [31]. Para ello, el paciente debe ser evaluado previamente con $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA [32].

El ^{68}Ga -DOTATATE es utilizado ampliamente para el diagnóstico de positividad de receptores de somatoastatina, y así valorar el tratamiento con ^{177}Lu -análogos de la somatostatina [33]. Este tipo de tratamiento se ha convertido en una opción terapéutica satisfactoria en cáncer de tiroides no ávido por el yodo, con limitados efectos adversos [34,35].

Según algunos autores, el ^{68}Ga -DOTATOC debería ser considerado en caso de PET/CT con ^{18}F -FDG negativo en pacientes con CDT radioyodo negativo y Tg elevada y en ascenso. La imagen con este trazador parece prometedora especialmente en subtipos oxifílicos y pobremente diferenciados del CDT [36].

CONCLUSIONES

Aunque la principal indicación del PET con ^{18}F -FDG en el cáncer de tiroides es la sospecha de recidiva, en pacientes con CDT con tiroglobulina sérica elevada y rastreo corporal total con radioyodo negativo, dicha técnica también es una herramienta diagnóstica eficiente en el estudio del carcinoma anaplásico, el pobremente diferenciado y otras estirpes histológicas agresivas.

El PET con ^{18}F -FDG es recomendado en las guías clínicas actuales como parte de la estadificación inicial en cánceres de tiroides anaplásico, pobremente diferenciados y carcinomas de células de Hürthle invasivo. Y cada vez se emplea más en otras indicaciones como valoración pronóstica, de la respuesta al tratamiento, e incluso durante el seguimiento de pacientes de alto riesgo.

El empleo de otros trazadores para PET como el ^{68}Ga -PSMA y el ^{68}Ga -DOTATATE no han demostrado claramente su beneficio clínico frente a la ^{18}F -FDG. Suelen limitarse a casos en los que sea necesaria la valoración de la densidad de receptores de análogos de somatostatina y PSMA antes de la terapia metabólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovanella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:856189.
2. Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, Suriano S, Castellani M, Verburg FA. Relationship between serum thyroglobulin and ¹⁸F-FDG PET-CT in ¹³¹I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head & Neck*. 2012;34(5):626-31.
3. Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, da Silva RM, Fortes CP, Pepe VL et al. Accuracy of PET and PET/CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative ¹³¹I whole body scan results: a meta-analysis. *Head & Neck*. 2016;38(2):316-27.
4. Muros MA, Mitjavila M, Estorch M, Lecumberri B, Navarro E. Utilidad de la FDG PET/CT en el cáncer de tiroides. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(3):186-192.
5. Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, Schmid KW, Asheu SY. Glucose transporter 1 expression, tumour proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012;37(2):121-7.
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practise guidelines form diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
8. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Straus HW. Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498-505.
9. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1310-6.
10. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1397-1404.
11. Haddad RI, Bischoff L, Bernet L, Blomain E, Busaidy NL, Dickson N et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid carcinoma, version 1.2021 [Internet]. 2021 [citado 18 de julio de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
12. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines form management of patients with anaplastic Thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.
13. Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillot S et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(12):2277-85.
14. Levy A, Leboulleux S, Lepoutre-Lussey C, Baudin E, Al Ghuzlan AA, Hartl D et al. [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to assess response after radiation therapy in anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol*. 2015;51(4):370-5.
15. Kim HJ, Chang HS and Ryu YH. Prognostic role of pre-treatment [¹⁸F]-FDG PET/CT in patients with anaplastic thyroid cancer. *Cancers*. 2021;13(16):4228.
16. Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol*. 2004;15(4):319-27.

17. Araz M, Çayır D. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for other thyroid cancers: medullary, anaplastic, lymphoma and so forth. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26(1):1-8.
18. Nascimento C, Borget I, Ghuzlan AA, Deandreis D, Hartl D, Lumbroso J, et al. Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(4):437-44.
19. Diehl M, Graichen S, Menzel C, Lindhost E, Grünwald F. F-18 FDG PET in insular thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2003;28(9):728-31.
20. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Shah JP, Sanabria A, Ghuzlan AA, Silver CE et al. Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01876-7>.
21. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer JL. 18F-FDG PET of patients with Hürthle Cell Carcinoma. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1402-6.
22. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 2006;47(8):1260-6.
23. Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM et al. Implication of 2-18-fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hürthle cell thyroid cancer. *Thyroid.* 2002;12(2):155-61.
24. Yang JH, Maciel RMB, Nakabashi CCD, Janovsky CCPS, Padovani RP, Macellaro D et al. Clinical utility of FDG PET/CT in the follow up of a large cohort of patients with high-risk differentiated thyroid carcinoma. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(5):416-25.
25. Aller Pardo J. El paciente refractario a radioyodo. Terapia sistémica. En: Galofré J, editor. *Cáncer de tiroides. Guía de consulta rápida.* Majadahonda (Madrid): Ergon creación; 2017. p. 129-40. ISBN: 978-84-16732-41-8.
26. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):356-8.
27. Kolodziej M, Saracyn M, Lubas A, Brodowska-Kania D, Mazurek A, Dziuk M et al. Evaluation of the usefulness of positron emission tomography with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose performed to detect non-radioiodine avid recurrence and/or metastasis of differentiated thyroid cancer. A preliminary study. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2021;24(2):63-9.
28. Haslerud T, Brauckhoff K, Reisæter L, Küfner Lein R, Heinecke A, Varhaug JE et al. F18-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis. *Acta Radiol.* 2016;57(10):1193-200.
29. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi P, Talbot M et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):159-69.
30. Lawhn-Heath C, Yom SS, Liu C, Villanueva-Meyer JE, Aslam M, Smith R et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) PET for imaging of thyroid cancer: a feasibility study. *EJNMMI Research.* 2020;10(1):128.
31. Bychkov A, Vutrapongwatana U, Tepmongkol S, Keelawat S. PSMA expression by microvasculature of thyroid tumors - potential implications for PSMA theranostics. *Sci Rep.* 2017;7(1):5202.
32. Lengana T, Lawal IO, Mokoala K, Vorster M, Sathekge MM. ⁶⁸Ga-PSMA: a one-stop shop in radioactive iodine refractory thyroid cancer? *Nucl Med Mol Imaging.* 2019;53(6):442-5.
33. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2018;59(1):66-74.

34. Roll W, Riemann B, Schäfers M, Stegger L, Vrachimis A. 177Lu-DOTATATE therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a single center experience. *Clin Nucl Med.* 2018;43(10): e346-51.
35. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf, Malek M, Khamseh ME. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC cancer.* 2021;21(1):579.
36. Binse I, Poeppel TD, Ruhlmann M, Ezziddin S, Görge R, Sabet A, et al. Ga-DOTATOC PET/CT in patients with iodine and ¹⁸F-FDG-negative differentiated thyroid carcinoma and elevated serum thyroglobulin. *J Nucl Med.* 2016;57(10):1512-7.

LA ECOGRAFÍA DE TIROIDES REALIZADA POR PROFESIONALES NO RADIÓLOGOS: ABORDAJE SISTEMÁTICO DE LA EXPLORACIÓN, REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN

Thyroid ultrasound examination performed by non-radiologist physicians: Systematic approach, procedure and interpretation

Ana ALONSO-TORRES ; Juan Carlos MONTE-GONZÁLEZ ; Alba María CASTAÑO-SAZ;

María ARAGONÉS-GARCÍA ; Verónica FAMILIAR-CARRASCO ; Franziska BAUDRAXLER

Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Servicio de Radiodiagnóstico. Sección Neurorradiología. Móstoles. Madrid. España.

Correspondencia: aalonsot@hospitalreyjuancarlos.es

Fecha de recepción: 14 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 19 de diciembre de 2021

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción: En los últimos años ha crecido el interés de especialistas no radiólogos por la ecografía de tiroides. Desde nuestro punto de vista como especialistas en imagen, en este artículo repasaremos los puntos de partida que estos especialistas deben de tener en cuenta antes de enfrentarse a la tarea de integrar la ecografía en su práctica diaria. Material y método: Hemos realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed. Nos hemos basado asimismo en documentación disponible en la Web de sociedades de imagen médica como la Sociedad Española de Ultrasonografía (SEUS) y el American College of Radiology (ACR). Discusión: Tratamos varios puntos esenciales. En primer lugar, describimos como ha de ser el proceso ecográfico en sentido amplio. Después, abordamos aspectos técnicos básicos que es imprescindible conocer. Finalmente, nos centramos en la interpretación de las imágenes, para lo cual, explicamos el estudio sistemático de la glándula y abordamos brevemente la patología tiroidea más frecuente,

el nódulo tiroideo bajo la perspectiva del sistema TIRADS y la enfermedad tiroidea difusa. Conclusión: La ecografía es actualmente una técnica accesible para muchas especialidades. Entre ellos el otorrinolaringólogo puede beneficiarse en su práctica diaria. Es importante, sin embargo, contar con programas de formación y ser rigurosos al realizarla, con correcto archivo de las imágenes y realización de informes. En la valoración del nódulo tiroideo, el sistema ACR-TIRADS es útil para sistematizar su manejo. La ecografía es también útil en la detección de enfermedad tiroidea difusa.

PALABRAS CLAVE: ultrasonografía; informe; diagnóstico por imagen; enfermedades del tiroides; nódulo tiroideo

SUMMARY: Introduction: In the past few years, many non-radiologist physicians have developed interest in thyroid ultrasonography (US). In this paper, as diagnostic imaging experts, we would like to assess the starting points that these non-radiologists should bear in mind before facing the challenge of including US in their daily clinical practice. Material and methods: We made a systematic narrative review with bibliographic research on Pubmed. We consulted documents on websites from medical imaging societies such as Sociedad Española de Ultrasonidos (SEUS) and the American College of Radiology. Discussion: We've treated some key topics. First, we've described how the US process should be carried out in a broader sense. Then, we've address some basic technical aspects that should be mastered. Finally, we've focussed on imaging interpretation. We've described a systematic approach of the thyroid gland US examination, and we've briefly discussed the most common thyroid diseases: the thyroid nodule under the TIRADS system perspective, and diffuse thyroid disease. Conclusions: US is nowadays an available imaging technique for non-radiologists, such as the ENT surgeon. However, it's important to rely on training programmes and to perform it rigorously, with appropriate imaging archiving and reporting. ACR-TIRADS system is useful to assess thyroid nodules because it allows us to systematize the decision-making process. US is also useful to detect diffuse thyroid disease.

KEYWORDS: ultrasonography; Report; thyroid imaging; thyroid nodule; thyroid neoplasms; thyroiditis

INTRODUCCIÓN

La ecografía es una técnica de imagen que no emplea radiaciones ionizantes y no requiere instalaciones específicas. Esta es una de las razones por las que desde hace décadas no es exclusiva de los servicios de Radiodiagnóstico. Especialidades como Cardiología o Ginecología la tienen ampliamente integrada en su práctica diaria.

Además, en los últimos años ha crecido el interés por parte de otras muchas especialidades. Diferentes factores han contribuido a este hecho, por un lado, el abaratamiento de los equipos, cada vez más compactos, por otro lado, el crecimiento de la demanda de exploraciones, que los servicios de radiodiagnóstico tienen dificultades para satisfacer en una coyuntura de escasez de profesionales.

El hecho de que la ecografía sea la técnica de imagen de elección para la valoración de la glándula tiroidea ha despertado el interés de profesionales relacionados como médicos de familia, endocrinólogos y otorrinolaringólogos.

Por nuestro lado, los radiólogos estamos realizando esfuerzos por cubrir la demanda de exploraciones, por ejemplo, mediante el sistema de delegación de exploraciones en técnicos de radiodiagnóstico, un proceso que requiere un esfuerzo de formación y cambio de mentalidad.

Lejos de polemizar sobre quién debe de realizar esta técnica, nuestra opinión es que quién la realice debe de hacerlo en las mejores condiciones para garantizar el resultado óptimo para el paciente.

En nuestro centro, desde hace unos años, hemos ofrecido nuestra colaboración al servicio de

ORL en este proceso, con resultados satisfactorios para ambos servicios. Por un lado, los profesionales de ORL han ganado autonomía, y por otro, los radiólogos hemos reforzado nuestro papel como referentes en imagen. Sin duda, es el paciente el mayor beneficiario.

En este artículo, repasaremos los puntos de partida que un especialista no radiólogo debe asimilar antes de enfrentarse a la tarea de integrar la ecografía de tiroides a su práctica diaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos realizado una revisión sistemática de tipo narrativo con búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed. Nos hemos basado asimismo en documentación disponible en la web de sociedades de imagen médica como la Sociedad Española de Ultrasonografía (SEUS) y el *American College of Radiology* (ACR).

DISCUSIÓN

Trataremos varios puntos esenciales. En primer lugar, describiremos como ha de ser el proceso ecográfico en sentido amplio. Después abordaremos aspectos técnicos básicos que es imprescindible conocer. Finalmente, nos centraremos en la interpretación de las imágenes, para lo cual, explicaremos el estudio sistemático de la glándula y daremos unas pinceladas de la patología tiroidea más frecuente: el nódulo tiroideo bajo la perspectiva del sistema Ti-RADS y la enfermedad tiroidea difusa.

1) EL PROCESO ECOGRÁFICO

La posibilidad de realizar ecografías comienza necesariamente con la formación y experiencia del ecografista. A lo largo de la residencia de radiodiagnóstico, por ejemplo, el residente realiza innumerables ecografías de todo tipo. El BOE estipula un número mínimo de 500 ecografías solamente durante la rotación de Abdomen de 6 a 9 meses [1].

De igual manera algunas especialidades se plantean incorporar la ecografía en los planes formativos del sistema MIR. Actualmente existen multitud de cursos para especialistas no radiólogos, aunque no existe una vía única de formación acreditada multinivel como ya existe en otros países como el Reino Unido. Será por lo tanto la propia especialidad la que tenga que valorar esta necesidad y su regulación [2,3].

El proceso ecográfico, además, no se limita al acto de realizar la ecografía. Debe de existir un trabajo previo y otro posterior que culmina en la asunción de las consecuencias derivadas de los hallazgos, por partes del paciente y del médico prescriptor.

En abril de 2013 las SEUS publicó el documento «Requisitos de calidad del proceso ecográfico» en el que se describe los puntos esenciales que debe de cumplir el proceso [4]. Si bien el documento ha sido redactado por una asociación radiológica y estemos tentados en afirmar que no se puede aplicar en el ámbito clínico, el proceso no debe de distar significativamente tanto si la ecografía ha sido prescrita por otro especialista y realizada por un radiólogo, como si la ha realizado el clínico por autoderivación.

Destacamos los que son algunos puntos de especial importancia bajo nuestro punto de vista:

- Es imprescindible que exista una idoneidad y justificación de la prueba. La indicación médica es el presupuesto inicial de toda prueba de imagen. Responde a las preguntas ¿Por qué lo hago? y ¿Qué espero encontrar?. Es útil disponer de criterios definidos y consensuados de indicación.
- Es útil la realización en base a instrucciones escritas con manual de procedimiento y protocolos para determinadas patologías.
- La exploración debe de ser registrada y archivada, a ser posible en servidores, preferiblemente en el sistema PACS del hospital (*Picture Archiving and Communication*

System), de tal manera que puedan ser accesibles a otros profesionales, en concreto a los radiólogos, para proceder a comparar y realizar seguimiento de lesiones.

- Todas las exploraciones deben de ser informadas, contando con una impresión diagnóstica y decisiones derivadas. La ausencia de este incurre en mala praxis ya que es en este acto donde asumimos nuestra responsabilidad sobre el proceso (Tabla 1) [5,6].

Tabla 1. Apartados recomendados por la SEUS en el informe ecográfico estructurado.

1	Motivo de la exploración
2	Comentario técnico
3	Descripción de hallazgos
4	Conclusión diagnóstica
5	Diagnóstico diferencial
6	Recomendaciones de actos médicos posteriores, especialmente nuevas exploraciones

2) ALGUNOS ASPECTOS TÉCNICOS BÁSICOS

Excede el propósito de esta revisión tratar en profundidad los aspectos técnicos de la ecografía. Es útil, sin embargo, para obtener un mayor rendimiento de la técnica, conocer las bases físicas, estar familiarizado con el dispositivo y saber manipular algunos parámetros.

El elemento principal de un equipo de ultrasonidos es la sonda, que actúa como emisor y receptor de ultrasonidos. De manera muy esquemática e intuitiva la energía sonora del ultrasonido enviado y recogido por la sonda se transforma en una imagen bidimensional que depende de la cantidad de energía recibida y del tiempo transcurrido en este proceso. Tenemos por lo tanto información sobre cómo se comporta el ultrasonido al chocar con una estructura y a qué profundidad se localiza [7].

Existen multitud de sondas en el mercado, de diferentes morfologías y frecuencia de emisión de ultrasonido. Para el estudio del cuello se

recomienda emplear una sonda lineal de 10 MHz (7-15 MHz) [7].

La elección de la frecuencia adecuada para cada región es importante, ya que esta frecuencia está directamente relacionada con la resolución de la imagen, pero es inversamente proporcional a la profundidad de visualización. Es decir, a mayor frecuencia, mejor resolución, pero menor penetración [8].

Para obtener una imagen óptima en escala de grises (modo B), es importante tener amplio contacto entre sonda y la piel, eliminando cámaras de aire con ayuda de gel transductor y mantener un ángulo lo más cerca de la perpendicular.

El foco y la ganancia son otros parámetros que podemos manipular para optimizar la imagen.

A la hora de interpretar y describir las imágenes, hablaremos de ecogenicidad. Los términos isoecoico, hiperecoico, hipoecoico o ecogénico son relativos a las estructuras circundantes.

No todo lo que vemos en la pantalla se corresponde con estructuras reales. Las imágenes que no se corresponden con verdaderas estructuras se denominamos artefactos. Aunque generalmente degradan la imagen y nos pueden inducir a error, algunos son útiles para interpretar los hallazgos. Los efectos posteriores, por ejemplo, es decir, lo que pasa por detrás de una estructura, nos ayuda a comprender su composición: si la ecogenicidad aumenta por detrás, se denomina refuerzo y sugiere elevado contenido agua, posiblemente quístico, si por el contrario disminuye, hablaremos de sombra y sugiere, entre otras posibilidades gas o calcificación.

Emplear la técnica Doppler, disponible en muchos equipos, nos ayuda a obtener más información. Someramente, esta técnica detecta la dirección y sentido del movimiento por lo que nos ayuda a detectar vasos permeables y vascularización intraparenquimatosa. Por convención en el modo Doppler Color, en rojo vemos el movimiento hacia el transductor y en azul en dirección opuesta. En el caso del Doppler, debemos de disminuir la frecuencia del pulso para detectar flujo lento y el ángulo óptimo es menor de 60°.

3) EXPLORACIÓN DEL TIROIDES POR ECOGRAFÍA: SISTEMÁTICA Y PATOLOGÍA MÁS FRECUENTE

Las principales indicaciones para realizar una ecografía tiroidea son: Valoración de lesiones focales (diferenciar nódulo tiroideo de otras masas cervicales, confirmar presencia de nódulo tiroideo sospechado en la exploración, caracterizar nódulo y valorar criterios de agresividad), valorar cambios difusos en el parénquima tiroideo, guiar punciones y hacer cribado en pacientes con alto riesgo de neoplasia tiroidea [9].

En primer lugar, comentaremos la exploración sistemática del tiroides mediante ecografía. Abordaremos a continuación el nódulo tiroideo con su manejo, y la enfermedad tiroidea difusa.

A) SISTEMÁTICA DE LA EXPLORACIÓN

El tiroides es una glándula formada por dos lóbulos unidos por un fino istmo y situada en el espacio visceral del cuello. El lóbulo piramidal es un fino puente de tejido ascendente desde el istmo, presente sólo en algunos pacientes y generalmente no visualizado en ecografía.

El volumen de cada lóbulo puede fácilmente medirse mediante ecografía utilizando la fórmula del elipsoide. Los límites de la normalidad en mujeres son 10-15 ml y en hombres 12-18 ml [9].

Es importante hacer siempre una exploración sistemática de la glándula para no pasar por alto hallazgos relevantes [7-9].

La exploración se realiza en decúbito supino, con hiperextensión del cuello. Una leve rotación lateral nos permite realizar un abordaje más perpendicular de ambos lóbulos.

La exploración comienza con un corte axial de línea media donde valoramos tamaño, simetría y ecoestructura. En este plano medimos también el espesor del istmo. Podemos a continuación medir el volumen de cada lóbulo (Figura1). Continuamos con barridos ortogonales en los planos axial y longitudinal de los lóbulos en modo B y modo Doppler Color, con el fin de detectar lesiones focales y valorar ecoestructura y vascularización.



Figura 1. Tres medidas del lóbulo tiroideo izquierdo y cálculo de volumen en tiroides normal. Señalamos las relaciones anatómicas de interés: T: Tráquea. E: Esófago. C: Carótida común. M: musculatura prelaríngea.

Los nódulos deben de medirse cuidadosamente en los tres planos, mediante dos imágenes vinculadas, una axial donde se mide el eje máximo y su perpendicular y otra con la medida en el plano longitudinal. Debemos aportar suficientes imágenes para ilustrar los hallazgos que nos permitan caracterizarlos (bordes, composición, morfología, presencia de calcio...) y localización precisa. Si la lesión tiene halo, los puntos de medida deben de localizarse en el margen externo del mismo, incluyéndolo por lo tanto en la medida [11].

Terminaremos con barridos laterales desde celdas submaxilares a huecos supraclaviculares, y de línea media anterior, con el fin de detectar adenopatías sospechosas u otras lesiones. Las adenopatías también deben de medirse, al menos en su eje menor, y aportar imágenes para su valoración (morfología, ecoestructura, patrón vascular y localización precisa) [12, 13].

B) EL NÓDULO TIROIDEO

La presencia de nódulos tiroideos es muy frecuente, con una incidencia aproximada del 5% de nódulos detectables a la palpación, del 50% en las autopsias [14] y de hasta de 68% en la ecografía [15].

