

NÓDULO TIROIDEO. CÁNCER DEL TIROIDES.

Dr.- Benito A. Saíenz Menéndez (1)

1.- NÓDULO DEL TIROIDES.

- La prevalencia del nódulo tiroideo palpable se estima aproximadamente en 5% en la mujer y 1% en el hombre, en zonas provistas de yodo. Por US se detectan entre un 19-67% en la población normal, siendo más frecuente en la mujer y en el anciano. En estos nódulos el cáncer del tiroides (CT) ocurre entre un 5-15%, en dependencia de la edad, sexo, historia de exposición a radiaciones, historia familiar, entre otros, de ellos el 90% son carcinomas diferenciados (CDT) papilar (CPT) o folicular (CFT), apreciándose un incremento en su incidencia sobre todo a expensas del CPT (49% en cánceres ≤ 1 cm y 87% en cánceres ≤ 2 cm).
- Áreas actuales de controversias: rentabilidad de los métodos diagnósticos, extensión de la cirugía en cánceres tiroideos pequeños, el uso del yodo radioactivo en la ablación del tiroides remanente post-tiroidectomía, uso apropiado de la terapia supresora con tiroxina, papel de la tirotropina humana recombinante (rhTSH).

Fortaleza de las recomendaciones (®-) basadas en las evidencias disponibles.*
®- A.-Fuertemente recomendada. Buena evidencia de que la proposición puede mejorar importantes resultados de salud. Incluye consistentes deducciones de estudios bien diseñados y dirigidos.
®- B.- Recomendado. Evidencia aceptable de que la proposición puede mejorar resultados. Su fortaleza está limitada por el número, calidad o consistencia de los estudios, su generalización práctica o naturaleza indirecta de la evidencia.
®- C.-Recomendado. Basado en criterios de expertos.
®- D.-No recomendado. Basado en criterios de expertos.
®- E.-No recomendado. Evidencia aceptable de que la proposición no mejora resultados de forma importante o los daños > beneficios.
®- F.-Fuertemente no recomendado. Buena evidencia de que la proposición no mejora resultados de forma importante o los daños > beneficios.
®- I.-Ni a favor ni en contra. Evidencia insuficiente, de pobre calidad o conflictiva, no pudiéndose determinar el balance entre daño y beneficio.

* Nota del autor: Las recomendaciones señalizadas (®-) referidas en el tema son sugeridas por The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce. THYROID Volume 19, Number 11, 2009.

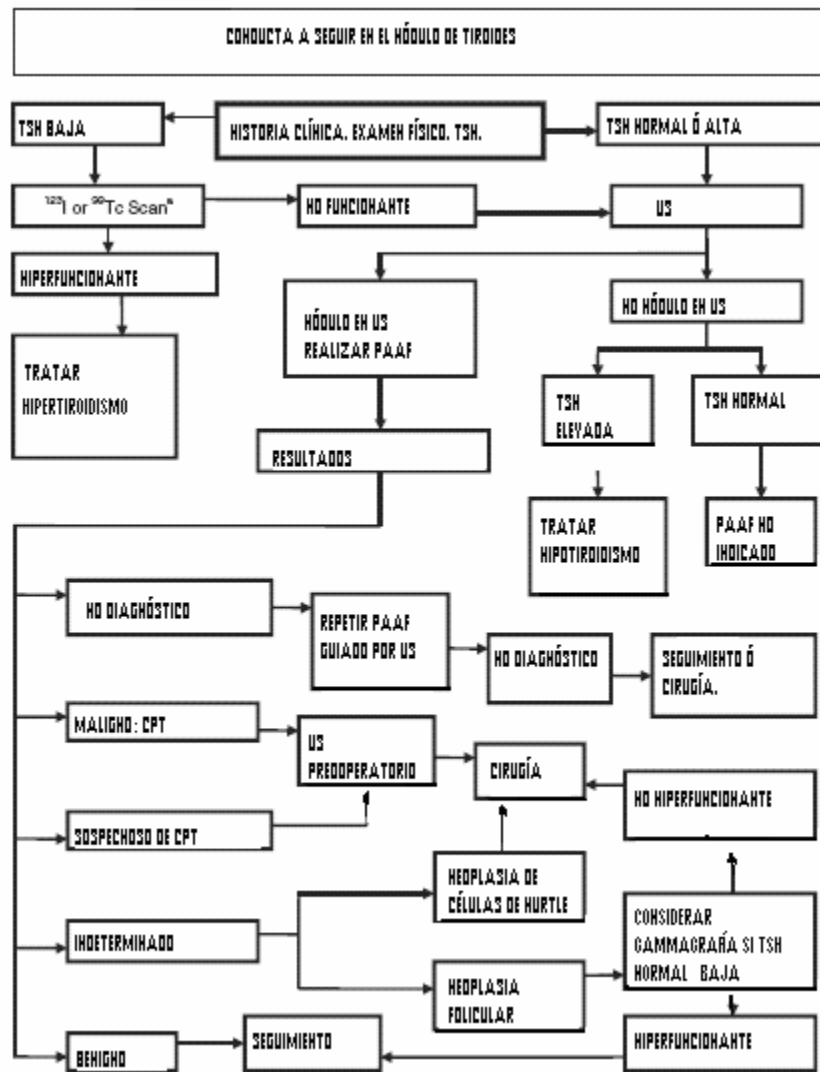
- Un nódulo tiroideo es una lesión discreta dentro de la glándula tiroides imagenológicamente distinta al parénquima tiroideo que lo rodea. Algunas lesiones palpables pueden no corresponder a una anomalía radiológica.
- Nódulos no palpables detectados por US u otro estudio imagenológico se denominan "incidentaloma" y tiene los mismos riesgos de ser malignos que los nódulos palpables
- Generalmente sólo deben evaluarse los nódulos > 1 cm dada la alta potencialidad de ser un cáncer.

**(1) Profesor Titular de Cirugía (Consultante), Facultad de Ciencias Médicas
Dr. Salvador Allende. Especialista de 2do. Grado de Cirugía General.
Miembro del Grupo Nacional de Cirugía.**

- Ocasionalmente pueden haber nódulos < 1 cm que requieren evaluación dado los hallazgos sospechosos en US, historia de irradiación de la cabeza o cuello, historia familiar de 1er. grado de consanguinidad de cáncer tiroideo. Intentar el diagnóstico de estos nódulos sin estar presente estos signos de alarma, excepcionalmente responsables de morbimortalidad, pueden causar más daño que beneficio.
- Incidentalomas descubiertos por TEP, si disponible, tienen una probabilidad de un 33% de ser malignos siendo mucho más agresivos, requiriendo de una pronta evaluación. Si toma difusa en TEP probable tiroiditis autoinmune subyacente.

1.1- CONDUCTA A SEGUIR EN EL NÓDULO DEL TIROIDES.

Resumen de la conducta a seguir en presencia de un nódulo del tiroides.



1.2- Diagnóstico de un nódulo del tiroides.

