

Cáncer diferenciado de tiroides (papilífero) con tumor cerebral como presentación clínica inicial. Tratamiento quirúrgico y 131I. Siete años de evolución libre de enfermedad.

RESUMEN

Introducción:

El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endócrina más frecuente, siendo la variante papilar la de mayor presentación (65 - 90%). El pronóstico suele ser muy bueno, especialmente en el grupo de bajo riesgo, con una tasa de mortalidad del 1,8% y tasa libre de enfermedad a 10 años del 90 - 95%. El compromiso a distancia es poco frecuente: 1 - 14%, siendo el pulmón y hueso los lugares de mayor localización, en tanto que la metástasis cerebral representa del 0,1 - 5%. No existen protocolos definidos para el manejo de metástasis cerebral, siendo opciones terapéuticas: cirugía, radioterapia estereotáxica, radiocirugía estereotáxica y dosis terapéutica (DT) con 131I. Considerando el amplio porcentaje de pacientes con manejos no exitosos, presentamos este caso como una opción en pacientes con metástasis cerebral de carcinoma papilar de tiroides.

Caso clínico:

Paciente femenina de 69 años de edad, eutiroidea, debuta con diplopía. Es operada en dos ocasiones por tumor cerebral, con reporte histopatológico de tejido papilífero de origen tiroideo. La valoración por endocrinólogo determina ausencia de estudios que sugieran patología tiroidea, excepto TG 2300 ng/mL. Se realiza tiroidectomía total con diagnóstico postquirúrgico de carcinoma papilar clásico de tiroides. En barrido diagnóstico se evidencia por primera vez metástasis cerebral que capta 131I. Recibe 25 mCi de 131I como dosis terapéutica inicial, y posteriores DT (50, 50, 75, 75, 50 mCi) en 2 años, según evolución de resonancia magnética, clínica, laboratorio endocrinológico, análisis hematológicos y centellogramas.

El seguimiento se hizo bajo: control clínico, valores de tiroglobulina, ecografía, eventuales centellografía con 131I y resonancia magnética, encontrándose la paciente desde su inicio con 9 años de sobrevida, y desde la última dosis terapéutica 7 años libre de enfermedad.

Discusión:

Si bien las metástasis a distancia son poco frecuentes en cerebro, y están asociadas generalmente a variantes agresivas del tumor, nuestro caso debutó con tumor cerebral de origen metastásico en una paciente eutiroidea, sin antecedentes de patología tiroidea y con criterio post tiroidectomía de bajo riesgo.

El centellograma con 131I se volvió positivo en la metástasis cerebral, cuando la paciente fue tiroidectomizada, detalle que debe considerarse de importancia, pues permite comprender el comportamiento de las lesiones metastásicas ante la presencia o ausencia de tejido tiroideo primario.

Conclusión:

Presentamos un caso con metástasis cerebral de un CDTP cuyo manejo fue: cirugías previas para mejorar la clínica neurológica inicial, tiroidectomía y 131I con dosis escalonadas y fraccionadas según criterios de control: laboratorio, IRM, centellogramas con 131I; recibiendo una DT inicial de 25 mCi, con una dosis acumulada de 325 mCi de 131I y una sobrevida libre de enfermedad de 7 años.

Palabras clave: cáncer papilar diferenciado de tiroides, metástasis cerebral, cirugía y 131I

INTRODUCCION

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endócrina maligna más frecuente, siendo el carcinoma papilar (CDTP) la variante con mayor presentación: 65 - 90% ^{1 2 3}.

Generalmente, el pronóstico del CDTP es muy bueno, siendo la mayoría (89%) de bajo riesgo, con una tasa de mortalidad del 1,8% y tasa libre de enfermedad a 10 años del 90 - 95%; definiéndose bajo riesgo a pacientes jóvenes, con nódulos intratiroides menores a 4 cm, sin metástasis a distancia. En tanto que el grupo de alto riesgo, con una tasa de muerte del 46%, corresponde a pacientes mayores, con infiltración extratiroidea y metástasis a distancia ¹.

El compromiso a distancia es poco frecuente: 1 - 14% ^{4 5}; siendo los sitios más comunes el pulmón y hueso ^{2 5 6}. La metástasis cerebral es rara: 0,1 - 5%, usualmente asociada a variantes agresivas del tumor ^{4 2 5 6 7 8 9 10 11}.