El diagnóstico definitivo de estos nódulos requiere métodos invasivos como la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) [16], siendo la inmensa mayoría de los nódulos benignos, con una incidencia de malignidad estimada total del 3-7%, [17-19] y que afecta en estimaciones poblacionales, al 1,6 % de los pacientes con nódulos [20]. De estos nódulos malignos, la gran mayoría son además neoplasias de tipo papilar, con comportamiento indolente [18].

En los últimos años el uso masivo de la ecografía cervical y tiroidea ha elevado significativamente, por un lado, la detección de nódulos, y por otro la incidencia del cáncer de tiroides en pacientes asintomáticos, sin por ello disminuir la mortalidad global por cáncer de tiroides [21]. Estos hechos, constatados en series históricas de Corea y EE. UU., ha supuesto un problema de salud pública y ha llevado a definir los fenómenos denominados como sobrediagnóstico o sobretratamiento (diagnóstico o tratamiento respectivamente de cáncer de tiroides que, de no haber sido detectado o tratado, no hubiera llevado a síntomas ni a la muerte) [15,21,22].

Para tratar de frenar estos fenómenos se han creado diferentes sistemas de estratificación de riesgo que pretenden predecir, en base a las características de imagen de los nódulos por ecografía, la probabilidad de malignidad para así seleccionar únicamente como candidatos a biopsia aquellos más clínicamente significativos.

Múltiples sistemas han sido propuestos en la literatura reciente, generalmente denominados TI-RADS (*Thyroid Imaging reporting and Data System*): europeo (EU-TIRADS), Coreano (K-TIRADS), de la *American Thyroid Association (ATA classification system)*. Aunque son todos similares y efectivos, nos centraremos en el del Colegio Americano de Radiología (ACR TI-RADS) [15].

Divide la valoración del nódulo tiroideo en la valoración de cinco descriptores, cada uno con varias posibilidades que generan una diferente puntuación: Composición, ecogenicidad, forma,

márgenes y presencia de focos ecogénicos. El sumatorio final se sitúa en una categoría TIRADS determinada, desde TIRADS 1 (0 puntos) a TIRADS 5 (7 puntos o más), cada uno resultando en una recomendación que tiene en cuenta además el tamaño del nódulo (Tabla 2, Figuras 2 y 3).

Tabla 2. Descriptores ACR-TIRADS, opciones y puntuación entre paréntesis.

Descriptor ACR-TIRADS	Opciones
Composición	Quístico o casi (0), Espongiforme (0), Mixto sólido-quístico (1), Sólido o casi (2)
Ecogenicidad	Anecoico (0), Hiper o isoecoico (1), Hipoecoico (2), Muy hipoecoico (3)
Forma	Más ancho que alto (0), Más alto que ancho (3)
Márgenes	Lisos (0), Mal definidos (0), Lobulados o irregulares (2), Extensión extratiroidea (3)
Focos ecogénicos	Ninguno o con artefacto en cola de cometa (0), Macrocalcificaciones (1), Calcificaciones periféricas (2), Focos ecogénicos puntiformes (3)

Un nódulo muy ecogénico se define como aquel con ecogenicidad menor o igual a la musculatura prelaríngea. El descriptor Focos ecogénicos es el único que permite elegir simultáneamente varias opciones cuyas puntuaciones se añaden al sumatorio final.

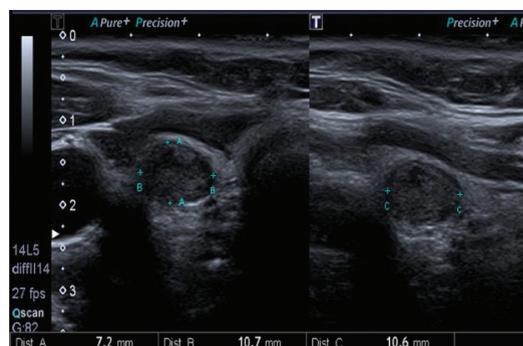


Figura 2. Correcta medición en tres planos de nódulo sólido (2 puntos), hipoecoico (2 puntos), más ancho que alto (0 puntos), de contornos lisos (0 puntos) y sin focos ecogénicos (0 puntos). Puntuación final: 4 puntos, categoría ACR-TIRADS 4. Recomendación ACR en nódulos > 10 mm: Seguimiento.

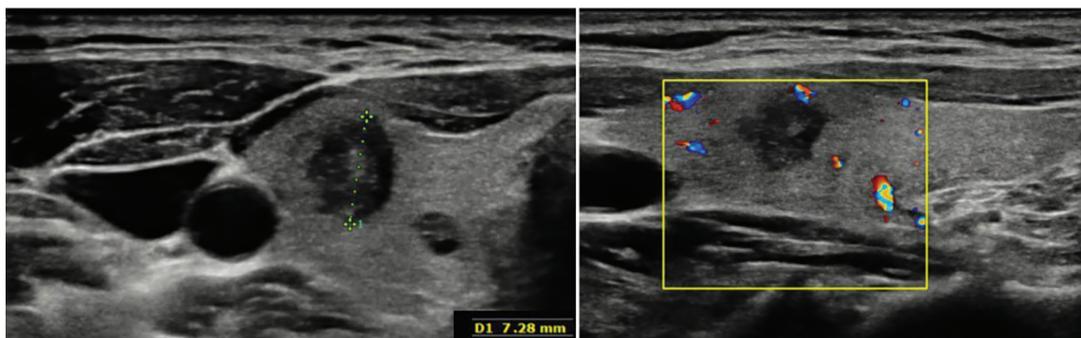


Figura 3. Nódulo sólido (2 puntos), hipoecoico (2 puntos), más alto que ancho (3 puntos), con contornos irregulares (2 puntos). Puntuación final: 9, categoría ACR-TIRADS 5. Recomendación ACR: Seguimiento. Se decidió biopsiar con resultado: Atipia de significado incierto, Bethesda III.

TIRADS 1 y 2: No PAAF.

TIRADS 3, 4 y 5: Punción si tamaño superior a 2,5 cm, 1,5 cm o 1 cm respectivamente y seguimiento si mayores de 1,5 cm, 1 cm y 0,5 cm respectivamente.

Es destacable el hecho de que la técnica Doppler no está incluida en este sistema, aunque nos puede ser de ayuda para detectar y caracterizar la porción sólida de un nódulo mixto [18].

Esta herramienta nos ha ayudado a sistematizar el manejo del nódulo, así como a comunicarnos mejor entre los diferentes especialistas que intervenimos en su manejo. Después de algunos años de aplicación, está demostrando su eficacia con respecto al manejo previo en dos puntos clave: mejor descripción de nódulos e inclusión de recomendaciones de manejo [23]. Con respecto a otros sistemas, ACR-TIRADS ha demostrado ser además más específico y reducir la tasa de biopsias de entre 19,9 a 46,5% [24]. El seguimiento recomendado permite además rescatar neoplasias significativas inicialmente no biopsiadas.

En el futuro podremos ver modificaciones que mejoren aún su precisión. Nuevos estudios indagan sobre el papel que pudieran tener otras técnicas y aplicaciones, como la ecografía con contraste, la elastografía o la inteligencia artificial [25, 26] (Figura 4).

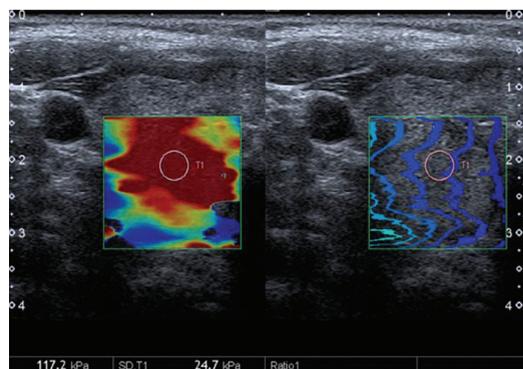


Figura 4. Elastografía con el método *Shear-Wave 2D* (2D-SWE) de nódulo tiroideo categorizado como TIRADS 3 con elevada rigidez, señalada en rojo en el mapa de color con respecto a la escala lateral, y cuantificada en 117,2kPa. Este hallazgo aumenta la sospecha de malignidad con respecto a nódulos de aspecto similar pero más elásticos.

C) ENFERMEDAD TIROIDEA DIFUSA

Este grupo de patologías tiene en común un proceso inflamatorio subyacente que va a alterar la ecogenicidad de la glándula y frecuentemente sus contornos, vascularización y tamaño.

La ecografía es por lo tanto una herramienta útil para su valoración por su sensibilidad, aunque es poco específica, con importante solapamiento

de los hallazgos, que generalmente deben de interpretarse en función de la clínica [9,10].

Podemos encontrar, además, lesiones focales, como pseudonódulos inflamatorios o verdaderos nódulos como enfermedad concomitante que tendrán que ser valorados específicamente.

Repasaremos las enfermedades difusas más frecuentes y relevantes.

Tiroiditis crónica linfocitaria (Tiroiditis de Hashimoto). Esta enfermedad de origen autoinmune es con diferencia la tiroiditis más frecuente. Se trata de una enfermedad evolutiva en la que en las fases iniciales la presencia de infiltrados linfocitarios se va a traducir en ecografía por áreas parcheadas hipoeoicas milimétricas y aumento de la vascularización. En fases más avanzadas se va a instaurar progresivamente una fibrosis con distorsión arquitectural y pseudonódulos, generalmente hiperecogénicos. Esta enfermedad asocia con mayor frecuencia de neoplasias como carcinoma papilar y linfoma tiroideo, por lo que hay que realizar una valoración minuciosa de cualquier nódulo con características sospechosas. Son frecuentes las adenopatías peritiroideas de carácter reactivo (Figura5).

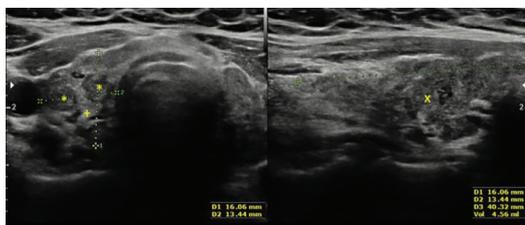


Figura 5. Tiroiditis autoinmune de Hashimoto. Tiroides de tamaño normal con contornos lobulados, tractos fibrosos (*) y pseudonódulos (+). Áreas hipoeoicas parcheadas y confluentes (x).

Enfermedad de Graves. Tiene también un origen autoinmune. En ecografía vemos una glándula aumentada de tamaño con parénquima relativamente homogéneo y escasa fibrosis. Característicamente muestra un aumento de la

vascularización en el estudio Doppler denominado Infierno tiroideo.

Tiroiditis granulomatosa subaguda (Tiroiditis de De Quervain): Enfermedad autoinmune y auto-limitada, supuestamente desencadenada por infección vírica del tracto respiratorio superior. Cursa con dolor cervical de inicio brusco. En ecografía vemos bocio heterogéneo, con áreas parcheadas hipoeoicas e hipovasculares.

Tiroiditis crónica evolucionada. Estadio final e inespecífico de tiroiditis y tratamientos como radioterapia o radioyodo. La glándula muestra característicamente pérdida de volumen, disminución de la vascularización, con contornos lobulados y ecogenicidad difusamente disminuida y grosera.

Enfermedad neoplásica infiltrativa. Algunas neoplasias pueden infiltrar difusamente la glándula, sin nódulos circunscritos, lo que puede hacer que se confunda con otras enfermedades difusas no neoplásicas y dificultar su diagnóstico. Típicamente se comportan de forma agresiva y la anatomía patológica suele corresponderse con linfoma, carcinoma anaplásico o algunas variantes de carcinoma papilar de tiroides. Ante esta sospecha, habrá que valorar realizar PAAF.

CONCLUSIONES

La ecografía es una técnica de imagen actualmente accesible para muchas especialidades. El hecho de ser la técnica de elección en la valoración de la patología tiroidea ha despertado el interés en otorrinolaringología.

Aunque iniciarse en una técnica nueva puede ser arduo, el esfuerzo puede verse recompensado con un manejo más ágil de la patología tiroidea y mayor autonomía del especialista ORL. Como especialistas en imagen, debemos sin embargo señalar la necesidad de realizarlo con rigor y responsabilidad, con correcto archivo de imágenes e informes asociados. Es importante también conocer los límites de la técnica y contar con el respaldo de

un servicio de radiología para casos complejos y completar seguimiento de hallazgos.

Cursos y talleres son una buena herramienta para mejorar la curva de aprendizaje, y plantear en el futuro la posibilidad de tener una formación reglada.

La exploración del tiroides ha de ser sistemática y completa. Nos va a permitir detectar patología focal y difusa.

En la valoración del nódulo tiroideo, el sistema TIRADS nos ha permitido sistematizar el manejo y mejorar la comunicación entre especialistas. Los hallazgos de la enfermedad tiroidea difusa por ecografía son frecuentemente inespecíficos y requieren en muchas ocasiones la correlación con la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Programa formativo de la especialidad de Radiodiagnóstico. «BOE» núm. 60, de 10 de marzo de 2008, páginas 14333 a 14341. Ref BOE-A-2008-4605 <https://www.boe.es/eli/es/o/2008/02/15/sco634>
2. Johnstone PA, Johnston PC. The Use of thyroid ultrasound by non-radiologists for the assessment of thyroid nodules. *Ulster Med J*. 2017 May;86(2):126.
3. Wise J. Everyone's a radiologist now. *BMJ*. 2008 May 10;336(7652):1041-3.
4. Sociedad Española de UltraSonidos. Los requisitos de calidad del proceso ecográfico. Documento SEUS 2013-01. <http://www.seus.org/publicaciones-documentos-seus.html>
5. Sociedad Española de UltraSonidos. El informe en ecografía. Documento SEUS 2013-03. <http://www.seus.org/publicaciones-documentos-seus.html>
6. Segall D, Flatman SJ, Cardemil F. Ultrasonido realizado por el otorrinolaringólogo-cirujano de cabeza y cuello: revisión de la literatura. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2020; 80:522-30.
7. Choi SH, Kim EK, Kim SJ, Kwak JY. Thyroid ultrasonography: pitfalls and techniques. *Korean J Radiol*. 2014;15:267-76.
8. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau WJ. Bases físicas de la ecografía. En: *Diagnóstico por ecografía 2.º ed*. Madrid: Marban; 1999. p. 3-33.
9. Chaudhary V, Bano S. Thyroid Ultrasound. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 17:219-27.
10. Langer JE. Sonography of the Thyroid. *Radiol Clin North Am*. 2019 May;57:469-483.
11. Choi YJ, Baek JH, Hong MJ, Lee JH. Inter-observer variation in ultrasound measurement of the volume and diameter of thyroid nodules. *Korean J Radiol*. 2015 May-Jun;16:560-5.
12. Wagner JM, Alleman AM. Ultrasonography of Cervical Lymph Nodes. *Radiol Clin North Am*. 2019 May;57:485-500.
13. Zaheer S, Tan A, Ang ES, Loke KS, Kao YH, Goh A, Wong WY. Post-thyroidectomy neck ultrasonography in patients with thyroid cancer and a review of the literature. *Singapore Med J*. 2014 Apr;55:177-82.
14. Mohorea IS, Socea B, Șerban D, Ceausu Z, Tulin A, Melinte V, et al. Incidence of thyroid carcinomas in an extended retrospective study of 526 autopsies. *Exp Ther Med*. 2021 Jun;21:607.
15. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14:587-595.
16. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018 Mar 6; 319:914-924.
17. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, Patel RA, Ostrowski ML, Wynne DM. The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014 Mar-Apr;34:276-93.
18. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, et al. Thyroid

- Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015 Dec; 12(12 Pt A):1272-9.
19. Xie C, Cox P, Taylor N, LaPorte S. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2016 Feb;7:77-86.
 20. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016 May-Jun;17:370-95.
 21. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer «epidemic»--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1765-7.
 22. Shimura H, Matsumoto Y, Murakami T, Fukunari N, Kitaoka M, Suzuki S. Diagnostic Strategies for Thyroid Nodules Based on Ultrasonographic Findings in Japan. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 15;13:4629.
 23. Griffin AS, Mitsky J, Rawal U, Bronner AJ, Tessler FN, Hoang JK. Improved Quality of Thyroid Ultrasound Reports After Implementation of the ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System Nodule Lexicon and Risk Stratification System. *J Am Coll Radiol*. 2018 May;15:743-748.
 24. Hoang JK, Middleton WD, Tessler FN. Update on ACR TI-RADS: Successes, Challenges, and Future Directions, From the *AJR* Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Mar;216(3):570-578.
 25. Tappouni RR, Itri JN, McQueen TS, Lalwani N, Ou JJ. ACR TI-RADS: Pitfalls, Solutions, and Future Directions. *Radiographics*. 2019 Nov-Dec;39:2040-2052.
 26. Hang J, Li F, Qiao XH, Ye XH, Li A, Du LF. Combination of Maximum Shear Wave Elasticity Modulus and TIRADS Improves the Diagnostic Specificity in Characterizing Thyroid Nodules: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol*. 2018 Oct 9;2018:4923050.

ENLACES RELACIONADOS

- Programa formativo de la especialidad de Radiodiagnóstico. «BOE» núm. 60, de 10 de marzo de 2008, páginas 14333 a 14341. Ref BOE-A-2008-4605 <https://www.boe.es/eli/es/o/2008/02/15/sco634>
- Sociedad Española de UltraSonidos. Los requisitos de calidad del proceso ecográfico. Documento SEUS 2013-01. <https://www.seus.org/publicaciones-documentos-seus.html>
- Sociedad Española de UltraSonidos. El informe en ecografía. Documento SEUS 2013-03. <https://www.seus.org/publicaciones-documentos-seus.html>

CIRUGÍA RADIOGUIADA DE PARATIROIDES CON ^{18}FCH . MITO O REALIDAD

Radioguided parathyroid surgery with ^{18}FCH . Myth or reality

Juan I. RAYO-MADRID ; José R. INFANTE de la TORRE ; Andrés MARTÍNEZ-ESTEVE ;
Pedro JIMÉNEZ-GRANERO ; Álvaro BAENA-GARCÍA ; M. Carmen LAVADO-PEREZ ;
Justo SERRANO-VICENTE 

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio de Medicina Nuclear. Badajoz. España.

Correspondencia: jirayo@gmail.com

Fecha de recepción: 14 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 16 de diciembre de 2021

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la principal causa de hipercalcemia en pacientes no hospitalizados, estando causado en el 85-90% de los casos por un adenoma solitario. La cirugía radioguiada de paratiroides (CRGP), como técnica GOSTT (Guided intraOperative Scintigraphic Tumor Targeting), utiliza la SPECT-TC con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI como técnica de elección. La PET-TC con ^{18}F -Colina (^{18}FCH) puede emplearse en pacientes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI negativo, obteniéndose sensibilidades próximas al 95%. El uso de la ^{18}FCH en la CRGP es muy complejo recomendándose la utilización de otros trazadores como los $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Macroagregados ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) o las semillas de Yodo-125 (^{125}I -Semilla). La CRGP disminuye el tiempo quirúrgico, los costes hospitalarios y la morbilidad sobre el paciente, con una elevada efectividad y eficiencia.

PALABRAS CLAVE: cirugía mínimamente invasiva; cirugía radioguiada; paratiroides; hiperparatiroidismo; Colina; PET-TC

SUMMARY: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the main cause of hypercalcemia in non-hospitalized patients, being caused in 85-90% of cases by a solitary adenoma. Radioguided parathyroid surgery (RGPS), as a GOSTT (Guided intraOperative Scintigraphic Tumor Targeting) technique, uses SPECT-TC with ^{99m}Tc-MIBI as the technique of choice. PET-TC with 18F-Choline (¹⁸FCH) can be used in patients with negative ^{99m}Tc-MIBI, obtaining sensitivities close to 95%. The use of ¹⁸FCH in CRGP is very complex, recommending the use of other tracers such as ^{99m}Tc-Macroaggregates (^{99m}Tc-MAA) or Iodine-125 seeds (¹²⁵I-Seed). RGPS reduces surgical time, hospital costs and patient morbidity, with high effectiveness and efficiency.

KEYWORDS: minimally invasive surgery; radioguided surgery; parathyroid; hyperparathyroidism; Choline; PET-TC.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo (HPT) es una enfermedad endocrina caracterizada por una secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH), la cual regula los niveles de calcio, magnesio y fósforo en la sangre y hueso. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la principal causa de hipercalcemia en pacientes no hospitalizados y es originado en el 85-90% de los casos por un adenoma solitario, en el 3-4% por adenomas múltiples, en el 5-10% por glándulas hiperplásicas y tan solo en el 1-2% por carcinomas de paratiroides [1,2]. Un 10% de los HPTP tienen un componente hereditario, ya sea como endocrinopatías aisladas o formando parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1 y 2A) [3, 4]. El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es una respuesta fisiológica a los cambios metabólicos que ocurren en pacientes con enfermedad renal crónica, malabsorción de vitamina D, metabolismo del fosfato, déficit de calcio, tratamiento con litio, etc. [5]. Un número significativo de estos pacientes desarrollan una hiperfunción paratiroidea autónoma patológica denominada hiperparatiroidismo terciario (HPTT) y que persiste incluso eliminada la causa del HPTS [6].

La Asociación Americana de Cirujanos Endocrinos (AAES) publicó en 2016 la Guía para el Manejo Definitivo del HPTP [7] y concluyó que la paratiroidectomía en el HPTP está indicada en todos los pacientes sintomáticos, debe considerarse para la mayoría de los pacientes asintomáticos y es

más rentable que la observación o el tratamiento farmacológico. Son criterios quirúrgicos la elevación del calcio sérico de 1 ng/dl por encima del límite superior de la normalidad, una densitometría ósea con un *Z-score* menor de 2.5 desviaciones estándar, pacientes menores de 50 años, con síntomas óseos o lesiones líticas o con seguimiento difícil de su enfermedad. También señalan que es muy recomendable que el equipo quirúrgico realice al menos 10 paratiroidectomías al año.