1.2.1- Historia clínica y examen físico centrando la atención en la glándula tiroides y ganglios cervicales adyacentes.

- Factores predictores de malignidad:
 - Antecedentes personales: Historia de irradiación de cabeza ó cuello en la infancia. Trasplante de médula ósea, Síndromes de cáncer de tiroides en familiares de 1er. grado de consanguinidad. Exposición a lluvia radioactiva en infancia ó adolescencia. Rápido crecimiento. Ronquera.
 - Hallazgos físicos sugestivos: Parálisis de cuerdas vocales. Linfadenopatías cervicales laterales. Fijación del nódulo a tejidos vecinos.

1.2.2- Determinar TSH sérica (®- A):

- Si TSH subnormal realizar Gammagrafía tiroidea para determinar:
 - Nódulo hiperfuncionante: No necesita de evaluación citológica dada la rareza de albergar un CT. Si hipertiroismo oculto ó manifiesto evaluar y tratar.
 - Isofuncionante.
 - No funcionante.
- Si TSH elevada ó en el límite superior de la normalidad conlleva un alto riesgo de malignidad en el nódulo. Realizar evaluación citológica (la probabilidad de malignidad de un nódulo en una tiroiditis de Hashimoto es \geq que en glándulas normales).

1.2.3- Ultrasonido (US) del cuello (®- A)

- Realizar en todos los pacientes en los que se conozcan ó sospechen nódulos tiroideos.
- Ningún rasgo, único o combinado, es suficientemente sensible o específico para identificar un nódulo maligno.
- Corroborar la existencia previa del nódulo a la palpación.
- Precisa el tamaño del nódulo.
- Evidencia características probables de benignidad o malignidad.
- Corroborar la sospecha de linfadenopatía cervical.
- Precisa nódulos con componente quístico $> 50\%$ ó de localización glandular posterior, situaciones que decrecen la exactitud de la CAAF realizada por palpación.
- Identifica otros nódulos que requieren CAAF según tamaño y características.

1.2.3.1- Características US del nódulo tiroideo asociadas a una alta probabilidad de malignidad:

- Nódulo hipoeocogénico comparado con el parénquima tiroideo normal.
- Incremento de la vascularidad intranodular (central, caótica, múltiples ovillos, shunts arteriovenosos).
- Márgenes infiltrativos, irregulares.
- Microcalcificaciones.
- Ausencia de halo.
- Nódulo de forma más alto que ancho medido en su dimensión transversa.
- El CPT es sólido ó predominantemente sólido, hipoeocico, con márgenes

infiltrativos ó irregulares, con aumento de su vascularidad. Si microcalcificaciones alta especificidad de CPT (puede ser difícil de distinguir del coloide).

- El CFT a menudo es iso-hiperecoico, con un halo grueso e irregular, sin microcalcificaciones. CFT < 2 cm no se asocian a enfermedad metastásica.

1.2.3.2- Características US del nódulo tiroideo asociadas a una alta probabilidad de benignidad:

- Nódulo totalmente quístico (< 2% de todos los nódulos).
- Nódulo esponjiforme (microquistes > 50% del volumen nodular: 99.7% benignos).

1.2.4- Tiroglobulina sérica (Tg) (®- F): Se eleva en la mayoría de las enfermedades del tiroides, no es sensible ni específica en el CT.

1.2.5- Calcitonina sérica (®- I): Puede detectar hiperplasia de células C y carcinomas micromedulares del tiroides de cuestionables significado clínico. Si cifras de calcitonina sérica no estimuladas con pentagastrina > 100 pg/ml sugieren la presencia de cáncer medular del tiroides.

1.2.6- Citología aspirativa con aguja fina (CAAF) (®- A): Proceder de elección para la evaluación del nódulo tiroideo. Su uso preoperatorio ha ido reemplazando a la biopsia por congelación transoperatoria la que ha dejado de jugar un rol destacado en el diagnóstico perioperatorio de los tumores del tiroides.

- Si el US confirma la presencia de un nódulo predominantemente sólido que se corresponde con la palpación, la CAAF puede realizarse por palpación del nódulo ó guiada por US.
- Se recomienda la CAAF guiada por US en (®- B):
 - Nódulos no palpables.
 - Predominantemente quísticos (no diagnóstico si 25-50% de componente quístico).
 - Localizados en la parte posterior de los lóbulos tiroideos.
 - No se recomienda CAAF en nódulos < 1 cm excepto incidentalomas > 5 mm, sólidos, hipoecoicos, con microcalcificaciones sugestivos de CPT, que pueden incluir adenopatías detectadas clínicamente o por imágenes en el momento de la presentación, a las que se les debe realizar CAAF. Igualmente realizar CAAF si el nódulo < 1 cm está asociado a factores de riesgo (historia de CPT, exposición a radiaciones ionizantes externas en la infancia ó adolescencia, hemitiroidectomía previa por CT).
 - En casos de nódulos mixtos, sólidos-quísticos ó > 50% de componente quístico, realizar CAAF del componente sólido, especialmente del componente vascular (15% de malignidad). Se podrá drenar el quiste especialmente en pacientes sintomáticos.
- **1.2.6.1- Interpretación de los resultados de la CAAF:**
 - **No diagnóstica ó insatisfactoria:** Repetir CAAF guiada por US (®- A). Si nódulo parcialmente quístico, con repetidas CAAF

- insatisfactorias, necesitan ser cuidadosamente observados ó realizar excisión quirúrgica, sobre todo si el nódulo es sólido (®- B).
- **Maligna:** Riesgo de malignidad > 95%. Se recomienda cirugía (®- A).
 - **Sospechosa de malignidad:** riesgo de malignidad de un 50-75%. Se recomienda cirugía (®- A).
 - **Benigna.** No requiere de ningún otro estudio diagnóstico ó tratamiento (®- A)
 - Se recomienda un seguimiento US de 6-18 meses después de la CAAF inicial. Si el nódulo permanece estable (no > 50% de cambio de volumen ó un aumento < 20% en al menos dos dimensiones de un nódulo sólido ó de la porción sólida de un nódulo mixto sólido-quístico) el intervalo antes del próximo examen clínico ó US puede ser mayor, ej. cada 3-5 años (®- C).
 - Si crecimiento nodular por palpación ó US (> 50% de cambio de volumen ó un aumento del 20% en al menos dos dimensiones con un mínimo de crecimiento de 2 mm ó de la porción sólida de un nódulo mixto sólido-quístico) debe repetirse la CAAF preferiblemente guiada por US (®- B).
 - Quistes benignos recidivantes deben removerse quirúrgicamente ó destruirse percutáneamente con inyección de etanol basado en manifestaciones compresivas ó razones cósméticas (®- B).
 - La hormona tiroidea a dosis supresiva que baje la TSH a niveles subnormales puede disminuir el tamaño nodular y prevenir la aparición de nuevos nódulos en zonas desprovistas de yodo. No se recomienda la terapia supresora en población con ingestión suficiente de yodo (®- F).
 - Nódulos benignos en repetidas CAAF que aumentan de tamaño deberán ser vigilados cuidadosamente ó intervenir quirúrgicamente de acuerdo a los síntomas ó preocupación clínica. No hay experiencia con el uso de levotiróxina en este subgrupo de pacientes. (®-I).
 - **Indeterminado:** Incluye neoplasias foliculares ó de células de Hürtle (20-30% de malignidad), atipias ó lesiones foliculares de significado indeterminado (5-10% de malignidad).
 - Sugieren malignidad en pacientes con citología indeterminada:
 - El sexo masculino, nódulos > 4cm, edad avanzada, atipias celulares
 - El uso de marcadores tumorales puede ayudar a guiar el tratamiento.
 - Si la citología informa neoplasia folicular, realizar gammagrafía tiroidea, sobre todo si TSH baja ó por debajo del límite inferior normal: si el nódulo no es autónomo, realizar lobectomía ó tiroidectomía total (®- C).
 - Si la citología informa sospechoso de CPT ó neoplasia de células de Hürtle realizar lobectomía ó tiroidectomía total en