A pesar de no existir protocolos definidos para el manejo de metástasis cerebrales de CDT ¹², estas pueden tratarse con cirugía (especialmente ante metástasis solitaria de CDTP ^{10 13} con ubicación accesible), radioterapia estereotáxica, radiocirugía estereotáxica y ¹³¹I. Hay autores que refieren el beneficio aparente de esta última en pacientes con barrido diagnóstico positivo en cerebro, a pesar que captación por metástasis craneales es infrecuente: 23 - 25% ⁷. La selección de la terapéutica se basa fundamentalmente en reporte de casos, series retrospectivas y analogía con el manejo de otros tumores cerebrales.

Considerando el amplio porcentaje de pacientes con manejos no exitosos, presentamos este caso como una opción en pacientes con metástasis cerebral de carcinoma papilar de tiroides.

CASO CLINICO

Paciente femenina de 69 años de edad, que acude por diplopía de un mes de evolución, es operada luego de diagnóstico de tumor cerebral por resonancia magnética en septiembre 2004, y nueva intervención quirúrgica por recidiva en diciembre 2004; las dos ocasiones con extirpación parcial del tumor, dada la imposibilidad de resección total. El estudio anatomo patológico determinó la presencia de tejido papilífero de origen tiroideo, en relación con metástasis de CDTP.

Es remitida a endocrinólogo, quien solicita curva de captación y centellograma tiroideo con ¹³¹I, siendo el valor de captación en cuello a 24 horas del 12%, en tanto que el centellograma demostró glándula tiroides de forma, tamaño, ubicación, y distribución del radioyodo dentro de la normalidad (Fig. 1). El estudio no evidenció captación del radioyodo fuera del cuello (paciente ya tenía metástasis cerebral, imagen falsamente negativa en centellograma). Ecografía que evidencia múltiples nódulos en ambos lóbulos tiroideos, y estudios endocrinológicos de laboratorio (TSH, T4, FT4, T3, TGAb) dentro de la normalidad. Tiroglobulina de 2300 ng/mL.

Se realiza tiroidectomía total, que reporta nódulo de 3,2 cm, con carcinoma papilar clásico que infiltra el tejido peritiroideo. Dos semanas más tarde desarrolla parálisis facial derecha, acompañada de cefalea y acúfenos. Se realiza IRM que confirma recidiva de metástasis cerebral, ante lo que se decide dar DT de ¹³¹I. Se realizó barrido diagnóstico previo, que demostró área única de captación en región fronto-temporal derecha (Fig. 2).

Se revisó literatura internacional, en busca de opciones terapéuticas, sin resultados concluyentes y ante el conocimiento mediante comunicación personal de dos experiencias previas locales tratadas con 200 mCi de ¹³¹I como dosis inicial según protocolos para metástasis a distancia, que finalizaron con muerte de los pacientes por hemorragia cerebral; y como menciona el Dr. Henry N. Wagner Jr. en el Journal of Nuclear Medicine Vol. 53 No. 11 de noviembre 2012: no pienses como te enseñaron, y no hagas lo que los demás hacen de acuerdo a las reglas; se decidió administrar DT iniciando con una dosis, como si se tratara de un nódulo caliente autónomo tiroideo, de 25 mCi (1ra DT, Fig

3), y cortisona I.M profiláctica, por posible edema perilesional. Se evaluaron resultados con resonancia magnética. Considerando la buena respuesta clínica (desaparición de diplopía) y ausencia de reacciones adversas, se administra 50 mCi (2da DT) a los 60 días, bajo la sospecha que la DT de 25 mCi no sería suficiente para una ablación total, considerando por un lado revisión bibliográfica¹⁴, y además porque un tejido metastásico no se comportaría como un nódulo caliente autónomo. El barrido post dosis evidenció captación únicamente en el sitio de la metástasis (Fig 4).

Se continúa la administración de nuevas y mayores DT con ¹³¹I fraccionadas considerando: evolución de resonancia magnética, clínica, laboratorio endocrinológico, análisis hematológicos (ante eventual aparición de depresión medular actínica) y centellogramas de control; según el siguiente esquema:

Barrido diagnóstico, 4 meses posteriores a 2da DT (Fig. 5) que evidencia captación solo en sitio de metástasis. Se administran 50 mCi (3ra DT), visualizándose por primera vez captación del radioyodo en proyección de nariz (Fig. 6).