Dado que el 85% de los pacientes con HPTP tienen su origen en un adenoma solitario, la paratiroidectomía resulta curativa, por lo que se han diseñado diferentes técnicas quirúrgicas cuyo fin es reducir la morbilidad y el riesgo de complicaciones, denominándose paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI). A este grupo de técnicas pertenecen la exploración unilateral del cuello, la cirugía endoscópica video asistida y robótica y la cirugía radioguiada de paratiroides (CRGP) y todas ellas requieren técnicas de imagen previa para determinar la región a abordar [7-10].

CIRUGÍA RADIOGUIADA

La Medicina Nuclear es una especialidad médica que emplea medicamentos radiofármacos para la prevención, investigación, diagnóstico y tratamiento de un amplio abanico de enfermedades [11]. Tiene tres vertientes claramente definidas y relacionadas entre sí y que son el diagnóstico por la imagen, el tratamiento metabólico y la cirugía radioguiada (Figura 1).

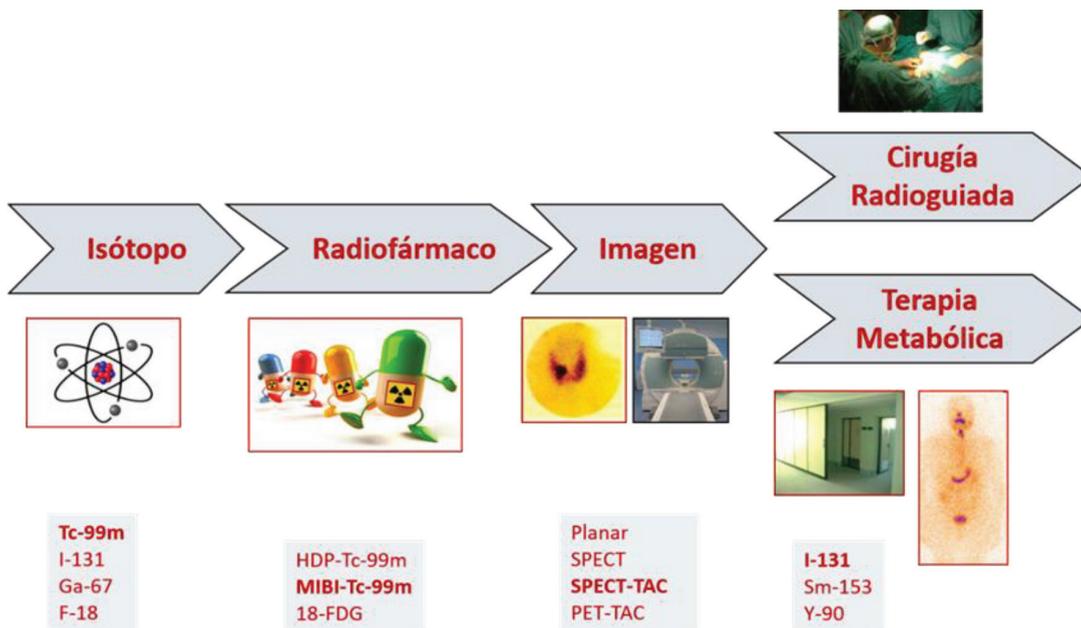


Figura 1. La especialidad de Medicina Nuclear

La cirugía radioguiada (CRG) es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva que emplea dichos radiofármacos para facilitar la localización y extirpación de lesiones benignas o malignas. Esta técnica se incluye dentro de las técnicas *GOSTT* (*Guided intraOperative Scintigraphic Tumor Targeting*), las cuales constan de dos fases. Una primera fase, preoperatoria, en la que se administra un radiofármaco y se realiza un estudio de imagen (gammagrafía, tomografía de emisión de positrones). Otra segunda fase intraoperatoria en la que, mediante un equipamiento específico de CRG, se localiza y extirpa la lesión captante del radiofármaco [12,13].

La evolución de las técnicas de imagen en Medicina Nuclear, desde las imágenes planares (gammagrafía con o sin *pinhole*), tomográficas (SPECT) o híbridas como la SPECT-TC, PET-TC e incluso la PET-MRI han mejorado notablemente el diagnóstico y la localización preoperatoria de las lesiones [13-16].

También hemos asistido al desarrollo de nuevas sondas intraoperatorias de CRG, que incluyen gammacámaras y dispositivos SPECT portátiles, herramientas de navegación, integración con sistemas robóticos laparoscópicos, etc. [13,17-20].

Por todo ello, desde 1956 en que Harris et al. [21] emplearon por primera vez la CRG para la detección de restos tiroideos hasta nuestros días, las indicaciones e importancia de la técnica no han dejado de crecer, destacando su uso en la patología mamaria, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, tumores ginecológicos y urológicos, tumores digestivos y neuroendocrinos, adenomas de paratiroides, osteomas osteoides, etc. [22-30].

CIRUGÍA RADIOGUIADA DE PARATIROIDES

Como dijimos anteriormente, la CRGP como técnica *GOSTT* [12,13] y mínimamente invasiva [7-10] precisa de una técnica de imagen que permita

localizar anatómicamente la lesión y establecer su comportamiento funcional. Posteriormente, emplearemos la afinidad del radiofármaco por la lesión a extirpar para localizarla en el quirófano.

Por lo tanto, existirán una serie de pasos bien definidos que desarrollaremos a continuación.

IMAGEN DIAGNÓSTICA O PREOPERATORIA

Esta información es aportada por las técnicas de imagen de Medicina Nuclear, a través de los estudios gammagráficos convencionales (gammagrafía o SPECT) o la PET y especialmente por las exploraciones híbridas como la SPECT-TC, PET-TC y PET-MRI [13-16]. Otros estudios de imagen como los ultrasonidos [31], la tomografía computarizada multifase o en cuatro dimensiones (TC-4D) [32] y la MRI convencional [33] complementan la información, pero no pueden emplearse de forma rutinaria durante la intervención quirúrgica.

Existen diversos procedimientos de Medicina Nuclear (uno o dos radiotrazadores, una o dos fases, con o sin sustracción de imágenes, con o sin imagen híbrida, etc.) pero la técnica de elección es el uso del ^{99m}Tc-MIBI asociado a la tecnología SPECT-TC, que ha supuesto un salto cualitativo muy importante, al emplear un isótopo de alto flujo fotónico (mejor calidad de imagen) y corto periodo de semidesintegración (menor dosimetría del paciente). Además, el radiofármaco tiene un lavado tiroideo más rápido que el paratiroideo (mejor IL/F), lo que asociado a una mejor técnica gammagráfica (SPECT-TC), permite localizar con exactitud las paratiroides patológicas y su correlación con estructuras adyacentes. Con todo ello se obtienen sensibilidades superiores al 85% [34-38]. El protocolo habitual consiste en la realización de una gammagrafía planar a los 15 minutos de la inyección del radiofármaco, seguida de una SPECT-TC, adquiriéndose una nueva gammagrafía planar a las 2 horas. Mandal et al. [39] sugieren que realizar tan solo una SPECT-TC precoz a los 15 minutos es suficientemente sensible y específico, y que las imágenes de fase tardía podrían ser innecesarias.

Además, la administración intravenosa del radiofármaco, su elevado IL/F paratiroideo, el fenómeno de lavado tiroideo y la permanencia de actividad paratiroidea suficiente para realizar una paratiroidectomía hacen que sea el trazador ideal para realizar la CRGP [40,41].

En aquellos pacientes con SPECT-TC con ^{99m}Tc-MIBI negativo se propone el uso de la PET-TC con ¹⁸FCH, obteniéndose sensibilidades superiores al 95% [42-47]. El uso del Fluor-18 (¹⁸F) con un periodo de semidesintegración de 109,8 minutos (casi 2 horas) frente a los 20,4 minutos del Carbono-11 (¹¹C) hacen viable el uso de esta técnica en centros que no disponen de ciclotrón. Desde el punto de vista diagnóstico, elevado flujo de fotones de la ¹⁸FCH y la gran resolución de los tomógrafos PET permiten visualizar lesiones más pequeñas.

Las lesiones paratiroides identificadas mediante PET-TC con ¹⁸FCH en segunda línea suelen ser pequeñas o estar profundamente asentadas o tener una interposición ósea, por lo que la menor resolución de la SPECT-TC y atenuación de los tejidos pueden contribuir a la negatividad de los resultados de las imágenes de ^{99m}Tc-MIBI [48].

En base a su mayor sensibilidad, hay autores que incluso proponen emplear esta técnica como primera línea diagnóstica, obviando la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI y los ultrasonidos [49]. Conviene resaltar que la experiencia con la ¹⁸FCH es aún muy limitada y que la exploración no está exenta de falsos positivos, más que el ^{99m}Tc-MIBI, especialmente relacionados con ganglios linfáticos inflamatorios o granulomatosos.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Una vez establecida la indicación quirúrgica y dentro del estudio preoperatorio del paciente es importante realizar una evaluación detallada de las cuerdas vocales, la voz y la deglución, dada la proximidad de las paratiroides al nervio laríngeo recurrente [8], ya que podría lesionarse durante la CRGP.

MARCAJE DE LAS LESIONES DETECTADAS MEDIANTE LA PET-TC CON ^{18}FCH

Cuando las paratiroides patológicas captan $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ el marcaje es muy sencillo, ya que el trazador se inyecta por vía intravenosa previo a la cirugía. Existen diversos protocolos, destacando los de Norman [50], Flynn [51], Rubello [52] y Ugur [53]. en los que la dosis del radiofármaco y el protocolo de CRG es muy variable. Así, la dosis de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ puede oscilar entre 1-25 mCi y el momento de la inyección previo a la cirugía entre 15-120 minutos. En nuestro medio empleamos, con buenos resultados, un protocolo mixto entre los anteriormente descritos. La gammagrafía diagnóstica y la intervención se realizan en días diferentes. La gammagrafía se realiza con dosis elevadas de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (20 mCi) y la intervención con dosis bajas (4 mCi). El análisis previo de las imágenes, la programación quirúrgica y la coordinación entre los especialistas facilita la optimización del tiempo quirúrgico. La localización del adenoma o la cinética de captación del $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ establecen el momento de la administración del trazador previo a la cirugía [54].

La ^{18}FCH podría emplearse como trazador sistémico en la CRGP, pero tiene una serie de problemas inherentes al radiofármaco, como son la disponibilidad de la ^{18}FCH (solo 1-2 días/semana), el periodo de semidesintegración (2 horas) y el transporte desde el Servicio de Medicina Nuclear al Bloque Quirúrgico, lo que complica la programación del quirófano. Además, hay problemas inherentes al equipamiento de CRG ya que la sonda necesita una colimación especial para el ^{18}F que hace muy difícil su uso en el cuello, en paratiroides pequeñas o profundamente asentadas (Figura 2).

Por ello, pueden emplearse dos técnicas ROLL alternativas:

1. Guiado por ecografía o TC, marcaje de la lesión detectada en la PET-TC con ^{18}FCH con una dosis trazadora de 1 mCi de

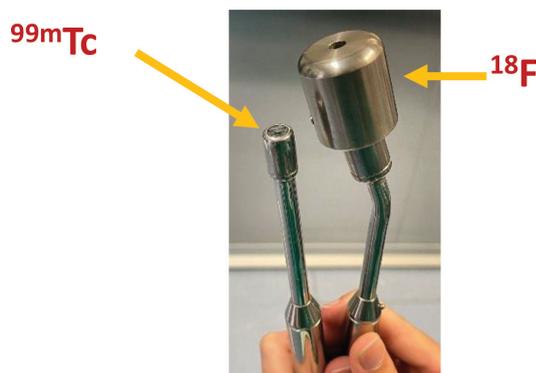


Figura 2. Sonda para la detección de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y sonda con colimador para la detección de ^{18}F .

$^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ en un volumen de 0.1 ml [55]. Posteriormente se realizará una gammagrafía o SPECT-TC de control (Figura 3). El marcaje puede realizarse hasta 24 horas antes de la cirugía ya que el periodo de semidesintegración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es de 6 horas. Al ser una dosis líquida, y si bien no es frecuente, puede existir movilización o difusión por planos de ella.

2. Guiado por ecografía o TC, marcaje de la lesión detectada en la PET-TC con ^{18}FCH con una ^{125}I -Semilla de tungsteno con una actividad de 0.1-0.3 mCi de ^{125}I . Posteriormente se realizará una ecografía o CT de control. (Figura 4). El marcaje puede realizarse hasta 1 mes antes de la cirugía ya que el periodo de semidesintegración del ^{125}I es de 60 días. Al ser una dosis sólida y encapsulada de unos 4.5 mm de tamaño la movilización es más difícil. El tungsteno no interfiere con los estudios de RMN. Por último, pueden detectarse a una profundidad superior a 10 cm, mientras que otros tipos de semillas existentes en el mercado (RADAR, magnética, RFID) solo se detectan a 4-6 cm. Son más baratas, lo que compensa la presencia de un especialista en Medicina Nuclear en las intervenciones [56-64]. (Figura 5)

ROLL: Adenoma de Paratiroides con MIBI-Tc99m negativo

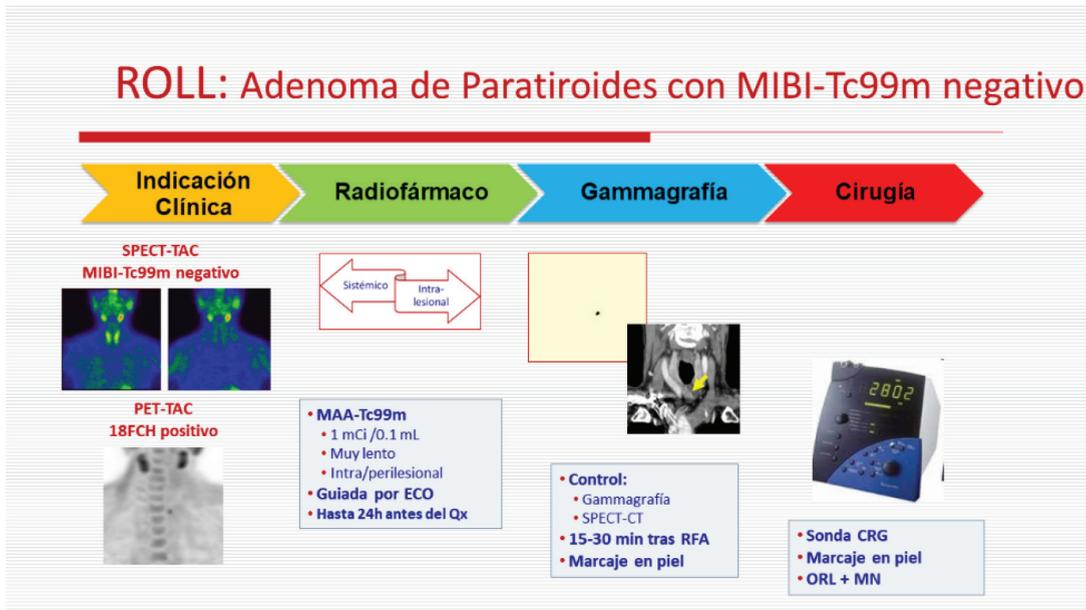


Figura 3. Proceso de marcaje con ^{99m}Tc -MAA.

ROLLIS: Adenoma de Paratiroides con MIBI-Tc99m negativo



Figura 4. Proceso de marcaje con ^{125}I -Semilla.



Figura 5. Aguja de 18G precargada con la ^{125}I -Semilla y ^{125}I -Semilla extraída.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

La programación del parte quirúrgico cuando se emplean $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ o ^{125}I -Semilla no requiere tanta coordinación entre Servicios ya que estos trazadores, a diferencia del $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, tienen una nula cinética de lavado, por lo que no se ven influenciados por complicaciones y retrasos inesperados. Además, el índice lesión/fondo es mucho mayor, por lo que se reduce el tiempo quirúrgico.

Las imágenes gammagráficas planares, SPECT-TC o TC son revisadas por el equipo quirúrgico antes de iniciar la intervención. Se procede a la determinación de PTH preoperatoria.

La cirugía se realiza bajo anestesia general con intubación oro o nasotraqueal y ventilación asistida. Con el paciente en decúbito supino se favorece la exposición del cuello mediante la colocación de un rodillo almohadado debajo de los hombros [65]. El médico nuclear localiza la máxima captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{125}I en cuello y realiza con un rotulador indeleble el marcaje cutáneo de la misma [54].

Tras la preparación del campo quirúrgico se procede a la incisión, disección y localización de la paratiroides patológica, guiado tanto por la experiencia quirúrgica del otorrinolaringólogo como por la información suministrada por la sonda de cirugía radioguiada (Figura 6).

Con el $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, las medidas obtenidas con la sonda en paratiroides, tiroides y fondo, se establecían diferentes índices de captación (paratiroides/tiroides o paratiroides/fondo) que permitían tomar decisiones quirúrgicas. Así, se empleaba la «regla del 20%» [50] o valores entre 2.5-4.5 para el índice paratiroides/fondo (IPT/F) [52] o valores superiores a 1.5 para el índice paratiroides/tiroides (IPT/T) en las glándulas patológicas [52].

Con los $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ o la ^{125}I -Semilla, el índice lesión/fondo tiene valores muy elevados, lo que facilita su localización. El conteaje oscila entre 5.000-15.000 cps, frente a los 250 cps del $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$.

A los 10 minutos de la escisión del adenoma, se extraen muestras sanguíneas para la determinación de la PTH intraoperatoria. Un descenso del 50% de los valores de PTH en comparación con sus cifras preoperatorias constituye una prueba del éxito de la paratiroidectomía por HPTP [65,66]. La combinación de la imagen híbrida SPECT-TC o PET-TC, la sonda de CRG y la determinación intraoperatoria de PTH, aumenta en gran medida la precisión de la intervención y reduce considerablemente el tiempo quirúrgico.

Para Desiato et al [67] las ventajas de la CRGP son una elevada efectividad, con menor morbilidad, mejores resultados estéticos y hasta un 50% en la reducción de costes hospitalarios.



Figura 6. Incisión sobre la zona de máxima captación detectada con el equipamiento de CRG.

CONCLUSIONES

Como conclusiones podemos establecer que: 1º la SPECT-TC con $^{99\text{mTc}}$ -MIBI es la técnica diagnóstica de elección en la patología paratiroidea. 2º La SPECT-TC con $^{99\text{mTc}}$ -MIBI negativo no debe influenciar la indicación quirúrgica. 3º La PET-TC con ^{18}FCH puede emplearse tras el SPECT-TC con $^{99\text{mTc}}$ -MIBI negativo. 4º La Cirugía Radioguiada con ^{18}FCH tiene muchas dificultades técnicas inherentes al radiofármaco y al equipamiento necesario en el quirófano, siendo los $^{99\text{mTc}}$ -MAA (ROLL) o la ^{125}I -Semilla (ROLLIS) la alternativa al ^{18}FCH (ROLL). 5º Estos trazadores puede emplearse durante la CRGP que, mediante sondas intraoperatorias, gammacámaras y dispositivos SPECT portátiles, herramientas de navegación y sistemas robóticos laparoscópicos, dirigen en «tiempo real» la búsqueda de la lesión. 6º Por último, la CRGP disminuye el tiempo quirúrgico, costes hospitalarios y morbilidad, ofreciendo una elevada efectividad y eficiencia.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz con quien comparto muy buenos momentos profesionales y personales en el desarrollo de la Cirugía Radioguiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez- Hoyuela JM, Rebollo AC, Miestre GI, Fernández C, Montañez E, Pinzón JL. Contribución de las técnicas de medicina nuclear al diagnóstico y localización del hiperparatiroidismo. *An.Med.Interna.* 2003; 20:137-40.
2. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, Duh QY, Miccloi P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3395–606.
3. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(4):575–81.
4. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567–610.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113): S1–130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>.
6. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374(9684):145–58.

7. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasiaka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968.
8. Cox MD, Stack BC Jr. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy. Stack BC Jr, Bodenner D (eds). *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases. An Evidence-Based Approach.* Springer International Publishing. 2017.181-201. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26794-4>
9. Brunaud L, Li Z, Van Den Heede K, Cuny T, Van Slyke S. Endoscopic and robotic parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2016 Jun; 5(3): 352-360.
10. Arora A, Garas G, Tolley N. Robotic Parathyroid Surgery: Current Perspectives and Future Considerations. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80(3-4):195-203.
11. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Programas Formativos de Especialidades en Ciencias de la Salud. Medicina Nuclear. Programa elaborado por la Comisión Nacional de la Especialidad y aprobado por la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia por Resolución de fecha 25 de abril de 1996. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/formacion/guiaFormacion.htm>
12. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Giammarile F, Zaknun JJ, Van Leeuwen FW, Mariani G. The GOSTT concept and hybrid mixed/virtual/augmented reality environment radioguided surgery. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jun;58(2):207-15.
13. Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Manca G, Mariani G, León-Ramírez LF, Rubello D, et al. Advances in radioguided surgery in oncology. *Q J Nucl Med Mol imaging* 2017; 61:247-70.
14. De Cicco C, Chinol M, Paganelli G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol.* 1998 Dec;15(4):268-71.
15. Spanu A, Dettori G, Chessa F, Porcu A, Cottu P, Solinas P, Falchi A, Solinas ME, Scanu AM, Nuvoli S, Madeddu G. ^{99m}Tc-Tetrofosmin pinhole-SPECT (P-SPECT) and radioguided sentinel node (SN) biopsy and in breast cancer axillary lymph node staging. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001 Dec;16(6):501-13.
16. Valdés Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, Manca G, Giammarile F, Mariani G Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from «open and see» to «see and open». *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jun;58(2):127-39.
17. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med.* 1998 Sep;25(9):1224-31.
18. Bluemel C, Matthies P, Herrmann K, Povoski SP. 3D scintigraphic imaging and navigation in radioguided surgery: freehand SPECT technology and its clinical applications. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(4):339-51.
19. Meershoek P, van Oosterom MN, Simon H, Mengus L, Maurer T, van Leeuwen PJ, Wit EMK, van der Poel HG, van Leeuwen FWB. Robot-assisted laparoscopic surgery using DROP-IN radioguidance: first-in-human translation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Jan;46(1):49-53.
20. Van Oosterom MN, Rietbergen DDD, Welling MM, Van Der Poel HG, Maurer T, Van Leeuwen FWB. Recent advances in nuclear and hybrid detection modalities for image-guided surgery. *Expert Rev Med Devices.* 2019 Aug;16(8):711-734.
21. Harris CC, Bigelow RR, Francis JE, Kelly GG, Bell PR. A CsI(Tl)-crystal surgical scintillation probe, *Nucleonics.*1956; 14 (102-108).
22. Sánchez Sánchez R, González Jiménez AD, Rebollo Aguirre AC, Mendoza Arnau I, Menjón Beltrán S, Vergara Alcaide ME, Osorio Ceballos JL, Llamas Elvira JM. ¹²⁵I radioactive seed loca-

- lization for non-palpable lesions in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019 Jun 24. pii: S2253-654X(19)30010-1.
23. Perissinotti A, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, Riera AA, Olmos RAV. Melanoma & nuclear medicine: new insights & advances. *Melanoma Manag.* 2018 Jun 28;5(1):MMT06.
 24. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Mar;46(3):623-637.
 25. Kessous R, How J, Abitbol J, Puzhakkal S, Kogan L, Yasmeeen A, Salvador S, Gotlieb WH and Lau S. Triple tracer (blue dye, indocyanine green, and Tc99) compared to double tracer (indocyanine green and Tc99) for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a prospective study with random assignment *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019;29:1121-1125.
 26. Maurer T, Robu S, Schottelius M, Schwamborn K, Rauscher I, van den Berg NS, van Leeuwen FWB, Haller B, Horn T, Heck MM, Gschwend JE, Schwaiger M, Wester HJ, Eiber M. 99mTc-antigen-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):659-666.
 27. Ankersmit M, Hoekstra OS, van Lingen A, Bloemena E, Jacobs MAJM, Vugts DJ, Bonjer HJ, van Dongen GAMS, Meijerink WJHJ. Perioperative PET/CT lymphoscintigraphy and fluorescent real-time imaging for sentinel lymph node mapping in early staged colon cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Jul;46(7):1495-1505.
 28. El Lakis M, Gianakou A, Nockel P, Wiseman D, Tirosch A, Quezado MA, Patel D, Nilubol N, Pacak K, Sadowski SM, Kebebew E. Radioguided Surgery With Gallium 68 Dotatate for Patients With Neuroendocrine Tumors. *JAMA Surg.* 2019 Jan 1;154(1):40-45.
 29. Suárez JP, Domínguez ML, de Santos FJ, González JM, Fernández N, Enciso FJ. Radioguided surgery in primary hyperparathyroidism: Results and correlation with intraoperative histopathologic diagnosis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018 Mar - Apr;69(2):86-94.
 30. Vidal-Sicart S, Fuertes Cabero S, Danús Lainez M, Valdés Olmos R, Paredes Barranco P, Rayo Madrid JI, Rioja Martín ME, Díaz Expósito R, Goñi Gironés E. Update on radioguided surgery: from international consensus on sentinel node in head and neck cancer to the advances on gynaecological tumors and localization of non-palpable lesions. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019 May - Jun;38(3):173-182.
 31. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, Scheve W, Stabin MG, Sylvestros D, Tulchinsky M. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(2):111-8.
 32. Raghavan P, Durst CR, Ornan DA, Mukherjee S, Wintermark M, Patrie JT, et al. Dynamic CT for parathyroid disease: are multiple phases necessary? *Am J Neuroradiol.* 2014;35(10):1959-64.
 33. Yousem DM. Parathyroid and thyroid imaging. *Neuroimag Clin N Am.* 1996; 6:435-42.
 34. Gimlette TM, Taylor WH. Localization of enlarged parathyroid glands by thallium-201 y technetium 99m subtraction imaging. *Gland mass and parathormone levels in primary hyperparathyroidism.* *Clin Nucl Med.* 1985; 10: 235-9.
 35. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins REC, Coakley AJ. Parathyroid imaging with Technetium-99m- sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med.* 1992;33(3):313-8.
 36. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, Scheve W, Stabin MG, Sylvestros D, Tulchinsky M. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(2):111-8.
 37. Neumann DR, Obuchowski NA, DiFilippo FP. Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2008;49(12):2012-7.
 38. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2015;36(4):363-75.
 39. Mandal R, Muthukrishnan A, Ferris RL, de Almeida JR, Duvvuri U. Accuracy of early-phase versus dual phase single-photon emission compu-

- ted tomography/computed tomography in the localization of parathyroid disease. *Laryngoscope*. 2015;125(6):1496–501.
40. Martinez DA, King DR, Romshe C, Lozano RA. Intraoperative identification of parathyroid gland pathology: a new approach. *J Pediatr Surg*. 1995;30(9):1306-9.
 41. Norman J, Politz D. 5,000 Parathyroid operations without frozen section or PTH assays: measuring individual parathyroid gland hormone production in real time. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(3):656–66.
 42. Caldarella C, Treglia G, Isgro MA, Giordano A. Diagnostic performance of positron emission tomography using C-11-methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013 Feb;43(1):78-83.
 43. Fernando N, Hindie E, Huggett S et al. Parathyroid scintigraphy: a technologist's guide. *Eur Assoc Nucl Med*. 2006;1–43.
 44. Broos WAM, Wondergem M, Knol RJJ, van der Zant FM. Parathyroid imaging with ¹⁸F-fluorocholine PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *EJNMMI Research* 2019; 9:72.
 45. Boccalatte LA, Higuera F, Gómez NL et al. Usefulness of ¹⁸F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Locating Lesions in Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 May 30.
 46. Huber GF, Hüllner M, Schmid C. et al. Benefit of ¹⁸F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol* 2018; 28: 2700.
 47. Quak E, Blanchard D, Houdu B et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Apr;45(4):658-666.
 48. Hindie E, Schwartz P, Avram AM et al. Primary Hyperparathyroidism: Defining the Appropriate Preoperative Imaging Algorithm. *J Nucl Med* 2021; 62:3S–12S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245993>
 49. Broos WAM, Wondergem M, Knol RJJ et al. Parathyroid imaging with ¹⁸F-fluorocholine PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *EJNMMI Res*. 2019 Jul 31;9(1):72.
 50. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122(6): 998-1004.
 51. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K et al. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2000 191: 24-31.
 52. Rubello D, Piotto A, Casara D et al. Role of gamma probes in performing minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: optimization of preoperative and intraoperative procedures. *European Journal of Endocrinology*, 2003; 149: 7-15.
 53. Ugur O, Kara PO, Bozkurt MF et al. In vivo characterization of parathyroid lesions by use of gamma probe: comparison with ex vivo count method and frozen section results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134: 316-20.
 54. Rayo-Madrid, J. I., Martínez-Esteve, A., Infante De La Torre et al. Cirugía radioguiada de paratiroides. *Revista ORL* 2019; 11(3), 369–382. <https://doi.org/10.14201/orl.21693>
 55. Aliyev A, Kabasakal L, Simsek O et al. Ectopic parathyroid adenoma localized with MIBI scintigraphy and excised with guide of macroaggregated human serum albumin injection. *Clin Nucl Med*. 2010 Mar;35(3):151-3.
 56. Gray RJ, Salud C, Nguyen K et al..Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol* 2001;8:711-5.
 57. Lovrics PJ, Goldsmith CH, Hodgson N et al. A multicentered, randomized, controlled trial comparing radioguided seed localization to standard wire localization for nonpalpable, invasive and in situ breast carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3407–14.
 58. Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE et al. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *Breast J*. 2011;17:594–601.

59. Sharek D, Zuley ML, Zhang JY et al. Radioactive seed localization versus wire localization for lumpectomies: a comparison of outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:872–7.
60. van der Noordaa ME, Pengel KE, Groen E, et al. The use of radioactive iodine-125 seed localization in patients with non-palpable breast cancer. A comparison with the radioguided occult lesion localization with 99m technetium. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Apr;41(4):553-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.01.022>.
61. de Danschutter S, Schreinemakers J, Kint P et al. Iodine 125 Seed for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Surg Innov.* 2016 Dec;23(6):593-597.
62. United States Nuclear Regulatory Commission. Iodine-125 and palladium-103 low dose rate brachytherapy seeds used for localization of non-palpable lesions [Internet] [citado 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nrc.gov/materials/miau/med-use/toolkit/seed-localization.html>.
63. Mendoza Arnau I, Sánchez Sánchez R, Culiánez Casas M, et al. Arpón quirúrgico vs. semilla de yodo (125I) en la localización de lesiones no palpables malignas de mama. Resultados preliminares. *Radiología.* 2020;62(1):38–45.
64. Sanchez Izquierdo, N. Semillas radioactivas frente a otros métodos de localización. Curso de Cirugía Radioguiada. Todo lo que debes saber sobre la cirugía radioguiada con ¹²⁵I-Semillas.38 Congreso Nacional de la SEMNIM. Granada. Mayo. 2021.
65. Casas Roderer P, Galindo Delgado-Ureña J, Bernáldez Millán R. Cirugía de las glándulas paratiroides. *Laringe y patología cérvico-facial. Libro virtual de formación en ORL. Capítulo 144. 1-14. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC).* Disponible en: <https://seorl.net>
66. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcherson KA et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism, *Surgery* 104 (1988) 1121-1127.
67. Desiato V, Melis M, Amato B, Bianco T, Rocca A, Amato M, Quarto G, Benassai G. Minimally invasive radioguided parathyroid surgery: A literature review. *Int J Surg.* 2016 Apr;28 Suppl 1:S84-93.

ACTUALIZACIÓN EN CIRUGÍA TIROIDEA Y PARATIROIDEA DE ACCESO REMOTO

Update in thyroid and parathyroid remote access surgery

Jose GRANELL 

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid.

Correspondencia: jose.granell@hospitalreyjuancarlos.es

Fecha de recepción: 26 de agosto de 2021

Fecha de aceptación: 14 de septiembre de 2021

Fecha de publicación: 16 de septiembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: El desarrollo de las técnicas de acceso remoto para cirugía de tiroides y paratiroides en los últimos años ha llevado a la consolidación de las cuatro configuraciones que actualmente se utilizan de manera estándar. El objetivo de esta revisión es describir la experiencia acumulada en tiroidectomía y paratiroidectomía por abordaje axilar, axilo-pectoral bilateral, retroauricular y transoral, así como exponer los resultados publicados por los diferentes grupos. Síntesis: El abordaje transaxilar fue el primero que se describió y tiene las series más antiguas y algunas de las más numerosas, cuyos resultados reproducen los estándares de la cirugía abierta para las mismas indicaciones. Sin embargo en los últimos años se ha ido abandonando a favor de abordajes alternativos. El abordaje retroauricular se describió inicialmente para la cirugía de tiroides, pero sus indicaciones han migrado hacia otra patología cervical. El abordaje axilopectoral bilateral ha sido extensamente utilizado en cirugía de tiroides y reproduce no solo los exigentes estándares respecto a las lesiones recurrenciales y el hipoparatiroidismo postoperatorio, sino también los estándares oncológicos en el manejo quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides. El abordaje transoral / transvestibular, el último en llegar, se encuentra en franca expansión y es potencialmente aplicable a la mayoría de los casos quirúrgicos de tiroides y paratiroides. Conclusiones: Las técnicas de acceso remoto han

demostrado ser seguras y eficaces. El volumen de actividad publicado y los resultados las convertirían ya en procedimientos estándar, aunque sigue siendo necesario comprobar en series multicéntricas prospectivas la reproductibilidad de los resultados.

PALABRAS CLAVE: neoplasia tiroidea; enfermedades paratiroides; endoscopia; cirugía robótica

SUMMARY: Introduction and objective: In the last years the development of remote access techniques for thyroid and parathyroid surgery has led to the consolidation of the four configurations that are currently used as standards. The objective of this review is to describe the accumulated experience in thyroidectomy and parathyroidectomy by axillary, bilateral axillo-breast, retroauricular and transoral approaches, as well as to present the results published by the different groups. Synthesis: The axillary approach was the first to be described and it has the oldest and some of the biggest series, which reproduce the standard results of open surgery for the same indications. However, in recent years it has been progressively abandoned in favor of alternative approaches. The retroauricular approach was initially described for thyroid surgery, but its indications have migrated to another cervical diseases. The bilateral axillo-breast approach has been widely used in thyroid surgery and reproduces not only the demanding standards regarding recurrent laryngeal nerve lesions and postoperative hypoparathyroidism, but also the oncological standards in the surgical management of differentiated thyroid carcinoma. The transoral / transvestibular approach, the last to arrive, is expanding and it is potentially applicable to most thyroid and parathyroid surgical cases.

Conclusions: Remote access techniques have proven to be safe and effective. The volume of activity already published and the results would already make them standard procedures, although it is still necessary to verify the reproducibility of the results in prospective multicenter series.

KEYWORDS: thyroid neoplasm; parathyroid diseases; endoscopy; robotic surgical procedures

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de cirugía de tiroides y paratiroides por acceso remoto se han desarrollado a lo largo de los años transcurridos del presente siglo [1]. De todas las posibles combinaciones de puertos de acceso se han consolidado finalmente cuatro abordajes. El abordaje transaxilar descrito en el año 2000 por Ikeda [2] es la primera y más antigua técnica de acceso remoto al cuello, y la que además propició la aparición de las demás; actualmente se encuentra en franco desuso. Igualmente el más reciente de estos abordajes, el retroauricular descrito en el año 2011 por Terris [3] ha encontrado su indicación preferente para patología cervical diferente de la de tiroides y paratiroides. De este modo son los dos abordajes mediales los de uso más habitual en la actualidad. El abordaje medial inferior utiliza puertos percutáneos pectorales,

siendo la combinación más habitual el BABA (*Bilateral Axillo-Breast Approach*, abordaje axilopectoral bilateral). Es una técnica que se realiza con insuflación de CO₂, descrita originariamente por Youn en 2007 en su forma actual [4], y que puede instrumentarse con robótica o con instrumentación convencional. El abordaje medial superior (transoral) se realiza a través del vestíbulo de la boca, y en su configuración más habitual (TOETVA, *TransOral Endoscopic Thyroidectomy - Vestibular Approach*, tiroidectomía endoscópica transoral - abordaje transvestibular) se realiza con insuflación e instrumentación convencional, aunque las alternativas para su realización son diversas.

A pesar de que históricamente existió un debate sobre la pertinencia de estas técnicas, desencadenado por su motivación originariamente cosmética, el visto bueno de la ATA (*American Thyroid Association*) en 2016 [5] ha permitido centrar la

discusión en los resultados [6]. Aun así la cicatriz de la tiroidectomía ciertamente es un motivo de preocupación para una amplia mayoría de pacientes e impacta en su calidad de vida [7]. Es más, esta preocupación no se relaciona tanto con el tamaño o el aspecto de la cicatriz como con su misma presencia [8]. Esto daría prioridad al acceso remoto respecto a otras alternativas mínimamente invasivas con acceso local, como el MIVAT (*Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy*, tiroidectomía mínimamente invasiva video-asistida) [9].

Ya hemos descrito previamente la evolución histórica y las propias técnicas [10]. En este trabajo describiremos la experiencia clínica y los resultados. El objetivo es por tanto revisar la evidencia actual en relación con la cirugía tiroidea y paratiroidea de acceso remoto exponiendo por un lado el volumen de actividad (y eventualmente las previsiones de futuro), y evaluar los resultados, no solo en cuanto a la satisfacción cosmética de los pacientes, sino también en relación con los resultados funcionales (fundamentalmente referidos a lesiones recurrenciales e hipoparatiroidismo postoperatorio) y oncológicos en caso de indicación por cáncer de tiroides.

ACTUALIZACIÓN EN CIRUGÍA TIROIDEA DE ACCESO REMOTO

Si revisamos la cronología de las publicaciones apreciaremos que efectivamente las series de cirugía transaxilar han ido desapareciendo. Significativamente en una serie italiana extensa de 449 casos intervenidos por abordaje transaxilar abierto robótico entre el año 2000 y el 2018, el máximo de casos corresponde al año 2015 (83 casos) siendo solo 17 casos el último año de la serie; la figura de barras del número anual de casos describe muy gráficamente el proceso temporal de implementación y abandono de la técnica [11].

Pueden revisarse también series estadounidenses [12], otras europeas [13], y por supuesto las coreanas [14], todas ellas con cientos o incluso

miles de pacientes. Destaca claramente la serie de Yonsei, el Centro en el que originariamente describió el abordaje axilar sin gas y posteriormente su instrumentación robotizada. En 2017 publican 5000 casos de tiroidectomía transaxilar robótica [15]. La incidencia de hipoparatiroidismo transitorio en los pacientes con tiroidectomía total fue del 48,1%, y permanente del 1,3%. Se refiere disfonía transitoria en el 2,5% de los casos aunque no se habla de parálisis recurrenciales permanentes (los pacientes no fueron evaluados por laringoscopia). Como en todas las series de cirugía de tiroides la mayoría de los casos (4804) son carcinomas diferenciados de tiroides. De acuerdo con los criterios de indicación del acceso remoto son tumores relativamente pequeños: la media de tamaño es de 0,8 cm (DE 0,6 cm). No obstante se describen 25 pacientes estadiados como T4a por invasión de órganos adyacentes, que fueron resueltos mediante *afeitado* de las lesiones con instrumentación robotizada (aunque en 5 casos debió sacrificarse el nervio recurrente).

Las indicaciones del acceso remoto se han ido modificando y ampliando con el tiempo. Inicialmente se desaconsejaba indicar tumores malignos alojados en las regiones posteriores de la glándula tiroides (tubérculo de Zuckerkandl) por el riesgo de infiltración del nervio recurrente. Pero la capacidad de disección y eventual preservación del nervio recurrente es una cuestión técnica. Es evidente que el equipo de Yonsei, en base a su experiencia, ha estimado que las opciones de preservación no disminuyen con el acceso remoto.

Las series de tiroidectomía retroauricular son limitadas y probablemente en recesión a favor del abordaje transoral. Aunque hay experiencias puntuales con instrumentación convencional [16, 17], el abordaje retroauricular o de *facelift* se instrumenta habitualmente con robótica. En el año 2019 se publicó una serie con 90 pacientes que agrupaba los casos de los cinco centros estadounidenses con más actividad [18]. Es interesante señalar que en el 8,8% de los casos la indicación fue para totalización de una lobectomía previa. Se describen 4

casos (3,9%) de parálisis recurrencial temporal, ningún caso de hipocalcemia (debemos recordar que por este abordaje se realizan lobectomías) y 3 hematomas (2,9%). No hubo ninguna conversión y la mayoría de los pacientes (61,8%) fueron manejados como cirugía ambulatoria.

Sin embargo, como hemos indicado arriba, el abordaje retroauricular ha abierto un extenso campo de indicaciones en cirugía cervical. La más explorada es la disección ganglionar de los compartimentos laterales [19] con el potencial añadido de poder aplicar la nueva versión monopuerto del sistema de cirugía robótica [20]. La discusión de este tema excede los objetivos de este trabajo.

El BABA empezó a instrumentarse con robótica muy poco después de la descripción de la técnica con instrumentación convencional. La descripción del procedimiento la hizo el mismo grupo del Departamento de Cirugía del Hospital de la Universidad Nacional de Seul que hizo lo propio con la técnica original, presentando una serie inicial de 15 pacientes intervenidos entre Marzo y Mayo de 2008 [21]. La técnica quirúrgica robótica y no robótica es exactamente la misma. En este Centro en particular la opción de instrumentación depende básicamente del paciente, que debe asumir el sobrecoste de la instrumentación robotizada si opta por ésta. El mismo equipo presentó ya en 2012 una serie de 1026 pacientes intervenidos entre febrero de 2008 y febrero de 2012 [22]. La mayoría (968 casos) fueron tumores malignos. El tiempo quirúrgico de la tiroidectomía total con disección de compartimento central (la indicación de la cirugía ganglionar del nivel VI en este Centro es muy liberal) se divide en una media de 38 mn (DE 13 mn) para la creación del espacio de trabajo (que correspondería al tiempo del abordaje) y de 75 mn (DE 26 mn) de tiempo de consola (tiroidectomía total y disección ganglionar central). Para los 872 pacientes con tiroidectomía total y disección del compartimento central, el hipoparatiroidismo transitorio ocurrió en el 14,2% de los casos y el permanente en el 1,5%. La parálisis recurrencial temporal en el 14,2% y la permanente en 2 casos (0,2%).

Otros autores han presentado también sus resultados en series extensas de BABA. You presenta 317 casos (el 88,8% carcinomas papilares) intervenidos por BABA robótico con una incidencia de parálisis recurrencial temporal y permanente del 0,6% y del 0% respectivamente, y un hipoparatiroidismo postoperatorio temporal y permanente del 16,8% y del 0,5% respectivamente [23]. Zhang presenta una serie de 217 pacientes intervenidos (tiroidectomía total y disección central) con una variante técnica, robotizada pero con 3 puertos (dos pectorales pero solo uno axilar), con resultados comparables: 17,9% y 2% para el hipoparatiroidismo transitorio y permanente. Se refiere disfonía temporal en un caso (0,5%) aunque el protocolo de manejo no incluye la evaluación directa de la movilidad de las cuerdas vocales [24].

Respecto a los resultados oncológicos, ya en la primera serie extensa de BABA [22] eran excelentes con una tiroglobulina media de 0,4 ng/mL tras la primera dosis de I¹³¹ (menos de 1 ng/mL en el 65,1% de los pacientes) sin recurrencias o mortalidad en la serie con una mediana de seguimiento de 23 meses, si bien el 81,4% eran microcarcinomas papilares. En general, los resultados oncológicos en el manejo del carcinoma diferenciado de tiroides, medidos de forma inmediata o a corto plazo por el número de ganglios extirpados del compartimento central o los niveles de tiroglobulina, y a más largo plazo por tiroglobulina o como recurrencia de la enfermedad, son superponibles a los de las técnicas convencionales, lo cual probablemente era esperable para una técnica reglada y reproducible aplicada además a este tipo de cáncer [25].