dependencia del tamaño de la lesión y otros factores de riesgo.
(®- A).

- **1.2.6.2- CAAF en situaciones particulares.**
- **1.2.6.2.1- Tiroides multinodular:** Tiene los mismos riesgos de malignidad que aquellos con nódulos únicos.
 - Si 2 ó más nódulos > 1 cm realizar CAAF preferentemente a aquellos con sospecha US de malignidad (®- B).
 - Si ninguno de los nódulos muestran sospecha US de malignidad realizar CAAF al nódulo dominante y observar al resto con US seriados evolutivos (®- C).
 - La CAAF realizada solamente al nódulo dominante puede obviar un CT.
 - Si TSH baja ó por debajo del límite inferior normal realizar gammagrafía y comparar con las imágenes US para determinar funcionalidad de cada nódulo > 1-1.5 cm, realizar CAAF preferencialmente a los nódulos isofuncionantes ó no funcionantes entre aquellos con características sospechas US (®- B).
- **1.2.6.2.2- Infancia:** El enfoque diagnóstico y terapéutico en la infancia de uno ó mas nódulos tiroideos es igual al del adulto (evaluación clínica, TSH, US, CAAF) (®- A).
- **1.2.6.2.3- Embarazo:** El enfoque diagnóstico del nódulo tiroideo durante el embarazo es igual al resto de los pacientes con nódulos tiroideos excepto que se contraíndica la gammagrafía.
 - Si TSH baja ó por debajo del límite inferior normal que persiste después del 1er. trimestre, la CAAF puede diferirse hasta después del parto y cesación de la lactación, momento en que se puede realizar una gammagrafía tiroidea para evaluar la función del nódulo (®- A).
 - Pacientes embarazadas eu ó hipotiroideas con nódulo tiroideo realizar CAAF.
 - Si diagnóstico por CAAF de CDT la postergación de la cirugía hasta después del parto no afecta resultados.
 - Si CAAF sugiere CPT en etapas temprana del embarazo monitorizar US (®-C):
 - Si crece ostensiblemente dentro de las primeras 24 semanas de embarazo realizar cirugía.
 - Si permanece estable alrededor de la mitad de la gestación ó si se diagnostica en la segunda mitad del embarazo postergar cirugía hasta después del parto. En caso de enfermedad avanzada se acepta cirugía en el segundo trimestre del embarazo.
 - Igualmente si CAAF sugiere CPT podría considerarse administrar levotiróxina sódica para mantener TSH en un rango de 0.1-1 mU/l (®- C).

2.-CÁNCER DEL TIROIDES.

2.1-Clasificación Histológica Internacional de los Tumores del Tiroides.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL TIROIDES*
TUMORES PRIMARIOS EPITELIALES Tumor de células foliculares: Benignos: Adenoma folicular del tiroides. Malignos: Carcinoma Diferenciados: Papilar, Folicular. Pobremente diferenciados: Insular, otros. Indiferenciados: Anaplásico. Tumores de células C: Carcinoma medular. Tumores de células foliculares y C: Carcinoma mixto medular-folicular.
TUMORES PRIMARIOS NO EPITELIALES Linfomas malignos. Sarcomas y otros.
TUMORES SECUNDARIOS

* Modificado de WHO/1988 y AFIP/1992 en Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. 2008.

2.2-CÁNCER DIFERENCIADO DEL TIROIDES (CDT).

-El CPT constituye el 85% de los CDT, el CFT el 10% (ambos con igual pronóstico) y el de células de Hürtle ó tumor oxífilico el 3%. Ciertos subtipos del CPT tienen peor pronóstico (variantes de células altas, de células columnares, esclerosantes difusos) al igual que algunas variantes más invasivas del CFT (extensa invasión vascular y de tejidos extratiroideos, extensa necrosis tumoral y/o mitosis) en contraste con variantes menos invasivas (penetración microscópica de la capsula tumoral sin invasión vascular), de mejor pronóstico.

2.2.1- Pautas para las tomas de decisiones en el tratamiento del CDT.

-El objetivo de la cirugía es la remoción del tumor primario, de su extensión más allá de la cápsula tiroidea y de los ganglios cervicales comprometidos.

- Las opciones quirúrgica dirigidas a tratar el tumor primario pueden ser:
 1. Hemitiroidectomía con ó sin istmectomía.
 2. Tiroidectomía casi total (hemitiroidectomía con tiroidectomía subtotal del lado contralateral, dejando <1 g de tejido tiroideo adyacente al nervio laríngeo recurrente). El dejar > 1 g de tejido con la cápsula posterior en el lado no comprometido se considera una operación inapropiada en el cáncer de tiroides.
 3. Tiroidectomía total (remoción de todo tejido tiroideo macroscópicamente visible).

- La tiroidectomía total es el tratamiento de elección del cáncer tiroideo. La hemitiroidectomía y preferiblemente la tiroidectomía casi total pueden ser opciones aceptables solamente en casos muy seleccionados de bajo riesgo de recurrencias (Ver 2.2.2.2).

- Si CAAF positivo de malignidad el US cervical (del compartimento central y especialmente de los laterales del cuello) identifica los posibles ganglios sospechosos a los que se le realizará CAAF si la confirmación de malignidad pudiera cambiar el tratamiento (®-B).
- El uso rutinario de otros estudios imagenológicos (TAC, RMN, TEP, si disponible) no es recomendado (®-E).
- La medición rutinaria preoperatoria de TG sérica no es recomendada (®-E).