Barrido diagnóstico, 3 meses posteriores a 3ra DT, que evidencia captación en nariz y boca de menor intensidad que captación en metástasis cerebral (Fig. 7). Se administran 75 mCi (4ta DT, Fig. 8).

Barrido diagnóstico, 5 meses posteriores a 4ta DT, con captación en metástasis cerebral de menor intensidad que nariz y boca (Fig. 9). Se administran 75 mCi (5ta DT, Fig. 10).

Barrido diagnóstico, 12 meses posteriores a 5ta DT, con escasa captación en metástasis cerebral respecto a boca y nariz. Se realizó cuantificación mediante la determinación de áreas de interés en metástasis, nariz y boca, que confirma menor captación en región de metástasis en relación a nariz (Fig. 11). Se decide la administración de 50 mCi (6ta DT), evidenciándose escasa captación del ¹³¹I (Fig. 12).

Barrido diagnóstico, 12 meses posteriores a 6ta DT, se realizó medición de un standard colocado dentro de una calavera para restar la atenuación ósea, y posteriormente la determinación de áreas de interés en imagen de paciente, evidenciando captación en sitio de metástasis de menor intensidad que nariz y standard (Fig. 13,14).

La paciente recibió en total 325 mCi de ¹³¹I antes de lograr criterios para suspender nuevas dosis terapéuticas.

Los criterios para suspender la administración de nuevas dosis se basó en la negativización del centellograma en cerebro, valores normales de tiroglobulina y antitiroglobulina tomando como referencia valores ya publicados como normales ¹⁵, ausencia de nuevos cambios en resonancia magnética o ante valores hematológicos de anemia.

El seguimiento se hizo bajo el esquema de un paciente con CDT: control clínico, valores de tiroglobulina y antitiroglobulina, ecografía y eventuales centellografía con ¹³¹I y resonancia magnética, encontrándose la paciente libre de enfermedad actualmente 7 años, considerando como referencia la última dosis terapéutica de ¹³¹I recibida.

La secuencia concatenada de dosis terapéuticas de ¹³¹I, laboratorio, centellogramas y resonancia magnética se detallan en la Tabla 1.

Hasta la fecha, en su evolución clínica, la paciente solo presentó cuadro de gota en rodilla derecha tratada por reumatólogo, y arritmia que requirió colocación de marcapasos; ninguna de estos diagnósticos relacionados de forma directa con su patología y tratamiento de base; y toma hormonoterapia por hipotiroidismo consecuencia de su tiroidectomía.

DISCUSION

Si bien el CDTP se encuentra dentro de las variantes con mejor pronóstico y menor posibilidad de metástasis a distancia, y que la bibliografía asocia las metástasis cerebrales a variantes agresivas del carcinoma, llama la atención que en nuestro caso, la paciente no solo debutó con clínica de metástasis cerebral, sino que no tuvo criterios

clínicos ni de laboratorio que sugieran patología tiroidea maligna, y la variante histopatológica fue CDTP de bajo riesgo, con marcadores TTF-1 positivo y P53 negativo.

La bibliografía internacional no tiene acuerdos claros en torno al manejo de estos pacientes, ya que se plantean opciones quirúrgicas, radioterapia, radiocirugía, estereotaxia, y ¹³¹I, sin resultados concluyentes debido a la escasa cantidad de pacientes, tomándose las decisiones basadas en reporte de casos y series retrospectivas. Existen en su gran mayoría experiencias sin resultados positivos ante la terapéutica con ¹³¹I, principalmente ligadas a altas dosis con el consecuente edema o hemorragia cerebral. En nuestra revisión el único caso exitoso de manejo con altas dosis de ¹³¹I iniciales llegando hasta 1,2 Ci ¹⁶, podría estar ligado a la presencia de metástasis de pequeño tamaño que no generaron gran reacción perilesional, sin poder concluir con certeza esta aseveración.