La cirugía tiroidea por abordaje transoral / transvestibular podemos considerarla la última en llegar a la escena actual. Aunque la descripción original es del año 2010 [26], la técnica se modificó posteriormente pasando del del suelo de la boca al vestíbulo, y no fue hasta la publicación de los trabajos de Anuwong en 2015 [27] y posteriormente en el artículo de referencia de 2017 [28] cuando su uso empezó a generalizarse. De hecho ha sido acogida en todo el mundo con un entusiasmo sin

precedentes respecto a las otras alternativas de acceso remoto [29]. En el año 2019 Grogan y cols. se plantearon la interesante cuestión de cuál sería el volumen potencial de candidatos a este abordaje [30]. La pregunta es pertinente dado que la creencia habitual es que la indicación de estos abordajes es marginal. Así, hacen una revisión de 1000 casos consecutivos de cirugía de tiroides y paratiroides intervenidos en 3 grandes centros académicos estadounidenses (en dos de ellos en departamentos de Cirugía y en otro en el departamento de Otorrinolaringología). La llamativa conclusión es que en la mayoría de los pacientes (55,8%) podría haberse planteado un abordaje transoral. Habrían sido elegibles la mayoría de los pacientes con nódulos con citología indeterminada (el 76% de ellos) y patología benigna (el 69,2%), así como la mayoría de los pacientes con hipoparatiroidismo primario (el 57,9%). En los pacientes con cáncer de tiroides se encontró indicación potencial en un número más limitado de casos que aun así alcanzó a casi un tercio de los mismos (29%).

Respecto a los resultados, la misma serie de Anuwong [28] es demostrativa. Se trata de 422 pacientes de los cuales solo 3 debieron ser convertidos a cirugía abierta. La incidencia de hipoparatiroidismo transitorio fue del 10,9% y de parálisis recurrente transitoria del 5,9%. No describen ningún caso de hipoparatiroidismo ni de parálisis permanente (evaluada por laringoscopia en todos los pacientes). Las complicaciones fueron anecdóticas: seroma en el 4,7% de los casos tratado por aspiración y un hematoma que requirió cirugía abierta, y 3 casos lesión transitoria en el nervio mentoniano, resueltos todos ellos antes de los 4 meses.

Recientemente se ha publicado otro estudio multicéntrico liderado por Kowalski que agrupa la experiencia con TOETVA de 13 centros en Brasil [31]. Son 412 casos en la mayoría de los cuales (56,1%) se realizó tiroidectomía total. La incidencia de parálisis vocal transitoria fue del 7,6%, y las de hipocalcemia del 4% y del 0,8% para la transitoria y permanente respectivamente.

Se han realizado estudios comparativos para todas las alternativas descritas. Una revisión sistemática y meta-análisis de las alternativas robóticas no encontró diferencias en los resultados excepto menor hipoparatiroidismo en el BABA respecto a la abierta [32]. Una comparación del BABA robótico respecto a la tiroidectomía transoral robótica (TORT, *TransOral Robotic Thyroidectomy*) parece inclinar a los autores hacia la segunda [33]. En una revisión retrospectiva en casos realizados por un mismo cirujano se encuentran resultados comparables entre la tiroidectomía por BABA endoscópico (no robótico) y la TOETVA (63 vs. 72 casos) [34].

Una vez demostrada una incidencia de complicaciones y unos resultados comparables de la tiroidectomía por acceso remoto respecto al abordaje estándar por cirugía abierta, así como la ausencia de diferencias en los resultados por las diversas técnicas, el planteamiento de los estudios se hace en dos líneas de investigación.

La primera es intentar mejorar los resultados estándar en cirugía de tiroides. Esto resulta extremadamente complicado dado que los resultados estándar en la cirugía de tiroides son muy buenos, con una incidencia de complicaciones muy baja. En este sentido la cifra con una incidencia más abordaje es la del hipoparatiroidismo transitorio. La explicación fisiopatológica del hipoparatiroidismo transitorio tras la tiroidectomía total se relaciona con un daño reversible en las glándulas paratiroides a consecuencia de la manipulación quirúrgica. Por lo tanto conceptualmente una mejora en esta cifra podría relacionarse con la realización de una técnica más cuidadosa. Choi describió en 2018 la técnica de la inyección subcapsular de suero salino previa a la disección de las paratiroides, particularmente de las superiores, que denominó SCASI (*SubCapsular Saline Injection*) con la que refiere una mejoría estadísticamente significativa en las hipocalcemias transitorias (16% vs 44%), pero no en las permanentes (0 vs 4%) [35]. Es una técnica aplicable tanto a la cirugía abierta como al acceso remoto. Existen recursos técnicos adicionales para proteger las glándulas paratiroides. Una de las líneas

de trabajo actuales es su identificación con técnicas de fluorescencia. El mismo grupo fue capaz de demostrar una menor incidencia de paratiroidectomía incidental utilizando la tecnología con verde de indocianina incorporada en el sistema cirugía robótica [36]. Probablemente es un conjunto de recursos técnicos y el factor humano los que acaban haciendo una mejor cirugía. Esto puede incluir la forma de realizar la hemostasia, el cuidado con la microvascularización [37], el uso rutinario de la neuromonitorización, la magnificación del campo quirúrgico, etc. Muchos de estos cambios tienen implicaciones tecnológicas, que pueden aplicarse o no en los abordajes abiertos convencionales, pero que a menudo son un pre-requisito en las técnicas de acceso remoto.

La otra línea de trabajo sería aportar beneficios adicionales. El más obvio es el cosmético. En general los pacientes refieren una mayor satisfacción con los resultados cosméticos tras la cirugía de acceso remoto respecto a la cirugía abierta, aunque las diferencias tienden a diluirse en la evaluación global de la calidad de vida [38]. No obstante debemos recordar que el carcinoma diferenciado de tiroides tiene en general un buen pronóstico y por tanto una larga expectativa vital en pacientes jóvenes en los cuales el impacto del tratamiento en su calidad de vida a largo plazo puede ser relevante; así los pacientes más jóvenes son los que tienen a optar preferencialmente por el acceso remoto. Otro aspecto que se señala indirectamente relacionado con la visibilidad de la cicatriz es el de la confidencialidad. Una cicatriz visible en el cuello es un estigma difícil de ocultar de un antecedente médico potencialmente relevante. Pero también se ha trabajado en otros temas, como la disminución del dolor postoperatorio [39, 40] o los resultados vocales, ambos potenciales beneficiarios de la minimización del daño quirúrgico. En el caso de la voz existen dos posibles beneficios. El primero es efectivamente una menor disección perilaríngea, con ausencia de cicatriz cutánea pretiroidea, pero también el cuidado más sistemático con el nervio

laríngeo superior. Tae ha publicado varios estudios con tiroidectomía robótica y refiere que aunque los cuestionarios de calidad vocal (VHI-10) son comparables, en el análisis acústico los resultados son mejores el grupo de tiroidectomía transoral robótica [41]. Había publicado previamente resultados similares con la tiroidectomía robótica retroauricular [42] y antes con el acceso axilar y pectoral [43]. Sin embargo el grupo de Busan, en un estudio comparativo de resultados de tiroidectomía abierta, endoscópica y robótica sobre 256 pacientes no encuentra diferencias en la voz y la deglución, y sin embargo sí mayor dolor y discomfort en los intervenidos por acceso remoto [44]. Es obvio que estos aspectos precisan de evaluaciones adicionales, más amplias y más a largo plazo.

ACTUALIZACIÓN EN CIRUGÍA PARATIROIDEA DE ACCESO REMOTO

Los abordajes de mínima invasión empezaron a explorarse para la patología quirúrgica de paratiroides antes que para la cirugía tiroidea. Esto es lógico, particularmente en los casos de adenomas bien identificados en los que puede plantearse una cirugía anatómicamente muy dirigida con un mínimo de disección. Así, la primera cirugía endoscópica cervical realizada por Gagner en 1996 fue una paratiroidectomía [45]. De hecho el abordaje de mínima invasión para la cirugía de paratiroides es hoy en día un estándar [46]. Una vez diagnosticado un hiperparatiroidismo primario los estudios de imagen de alta definición, los de medicina nuclear, la determinación intraoperatoria de parathormona o las gammacámaras para cirugía radioguiada nos permiten en la mayoría de los casos utilizar alguna de las alternativas de mínima invasión en contraposición a la exploración cervical bilateral de las 4 glándulas que era tradicional. El beneficio del procedimiento dirigido va evidentemente más allá del mejor resultado cosmético ya que incluye la evitación de riesgos innecesarios como por ejemplo la exposición del nervio recurrente del lado no afecto.

En esta misma línea de razonamiento puede plantearse el acceso remoto como una alternativa de mínima invasión en patología quirúrgica de paratiroides. Así, como ya hemos comentado arriba, Grogan encontró que en más de la mitad los pacientes con indicación de cirugía sobre las paratiroides podría plantearse un abordaje transoral [30]. Grogan también propone discutir la indicación preferente del acceso transoral para la extirpación de las glándulas paratiroides superiores dado que la trayectoria de la disección, a diferencia del abordaje convencional abierto, o incluso del abordaje transcervical mínimamente invasivo, no interesa al nervio laríngeo recurrente.

Por el momento la experiencia acumulada en cirugía de paratiroides es mucho menor que la de cirugía tiroidea, en parte porque es una patología menos frecuente.

Una revisión sistemática sobre la paratiroidectomía por acceso remoto con instrumentación robotizada de finales de 2019 identificó 15 estudios (6 casos aislados y 9 series de casos) con un total de 64 pacientes [47]. De ellos, 51 casos fueron realizados por abordaje transaxilar, 6 por abordaje transoral y otros 6 por BABA; solo en un caso se utilizó el abordaje retroauricular. La cirugía fue curativa en todos los casos aunque 4 pacientes precisaron conversión.

La serie más extensa publicada de paratiroidectomía por abordaje transaxilar es una serie retrospectiva multicéntrica de 102 casos realizados en dos centros, uno estadounidense y otro francés [48]. Un caso fue convertido a cervicotomía por la necesidad no programada de explorar las 4 glándulas y hubo complicaciones menores en 2 pacientes (1,96%): un seroma y una infección superficial de la herida, manejadas ambas de forma conservadora. Esta serie incluye los casos de Kandil publicados posteriormente como 372 procedimientos de acceso remoto sobre la región tiroidea, 37 de ellos paratiroidectomías [49].

Una revisión sistemática reciente de la paratiroidectomía transoral encontró 9 artículos con

un total de 78 casos. La tasa de conversión fue del 4%. Se reportó un caso con parálisis recurrente transitoria pero ninguna secuela permanente [50].

La indicación habitual y lógica del acceso remoto en patología quirúrgica de paratiroides es el hiperparatiroidismo primario con un adenoma localizado, aunque en la literatura hay descritos casos de hiperparatiroidismo secundario. Otra indicación que probablemente crezca en relevancia en el futuro es la extirpación de paratiroides ectópicas intratorácicas [51]. La asistencia robotizada representaría una evolución de la cirugía torácica videoasistida (VATS, *Video-Assisted Thoracic Surgery*), aunque esta discusión corresponde a otro tema.

CONCLUSIONES

Es importante conocer cómo fue el desarrollo histórico de los abordajes de acceso remoto al cuello y también cuales fueron las motivaciones en cada uno de sus pasos. Lógicamente hay conceptos que han ido cambiando o evolucionando con el tiempo, por un lado de la mano de desarrollos tecnológicos, y por otro por la propia manera de entender la cirugía.

Resulta por tanto necesario tener claras algunas ideas básicas. El concepto de mínima invasión en cirugía es casi inherente a la propia cirugía y es un planteamiento transversal que se relaciona con la minimización del daño asociado al procedimiento quirúrgico, y que en la mayoría de los casos se aplica al abordaje. El acceso remoto al cuello no se relaciona directamente con la mínima invasión (salvo en la medida en la que entendemos la cicatriz cervical como una secuela o daño). Fue motivado originariamente por el deseo de esconder las incisiones en áreas no visibles aunque su proyección de futuro va mucho más allá de las consecuencias cosméticas; se trata de la realización de cirugía cervical por una puerta de entrada alejada y en caso de producir cicatrices cutáneas camuflar estas en áreas no visibles. Por último el concepto de

cirugía *endoscópica* se refiere al uso de endoscopios para la visualización del campo quirúrgico. Este es el concepto más relacionado con el desarrollo tecnológico, y en realidad el que ha propiciado los demás. La mínima invasión progresó y se consolidó cuando la tecnología endoscópica la permitió, y el acceso remoto, por ejemplo, es necesariamente endoscópico. En la práctica hoy en día solemos utilizar el término *endoscópico* para diferenciarlo de *robótico*, pero lo cierto es que la cirugía robótica es una forma de cirugía endoscópica realizada con un soporte computarizado y la asistencia de terminales efectores telemanipulados. Lo que veremos en el futuro probablemente sea la evolución hacia un mayor peso de soporte computarizado en todos los aspectos de la cirugía endoscópica. Y si en un momento dado podemos hacer la misma cirugía con o sin cicatriz la elección lógica será por la segunda.

Las distintas técnicas de acceso remoto, tanto con instrumentación convencional como robotizada, han demostrado ser capaces de reproducir los excelentes resultados de la cirugía estándar sobre las glándulas tiroides y paratiroides, y por tanto ser seguras y eficaces.

Existe un importante volumen potencial de cirugía tiroidea y paratiroidea de acceso remoto, que incluyen patología nodular tiroidea benigna, cáncer diferenciado de tiroides y adenomas paratiroides como indicaciones que de acuerdo con la experiencia actual podemos considerar estándar. El volumen de actividad previsiblemente irá aumentado.

Una de las virtudes innegables de las series de acceso remoto es una recogida exhaustiva de resultados que respalda la validez de los mismos. No puede alegarse lo mismo de muchos Centros en los que actualmente se realiza cirugía convencional que desconocen sus resultados porque no existe un registro de los mismos y que no podrían por tanto justificar el mantenimiento de unos estándares en cirugía tiroidea.

Un aspecto criticable en algunas series sería la ausencia de una determinación fiable de las lesiones recurrenciales, tanto de las temporales como

de las permanentes. Es claro que debe valorarse de forma sistemática la movilidad de las cuerdas vocales [52] y ciertamente son algunas series de Departamentos de Cirugía en las que esto no es así. A pesar ello es innegable el trabajo cordial en este campo entre cirujanos procedentes de la Cirugía General y de la Otorrinolaringología, así como una suerte de encuentro entre oriente y occidente (particularmente entre Estados Unidos / Europa y Asia-Pacífico).

Respecto a cuál será la técnica de acceso remoto que se impondrá para la cirugía de tiroides parece que el abordaje transoral va ganando terreno. Sus contraindicaciones actuales, incluida la imposibilidad de realizar la disección cervical de los compartimentos laterales por este abordaje, probablemente se encuentran todavía más allá del límite de la indicación estándar razonable para el acceso remoto en el momento actual.

Con el volumen potencial de indicaciones se plantea la necesidad de estudios prospectivos multicéntricos para evaluar la reproductibilidad en la seguridad de las técnicas cuando son realizadas por cirujanos diversos. Y por supuesto una evaluación de costes. Resulta igualmente difícil determinar el valor que otorgan los pacientes a la mejora de los resultados cosméticos en nuestro entorno aunque de manera general en caso de poder elegir y a igualdad del resto de los factores es lógico pensar que la mayoría de los pacientes preferirían no tener una cicatriz [53].

BIBLIOGRAFÍA

1. Tae K, Ji YB, Song CM, Ryu J. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2019 Feb;12(1):1-11. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00766>
2. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. J Am Coll Surg 2000;191:336-340.
3. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: II. Clinical feasibility and safety. Laryngoscope. 2011; 121:1636-41

4. Choe JH, Kim SW, Chung KW, Park KS, Han W, Noh DY, Oh SK, Youn YK. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. *World J Surg.* 2007;31:601-6.
5. Berber E, Bernet V, Fahey TJ 3rd, Kebebew E, Shaha A, Stack BC Jr, Stang M, Steward DL, Terris DJ; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. *Thyroid.* 2016 ;26: 331-337
6. Russell JO, Noureldine SI, Al Khadem MG, Tufano RP. Minimally invasive and remote-access thyroid surgery in the era of the 2015 American Thyroid Association guidelines. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2016 Nov 14;1(6):175-179. <https://doi.org/10.1002/lio.2.36>
7. Goswami S, Peipert BJ, Mongelli MN, et al. Clinical factors associated with worse quality-of-life scores in United States thyroid cancersurvivors. *Surgery.* 2019;166:69-74.
8. Best AR, Shipchandler TZ, Cordes SR. Midcervical scar satisfaction in thyroidectomy patients. *Laryngoscope.* 2017;127:1247-1252
9. Lage Fernández FJ, Paulos Nova M, Parente Arias P. Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy (MIVAT): How to do it (with video). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021 Jul 29;S1879-7296(21)00155-1. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2021.07.004>.
10. Granel J, Lee KE. Remote Access thyroid surgery. *Rev ORL* 2020;11(2): 179-194. <https://doi.org/10.14201/orl.21305>
11. Piccoli M, Mullineris B, Gozzo D, Colli G, Pecchini F, Nigro C, Rochira V. Evolution Strategies in Transaxillary Robotic Thyroidectomy: Considerations on the First 449 Cases Performed. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 Apr;29(4):433-440. <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0021>.
12. Stang MT, Yip L, Wharry L, Bartlett DL, McCoy KL, Carty SE. Gasless Transaxillary Endoscopic Thyroidectomy with Robotic Assistance: A High-Volume Experience in North America. *Thyroid.* 2018 Dec;28(12):1655-1661. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0404>
13. Materazzi G, Fregoli L, Papini P, Bakkar S, Vasquez MC, Miccoli P. Robot-Assisted Transaxillary Thyroidectomy (RATT): A Series Appraisal of More than 250 Cases from Europe. *World J Surg.* 2018 Apr;42(4):1018-1023. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4213-2>.
14. Kim EB, Cho JW, Lee YM, Sung TY, Yoon JH, Chung KW, Hong SJ. Postsurgical Outcomes and Surgical Completeness of Robotic Thyroid Surgery: A Single Surgeon's Experience on 700 Cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 May;28(5):540-545. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0597>
15. Kim MJ, Nam KH, Lee SG, Choi JB, Kim TH, Lee CR, Lee J, Kang SW, Jeong JJ, Chung WY. Yonsei Experience of 5000 Gasless Transaxillary Robotic Thyroidectomies. *World J Surg.* 2018 Feb;42(2):393-401. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4209-y>.
16. Byeon HK, Holsinger FC, Tufano RP, Park JH, Sim NS, Kim WS, Choi EC, Koh YW. Endoscopic retroauricular thyroidectomy: preliminary results. *Surg Endosc.* 2016 Jan;30(1):355-65. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4202-1>
17. Lee DY, Baek SK, Jung KY. Endoscopic thyroidectomy: retroauricular approach. *Gland Surg.* 2016 Jun;5(3):327-35. <https://doi.org/10.21037/g.2015.10.01>.
18. Duke WS, Holsinger FC, Kandil E, Richmon JD, Singer MC, Terris DJ. Remote Access Robotic Facelift Thyroidectomy: A Multi-institutional Experience. *World J Surg.* 2017 Jan;41(1):116-121. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3738-0>
19. Greer Albergotti W, Kenneth Byrd J, De Almeida JR, Kim S, Duvvuri U. Robot-assisted level II-IV neck dissection through a modified facelift incision: initial North American experience. *Int J Med Robot.* 2014 Dec;10(4):391-6. <https://doi.org/10.1002/rcs.1585>.
20. Park YM, Choi EC, Kim SH, Koh YW. Recent progress of robotic head and neck surgery using a flexible single port robotic system. *J Robot Surg.* 2021 May 3. <https://doi.org/10.1007/s11701-021-01221-8>.
21. Lee KE, Rao J, Youn YK. Endoscopic thyroidectomy with the da Vinci robot system using the bilateral axillary breast approach (BABA) technique: our initial experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19:e71-5. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181a4ccae>