- El CDT, principalmente el CPT, compromete los ganglios cervicales en un 20-50% de los casos. La frecuencia de micrometástasis puede llegar al 90% con un menor significado clínico que las macrometástasis.
- El US preoperatorio identifica las adenopatías cervicales sospechosas de metástasis en un 20-31% de los casos, lo que constituye la mitad de las que se hallan en el acto quirúrgico. Otras alternativas imagenológicas incluyen la TAC, la RMN y la TEP, si disponible, todas con una baja sensibilidad para detectar metástasis (30-40% de sensibilidad).
 - Características US de la adenopatía metastásica:
 - Ausencia de un hilio, pérdida de la grasa hiliar (sensibilidad 100%, especificidad 29%). Forma más redondeada que oval. El eje corto de la adenopatía > 5 mm (sensibilidad 96%). Hipoecogenicidad. Áreas quísticas (sensibilidad 100%), Microcalcificaciones, Presencia de puntuaciones hiperecogénicas que representan coloide ó microcalcificaciones (sensibilidad 100%). Vascularidad periférica (sensibilidad 86%).
 - Las adenopatías localizadas en los niveles III, IV y VI son más probables de ser malignas que las del nivel II.
 - La CAAF guiada por US confirma la malignidad de la adenopatía, así como la comprobación de Tg en el líquido del lavado de la aguja.
- La presencia de enfermedad metastásica no obvia la necesidad de la escisión quirúrgica del tumor primario y de la enfermedad locoregional accesible, dado que la enfermedad metastásica puede responder al yodo radioactivo.
- En casos de CAAF repetidamente no diagnóstica (riesgo de malignidad 5-10%), sospechosa de CPT ó indeterminada (sugestiva de neoplasia folicular ó de células de Hürtle: riesgo de malignidad 20-30%) más aún si tumor > 4 cm, marcada atipia (ej. pleomorfismo celular), historia familiar de CDT o de exposición a radiaciones, realizar tiroidectomía total (®-A).
- Si nódulos bilaterales indeterminados ó pacientes que prefieren evitar la posibilidad de una reintervención quirúrgica posterior, realizar tiroidectomía total (®- C).
- Pacientes con CDT > 1 cm realizar tiroidectomía total de no existir contraindicaciones quirúrgicas. La hemitiroidectomía puede ser un tratamiento aceptable en cánceres tiroideos < 1 cm siempre que no existan factores de riesgo asociados (edad >45 años, historia familiar de CDT, historia previa de radiación de cabeza ó cuello) sea unifocal, sin nódulos contralaterales, CPT intratiroideo sin presencia clínica ó radiológica de metástasis regionales ó a distancia (®- A). No obstante la hemitiroidectomía sola, comporta más riesgo de recurrencia y una mayor mortalidad por cáncer tiroideo, dificultando a su vez el seguimiento de los pacientes.
- Linfadenectomía regional del cuello.

Compartimentos de los ganglios linfáticos del cuello
-Nivel VI. (Compartimento central). Contiene la glándula tiroides y ganglios adyacentes. Está limitado por arriba por el hueso hioides, debajo por el tronco arterial braquiocefálico (horquilla supraesternal), lateralmente por los vasos carotídeos.
-Niveles II, III y IV. Comprende los ganglios a lo largo de la vena yugular. Está limitado anteromedialmente por el nivel VI y lateralmente por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo.
-Nivel III. Comprende los ganglios limitados por arriba por el hueso hioides e inferiormente por el cartílago cricoides.
-Niveles II y IV. Comprende los ganglios situados por encima y por debajo del nivel III, respectivamente.
-Nivel I. Comprende los ganglios del espacio submental y submandibular, por encima del hueso hioides, y anterior al borde posterior de la glándula submaxilar.
-Nivel V. Comprende los ganglios situados a nivel del triángulo posterior.
-Nivel VII. Para algunos, ganglios pre y paratraqueales del mediastino superior por encima del tronco arterial braquiocefálico

- La tiroidectomía total debe complementarse con la linfadenectomía del nivel VI (compartimento central) en aquellos pacientes con evidencia clínica de metástasis de los ganglios centrales ó laterales del cuello (®- B)
- La disección ganglionar profiláctica del compartimento central (nivel VI) puede realizarse en CPT sin evidencia clínica de metástasis ganglionar, especialmente en tumores avanzados (T3, T4) (®-C).
- La tiroidectomía total sin linfadenectomía profiláctica del compartimento central puede ser aceptada en caso de tumores pequeños (T1, T2), no invasivos, CPT sin ganglios clínicamente demostrables y en la mayoría de los cánceres foliculares. (®- C).
- El cáncer tiroideo puede metastizar en los ganglios de la región lateral del cuello (niveles II al V), nivel VII (mediastino anterior) y raramente nivel I. Si evidencia (clínica, US, por CAAF ó medición de Tg) de metástasis de los ganglios laterales del cuello, realizar cirugía radical funcional del cuello preferiblemente a linfadenectomía aislada (®-B).
- Debe completarse la tiroidectomía en aquellos pacientes en quienes se le hubiera realizado la tiroidectomía total si el diagnóstico hubiese estado disponible en la cirugía inicial. Incluye todos los pacientes con cáncer tiroideo excepto los < 1cm, unifocales, intratiroideos, sin ganglios metastáticos y sin factores de riesgo asociados. Si evidencia clínica de ganglios metastáticos realizar linfadenectomía del compartimento central (®- B).
- Si bien la ablación del lóbulo remanente con yodo radioactivo ha sido usada como una alternativa al completamiento quirúrgico de la tiroidectomía total, este proceder no es recomendado (®- D).
- Postoperatoriamente se recomienda en pacientes con cáncer de tiroides con mediano ó alto riesgo (Ver 2.2.2.2) la supresión de la TSH por debajo de 0.1 mU/L y en los de bajo riesgo ≤ del límite inferior normal (0.1-0,5 mU/L) (®- B). Los efectos adversos de la supresión de la TSH implica tirotoxicosis subclínica, exacerbación de una angina en pacientes con cardiopatía isquémica, fibrilación auricular en pacientes ancianos y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

2.2.2- Estadiamiento Clínico-Patológico. Sistema TNM para la clasificación del CDT. Criterios evaluativos de riesgos de recurrencias.

2.2.2.1- Sistema TNM: Dada su utilidad para predecir mortalidad, establecer pronóstico, establecer estrategias terapéuticas (incluyendo el tratamiento con yodo radioactivo y la supresión de TSH) y planear el seguimiento de los pacientes con CDT, se recomienda el uso postoperatorio del sistema de estadiamiento clínico-patológico de la AJCC/ UICC (®- B).