En el caso presentado, el manejo fue: cirugías previas para mejorar la clínica neurológica inicial, tiroidectomía y ¹³¹I con dosis escalonadas y fraccionadas según criterios de control: laboratorio, IRM, centellogramas con ¹³¹I. Se puede inferir que la exitosa sobrevida de la paciente se debe al fraccionamiento de las dosis administradas incrementando la actividad de acuerdo a la valoración de respuesta.

En relación a los hallazgos centellográficos podemos destacar los siguientes puntos:

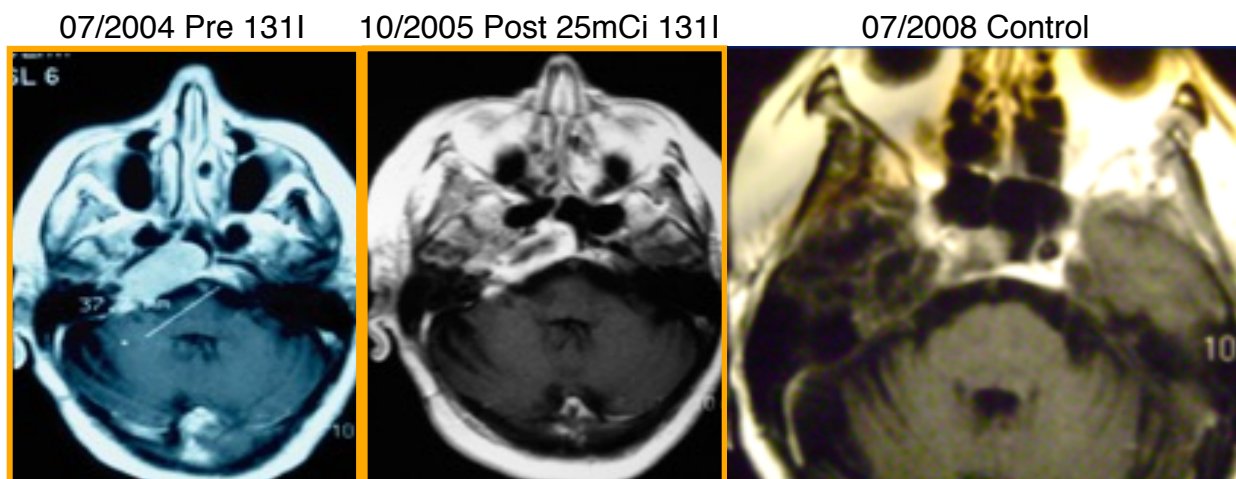
1. El scan diagnóstico inicial tuvo una imagen falsa negativa en cerebro, volviéndose positiva cuando se realiza la extirpación de la glándula tiroides. El scan inicial negativo en cerebro nos lleva a concluir que pacientes con scans diagnósticos negativos deben ser analizados cuidadosamente, pues en primer término, en nuestra paciente se pudo haber concluido que la lesión metastásica cerebral no respondería a ¹³¹I por posible desdiferenciación celular, información que resultaría errónea. Este comportamiento del tejido metastásico ante la presencia de tejido tiroideo normal ha sido ya descrito¹⁷.
2. El barrido diagnóstico después de la administración de la segunda dosis terapéutica (2 meses) no generó ningún atontamiento de las células metastásicas, posible comportamiento mencionado por alguna bibliografía, en torno a los barridos diagnósticos y la posible disminución de efectividad de las dosis terapéuticas.
3. Recién luego de la administración de la 3ra DT (125 mCi recibidos), se tiene evidencia de captación del radioyodo en nariz, indicativo de la disminución de la actividad tumoral, con lo cual existe mayor disponibilidad circulante de ¹³¹I, apareciendo tejidos que normalmente captan yodo (Fig. 6).
4. A medida que las distintas DT hacen efecto, la actividad tumoral disminuye, con la consecuente disminución de captación en la región metastásica, y el incremento en tejidos que fisiológicamente captan yodo: nariz, boca (Fig. 7 - 14).
5. Este caso ilustra la importancia de realizar el seguimiento mediante imágenes de un cáncer diferenciado de tiroides con metástasis única, dada su alta relación costo efectividad, al cumplir los criterios mencionados en la recomendación sugerida por Richard Wahl y Wolfgang A. Weber ¹⁸: 1) Lesión única, 2) Posibilidad de una terapia efectiva para enfermedad recurrente, 3) riesgo de recurrencia, y 4) celeridad para tratar el proceso recurrente.