22. Lee KE, Kim E, Koo do H, Choi JY, Kim KH, Youn YK. Robotic thyroidectomy by bilateral axillo-breast approach: review of 1,026 cases and surgical completeness. *Surg Endosc* 2013;27:2955-2962.
23. You JY, Kim HK, Kim HY, Fu Y, Chai YJ, Dionigi G, Tufano RP. Bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy: review of a single surgeon's consecutive 317 cases. *Gland Surg*. 2021 Jun;10(6):1962-1970. <https://doi.org/10.21037/ggs-21-50>.
24. Zhang Y, Du J, Ma J, Liu J, Cui X, Yuan J, Zhang Y, Qi X, Fan L. Unilateral axilla-bilateral areola approach for thyroidectomy by da Vinci robot vs. open surgery in thyroid cancer: a retrospective observational study. *Gland Surg*. 2021 Apr;10(4):1291-1299. <https://doi.org/10.21037/ggs-20-831>.
25. Lang BH, Wong CK, Tsang JS, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis evaluating completeness and outcomes of robotic thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2015 Feb;125(2):509-18. <https://doi.org/10.1002/lary.24946>.
26. Wilhelm T, Metzger A. Video. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy: first clinical experience. *Surg Endosc*. 2010;24:1757-8.
27. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World J Surg*. 2016;40(3):491-497
28. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasankietkul T, Duh QY. Safety and Outcomes of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *JAMA Surg*. 2018;153:21-7.
29. James BC, Angelos P, Grogan RH. Transoral endocrine surgery: Considerations for adopting a new technique. *J Surg Oncol*. 2020 Jul;122(1):36-40. <https://doi.org/10.1002/jso.25953>.
30. Grogan RH, Suh I, Chomsky-Higgins K, Alsafran S, Vasiliou E, Razavi CR, Chen LW, Tufano RP, Duh QY, Angelos P, Russell JO. Patient Eligibility for Transoral Endocrine Surgery Procedures in the United States. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e194829. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4829>
31. Lira RB, De Cicco R, Rangel LG, Bertelli AA, Duque Silva G, de Medeiros Vanderlei JP, Kowalski LP. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: Experience from a multicenter national group with 412 patients. *Head Neck*. 2021 Aug 12. <https://doi.org/10.1002/hed.26846>
32. Xing Z, Qiu Y, Abuduwaili M, Xia B, Fei Y, Zhu J, Su A. Surgical outcomes of different approaches in robotic assisted thyroidectomy for thyroid cancer: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Int J Surg*. 2021 May;89:105941. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.105941>.
33. Kim WW, Lee J, Jung JH, Park HY, Tufano RP, Kim HY. A comparison study of the transoral and bilateral axillo-breast approaches in robotic thyroidectomy. *J Surg Oncol*. 2018 Sep;118(3):381-387. <https://doi.org/10.1002/jso.25175>.
34. Liang TJ, Wang NY, Tsai CY, Liu SI, Chen IS. Outcome Comparison between Endoscopic Transoral and Bilateral Axillo-Breast Approach Thyroidectomy Performed by a Single Surgeon. *World J Surg*. 2021 Jun;45(6):1779-1784. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06014-6>.
35. Choi JY, Yu HW, Bae IE, Kim JK, Seong CY, Yi JW, Chai YJ, Kim SJ, Lee KE. Novel method to save the parathyroid gland during thyroidectomy: Subcapsular saline injection. *Head Neck*. 2018 Apr;40(4):801-807. <https://doi.org/10.1002/hed.25068>
36. Yu HW, Chung JW, Yi JW, Song RY, Lee JH, Kwon H, Kim SJ, Chai YJ, Choi JY, Lee KE. Intraoperative localization of the parathyroid glands with indocyanine green and Firefly(R) technology during BABA robotic thyroidectomy. *Surg Endosc*. 2017 Jul;31(7):3020-3027
37. Park I, Rhu J, Woo JW, Choi JH, Kim JS, Kim JH. Preserving Parathyroid Gland Vasculature to Reduce Post-thyroidectomy Hypocalcemia. *World J Surg*. 2016 Jun;40(6):1382-9. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3423-3>
38. Kim MK, Kang H, Choi GJ, Kang KH. Robotic Thyroidectomy Decreases Postoperative Pain Compared With Conventional Thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019 Aug;29(4):255-260. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000689>

39. Kim WW, Jung JH, Lee J, Kang JG, Baek J, Lee WK, Park HY. Comparison of the Quality of Life for Thyroid Cancer Survivors Who Had Open Versus Robotic Thyroidectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016 Aug;26(8):618-24. <https://doi.org/10.1089/lap.2015.0546>
40. Kim MK, Kang H, Choi GJ, Kang KH. Robotic Thyroidectomy Decreases Postoperative Pain Compared With Conventional Thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019 Aug;29(4):255-260. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000689>.
41. Song CM, Park JS, Park HJ, Tae K. Voice outcomes of transoral robotic thyroidectomy: Comparison with conventional trans-cervical thyroidectomy. *Oral Oncol*. 2020 Aug;107:104748. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104748>.
42. Song CM, Kim MS, Lee DW, Ji YB, Park JH, Kim DS, Tae K. Comparison of postoperative voice outcomes after postauricular facelift robotic hemithyroidectomy and conventional trans-cervical hemithyroidectomy. *Head Neck*. 2019 Sep;41(9):2921-2928. <https://doi.org/10.1002/hed.25777>
43. Song CM, Yun BR, Ji YB, Sung ES, Kim KR, Tae K. Long-Term Voice Outcomes After Robotic Thyroidectomy. *World J Surg*. 2016 Jan;40(1):110-6. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3264-5>.
44. Ha TK, Kim DW, Park HK, Shin GW, Heo YJ, Baek JW, Lee YJ, Choo HJ, Kim DH, Jung SJ, Park JS, Moon SH, Ahn KJ, Baek HJ, Kang T. Comparison of Postoperative Neck Pain and Discomfort, Swallowing Difficulty, and Voice Change After Conventional Open, Endoscopic, and Robotic Thyroidectomy: A Single-Center Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 19;9:416. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00416>.
45. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1996;83:875
46. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg*. 2015 Oct;4(5):410-9. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.07>.
47. Paspala A, Spartalis E, Nastos C, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Pikoulis E, Nikiteas N. Robotic-assisted parathyroidectomy and short-term outcomes: a systematic review of the literature. *J Robot Surg*. 2020 Dec;14(6):821-827. <https://doi.org/10.1007/s11701-020-01119-x>.
48. Kandil E, Hadedeya D, Shalaby M, Toraih E, Aparício D, Garstka M, Munshi R, Elnahla A, Russell JO, Aidan P. Robotic-assisted parathyroidectomy via transaxillary approach: feasibility and learning curves. *Gland Surg*. 2021 Mar;10(3):953-960. <https://doi.org/10.21037/gs-20-761>.
49. Kandil E, Akkera M, Shalaby H, Munshi R, Attia A, Elnahla A, Shalaby M, Abdelgawad M, Grace L, Kang SW. A Single Surgeon's 10-Year Experience in Remote-Access Thyroid and Parathyroid Surgery. *Am Surg*. 2021 Apr;87(4):638-644. <https://doi.org/10.1177/0003134820950300>
50. Entezami P, Boven L, Ware E, Chang BA. Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021 Jan-Feb;42(1):102810. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102810>
51. Ward AF, Lee T, Ogilvie JB, Patel KN, Hiotis K, Bizakis C, Zervos M. Robot-assisted complete thymectomy for mediastinal ectopic parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *J Robot Surg*. 2017 Jun;11(2):163-169. <https://doi.org/10.1007/s11701-016-0637-1>
52. Pardal-Refoyo JL, Parente-Arias P, Arroyo-Domingo MM, Maza-Solano JM, Granel-Navarro J, Martínez-Salazar JM, Moreno-Luna R, Vargas-Yglesias E. Recommendations on the use of neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2018 Jul-Aug;69(4):231-242. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2017.06.005>
53. Coorough NE, Schneider DF, RosenMW, et al. A survey of preferences regarding surgical approach to thyroid surgery. *World J Surg*. 2014;38(3):696-703. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2405-y>

MANEJO QUIRÚRGICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICAS NEGATIVAS

Surgical management of primary hyperparathyroidism with negative preoperative imaging workup

Ignacio TORIBIO-RUANO ; Mikel GARCÍA-MARTÍN ; Belén SÁNCHEZ-MORA .

Pablo de Jesús TORRICO-ROMÁN .

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Badajoz. España.

Correspondencia: ignacioribio.orl@hotmail.com

Fecha de recepción: 14 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 28 de noviembre de 2021

Fecha de publicación: 12 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: Una vez realizado el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPTp), el único tratamiento curativo posible es la paratiroidectomía. Puede llevarse a cabo mediante una exploración cervical bilateral o por medio de una paratiroidectomía mínimamente invasiva (MIP), en la que exclusivamente se explora el compartimento cervical en el que se encuentra la glándula paratiroides sospechosa de causar el HPTp. Los resultados de ambas técnicas son comparables, existiendo una mayor tendencia a realizar MIP cuando en las pruebas de localización de imagen se localiza correctamente la glándula afecta. En el caso de que las pruebas de localización resulten negativas o discordantes el tipo de abordaje quirúrgico es controvertido. Método: Se realizó una revisión sistemática de artículos originales, guías, y documentos de sociedades científicas dedicadas al manejo del hiperparatiroidismo primario que incluían casos con pruebas de localización contradictorias o negativas. Se localizaron 211 estudios y finalmente se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas, 20 estudios originales y 4 guías de recomendaciones

de sociedades profesionales. Discusión: La recomendación formal de las guías es realizar una BNE en los casos de pruebas de localización negativa. En el resto de la literatura revisada se observó una tendencia creciente de los cirujanos a solicitar pruebas de localización complementarias para intentar una MIP, aunque la mayoría seguían la recomendación de las guías. Algunos autores han reportado tasas de éxito de MIP con medición intraoperatoria de PTH similares a los obtenidos con BNE. Técnicas como el PET-TC con 18F-fluorocolina o 11C-colina, la cirugía radioguiada con gammacámara y la medición intraoperatoria de PTH, son de especial utilidad en el estudio prequirúrgico y como apoyo durante la cirugía de casos con pruebas de localización negativas.

PALABRAS CLAVE: hiperparatiroidismo primario; paratiroidectomía; diagnóstico por imagen

SUMMARY: Introduction and objective: Once the diagnosis of primary hyperparathyroidism (pHPT) is made, the only curative treatment available is parathyroidectomy. This can be achieved by a bilateral neck exploration or through a minimally invasive parathyroidectomy, in which the only neck compartment explored is the one suspected of having the parathyroid gland causing the pHPT. The results of both techniques are equivalent. However, there is a growing tendency to choose MIP when imaging studies correctly localize the affected gland. When imaging studies are negative or discordant, surgical management causes some controversies. Method: We performed a systematic review of original articles, guidelines and scientific societies documents related to the management of primary hyperparathyroidism with contradictory or negative preoperative localization. We found 211 studies, and selected 2 systematic reviews, 20 original articles and 4 guidelines. Discussion: Guidelines recommend performing a BNE when preoperative localization fails. In the reviewed literature we observed a growing tendency of requesting further imaging studies to perform a MIP, although the majority of surgeons follow the guidelines. MIP + intraoperative PTH monitoring has been reported to have similar success rates as BNE. Some techniques like 18F-Fluorocoline or 11C-coline PET-TC, radioguided surgery with intraoperative gamma camera and intraoperative PTH monitoring, are especially useful in the preoperative workup and as support during surgery when localizing imaging tests result negative.

KEYWORDS: hyperparathyroidism primary; parathyroidectomy; diagnostic imaging

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTp) es causado en un 80-89% de los casos por un adenoma solitario, existiendo otras causas etiológicas minoritarias como hiperplasia, adenomas dobles o carcinomas de paratiroides [1,2].

Se trata de una patología cuyo tratamiento habitual es la cirugía, debiendo estar indicada siempre en pacientes asintomáticos con mínimo riesgo quirúrgico y adecuadas expectativas de vida, independientemente de la edad [2,3].

Tradicionalmente las paratiroidectomías se llevaban a cabo regladamente mediante una exploración cervical bilateral (BNE por sus siglas en

inglés) que permitía evaluar el estado de las cuatro glándulas.

Las guías actuales para el manejo del hiperparatiroidismo primario (tanto europeas como americanas [4,5] recomiendan un abordaje diagnóstico de localización prequirúrgico bimodal con ecografía cervical y gammagrafía paratiroidea con 99mTc-sestaMIBI (2-methoxyisobutylisonitrilo), pudiendo añadir otras técnicas (tomografía computarizada-TC, tomografía computarizada por emisión de fotón único o SPECT-TC, resonancia magnética-RM, etc.) según disponibilidad en cada centro o si los resultados no son concluyentes [4,5]. Dentro del proceso diagnóstico, también pueden ser empleadas pruebas de laboratorio como calcio sérico, PTH y vitamina D [6].

El avance en estas técnicas de localización, la demanda general de procedimientos menos agresivos y el hecho de que la mayoría de los casos de HPTp se deben a un adenoma único, han impulsado la realización de paratiroidectomías mínimamente invasivas (MIP por sus siglas en inglés) que evitan la necesidad de disección de otros compartimentos cervicales [7]. Tienen menor riesgo de hipocalcemia y daño del nervio recurrente que la exploración cervical bilateral, además de disminuir el tiempo quirúrgico [1]. Es por ello, que el proceder terapéutico de elección actual es la paratiroidectomía dirigida mediante técnicas de localización.

La enfermedad multiglandular, las localizaciones ectópicas, las lesiones de regiones retro o intratiroides, la patología tiroidea concomitante, los niveles bajos de calcio sérico, PTH y vitamina D disminuyen la sensibilidad de las pruebas de imagen de localización tradicionales (ecografía y gammagrafía), pudiendo ser causas comunes de fracaso quirúrgico [2,3,8,9,10]. En estos casos en los que las pruebas de localización son discordantes o incluso negativas, el abordaje quirúrgico genera cierta controversia [11]. A pesar de ello, las pruebas de localización negativas no se correlacionan con la existencia de enfermedad leve o asintomática y no serían una contraindicación para la cirugía [3].

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de artículos originales, guías, y documentos de sociedades científicas dedicadas al manejo del hiperparatiroidismo primario que incluían casos con pruebas de localización contradictorias o negativas.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar (inglés y castellano) de guías de práctica clínica publicadas sobre el manejo del hiperparatiroidismo primario. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas y de estudios a través de la base de datos Pubmed, siguiendo la siguiente ecuación de búsqueda: «Primary hyperparathyroidism» [Mesh] AND surgical management AND preoperative

localization. Se revisaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión.

El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran información sobre la cirugía del hiperparatiroidismo primario con pruebas de localización negativas o discordantes.

Tras la búsqueda inicial se localizaron 211 estudios, aunque se excluyeron 185 que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas, 20 estudios originales y 4 guías de recomendaciones de sociedades profesionales.

La información analizada se estructuró en 3 apartados: uno sobre pruebas de localización negativas, otro sobre estrategias a seguir con pruebas de localización preoperatorias negativas o contradictorias, y otro sobre el manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en casos de pruebas negativas o contradictorias.

Del total de estudios analizados se extrajo información de diferentes variables. En los documentos sobre recomendaciones estas variables fueron: organización y país, recomendaciones y colectivo profesional que recomendaba los distintos manejos del hiperparatiroidismo primario y grado de recomendación. De las revisiones sistemáticas se extrajo información sobre autoría, año, finalidad, fuentes de información, y conclusiones. De los artículos originales se extrajo información sobre autoría, revista en la que estaba publicado y año de publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de estudio, sujetos y origen, medida de resultado, y conclusiones.

DISCUSIÓN

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN EN HPTp

El rango de pruebas diagnósticas solicitadas previas a la paratiroidectomía va desde una a cinco. Esta variabilidad provoca un aumento de

la heterogeneidad y de los costes en el manejo del HPTp [12].

Varios autores defienden la ecografía cervical con técnica doppler y la gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-sestaMIBI (2-methoxyisobutylisonitrilo) como las pruebas diagnósticas de imagen iniciales con mayor sensibilidad para el diagnóstico de localización del hiperparatiroidismo primario, aumentando la tasa de éxito cuando se emplean ambas técnicas [13,14]. Se ha comprobado que con el abordaje bimodal recomendado en las guías (ecografía y gammagrafía), existe un mayor porcentaje de alta hospitalaria a las 24 horas de la intervención (67% vs 37%) [4,5]. Otros autores postulan que la combinación de SPECT o SPECT-TC con la ecografía realizada por un radiólogo experimentado es la mejor opción para definir la localización antes de la cirugía [8] y que, aunque no afecta directamente al tipo de técnica quirúrgica (MIP vs BNE), el uso de este abordaje bimodal parece ir a favor de la realización de paratiroidectomía mínimamente invasiva [12].

En encuestas a cirujanos españoles y portugueses, se observó que las técnicas de imagen más utilizadas fueron la gammagrafía, la ecografía cervical y la TC [6]. Sin embargo, a pesar de su aparente utilidad, sólo el 18% de los hospitales ibéricos utilizan imágenes fusionadas como el SPECT-TC [6].

Se ha señalado por algunos autores la utilidad del PET-TC con ¹⁸F-fluorocolina o ¹¹C-colina para el diagnóstico de localización, incluidos los casos de hiperplasia y adenomas paratiroides subcentimétricos, y como segunda línea cuando las pruebas de imagen tradicionales fallan a la hora de localizar el adenoma [1,15,16].

En general parece haber una buena adherencia a las guías [12], aunque ciertas recomendaciones, como el estudio de órganos diana mediante densitometrías y ecografías renales a todos los pacientes con HPTp o el estudio protocolario de la vitamina D, aún no están del todo extendidas [6].

PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN NEGATIVAS / CONTRADICTORIAS. CAUSAS

Los bocios de gran tamaño, la enfermedad multiglandular, la obesidad, los adenomas de pequeño tamaño, ectópicos o intratiroides aumentan los falsos negativos y disminuyen la sensibilidad de la ecografía. Walsh et al. sólo identificaron el 29,6% de enfermedad multiglandular en las pruebas de imagen preoperatorias [17].

En el caso de la gammagrafía, los nódulos tiroideos sólidos múltiples, la tiroiditis y los ganglios de gran tamaño, aumentan falsos positivos [3,8,9,10].

Se ha advertido también, que las pruebas de localización discordantes implican una mayor probabilidad de que se deba a un doble adenoma [11]. Ebner et al. en su estudio con 169 pacientes sometidos a ecografía y gammagrafía encontraron 6 pacientes (3,6%) con doble negativo en las pruebas de localización, y todos ellos presentaban glándulas ectópicas [18]. Del mismo modo, Scott-Coombes et al. en su estudio presentan 111 pacientes doble negativos, y en ellos el calcio y la PTH preoperatoria, y el peso de la glándula eran significativamente menores. Además, la presencia de enfermedad multiglandular era significativamente mayor [19].

¿QUÉ HACER CUANDO LAS PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN NO SON CONCLUYENTES?

Dado que estas limitaciones de las pruebas de localización pueden llegar a comprometer el tratamiento quirúrgico adecuado, existen estrategias alternativas que pueden ser utilizadas en caso de pruebas de localización prequirúrgicas contradictorias o negativas. Hasta 2/3 de los cirujanos utilizan la PTH intraoperatoria (ioPTH). Puede resultar de utilidad especialmente en lesiones no localizadas, en pacientes con riesgo de enfermedad multiglandular, para asegurar la correcta disección del adenoma o en cirugías de revisión [2,20]. En los casos en los que se opte por una cervicotomía unilateral, la ioPTH permite detectar adenomas

múltiples, ya que son la principal causa persistencia de PTH elevada tras exploración unilateral [11,12].

En esta línea, Quinn et al. en su estudio hablan de una tasa de curación del 98% en pacientes con MIP + ioPTH frente al 94,8% de solo MIP, disminuyendo el riesgo de reintervención, sin aumentar la morbilidad [21]. Nehs et al. en un estudio con pacientes con pruebas discordantes, el 78% de ellos fueron sometidos a exploración cervical bilateral (BNE), y 18% a exploración cervical unilateral (UE) con ioPTH. Esta predijo la correcta exéresis del adenoma único en 71% de los casos, llevando a hacer BNE en el 39% (4 pacientes) restante. De estos 4 pacientes, la ioPTH predijo la localización de adenoma contralateral en 50% (2 pacientes) [11]. Calo et al. por su parte, obtuvieron una sensibilidad del 93,2% y una especificidad del 92,3% con la ioPTH [22]. Walsh et al. indican que la ioPTH es importante a la hora de obtener una buena tasa de éxito (98,6% en general, 65,3% en pruebas discordantes) [17].

Por lo tanto, la ioPTH puede resultar de utilidad si se quiere realizar MIP en pacientes con solo una prueba positiva, pruebas discordantes, o pruebas negativas [20]. Sin embargo, su utilidad es puesta en duda por algunos autores si existen dos pruebas distintas concordantes y defienden que la ioPTH no es necesaria en estos casos [21].

Se pueden emplear también métodos invasivos como punción-aspiración de aguja fina (PAAF), medición de parathormona en sangre venosa yugular bilateral, analítica venosa selectiva mediante angiografía, o arteriografía paratiroidea [3] pero son más complejos en su uso.

Los defensores de la cirugía radioguiada afirman que es una técnica segura y útil durante la paratiroidectomía, reduciendo el tiempo quirúrgico en la mitad aproximadamente, incluso en los casos de MIP, al confirmar la glándula patológica tras la resección [23]. Sin embargo, otros refieren que no se han podido reproducir en la realidad los supuestos beneficios obtenidos mediante cirugía radioguiada, y que por lo tanto no está clara su verdadera utilidad [17].

CIRUGÍA DEL HPTp CON PRUEBAS NO CONCLUYENTES

En cuanto a la técnica quirúrgica de elección, antiguamente la BNE era el *standard* de la cirugía sin necesidad de pruebas de localización y con un 95% de éxito en manos de un cirujano experimentado [20]. La BNE también se ha demostrado como una excelente técnica de elección cuando existen pruebas de localización discordantes [11]. La paratiroidectomía mínimamente invasiva es equiparable a la BNE si existe concordancia entre la ecografía cervical y la gammagrafía [24].

En relación con el seguimiento de los protocolos de actuación, en un estudio de encuestas realizado a cirujanos españoles y portugueses, en los casos de enfermedad no localizable (ecografía y gammagrafía negativas), el 56% optaba por BNE, mientras que el 44% ampliaba el estudio, generalmente con una RM o una TC [6]. Esto contrasta con las recomendaciones de la ESES (*European Society of Endocrine Surgeons*), que ante esa situación recomiendan una BNE sin más pruebas [6].

En la Tabla 1 están reflejados diferentes estudios y las técnicas quirúrgicas elegidas en casos con pruebas localizadoras no concluyentes y las distintas estrategias adoptadas.

En suma, algunos autores defienden que en pacientes no operados con doble negativo se debe realizar BNE ante el riesgo de enfermedad multiglandular, y que esta técnica sigue siendo el *standard* [10,18]. Además, defienden que la BNE sin ioPTH, no es solo igualmente efectiva (tasa de curación equivalente), sino que sería más coste-efectiva, porque disminuye el tiempo quirúrgico frente a MIP y el coste económico de la ioPTH [11,19]. Otros concluyen que se puede realizar MIP en pacientes con pruebas discordantes o negativas con similares tasas de curación y menor tiempo quirúrgico, pero con necesidad de emplear ioPTH, y precisando mayor seguimiento por el riesgo de enfermedad multiglandular y el riesgo de recurrencia [19,22]. Existen también autores que reconocen

MANEJO QUIRÚRGICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICAS NEGATIVAS
TORIBIO-RUANO I; GARCÍA-MARTÍN M; SÁNCHEZ-MORA B ET AL.