SISTEMA TNM PARA LA CLASIFICACIÓN DEL CDT (AJCC/ UICC-Sexta edición 2002).		
T1	-Tumor diámetro ≤2 cm	
T2	-Tumor diámetro >2-4cm	
T3	-Tumor diámetro >4 cm limitado al tiroides o con mínima extensión extratiroidea.	
T4a	-Tumor de cualquier tamaño con extensión más allá de la cápsula tiroidea invadiendo tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago ó nervio laríngeo recurrente.	
T4b	-Tumor que invade fascia prevertebral o infiltra arteria carótida ó vasos mediastinales.	
TX	-Tumor de tamaño desconocido pero sin invasión extratiroidea.	
NO	-No nódulos metastásicos.	
N1a	-Metástasis en el Nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngea/ ganglio linfático Delfiano).	
N1b	-Metástasis unilateral, bilateral, cervical contralateral o ganglios en mediastino superior.	
NX	-Ganglios no evaluados quirúrgicamente.	
MO	-No metástasis distante.	
M1	-Metástasis a distancia.	
MX	-Metástasis a distancia no evaluada.	
Estadios	Paciente < 45 años	Paciente ≥ 45 años
Estadio I	-Cualquier T, Cualquier N, MO	-T1, NO, MO
Estadio II	-Cualquier T, Cualquier N, M1	-T2, NO, MO
Estadio III		-T3, NO, MO -T1, N1a, MO -T2, N1a, MO -T3, N1a, MO
Estadio IVA		-T4a, NO, MO -T4a, N1a, MO -T1, N1b, MO -T2, N1b, MO -T3, N1b, NO -T4a, N1b, MO
Estadio IVB		-T4b, Cualquier N, MO
Estadio IVC		-Cualquier T, Cualquier N, M1

2.2.2.2- Criterios evaluativos de riesgos de recurrencias.

<p>Bajo riesgo: 1) No metástasis locales ó a distancia 2) Resección de toda evidencia macroscópica de tumor 3) No invasión tumoral de tejido ó estructuras locoregionales 4) El tumor no tiene histología agresiva (células altas, insulares, columnares) ó invasión vascular 5) En la primera gammagrafía realizada post-tratamiento no hay captación de I¹³¹ por fuera del lecho tiroideo.</p>
<p>Riesgo intermedio: 1) Invasión microscópica tumoral en tejidos blandos peritiroideos en la cirugía inicial 2) Ganglios cervicales metastásicos ó captación de I¹³¹ fuera del lecho tiroideo en gammagrafía realizada después de ablación de tiroides remanente 3) Tumor de histología agresiva ó invasión vascular.</p>
<p>Alto riesgo: 1) Invasión tumoral macroscópica 2) Resección tumoral incompleta 3) Metástasis a distancia 4) Tiroglobulinemia desproporcional a lo visto habitualmente después del tratamiento.</p>

2.2.3- Objetivos y pautas para la administración de isótopos radioactivos (AIR) en el tratamiento del CDT.

- Los objetivos de AIR post-tiroidectomía total incluyen:
 - Ablación de tiroides remanente:
 - Facilita la posterior detección de recurrencias mediante medición de Tg y/o gammagrafía corporal después de la tiroidectomía total.
 - Permite la identificación de enfermedad previamente no diagnosticada, especialmente en las regiones laterales del cuello en el momento de escanear al paciente para la ablación.
 - Terapia adyuvante: Efecto tumoricida sobre posibles células tumorales remanentes y/o enfermedad metastásica no conocida.
 - Como tratamiento de enfermedad persistente conocida.

2.2.3.1- Preparación del paciente para la AIR.

- La ablación del tiroides remanente requiere de la estimulación de la TSH la que se puede alcanzar en el postoperatorio de la tiroidectomía total después de 3 semanas de no ingerir hormonas tiroideas y en caso contrario suprimiendo la administración de levotiroxina sódica (LT₄) e iniciar liotironina sódica (LT₃) por 2-4 semanas y suprimir durante 2 semanas ó discontinuar la LT₄ por 3 semanas sin usar la LT₃. Ambos métodos de preparación pueden alcanzar en más de un 90% un nivel de TSH > 30 mU/L lo que se asocia a un incremento en la toma del isótopo radioactivo. La LT₄ (con ó sin LT₃ por 7-10 días) puede reiniciarse a partir del segundo día después de la AIR (®- B).
- Al igual que con la supresión de la LT₄, la estimulación de la TSH puede alcanzarse mediante la administración de rhTSH (®- A).
- Se aconseja una dieta baja de yodo (< 50 mcg / día) así como evitar la contaminación con yodo (contrastes IV, amiodarone) durante 1-2 semanas en los pacientes que se someterán a una AIR (®- B).

2.2.3.2- Indicaciones de la AIR como terapia adyuvante ó tratamiento de enfermedad persistente conocida.

- Se sugiere AIR en: 1) Casos de metástasis conocidas. 2). Extensión tumoral macroscópica extratiroidea independientemente del tamaño tumoral inicial. 3). Tumor primario > 4 cm aún en ausencia de otros factores de riesgo (Ver 2.2.2.2).
- Casos seleccionados de cánceres entre 1-4 cm confinados al tiroides con diagnóstico bien documentado de metástasis ganglionar, ó asociados a factores de alto riesgo (Ver 2.2.2.2) en los que la combinación de la edad, tamaño tumoral, compromiso ganglionar e histología tumoral predicen un riesgo considerable de recurrencia ó muerte por cáncer tiroideo (®- C).
- Debe utilizarse la mínima cantidad necesaria de I¹³¹ (30-100 mCi) para alcanzar con éxito la ablación, particularmente en pacientes de bajo riesgo (Ver 2.2.2.2). (®- B).

- Adicionalmente varias características histológicas conllevan un alto riesgo de recurrencias locales ó metástasis (células altas, columnares, insulares, pobre diferenciación, invasión vascular intratiroidea, enfermedad multifocal microscópica) las que asociadas a tamaño tumoral, toma ganglionar, edad del paciente ensombrecen más el pronóstico justificando la AIR en pacientes seleccionados.
- Si se sospecha ó se demuestra enfermedad residual microscópica ó si la histología del tumor es agresiva (células altas, insulares ó columnares) pueden ser apropiadas dosis más altas (100-200 mCi) (®- C).
- No se recomienda en cánceres < 1 cm con ó sin otros factores de riesgo asociados (®- E).
- No se recomienda en cánceres multifocales cuando estos son < 1 cm en ausencia de otros factores de riesgo (®- E).
- Se recomienda una gammagrafía de todo el cuerpo de 2-10 días después de la AIR (®- B), descubriéndose en el 10-26% de los casos focos metastáticos, principalmente en pulmón, cuello y mediastino que no se habían evidenciado en la gammagrafía diagnóstica previa, modificando el estadiamiento inicial en el 10% de los pacientes y el tratamiento en el 9-15% de los casos.

2.2.3.3- Valor de la administración de isótopos radioactivos basado en la clasificación TNM (AJCC) del CDT.