CONCLUSIONES

A pesar de no tener referencias bibliográficas importantes que permitan conocer un protocolo a seguir ante un paciente con metástasis cerebral de CDTP, y conociendo los pobres resultados obtenidos en reporte de casos, consideramos que el éxito en el tratamiento de la paciente presentada se debió al manejo planteado: tiroidectomía total, cirugía neuroquirúrgica (que disminuyó el volumen de la metástasis cerebral) y el modo fraccionado en que se administraron las diferentes dosis terapéuticas de ¹³¹I, comenzando con 25 mCi como primera dosis, siguiendo con dos dosis de 50 mCi,

continuando con dos dosis de 75 mCi y una dosis final de 50 mCi de ¹³¹I, con un total alcanzado de 325 mCi para lograr la ablación total en el término de 2 años.

RESONANCIA MAGNETICA (IRM)



BARRIDOS CON ¹³¹I

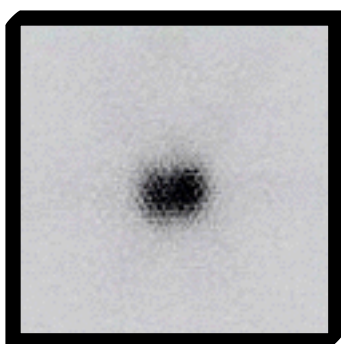


Fig. 1 Centellograma de tiroides pretiroidectomía

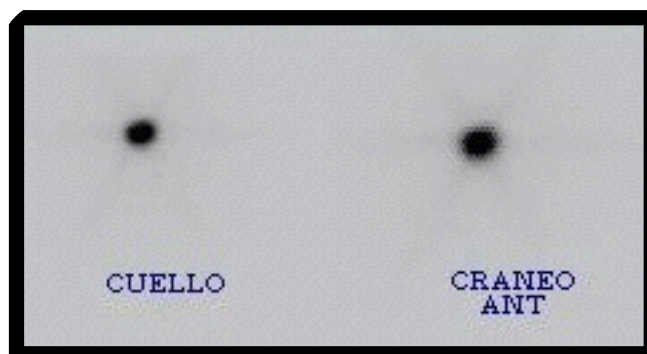


Fig. 2 Barrido diagnóstico post tiroidectomía



Fig. 3 Barrido post 1ra DT 25mCi

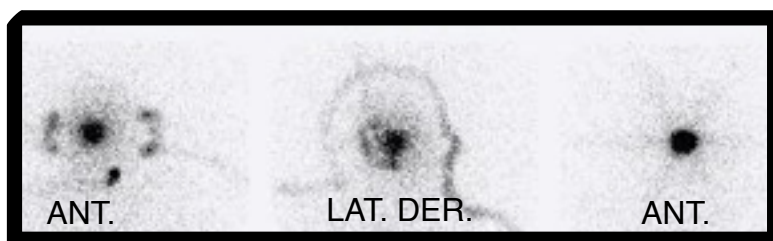


Fig. 4 Barrido post 2da DT 50mCi

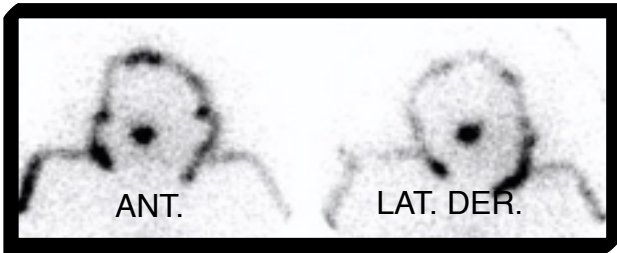


Fig. 5 Barrido diagnóstico



Fig. 6 Barrido post 3ra DT 50mCi



Fig. 7 Barrido diagnóstico



Fig. 8 Barrido post 4ta DT 75mCi

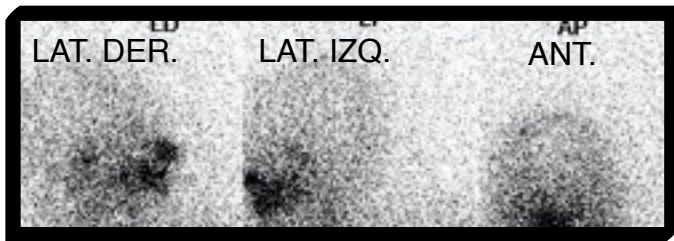


Fig. 9 Barrido diagnóstico

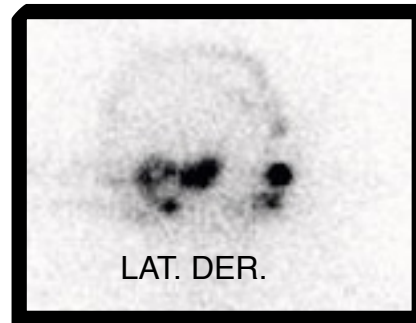


Fig. 10 Barrido post 5ta DT 75mCi

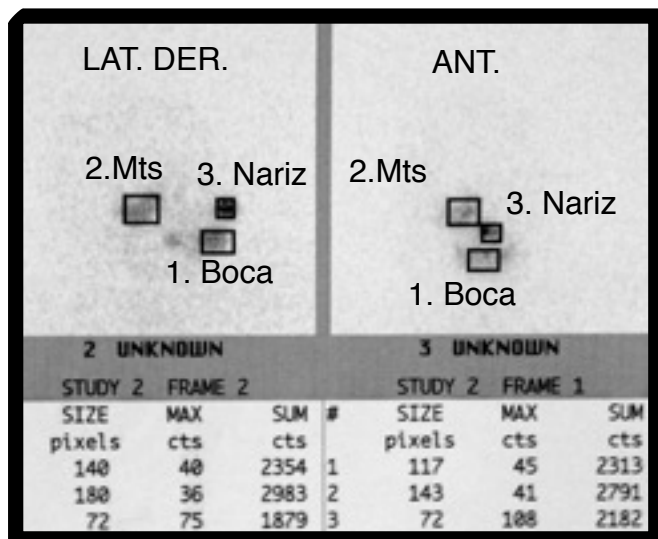


Fig. 11 Barrido diagnóstico

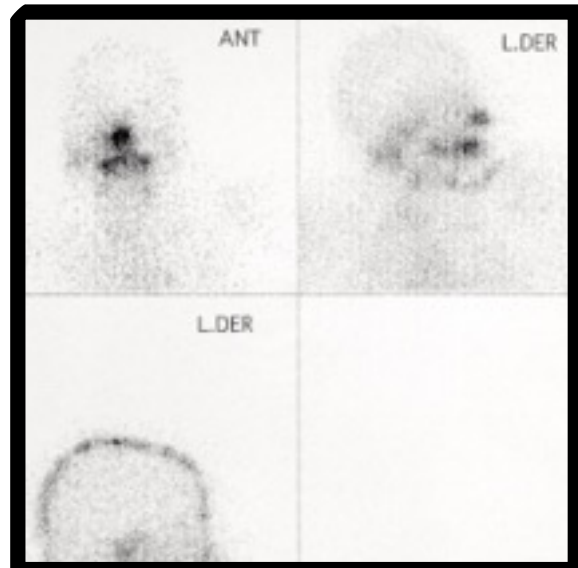


Fig. 12 Barrido post 6ta DT 50mCi