Tabla 1. Técnicas quirúrgicas elegidas en los casos de pruebas no localizadoras.

Autor	Kim et al (2021) [2]	Alves-Coelho et al (2016) [10]	Nehs et al (2013) [11]	Scott-Coombes et al (2017) [19]	Ebner et al (2015) [18]	Cato et al (2016) [22]	Walsh et al (2018) [17]
Tamaño de muestra	191	61	324	552	169	212	282
Técnicas de localización	ECO + GG	45 (73,8%) ECO + GG	253 (78,1%) ECO + GG	ECO + GG	ECO + GG	ECO + GG	197 ECO + GG
Casos discordantes	7 (3,7%) DN 41 (21,5%) SN 6(3,1%)PD 137 (71,7%) PC	4/45(8,9%) DN 36/45 (80%) PC	38 (12%) DN 79 (24%) PD 136 (42%) PC	111 (20,1%) DN 441 (79,9%) SN o PC	6 (3,6%) DN 32 (19%) SN: -14 (8,3%) ECO -18 (10,7%) GG 3(1,8%) PD 128 (76%) PC	72/212 DN o PD -6/72 (8,3%) DN -66/72 (91,97%) PD	148/197 (75,1%) PC 49/197(24,9%) PD
Técnica quirúrgica elegida	► BNE: 100% DN 83,3% PD 26,8% SN 5,1% PC. ► MIP: 16,7% PD 73,2% SN 94,9% PC	BNE: 100%	PD: 78% BNE sin ioPTH 18% MIP con ioPTH 4% MIP sin ioPTH (excluidos del estudio)	BNE con ioPTH: 72% DN 23% PC o SN MIP con ioPTH: 28% DN 77% PC o SN	BNE: 80% DN 66% PD 11% SN GG 57% SN ECO 13% PC MIP 20% DN 66% PD 89% SN GG 57% SN ECO 87%PC	BNE inicial:40/72 (55,6) MIP con ioPTH: 32/72 (44,4%)	MIP 75,2% Tasa curación MIP: 98,6% Tasa curación PC (MIP): 98,4% Tasa curación PD (MIP): 65,3%

que puede que no haya diferencias en las tasas de curación entre BNE y MIP [2].

En cuanto al uso de cirugía endoscópica y videoasistida, por el momento se encuentran muy poco extendidas, realizándose sólo en centros muy especializados en la técnica. Requiere un diagnóstico topográfico muy exacto, por lo que no sería la mejor opción en los casos no localizables o con pruebas discordantes [6,25].

Otro aspecto que se discute en la literatura consultada es el tipo de centro en el que se debe realizar este tipo de intervenciones. Se han observado resultados superiores (menos riesgo de operación fallida, mayor tasa de curación, menor morbilidad y tasa de reintervención) cuando se realizan en centros con alto volumen de pacientes al año [26]. El umbral para considerar un centro de alto o bajo volumen es variable según la publicación, pero hay cierto consenso en considerar centros de bajo volumen a los que hacen menos de 15 para tiroidectomías al año y de alto volumen a los

que hacen más de 40 [26]. Al comparar centros de alto volumen (CAV) con centros de bajo volumen (CVB) se observaron mejores resultados en cuanto a tasa de curación (90-99% CAV vs 70-97% CBV), HPTp persistente (4.2-6% vs 9.6-15%), reintervención por cirugía fallida (1.4% vs 6.5%), reintervención por HPTp persistente (13-22% vs 78-89%) y tiempo de hospitalización. Así mismo, se comprobó que en los CVB había una morbilidad mayor en relación con lesiones del nervio recurrente, hematomas cervicales postquirúrgicos, hipoparatiroidismo postquirúrgico definitivo (2-4% CBV vs 1-3,5% CAV). En esta línea, según la ESES (*European Society of Endocrine Surgeons*), los casos complejos (hiperparatiroidismo primario sin localización preoperatoria inequívoca, variantes hereditarias, casos pediátricos, reintervenciones) deben derivarse a centros de alto volumen para su tratamiento [26]. Por otro lado, casi todos los estudios también sugieren que la carga anual específica del cirujano es tanto o más relevante que la del centro en cuanto al

resultado de la cirugía [26], y que, aunque un centro sea de alto volumen de tiroides, la magnitud del efecto cirujano-volumen es paratiroides-específica.

CONCLUSIONES

Aunque el tratamiento del hiperparatiroidismo primario está bien establecido mediante la realización de paratiroidectomía, no existe un consenso sobre el manejo quirúrgico cuando se trata de un hiperparatiroidismo primario con pruebas de localización negativas o discordantes. Según la revisión bibliográfica realizada, el empleo como segunda línea de otras pruebas de localización como el PET-TC con 18F-fluorocolina o 11C-colina, podría ser útil en los estudios de localización tras dos pruebas de localización negativas (ecografía y gammagrafía). Del mismo modo, se pueden emplear herramientas alternativas como la determinación de ioPTH o la cirugía guiada con gammacámara, que ayudan al cirujano en la orientación y toma de decisiones durante la cirugía. En cuanto a la técnica quirúrgica se recomienda la realización de BNE en los casos en los que las pruebas de localización siguen siendo negativas, si bien algunos autores han obtenido resultados similares con la realización de MIP + ioPTH.

Estas recomendaciones se basan en la experiencia de los cirujanos, las guías de expertos, y en series de casos, y dependen de otros factores como el centro, la experiencia del cirujano, la disponibilidad de otras pruebas de localización o herramientas alternativas, y la posibilidad de disponer de un servicio de medicina nuclear con capacidad de colaborar durante la cirugía.

Se necesitan realizar estudios más amplios multicéntricos y metaanálisis para determinar el manejo quirúrgico óptimo en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noltes ME, Kruijff S, Jansen L, Westerlaan HE, Zandee WT, Dierckx RAJO et al. A retrospective analysis of the diagnostic performance of 11C-choline PET/CT for detection of hyperfunctioning parathyroid glands after prior negative or discordant imaging in primary hyperparathyroidism. *EJNMMI Res.* 2021;11(32). <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00778-7>
2. Kim WW, Lee YM, Sung TY, Chung KW, Hong SJ. Selection of parathyroidectomy methods for primary hyperparathyroidism according to concordance between ultrasonography and MIBI scan results. *Gland Surg.* 2021;10(1):298-306. <https://doi.org/10.21037/gs-20-611>
3. Uludag M. Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2019;53(1):7-15. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.78476>
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surgery.* 2016;151(10):959-68. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94(2):335-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1763>
6. Villar-del-Moral J, Capela-Costa J, Jiménez-García A, Sitges-Serra A, Casanova-Rituerto D, Rocha J et al. Compliance with recommendations on surgery for primary hyperparathyroidism—from guidelines to real practice: results from an Iberian survey. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:953-63. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1362-3>
7. Aygün N, İşgör A, Uludağ M. The Effectiveness of Preoperative Ultrasonography and Scintigraphy in the Pathological Gland Localization in Primary Hyperparathyroidism Patients. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2019;53(4):379-84. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.37097>
8. Minisola S, Cipriani C, Pepe J. Parathyroid imaging and successful Parathyroidectomy. *Clinical Endocrinology.* 2015;83:616-7. <https://doi.org/10.1111/cen.12880>

9. Alves-Coelho MC, Oliveira NA, Morais S, Beuren AC, Bertolino-Lopes C, Vicente-Santos C et al. Role of imaging tests for preoperative location of pathologic parathyroid tissue in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2016;22(9):1062-7. <https://doi.org/10.4158/EP151137.OR>
10. Nehs MA, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD Jr, Cho NL. Bilateral neck exploration decreases operative time compared to minimally invasive parathyroidectomy in patients with discordant imaging. *World J Surg*. 2013;37(7):1614-7. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2007-8>
11. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg* 2015;4(5):410-9. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.07>
12. Barczynski M, Konturek A, Cicho S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clinical Endocrinology*. 2007;66:878-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02827.x>
13. Sagan D, Rejda K, Sak J, Drop A. Nuclear Mapping in Parathyroidectomy: the Impact on Operative Time. *Acta Chirurgica Belgica*. 2011;111(3):155-60. <https://doi.org/10.1080/0015458.2011.11680727>
14. Iacobone M, Scerrino G, Palazzo FF. Parathyroid surgery: an evidence-based volume-outcomes analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404:919-27. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01823-9>
15. Noltes ME, Brands S, Dierckx RAJO, Jager PL, Kelder W, Brouwers AH et al. Non-adherence to consensus guidelines on preoperative imaging in surgery for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020;5:1247-53. <https://doi.org/10.1002/lio2.464>
16. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1772–80. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4018-z>
17. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):97-102. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0158>
18. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism. *Medicine*. 2015;94(41):1701 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001701>
19. Khafif A, Masalha M, Landsberg R, Domanchevsky L, Bernstine H, Groshar D et al. The role of F18-fluorocholine positron emission tomography/magnetic resonance imaging in localizing parathyroid adenomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276:1509–16. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05301-2>
20. Ebner Y, Garti-Gross Y, Margulis A, Levy Y, Nabrisky D, Ophir D et al. Parathyroid surgery: correlation between pre-operative localization studies and surgical outcomes. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(5):733-8. <https://doi.org/10.1111/cen.12835>
21. Walsh NJ, Sullivan BT, Duke WS, Terris DJ. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018;4(1):188-92. <https://doi.org/10.1002/lio2.223>
22. Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, Stechman MJ. Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localisation? *World J Surg*. 2017;41(6):1494-9. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3891-0>

23. Quinn AJ, Ryan ÉJ, Garry S, James DL, Boland MR, Young O et al. Use of Intraoperative Parathyroid Hormone in Minimally Invasive Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(2):135-43. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.4021>
24. Calò PG, Medas F, Loi G, Erdas E, Pisano G, Nicolosi A. Feasibility of unilateral parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and negative or discordant localization studies. *Updates Surg.* 2016;68(2):155-61. <https://doi.org/10.1007/s13304-015-0342-z>
25. Dralle H, Hein J. Parathyreoidektomie bei unklarer Lokalisation. *Chirurg.* 2013;84:598. <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2545-5>
26. Ryan S, Courtney D, Moriariu J, Timon C. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4225-32. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4776-4>

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Diagnosis of medullary thyroid carcinoma

Ana HERRERO-RUIZ ; Ana Isabel SÁNCHEZ-MARCOS ; María Ángeles MARTÍN-ALMENDRA ; María GARCÍA-DUQUE ; Louisa Myriam BEAULIEU-ORIOLO; María Teresa MORIES-ÁLVAREZ 

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. España.

Correspondencia: aherreror@saludcastillayleon.es

Fecha de recepción: 26 de agosto de 2021

Fecha de aceptación: 4 de septiembre de 2021

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción: El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno neuroendocrino poco frecuente derivado de las células parafoliculares o células C del tiroides. En el momento del diagnóstico presentan metástasis ganglionares más del 50 % y a distancia el 10 %. Su pronóstico depende en gran parte del estadio del tumor, por lo que su diagnóstico temprano es fundamental. Objetivo: El objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada sobre el abordaje diagnóstico del CMT. Síntesis: La ecografía es la principal herramienta en la estratificación del nódulo tiroideo, pero la mayor parte de los estudios se han centrado en el carcinoma papilar de tiroides. En el caso del CMT las características ecográficas sospechosas de malignidad suelen ser menos frecuentes y esto podría conducir a un retraso diagnóstico y terapéutico, por lo que se debe combinar con técnicas diagnósticas adicionales. En estos tumores la sensibilidad del estudio citológico del nódulo mediante punción aspiración con aguja fina generalmente es baja, y en aquellos casos de sospecha de CMT se recomienda realizar inmunohistoquímica para calcitonina y determinar la calcitonina en el aspirado de la punción. La calcitonina plasmática es el marcador más sensible para el diagnóstico de estos pacientes, pero su determinación rutinaria en el estudio del nódulo tiroideo es controvertida. Sus niveles se relacionan con la masa de células C y la presencia de metástasis ganglionares. Si son superiores a 500 pg/

ml se recomienda realizar estudio de extensión con pruebas de imagen complementarias por sospecha de enfermedad metastásica. Es importante solicitar estudio genético a todos los pacientes, ya que el 25 % son hereditarios formando parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 asociada a mutación en el gen RET.

PALABRAS CLAVE: carcinoma medular de tiroides; diagnóstico; neoplasia endocrina múltiple; RET; calcitonina; ecografía tiroidea; citología

SUMMARY: Introduction: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine malignant tumor derived from the parafollicular cells or thyroid C cells. At the time of diagnosis, over 50 % of patients have lymph node metastases, and 10 % have distant metastases. Prognosis is largely dependent on tumor stage and, therefore, early diagnosis is essential. Objective: The aim of this work is to present an updated review of the diagnostic approach for MTC. Summary: Thyroid ultrasound is the main tool used for thyroid nodule stratification; however, most studies have focused on papillary thyroid carcinoma. In MTC, ultrasonographic findings suggestive of malignancy are usually less frequent and this could delay diagnosis and treatment. Therefore, ultrasound examination should be combined with additional diagnostic techniques. The sensitivity of the fine-needle aspiration cytology is generally low for these types of tumors and when MTC is suspected, it is recommended to perform immunohistochemical for calcitonin and measurement of calcitonin in washout fluid of thyroid nodule aspirate. Serum calcitonin is the most sensitive marker for diagnosing this condition; however, its routine measurement in the evaluation of thyroid nodule is controversial. Serum calcitonin levels are related to C-cell mass and the presence of lymph node metastases. When these levels are above 500 pg/mL suggest distant metastatic disease and additional imaging procedures are indicated. Genetic testing should be offered to all patients because 25 % of these carcinomas are hereditary and are part of multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome associated with a germline RET mutation.

KEYWORDS: medullary thyroid carcinoma; diagnosis; multiple endocrine neoplasia; RET; calcitonin; thyroid ultrasound; cytology

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno neuroendocrino que procede de las células parafoliculares o células C del tiroides, que derivan embriológicamente de la cresta neural. Su frecuencia no está bien establecida, pero representa aproximadamente el 2-5 % de todos los cánceres de tiroides y el 0,4-1,4 % de los nódulos tiroideos [1-3]. Datos de diferentes registros muestran una incidencia de CMT en Europa de 1500-2000 nuevos casos anuales y una prevalencia de 0,10 a 0,22 por 1.000.000 habitantes [4].

El 75 % de los CMT son esporádicos, siendo el resto hereditarios. Estos últimos forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). El MEN2 es un síndrome con herencia autosómica

dominante debido a una mutación germinal activadora del oncogén RET. El gen RET se encuentra en el cromosoma 10, en la región 10q11.2, consta de 21 exones y codifica para un receptor tirosina-kinasa transmembrana. Se han descrito dos subtipos de MEN: MEN 2A y MEN 2B. En ambos el CMT es generalmente bilateral y multicéntrico y existe una alta correlación genotipo-fenotipo. El MEN 2A es el más frecuente, representando el 95 % de los casos de CMT hereditario, y la forma clásica asocia hiperparatiroidismo (HPT) y feocromocitoma con distinta frecuencia. El MEN 2B supone el 5 % y se caracteriza por CMT en el 100 % de los portadores, es más agresivo y de aparición en los primeros años de vida. Además, pueden presentar ganglioneuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal, feocromocitoma y hábito marfanoide [5,6] (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación MEN2.

Enfermedad	Fenotipo	Mutaciones	Características clínicas
MEN 2A			
Clásico (CMT +Feocromocitoma +HPT)	Feocromocitoma 20-50 % HPT 12-30 %	95 %de mutaciones RET ocurren en exón 10: codones 609, 611, 618, 620, o en exón 11: codón 634	Exón 10: Feo 15 %, HPT<12 % Exón 11: Feo 30-50 %, HPT 30 %
CMT familiar	Ninguno (sin Feo ni HPT)	Diferentes mutaciones de RET	Menos agresivo que CMT asociado a MEN 2A clásico
Con Hirschsprung	Enfermedad de Hirschsprung (megacolon congénito agangliónico)	50 % mutación de RET en exón 10, codón 620. Menos frecuente: 609, 611, 618	EH en 7 % de pacientes con MEN 2A. MEN 2A en 2-5 % de los pacientes con EH
Con Liquen cutáneo amiloidótico	Liquen cutáneo amiloidótico	Generalmente mutación RET en exón 11, codón 634	Se ha descrito en 35 % de pacientes con MEN 2A con esta mutación. Puede preceder al CMT
MEN 2B	Ganglioneuomas habito marfanoides feocromocitoma 50 %	Más del 95 % mutación de RET exón 16, M918T. Resto: mutación RET A883F (exón 15)	CMT con mutación RET M918T más agresivo que A883F

CMT: carcinoma medular de tiroides, HPT: hiperparatiroidismo, Feo: feocromocitoma; EH: enfermedad de Hirschsprung.

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO

El motivo de consulta en la mayor parte de los casos suele ser la aparición de un nódulo tiroideo o adenopatías cervicales palpables. También puede manifestarse con clínica de disfagia o disfonía o presentarse como un incidentaloma tiroideo descubierto en alguna prueba de imagen.

Las células parafoliculares secretan calcitonina, siendo el principal marcador bioquímico para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. Generalmente este exceso de calcitonina no produce síntomas, pero en ocasiones se asocia a hipersecreción de péptido relacionado con el gen de la calcitonina y puede presentarse con diarrea o *flushing* vasomotor. Además, a veces, el CMT puede secretar otros péptidos como serotonina (pudiendo producir un síndrome carcinoide), hormona liberadora de corticotropina CRH, hormona adrenocorticotropa ACTH (causando síndrome de Cushing), histamina,

neurotensina, somatostatina y varias hormonas gastrointestinales como cromogranina A. También produce antígeno carcinoembrionario (CEA) que, aunque es menos sensible y específico que la calcitonina, también es útil en el seguimiento del CMT [1,5,7].

En el momento del diagnóstico, cuando se presentan como un nódulo palpable, existen metástasis ganglionares en el 70 % y a distancia en el 10 % [5,8]. Los lugares más frecuentes de metástasis son hígado, mediastino, pulmones y hueso, aunque también puede metastatizar a nivel cutáneo y cerebral [3,7,9].

Su pronóstico se relaciona principalmente con el estadio del tumor por lo que su detección temprana y tratamiento precoz es fundamental. Además, el diagnóstico correcto previo a la cirugía permitirá planificar el procedimiento quirúrgico más adecuado y de esta forma evitar una cirugía incompleta, así como realizar despistaje de otras patologías potencialmente asociadas a las formas hereditarias antes de la intervención.

CALCITONINA

La utilización de la calcitonina como cribado en pacientes con enfermedad nodular tiroidea es un tema controvertido [1]. La guía de la *American Thyroid Association (ATA)* en sus recomendaciones de 2015 no se posiciona, sugiriendo que sean los clínicos quienes decidan en cada caso si procede su determinación. Argumentan que no hay ensayos clínicos randomizados prospectivos que evalúen la eficacia del screening con calcitonina en la evaluación de los pacientes con bocios nodulares y que además los estudios disponibles no han valorado la morbilidad y las potenciales complicaciones asociadas a la tiroidectomía en pacientes con niveles elevados de calcitonina que finalmente no presentaban un CMT [5]. La guía de la *British Thyroid Association (BTA)* refiere que no hay suficiente evidencia para recomendar su uso [10], pero algunos autores europeos sí apoyan su utilización [11-13]. A favor podemos destacar que se trata de un marcador muy sensible que permitiría un diagnóstico precoz. Sin embargo, los puntos de corte no están claros y es un tumor de baja prevalencia. Una reciente revisión sistemática de 72.368 pacientes de 16 estudios encontró que solo 0,32 % de los pacientes con nódulos tiroideos fueron diagnosticados de CMT [14]. Por otro lado, la elevación de calcitonina es altamente sensible para CMT, pero no muy específica. A pesar del uso de ensayos inmunoradiométricos de alta especificidad, se pueden encontrar elevaciones de calcitonina por razones técnicas, por otras condiciones patológicas, por diversos tratamientos farmacológicos y por consumo de alcohol y tabaco, aunque generalmente en estos casos los niveles son inferiores [1,15] (tabla 2). Respecto al tiroides, casi la mitad de las hiperplasias de células C se asocian con ligera elevación de calcitonina basal y estimulada y los carcinomas papilares y foliculares de tiroides también pueden asociarse con hiperplasia de células C y niveles levemente elevados de calcitonina. Además, existen datos discordantes en relación con la tiroiditis autoinmune y se han

descrito casos de calcitonina elevada en el bocio multinodular. También hay que tener en cuenta que los niveles de calcitonina deben interpretarse de acuerdo con la edad y el género. Los hombres tienen el doble de células C que las mujeres siendo los niveles normales en hombres inferiores a 10 pg/ml y en mujeres a 5 pg/ml [5,15].

Tabla 2. Factores relacionados con elevación de calcitonina.

Fármacos: Inhibidores de la bomba de protones Glucocorticoides Betabloqueantes Glucagón Fármacos inhibidores del péptido CGRP
Enfermedades no tumorales: Hipergastrinemia Hipercalcemia Pseudohipoparatiroidismo Insuficiencia renal crónica Anemia perniciosa Cirrosis hepática Pancreatitis Estados inflamatorios
Neoplasias no tiroideas: Tumores neuroendocrinos (feocromocitoma, paraganglioma, enteropancreáticos, insulinoma, carcinoma microcítico de pulmón) Cáncer de mama
Metodología: Anticuerpos heterófilos Macrocalcitonina

Modificado de [15].

Por otro lado, aunque es mucho menos frecuente, también pueden encontrarse falsos negativos. Se han descrito raros casos de CMT, generalmente esporádicos, con niveles de calcitonina dentro de la normalidad [16], así como por interferencia de inmunoensayos debido a problemas en el almacenamiento o por niveles muy elevados de calcitonina (efecto Hook) [5,15].