Valor de la AIR basado en la clasificación TNM (AJCC)						
Factores	Descripción	Beneficios esperados			AIR usualmente recomendado	Fortaleza de la evidencia ®
		Bajo riesgo de muerte	Bajo riesgo de recurrencia	Facilita estadiamiento inicial y seguimiento		
T1	≤ 1 cm, intratiroideo ó multifocal microscópico	No	No	Si	No	®- E
	1-2 cm, intratiroideo	No	Contradictorio*	Si	Uso selectivo*	®- I
T2	> 2-4 cm, intratiroideo	No	Contradictorio*	Si	Uso selectivo*	®- C
T3	> 4 cm < 45 años	No	Contradictorio*	Si	Si	®- B
	≥ 45 años	Si	Si	Si	Si	®- B
	Cualquier tamaño ó edad, extensión mínima extratiroidea.	No	Datos insuficientes*	Si	Uso selectivo*	®- I
T4	Cualquier tamaño con crecimiento macroscópico extratiroideo.	Si	Si	Si	Si	®- B
Nx, N0	No metástasis ganglionar	No	No	Si	No	®- I
N1	< 45 años	No	Contradictorio*	Si	Uso selectivo*	®- C
	> 45 años	Contradictorio	Contradictorio*	Si	Uso selectivo*	®- C
M1	Metástasis a distancia presente	Si	Si	Si	Si	®- A

* Pacientes seleccionados con altos factores de riesgo pueden beneficiar de la AIR.

2.2.4- Radioterapia de haz externo La RT de haz externo puede aplicarse:

- En tumores de pacientes > 45 años con extensión tumoral extratiroidea groseramente visible en el acto quirúrgico.

- Casos con altas probabilidades de tumor microscópico residual en quienes una reintervención quirúrgica ó AIR pudiera ser inefectiva.
- La secuencia de la RT y la AIR dependerá del volumen tumoral residual y de la probabilidad de que el tumor sea sensible a AIR (®- B).

2.2.5- Quimioterapia en el tratamiento de CDT: No hay lugar para la QT en el tratamiento del CDT (®- F). La doxorubicina puede actuar en algunos tumores tiroideos como sensibilizador de las radiaciones en pacientes con tumores avanzados en quienes se aplicará RT.

2.3- Seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides.

- El objetivo principal del seguimiento de los pacientes tratados con tiroidectomía total y ablación del tiroides remanente con I¹³¹, y en algunos casos con altas dosis de I¹³¹ para enfermedad residual es:
 - Diagnosticar enfermedad persistente ó recurrencias, ofertándole al paciente un tratamiento para curar ó demorar futura morbi-mortalidad.
 - Monitorear las dosis supresivas ó de reemplazo de LT₄ evitando dosis insuficientes ó muy agresivas.
- Se considera al paciente libre de tumor cuando:
 - 1) no existan evidencias clínicas e imagenológicas de tumor (US negativo de cuello, no captación de I¹³¹ por fuera del lecho tiroideo en la primera gammagrafía realizada post-tratamiento ó si la captación de I¹³¹ extratiroidea había estado presente esta ya no se evidencia).
 - 2) niveles indetectables de Tg siguiendo a la supresión de la hormona tiroidea ó a la estimulación de la TSH usando rhTSH, en ausencia de autoanticuerpos que falsean resultados, presentes en el 25% de los CDT y en el 10% de la población general.

2.3.1-Vigilancia de enfermedad recurrente por medio del US y tiroglobulina sérica. Opciones de tratamiento.

- Medir la Tg sérica y cuantificar anticuerpos antitiroglobulina cada 6-12 meses en pacientes a quienes se les realizó tiroidectomía total con ó sin ablación de tiroides remanente (®- A).
- US evaluativo del lecho tiroideo y ganglios cervicales de los compartimentos central y laterales cada 6-12 meses y luego periódicamente en dependencia de los criterios evaluativos de riesgo de recurrencias (Ver 2.2.2.2) y resultados de la Tg (®- B).
- Si resultados US positivos realizar CAAF a los ganglios sospechosos con un diámetro menor > 5-8 mm, midiendo a su vez la Tg en el líquido del lavado de la aguja (®- A).
- Ganglios sospechosos cuyo diámetro mayor < 5-8 mm pueden ser observados sin biopsiar de no aumentar de tamaño ó amenazar estructuras vitales (®- C).
- Si enfermedad persistente mantener mediante LT₄ supresión de TSH < 0.1 mU/L indefinidamente, de no existir contraindicaciones (®- B).

- Paciente clínica y bioquímicamente libre de enfermedad pero catalogado de alto riesgo (Ver 2.2.2.2) mantener TSH entre 0.1-0.5 mU/L por 5-10 años (®- C).
- Paciente de bajo riesgo de recurrencia (Ver 2.2.2.2), libre de enfermedad, mantener TSH dentro de límites normales (0.3-2 mU/L) (®-B).
- Casos libres de enfermedad (Tg indetectable, US de cuello normal) que no necesitaron ablación por isótopos radioactivos de tiroides remanente, la TSH puede aceptarse en los valores más bajos de la normalidad (®- C).
- Las metástasis descubiertas durante el seguimiento son probablemente manifestaciones de enfermedad persistentes sobrevivientes al tratamiento inicial. Su tratamiento en orden preferencial incluye:
 - 1) Escisión quirúrgica de enfermedad locoregional en pacientes potencialmente curables 2) I^{131} en lesiones ávidas de isótopos radioactivos 3) RT de haz externo 4) Observación en paciente estable ó con enfermedad asintomática lentamente progresiva 5) Ensayos clínicos preferiblemente antes de RT, dada su morbilidad y baja eficacia 6) En algunos casos ablación por radiofrecuencia, ablación por etanol, QT-embolización.
 - Cirugía en pacientes incurables, seleccionados, de áreas específicas (SNC, compartimento central del cuello) para prevenir complicaciones. Contrariamente la simple observación puede ser apropiada en pacientes estables, asintomáticos, con metástasis locales y en la mayoría de las distantes, situadas fuera del SNC.
- Si enfermedad persistente ó recurrente confinada al cuello, realizar cirugía radical de los compartimentos lateral y/o central preservando estructuras vitales no comprometidas (®-B).
 - Si técnicamente posible en casos de invasión aéreo-digestiva realizar cirugía y adicionar I^{131} y/o RT externa (®- B).
 - Las técnicas variarán desde resecciones tumorales triviales de tráquea ó esófago en casos de invasión superficial a técnicas más agresivas en invasiones más profundas (resección y anastomosis traqueal, laringo-faringo-esofagectomía).
 - La asfixia ó hemoptisis en caso de pacientes no curables pueden conllevar tratamientos locales menos agresivos como paso previo a subsecuentes tratamientos radicales ó paliativos.
- En casos de cirugía radical ó RT previas, puede aceptarse una cirugía más limitada a los compartimentos central ó lateral del cuello (disección ipsilateral selectiva del nivel VI ó de los niveles II al IV ó radical modificada resecaando niveles II al V preservando nervio accesorio del espinal, vena yugular interna y músculo ECM) (®- C).
 - Si enfermedad locoregional con metástasis distantes realizar cirugía solamente para paliar síntomas ó prevenir obstrucción de la vía aéreo-digestiva.
 - No está probado el beneficio de remover ganglios metastásicos asintomáticos < 5-8 mm. No se aconseja la disección ganglionar

aislada dado que pueden obviarse ganglios con metástasis microscópicas no demostrables en estudios imagenológicos.