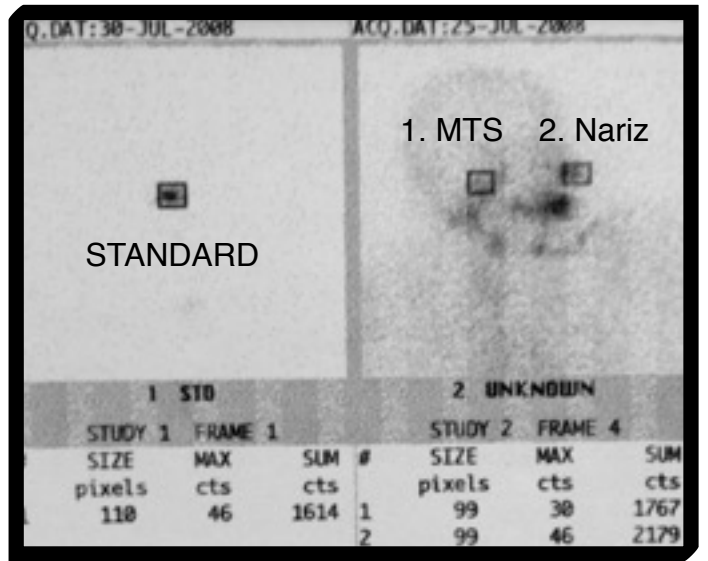


Fig. 13 Calavera para medir standard



Fig. 14 Barrido diagnóstico 07-2008

TABLA 1

	Ju l-0 4	Feb- 05	May -05	Jun- 05	Jul -0 5	Aug -05	No v-0 5	Fe b-0 6	Apr -06	Jul- 06	Aug -06	Nov -06	Mar -07	Jul -07	Jul -08	Ag- 08
TS H		0.78	18	0.23	69	0.1 9	46. 5	29 0	0.1	75	0.2	0.0 6	0.2 1			
T4		8.6		11.8	2. 4	13. 5				1	15. 2	11	8.8			
FT4		1.2		1.9	0. 5	2.3			2.5		2.7	1.2	1.7			
T3		1.2		1.0	1. 0	1.2				0.4	1.2	0.9	0.9			
TG		2300	3000	5250	30 0	22	7	36	4	19		3.7	1.7			
TG Ab		(-)	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)			
RAI			25		50		50	75		75				50		
IRM	1						2								3	
SCA N 1311		1	2 3	4		5 6	7 8			9	10			11	12	13

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Portelli Claudia, Gomez Marcelo, Stephan Adolfo, Saladino Pantaleon, Monteros Marcelo. Metastasis cerebral de carcinoma papilar no clásico de tiroides. *Rev Esp Patol* 2008; Vol 41, N° 4: 303-306.
- ² Aguiar P, Agner C, Tavares F, Yamaguchi N. Unusual brain metastases from papillary thyroid carcinoma: case report. *Neurosurgery* 2001; 49:1008-13.
- ³ Hjiyiannakis P, Jefferies S and Harmer CL: Brain metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 8: 327-330, 1996.
- ⁴ Albores-Saavedra J, Wu J. The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2006; 17:1-18
- ⁵ Middleton, Kurtz, Hertzberg. *Ecografía*. 1ra edición 2007; Cap 10: 244-252
- ⁶ Cha ST, Jarrahy R, Mathiesen R, Suh S, Shahinian H. Cerebellopontine angle metastasis from papillary carcinoma of the thyroid: case report and literature review. *Surg Neurol* 2000; 54: 320-6.