Se considera que niveles de calcitonina superiores a 100 pg/ml presentan un valor predictivo positivo (VPP) del 100 % para CMT macroscópico, pero la dificultad se encuentra en los valores

intermedios. Si los niveles se encuentran entre 10 y 100 pg/ml, puede ser útil determinar la calcitonina después de la estimulación con pentagastrina o calcio, aunque algunos autores no han encontrado superioridad en su capacidad diagnóstica respecto a la calcitonina basal con los nuevos inmunoensayos [17]. La prueba de pentagastrina consiste en la inyección de 0,5 mg/kg de pentagastrina intravenosa en 3 minutos con determinación de calcitonina a los 3, 5 y 10 minutos de la inyección. La prueba de estimulación con calcio se realiza con la inyección intravenosa de 2 mg/kg de calcio en 1 minuto y la determinación de calcitonina a los 2, 5 y 10 minutos. Debido a la disponibilidad limitada de pentagastrina en los últimos años, cada vez se utiliza con mayor frecuencia la estimulación con calcio, habiéndose demostrado una buena correlación entre ambas pruebas [18]. Sin embargo, no están claros cuales son los puntos de corte que discriminan de forma consistente el CMT de otras condiciones, aunque generalmente en otras patologías o circunstancias distintas al CMT la calcitonina no aumenta después de las pruebas de estímulo, o lo hace mínimamente. Así, niveles de calcitonina estimulada por debajo de 100 pg/ml se asocian a un riesgo muy bajo de CMT y niveles por encima de 1000 pg/ml confirmarían con seguridad la presencia de CMT [5,9,15].

Por otro lado, algunos estudios han observado una elevada correlación entre procalcitonina y calcitonina en los pacientes con CMT. La procalcitonina presenta mayor estabilidad y menor variabilidad circadiana que la calcitonina y algunos autores proponen que pudiera ser un marcador tumoral complementario, tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento de estos pacientes. Sin embargo, no está claro el punto de corte recomendado, aunque la mayoría coinciden en considerar 0,1 ng/ml. Además, hay que tener en cuenta que su utilidad en pacientes hospitalizados está limitada por la presencia de infecciones intercurrentes que pudieran elevarla [19-22].

ECOGRAFÍA TIROIDEA

La prueba de imagen más útil para su diagnóstico es la ecografía tiroidea. El CMT esporádico suele ser único (multifocal en el 20 %) y dado que las células parafoliculares se encuentran en la parte superior de los lóbulos tiroideos, habitualmente se localiza en dicha región.

En general, las características ecográficas sospechosas de malignidad de los nódulos tiroideos incluyen hipoecogenicidad marcada, márgenes microlobulados, irregulares o espiculados, forma más alta que ancha, ausencia de halo, presencia de microcalcificaciones y vascularización intranodular. Sin embargo, probablemente por su mayor prevalencia, la mayor parte de los estudios que han analizado estas características se han centrado en el carcinoma papilar de tiroides (CPT). Se dispone de mucha menos información de las características ecográficas del CMT y además los datos en este sentido son discordantes.

La mayor parte de los autores coinciden en que el CMT comparte algunas características con el CPT como la hipoecogenicidad, la ausencia de halo y la presencia de calcificaciones y de adenopatías [23-27]. Sin embargo, algunos estudios que han comparado las características ecográficas de ambos tumores han encontrado que el CMT generalmente presenta un tamaño superior y mayor frecuencia de cambios quísticos, de márgenes bien definidos y de morfología ovalada, siendo por el contrario la forma más alta que ancha más típica del CPT [24-35]. Por tanto, parece que en la ecografía del CMT las características sospechosas de malignidad podrían ser menos frecuentes que en el CPT, y en ese caso un porcentaje no despreciable de casos se consideraría como ecográficamente no sospechoso [34-37].

Algunos estudios han encontrado diferencias en función del tamaño del nódulo, con mayor probabilidad de características sospechosas de malignidad cuando éste era inferior. De esta forma, se ha observado mayor frecuencia de márgenes

espículados y de forma más alta que ancha en el microCMT que en el CMT mayor de 1 cm [35,38,39]. Por otro lado, algunos autores han demostrado mayor frecuencia de vascularización intranodular [24,28,30,33] y adenopatías [30,33] respecto al CPT, lo que podría evidenciar su mayor agresividad.

También se han descrito diferencias en el tipo de calcificaciones, y algunos estudios han detectado mayor frecuencia de macrocalcificaciones en el CMT y de microcalcificaciones en el CPT [25,27,30,31,34], pudiendo deberse a distintos mecanismos en la formación de estas. En el caso del CPT las calcificaciones corresponderían a cuerpos de psamomma y en el CMT a depósitos de calcio alrededor de la sustancia amiloide [26,30]. Sin embargo, otros autores no han detectado diferencias en este sentido [23,24,26,29].

Con la finalidad de estratificar el riesgo de malignidad de cada nódulo y orientar sobre la necesidad de realización de punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía (EcoPAAF) se han propuesto distintos sistemas de clasificación basados en las características ecográficas, pero la mayor parte se han basado en el CPT. Algunos autores han tratado de valorar la concordancia con los patrones ecográficos propuestos por la ATA y el TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) encontrando por lo general una adecuada repetibilidad y aplicabilidad en estos tumores [33,40,41]. En cuanto a la elastografía la mayoría de los CMT presentan un patrón de benignidad por lo que no parece una prueba útil en estos pacientes [42].

También se ha observado relación entre las características ecográficas y la agresividad del CMT. Se ha descrito que la recurrencia es más frecuente en aquellos tumores de tamaño superior, con invasión capsular y presencia de metástasis ganglionares [34,43,44]. Otro estudio reciente encontró mayor probabilidad de metástasis ganglionares en los CMT de mayor tamaño, forma irregular, márgenes espículados y localización subcapsular, siendo un

factor para considerar en la planificación quirúrgica, especialmente en la toma de decisión sobre la disección ganglionar profiláctica [45].

El hecho de que las características ecográficas sospechosas suelen ser menos frecuentes en el CMT podría conducir a un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, por lo que es importante combinar varias técnicas diagnósticas en estos pacientes. En esta línea, un estudio reciente encontró mayor sensibilidad (94,8 %) en la combinación de ecodoppler tiroideo y los marcadores tumorales calcitonina y CEA, significativamente superior a cada prueba por separado [31]. La guía ATA en sus recomendaciones de 2015 del carcinoma diferenciado de tiroides recomienda realizar EcoPAAF únicamente a los nódulos mayores de 1 cm, aunque presenten elevada sospecha ecográfica de malignidad [5]. Sin embargo, en el caso del CMT un retraso diagnóstico disminuiría la posibilidad de alcanzar una curación bioquímica y podría empeorar claramente la evolución. Dado que de momento no se recomienda la medición rutinaria de calcitonina, el conocimiento de las características ecográficas del CMT puede ayudar a seleccionar aquellos casos en los que puede ser recomendable su determinación, especialmente en los nódulos no subsidiarios de punción [40].

CITOLOGÍA

Otra prueba importante para el diagnóstico del CMT es el estudio citológico del nódulo mediante EcoPAAF, aunque su exactitud diagnóstica no es tan elevada como en el CPT debido entre otros motivos a la baja celularidad y a la variedad de morfologías que pueden presentarse en el CMT [5,15,32,46]. Generalmente se encuentra un patrón disperso de células poligonales o triangulares, con gránulos citoplásmicos azurófilos, núcleos excéntricos y presencia de amiloide, pero la gran variedad arquitectural puede confundir con otros tumores como la neoplasia folicular, el sarcoma o el plasmocitoma [32,35,43].

Algunos autores han encontrado que la citología por PAAF podría diagnosticar correctamente a alrededor del 85 % de los pacientes con CMT [47,48], pero la mayoría reportan una exactitud inferior, entre el 45 y el 85 % [49,50]. Un estudio analizó la correlación entre los hallazgos ecográficos y la PAAF, con elevada tasa de falsos negativos en la citología, que aumentaba a menor tamaño del CMT [35]. Algunos autores han demostrado mayor sensibilidad de la calcitonina plasmática respecto a la citología y defienden que su determinación puede detectar la presencia de CMT en casos donde la PAAF no es diagnóstica, permitiendo un diagnóstico más precoz [11,13]. Un metaanálisis encontró una tasa de detección de la EcoPAAF de solo el 56 % aunque la inmunohistoquímica para calcitonina aumentaba su capacidad diagnóstica [50,51]. Además, la detección de otros marcadores como cromogranina y CEA, así como la ausencia de tiroglobulina apoyarían el diagnóstico [5,51]. En los casos sugestivos o poco concluyentes también se recomienda analizar la calcitonina en el aspirado de la punción [1,5,52-54]. Un estudio multicéntrico retrospectivo encontró mayor sensibilidad de la calcitonina en el aspirado que en la citología, proponiendo realizarla en los pacientes con elevación de calcitonina plasmática [55]. Distintos autores han tratado de establecer el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad variando entre 7,4 y 67 pg/ml [53,55-57].

ESTUDIO PREOPERATORIO

Cuando existe sospecha de CMT antes de la cirugía se recomienda realizar:

Estudio genético (protooncogen RET). Se ha encontrado mutación germinal en RET en 7-10 % de los casos aparentemente esporádicos. Si se detecta mutación germinal debe realizarse estudio genético a todos los familiares de primer grado. Existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo que afecta a la edad de comienzo de la enfermedad y a la agresividad del tumor en algunas mutaciones germinales específicas [5,46,52].

Determinación de calcitonina y CEA. Como se ha comentado previamente, la calcitonina es el marcador fundamental para el diagnóstico. Su utilidad como factor pronóstico quirúrgico es muy importante debido a su correlación con el tamaño tumoral y el estadio de la enfermedad. Sus concentraciones están directamente relacionadas con la masa de células C, de tal forma que aquellos con niveles más elevados presentan generalmente tumores más grandes y es menos probable que se normalicen tras la cirugía [1,4,5,31,46,58-61]. Algunos autores también han encontrado correlación entre los niveles de calcitonina y las cadenas ganglionares afectadas. Así, se observó, que los pacientes con niveles de calcitonina precirugía inferiores a 20 pg/ml no mostraban afectación ganglionar, aquellos con niveles entre 20 y 50 pg/ml presentaban afectación del compartimento ipsilateral (central y lateral), entre 50 y 200 pg/ml del compartimento central contralateral, entre 200 y 500 pg/ml del contralateral lateral y por encima de 500 pg/ml del mediastino [5,62]. El CEA es un marcador menos sensible y específico para el diagnóstico, aunque es muy útil en el seguimiento [63]. Un estudio encontró que niveles superiores a 30 ng/ml se asociaban con metástasis ganglionares y superiores a 100 ng/ml a metástasis a distancia [64,65], pero en general presenta un bajo VPP ya que puede estar elevado en otras condiciones como neoplasias gastrointestinales o ginecológicas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar benigna, en fumadores o por la presencia de anticuerpos heterófilos [4,5,9,46].

Determinación de calcio y metanefrinas o normetanefrinas plasmáticas o en orina de 24 horas, por su posible asociación en el MEN2. En estos pacientes se recomienda descartar la coexistencia de hiperparatiroidismo para una planificación adecuada de la cirugía, ya que si lo presenta se podría valorar la intervención del CMT y la paratiroidectomía en el mismo procedimiento quirúrgico. Por otro lado, si las metanefrinas o las normetanefrinas están elevadas se debe realizar

prueba de imagen de las glándulas suprarrenales y si se detecta feocromocitoma, intervenirlo en primer lugar. Es muy importante excluir feocromocitoma e HPT en todos los casos, incluso en ausencia de historia familiar o clínica sugestiva [5,10,52].

Pruebas de imagen para valorar la enfermedad regional y la posible afectación del tracto digestivo o respiratorio, siendo la ecografía cervical la prueba de elección. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ésta presenta una sensibilidad limitada para adenopatías cervicales, con un porcentaje de falsos negativos del 14-32 % en el compartimento central y del 10-17 % en las cadenas laterocervicales [5,9,66]. En pacientes con sospecha de enfermedad cervical extensa y/o signos o síntomas de afectación metastásica regional o a distancia y/o calcitonina superior a 400-500 pg/ml (ATA considera 500 pg/ml y BTA 400 pg/ml), se recomienda realizar un estudio de extensión previo a la cirugía con TAC cervicotorácico con contraste, TAC con contraste en 3 fases o RMN hepática, RMN axial y gammagrafía ósea. La realización de TAC con contraste también es importante para el estudio del mediastino y la valoración de posible invasión de estructuras vecinas, como tráquea o esófago. En principio no estaría indicada la realización de PET/TAC con 18F-DOPA ni 18F-FDG, aunque se podría considerar si la calcitonina está muy elevada y no se localiza en otras pruebas de imagen [5,10,32,46,52,64,67].

CONCLUSIONES

- El CMT es un tumor maligno neuroendocrino poco frecuente derivado de las células parafoliculares del tiroides.
- El 25 % son hereditarios y forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 que se asocia a mutación en el protooncogén RET. Se debe realizar estudio genético a todos los pacientes.
- Su pronóstico se relaciona con el estadio al diagnóstico por lo que es fundamental su detección temprana.

- La calcitonina es el principal marcador para el diagnóstico. Sus niveles se relacionan con la masa de células C y la presencia de metástasis ganglionares. Sin embargo, su determinación rutinaria en el estudio del nódulo tiroideo es controvertida.
- La mayoría de los CMT muestran características ecográficas sospechosas de malignidad, pero un porcentaje considerable pueden manifestarse como nódulos no sospechosos pudiendo conducir a un retraso diagnóstico y terapéutico, por lo que se debe combinar con otras herramientas diagnósticas. La ecografía tiroidea puede ayudar a predecir la agresividad del CMT.
- La sensibilidad de la citología por punción aspiración por aguja fina es baja, por lo que en caso de sospecha de CMT se recomienda realizar inmunohistoquímica para calcitonina y determinar la calcitonina en el aspirado de la punción.
- Si los niveles de calcitonina son superiores a 500 pg/ml debe realizarse estudio de extensión previo a la cirugía por posible enfermedad metastásica.
- El diagnóstico del CMT previo a la intervención quirúrgica es importante para realizar despistaje de feocromocitoma y de hiperparatiroidismo y para llevar a cabo una aproximación quirúrgica adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceolin L, Duval MA da S, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(9): R499-518.
2. Elisei R. A Comparison of the ATA, NCCN, ETA, and BTA Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Cancer. In: L Wartofsky, D Van Nostrand, editors. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. New York: Springer; 2016. p. 899-910.

3. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA, et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1(1):5-14.
4. Galofré JC, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, et al. Consensus on the management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2015;62(4):e37-46.
5. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
6. Spitzweg C, Morris JC, Bible KC. New drugs for medullary thyroid cancer: new promises? *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):R287-297.
7. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):64-71.
8. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2010;8(5):549-56.
9. Ernani V, Kumar M, Chen AY, Owonikoko TK. Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:89-98.
10. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
11. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-8.
12. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(5):453-60.
13. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(5):427-37.
14. Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, Muller Kobold AC, van den Heuvel ER, Plukker JT, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD010159.
15. Giannetta E, Guarnotta V, Altieri B, Sciammarella C, Guadagno E, Malandrino P, et al. ENDOCRINE TUMOURS: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):R197-215.
16. Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, et al. Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? *BMC Endocr Disord*. 2019;19(Suppl 1):45.
17. Niederle MB, Scheuba C, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Niederle B. Early Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Are Calcitonin Stimulation Tests Still Indicated in the Era of Highly Sensitive Calcitonin Immunoassays? *Thyroid*. 2020;30(7):974-84.
18. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):905-13.
19. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SKG. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):861-8.
20. Giovanella L, Imperiali M, Piccardo A, Taborelli M, Verburg FA, Daurizio F, et al. Procalcitonin measurement to screen medullary thyroid carcinoma: A prospective evaluation in a series of 2705 patients with thyroid nodules. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(6):e12934.
21. Trimboli P, Lauretta R, Barnabei A, Valabrega S, Romanelli F, Giovanella L, et al. Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers*. 2018;33(2):156-60.

22. Karagiannis AKA, Girio-Fragkoulakis C, Nakouti T. Procalcitonin: A New Biomarker for Medullary Thyroid Cancer? A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2016;36(8):3803-10.
23. Saller B, Moeller L, Görge R, Janssen OE, Mann K. Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002;110(8):403-7.
24. Lai X, Liu M, Xia Y, Wang L, Bi Y, Li X, et al. Hypervascularity is more frequent in medullary thyroid carcinoma: Compared with papillary thyroid carcinoma. *Medicine.* 2016;95(49):e5502.
25. Trimboli P, Nasrollah N, Amendola S, Rossi F, Ramacciato G, Romanelli F, et al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocr J.* 2012;59(6):503-8.
26. Kim S-H, Kim B-S, Jung S-L, Lee J-W, Yang P-S, Kang B-J, et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Radiol.* 2009;10(2):101-5.
27. Wang L, Kou H, Chen W, Lu M, Zhou L, Zou C. The Diagnostic Value of Ultrasound in Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparison With Computed Tomography. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1533033820905832.
28. Liu M-J, Liu Z-F, Hou Y-Y, Men Y-M, Zhang Y-X, Gao L-Y, et al. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(16):27520-8.
29. Lee S, Shin JH, Han B-K, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):1090-4.
30. Li X, Zhou W, Zhan W. Clinical and ultrasonographic features of medullary thyroid microcarcinomas compared with papillary thyroid microcarcinomas: a retrospective analysis. *BMC Med Imaging.* 2020;20(1):49.
31. Yang X, Xu J, Sun J, Yin L, Guo R, Yan Z. Clinical value of color Doppler ultrasound combined with serum tumor markers for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Oncol Lett.* 2021;22(1):561.
32. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol Tor Ont.* 2019;26(5):338-44.
33. Zhu J, Li X, Wei X, Yang X, Zhao J, Zhang S, et al. The application value of modified thyroid imaging report and data system in diagnosing medullary thyroid carcinoma. *Cancer Med.* 2019;8(7):3389-400.
34. Trimboli P, Giovanella L, Valabrega S, Andrioli M, Baldelli R, Cremonini N, et al. Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33:87.
35. Choi N, Moon W-J, Lee JH, Baek JH, Kim DW, Park S-W. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. *Acta Radiol.* 2011;52(3):312-6.
36. Kim C, Baek JH, Ha E, Lee JH, Choi YJ, Song DE, et al. Ultrasonography features of medullary thyroid cancer as predictors of its biological behavior. *Acta Radiol.* 2017;58(4):414-22.
37. Zhao J, Yang F, Wei X, Mao Y, Mu J, Zhao L, et al. Ultrasound features value in the diagnosis and prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2021;72(3):727-34.
38. Zhou L, Chen B, Zhao M, Zhang H, Liang B. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas according to tumor size: comparison with papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):1003-9.
39. Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Park KW. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma according to nodule size: application of the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and American Thyroid Association guidelines. *Acta Radiol.* 2021;62(4):474-82.
40. Valderrabano P, Klippenstein DL, Tourtelot JB, Ma Z, Thompson ZJ, Lilienfeld HS, et al. New American Thyroid Association Sonographic Patterns for Thyroid Nodules Perform Well in Medullary Thyroid Carcinoma: Institutional Experience, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(8):1093-100.

41. Zhu JL, Zhao J, Wei X, Zhang S. Value of modified TI-RADS in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017;39(8):618-23.
42. Andrioli M, Trimboli P, Amendola S, Valabrega S, Fukunari N, Mirella M, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2014;45(1):153-5.
43. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Kobayashi K, Akasu H, et al. Excellent prognosis of patients with nonhereditary medullary thyroid carcinoma with ultrasonographic findings of follicular tumor or benign nodule. *World J Surg*. 2009;33(5):963-8.
44. Zhu Q, Xu D. Correlation between preoperative ultrasonic features of medullary thyroid carcinoma and postoperative recurrence. *BMC Cancer*. 2021;21:344.
45. Oh H-S, Kwon H, Song E, Jeon MJ, Song DE, Kim TY, et al. Preoperative Clinical and Sonographic Predictors for Lateral Cervical Lymph Node Metastases in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(3):362-8.
46. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.
47. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol*. 2000;22(6):351-8.
48. Chang T-C, Wu S-L, Hsiao Y-L. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol*. 2005;49(5):477-82.
49. Bugalho MJM, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol*. 2005;91(1):56-60.
50. Essig GF, Porter K, Schneider D, Debora A, Lindsey SC, Busonero G, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocrine Practice*. 2013;19(6):920-7.
51. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(2):280-5.
52. Álvarez Escolá C, Cárdenas Salas JJ. Carcinoma medular de tiroides. Galofré JC. Guía de consulta rápida de cáncer de tiroides. Madrid: Ergon; 2017. p. 185-199.
53. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovannella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(1):45-51.
54. Diazi C, Madeo B, Taliani E, Zirilli L, Romano S, Granata ARM, et al. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2013;19(5):769-79.
55. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidobaldi L, Romanelli F, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):135-40.
56. De Crea C, Raffaelli M, Maccora D, Carrozza C, Canu G, Fadda G, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washouts vs. cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(6):399-405.
57. Kihara M, Hirokawa M, Kudo T, Hayashi T, Yamamoto M, Masuoka H, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors. *Thyroid Res*. 2018;11:15.
58. Yip DT, Hassan M, Pazaitou-Panayiotou K, Ruan DT, Gawande AA, Gaz RD, et al. Preoperative basal calcitonin and tumor stage correlate with postoperative calcitonin normalization in patients undergoing initial surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2011;150(6):1168-77.

59. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):919-22.
60. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):450-5.
61. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):35-44.
62. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2655-63.
63. Meijer JAA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):534-42.
64. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updat Surg.* 2017;69(2):151-60.
65. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg.* 2007;142(3):289-93.
66. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery.* 2003;134(6):946-54.
67. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(1):61-77.