- En el tratamiento de la enfermedad locoregional ó metastásica no existe superioridad en relación a uno u otro método de administración de I^{131} (dosis altas empíricas vs. dosimetrías sanguíneas y/o corporales ó lesionales) (®- I).
- La administración empírica de $I^{131} > 200$ mCi que a menudo excede la dosis máxima tolerada por los tejidos, debe evitarse en pacientes > 70 años (®- A).
- En oposición a la previa supresión de la hormona tiroidea en el tratamiento con I^{131} del paciente con enfermedad metastásica no hay aún suficientes datos para recomendar el uso de rhTSH (®-D).
- La rhTSH puede estar indicada en pacientes seleccionados con comorbilidades en las que el hipotiroidismo puede ser potencialmente riesgoso, en enfermedades hipofisarias que impiden elevar la TSH ó en pacientes en quienes la demora terapéutica pudiera ser perjudicial (®- C)

2.3.2- Opciones de tratamientos en: 1) Enfermedad metastásica 2) Complicaciones de la AIR 3) Casos de TG positiva con gammagrafía negativa y 4) RT en enfermedad metastásica.

- **2.3.2.1- Enfermedad metastásica.**
 - **Tratamiento de la metástasis pulmonares:** Debe valorarse:
 - 1) Tamaño de la metástasis:
 - Macromolecular detectada por Rx de tórax.
 - Micronodular detectada por TAC.
 - Lesiones por debajo del poder de resolución de la TAC.
 - 2) Captación del isótopo radioactivo y si aplicable, respuesta a la primera aplicación.
 - 3) Estabilidad ó no de la lesión metastásica.
 - Si metástasis micronodular AIR, (empíricamente 100-200 mCi ó estimado por dosimetría) y repetir cada 6-12 meses mientras la lesión persista, concentre I^{131} y responda clínicamente (®- A).
 - Si metástasis macronodular AIR (empíricamente 100-200 mCi ó estimado por dosimetría) y repetir de demostrarse beneficios (disminución de tamaño, decrecimiento de Tg) si bien la remisión total no es habitual y la supervivencia es pobre (®- B).
 - Las metástasis pulmonares que no captan I^{131} aumentan lentamente y pueden ser seguidas conservadoramente con terapia supresora de TSH con mínima evidencia de progresión radiológica ó sintomática. En pacientes seleccionados puede valorarse la metastasectomía, ablación endobronquial con láser ó RT externa para paliar lesiones intratorácicas sintomáticas (obstrucciones, masas endobronquiales sangrantes) y drenajes pleurales ó pericárdicos en caso de derrames sintomáticos (®- C).
- **Tratamiento de las metástasis óseas:** Debe valorarse: 1) Riesgo de fracturas patológicas, principalmente de las estructuras que soportan peso. 2) Riesgo de compromiso neurológico por lesiones vertebrales. 3)

- Presencia de dolor. 4) Captación del isótopo radioactivo por la lesión. 5) Exposición medular a las radiaciones en metástasis pélvicas captantes de isótopos radioactivos.
- Resección quirúrgica de metástasis aisladas sintomáticas, mejoran supervivencia, especialmente en < 45 años con enfermedad lentamente progresiva (®- B).
 - Aunque raramente curativa la AIR (empíricamente 100-200 mCi ó estimado por dosimetría) en metástasis captantes mejoran supervivencia (®- B).
 - En el caso de lesiones esqueléticas metastásicas que surgen en lugares donde la inflamación aguda puede producir dolor intenso, fracturas ó complicaciones neurológicas, el uso concomitante de glucocorticoides con la RT externa minimiza el incremento del tamaño tumoral inducido por la TSH y/o la radiación (®- C).
 - Lesiones dolorosas que no pueden ser resecaadas pueden tratarse con AIR, RT externa, embolización intra-arterial, ablación por radiofrecuencia, vertebroplastia, cifoplastia (suprime el dolor al estabilizar la fractura y restaurar las alturas vertebrales evitando su compresión). (®- C).
 - No existen evidencias clínicas suficientes para recomendar algún tipo de tratamiento en lesiones asintomáticas, sin respuesta a AIR, estables y que no amenazan estructuras críticas vecinas (®- I).
- **Tratamiento de las metástasis cerebrales.** Típicamente ocurren en pacientes de edad con enfermedad avanzada conllevando un pobre pronóstico. Clásicamente se emplean la resección quirúrgica y la RT externa. Existen pocos datos sobre la eficacia de AIR.
 - El tratamiento de las metástasis del SNC debe ser quirúrgico dada la larga supervivencia que se obtiene, sin considerar aidez por la captación de isótopo radioactivo (®- B).
 - Lesiones del SNC no tratables por cirugía se evaluarán para RT externa, preferiblemente radiocirugía, limitando así la exposición del tejido cerebral circunvecino. Si metástasis múltiples considerar la irradiación de todo el cerebro y columna vertebral (®- C).
 - Si las metástasis del SNC captan isótopos radioactivos puede valorarse AIR, debiéndose aplicar previamente RT externa asociada a glucocorticoides para minimizar los efectos de un incremento del tamaño tumoral inducido por la TSH y los subsecuentes efectos inflamatorios de la AIR (®- C).
 - **2.3.2.2- Complicaciones y tratamiento de la AIR.** Si bien la AIR es razonablemente segura se asocia a complicaciones, precoces y tardías, relacionadas con la acumulación y dosis del isótopo, tales como:
 - Pérdida ó cambio transitorio del gusto y sialoadenitis (hidratación, caramelos ó dulces ácidos/agrios, agentes colinérgicos), caries dentales (tratamiento odontológico) y xerostomía (agentes colinérgicos), obstrucción del conducto lacrimal y epífora (corrección quirúrgica).

- Pacientes que reciben una dosis acumulativa > 500-600 mCi deben ser advertidos de un mayor riesgo de desarrollar en un futuro una leucemia u otro tumor sólido (®- C).
- Disminución de todos los elementos formes de la sangre, mínimas si dosis < 200 cGy en médula ósea. Realizar conteos sanguíneos completos y evaluar función renal (®- C).
- Las gónadas se exponen a la radiación después de AIR (sangre, orina y heces) produciendo en la mujer amenorrea-oligomenorrea temporal y en el hombre disminución en el conteo de espermatozoides y elevación de la hormona FSH pudiendo conducir a la infertilidad con dosis acumulativas en sucesivos tratamientos (>400 mCi). La disminución de la exposición gonadal se alcanza con una buena hidratación, micciones frecuentes para vaciar vejiga y evitar la constipación (®- C). Las mujeres en tratamiento con isótopos radioactivos deben evitar el embarazo durante 6-12 meses (®- C). No se debe administrar yodo radiactivo a mujeres que lactan, difiriéndose la AIR hasta después de 6-8 semanas de interrumpir la lactación (®- B). El uso de agentes dopaminérgicos pueden ser de utilidad para disminuir la exposición mamaria en mujeres que recientemente han lactado (®- C).
- **2.3.2.3- Conducta a seguir en casos de TG positiva con gammagrafía negativa.**

Si la Tg es ó se torna detectable ó se incrementa sucesivamente ó si después de estimulación se eleva > 2 ng /ml se debe realizar US y TAC (cortes entre 5-7 mm) de cuello y tórax en búsqueda de enfermedad metastásica. Evitar el uso de contrastes yodados (posible AIR terapéutico en meses subsecuentes). Imágenes por RMN y TAC identifican ganglios retrofaríngeos, especialmente útil si historia previa de ganglios metastásicos en el compartimento anterior (Nivel VI) (Ver 2.2.1).