- ⁷ Pazaitou-Panayioutu K, Kaprara A, Chrisoulidou A, Boudina M, Georgiou E, Patakiouta F, et al. Cerebellar metastasis as first metastasis on papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2005; 52: 653-7.
- ⁸ Blankenship DR, Chin E and Terris DJ: Contemporary management of thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 26: 249-260, 2005.
- ⁹ Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; **80**: 2041–2045.
- ¹⁰ Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; **82**: 3637–3642.
- ¹¹ Biswal BM, Bal CS, Sandhu MS, Padhy AK, Rath GK. Management of intracranial metastases of differentiated carcinoma of thyroid. *J Neurooncol.* 1994; **22**: 77–81.
- ¹² Al-Dhahri SF, Al-Amro AS, Al-Shakwer W and Terkawi AS: Cerebellar mass as a primary presentation of papillary thyroid carcinoma: case report and literature review. *Head Neck Oncol* 1: 23, 2009.
- ¹³ Venkatesh S, Leavens ME, Samaan NA. Brain metastases in patients with well-differentiated thyroid carcinoma: study of 11 cases. *Eur J Surg Oncol.* 1990; **16**: 448–450.
- ¹⁴ Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996;77:2574–2580.
- ¹⁵ Mazzaferri EL. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 2005;46:1079-88.
- ¹⁶ Papillary thyroid carcinoma with brain metastases: an unusual 10-year-survival case. Miranda ER, Padrão EL, Silva BC, De Marco L, Sarquis MS.
- ¹⁷ Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trends and treatment.

¹⁸ Weber WA, Wahl RL. Surveillance of cancer patients with imaging: self-evident or evidence-based?