 - Administrar tratamiento empírico con yodo radiactivo (100-200 mCi) a pacientes con niveles elevados de Tg ≥ 10 ng /ml después de la suspensión de LT₄, ó niveles ≥ 5 ng /ml después de la estimulación con rhTSH, en quienes las imágenes no han podido revelar un potencial tumor. Si la gammagrafía post-tratamiento es negativa, prospectivamente no se debe administrar de nuevo isótopos radioactivos (®- C).
 - Si se localiza una enfermedad persistente, no resecable, después de la dosis empírica de yodo radiactivo, con evidencias objetivas de reducción tumoral significativa, la AIR debe repetirse hasta que el tumor desaparezca ó no responda más al tratamiento. Balancear los riesgos de dosis terapéuticas repetidas de yodo radiactivo contra sus inciertos beneficios a largo plazo (®-C).
 - En ausencia de evidencias de la enfermedad, pacientes con Tg de ≥ 10 ng /ml después de la suspensión de LT₄, ó niveles ≥ 5 ng /ml después de la estimulación con rhTSH, pueden ser seguidos solamente con LT₄ reservando terapias adicionales para aquellos

pacientes en quienes con el tiempo se eleva la Tg sérica ó se hace evidente la progresión de la enfermedad (®- C).

- **2.3.2.4- Tratamiento con RT externa en la enfermedad metastásica.**
La RT externa puede ser usada en el tratamiento de enfermedad residual ó recurrente irresecable, metástasis óseas dolorosas, lesiones metastásicas de localizaciones críticas que pueden conducir a fracturas ó síntomas neurológicos compresivos imposibles de tratar por medio de la cirugía (ej. metástasis vertebrales, metástasis del SNC, ganglios linfáticos mediastinales, metástasis pélvicas) (®- B).

3- OTROS TUMORES MALIGNOS DEL TIROIDES.

Incluyen el carcinoma medular del tiroides (**CMT**), el carcinoma indiferenciado ó anaplásico (**CIT**) y el linfoma maligno primario del tiroides (**LMT**).

Sarcomas y hemangioendoteliomas malignos son excepcionales. No son infrecuentes las metástasis tiroideas transmitidas por vía sanguínea en casos de enfermedades malignas ampliamente generalizadas, pero raramente causan agrandamientos tiroideos detectables clínicamente.

3.1- CMT (5% de los tumores malignos tiroideos). Surge de las células parafoliculares ó células C del tiroides que derivan de la cresta neural y en consecuencia no captan yodo radioactivo y no dependen de la hipófisis. Secretan calcitonina. Puede ser esporádico ó formar parte de un síndrome familiar que se trasmite de forma autosómica dominante: MEN2A (CMT, feocromocitoma e hiperplasia ó adenoma de paratiroides) y MEN2B (se agregan el hábito marfanoide y neuromas cutáneos).

- Su diagnóstico se sospecha si se aprecia la calcificación del tumor a los Rx y el paciente tiene profusas diarreas ó episodios de "flushing", por exceso de liberación de calcitonina. Puede acompañarse de un síndrome de Cushing paraneoplásico. Se diseminan rápidamente a los ganglios cervicales y tardíamente pueden presentarse metástasis hepáticas, óseas (frecuentemente osteoblásticas) y pulmonares. Su confirmación se puede obtener por la CAAF. Despiñar feocromocitoma (niveles en orina de 24 h de AVM, catecolaminas, metanefrina), hiperparatiroidismo (calcio sérico) y proto-oncogen RET. Su tratamiento implica:
 - De inicio el del feocromocitoma (50% bilateral) si este está presente (peligro de crisis hipertensiva y muerte), seguido por tiroidectomía total con linfadenectomía central del cuello. AIR si necesidad de ablación de tiroides residual.
 - Si ganglios cervicales palpables en áreas laterales del cuello realizar cirugía radical modificada ipsilateral ó bilateral.
 - Si tumor > 1.5 cm realizar cirugía radical modificada profiláctica (más de un 60% tienen metástasis ganglionares, siendo bilaterales en un 30%).
 - Si hipercalcemia remover solamente la paratiroides aumentada de tamaño.

- La RT externa, controversial, es recomendable en casos de tumores irresecables ó recurrentes.
- La tiroidectomía total está indicada en los portadores de la mutación RET antes de los 6 años en MEN2A y antes del año en MEN2B. Evitar la disección del cuello en los niños RET positivos con calcitonina negativa y US normal. La disección del cuello estará indicada si la calcitonina se eleva y el US sugiere un cáncer tiroideo.
- La QT tiene un valor limitado.
- Los niveles de calcitonina (basal y por estimulación) y el ACE identifican enfermedad persistente ó recurrente.

3.2- CIT (1% de los tumores malignos tiroideos). Ocurre en el 7mo. u 8vo. decenio de la vida. Típicamente una masa cervical de larga evolución que rápidamente crece y se torna dolorosa, pudiendo aparecer disnea, disfonía ó disfagia. Pueden palpase adenopatías. El tumor puede estar fijo a las estructuras vecinas y/o ulcerado. Metastiza tempranamente a ganglios cervicales y a distancia.

- El diagnóstico se realiza por CAAF y en ocasiones por biopsia incisional, realizándose entonces una istmectomía para aliviar fenómenos de compresión. Pocos pacientes logran una supervivencia mayor de 6 meses.
- Todas las formas de tratamiento son decepcionantes. De presentarse como una masa resecable se realizará la tiroidectomía, asociada a QT-RT. Puede requerirse la realización de una traqueostomía para aliviar la obstrucción aérea.

3.3- LMT (< 1% de los tumores malignos tiroideos, la mayoría no Hodgkin de células tipo B). Puede formar parte de una condición linfomatosa generalizada si bien la mayoría se originan a partir de una tiroiditis linfocítica crónica. El cuadro clínico recuerda al CIT pero sin que la masa, igualmente de crecimiento rápido, sea dolorosa.

- El diagnóstico se realiza por CAAF, necesitándose en ocasiones la biopsia por trucut ó incisional. Se debe estadiar la enfermedad para conocer la extensión de la diseminación extratiroidea.
- Habitualmente responden a la QT ó QT/RT. Puede ser necesaria la tiroidectomía con linfadenectomía ganglionar para aliviar síntomas de obstrucción aérea en caso de no haber una rápida respuesta al tratamiento medicamentoso. El pronóstico dependerá del grado histológico del tumor y de si el linfoma está confinado a la glándula ó diseminado.