

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE CÁNCER DE TIROIDES Y EMBARAZO

Dr. Alejandro Chinchilla<sup>1</sup>, Dr. René Salazar<sup>2</sup>

### RESUMEN

La patología oncológica en el embarazo siempre representa un reto para el médico y el paciente que debe ser abordado multidisciplinariamente, optando por el abordaje que procure la mejor situación respecto a riesgo y beneficio tanto para la madre como para el producto. La patología endocrinológica maligna no es infrecuente en mujeres en edad fértil, siendo el cáncer de tiroides la causa más común. El abordaje de un nódulo tiroideo es similar al de una mujer no gestante. Sin embargo, se da la tendencia hacia un manejo quirúrgico más conservador, postergándolo en la medida de lo posible hasta concluido el embarazo en los casos de estirpes histológicas diferenciados no invasivos.

**Palabras clave:** Cáncer de tiroides, embarazo, tiroidectomía.

### ABSTRACT

The oncologic pathology in pregnancy represents always a challenge for the medical doctor and the patient that has to be managed with a multidisciplinary team, choosing the best approach that warrants the best risk and benefit scenario for the mother and the product. The malignant endocrinology pathology is not uncommon in women at child bearing age, being the thyroid cancer the most frequent one. The initial approach of a thyroid nodule is similar to that of a non-pregnant woman. Nonetheless, there is a growing tendency for a more conservative surgical intervention, leaving it until the pregnancy is over in those with a differentiated non-invasive thyroid cancer.

**Key words:** Thyroid cancer, pregnancy, thyroidectomy

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la patología maligna endocrinológica más frecuente<sup>1</sup>, siendo a la vez la segunda neoplasia más diagnosticada durante el embarazo después del cáncer de mama<sup>2,3</sup>. De los nódulos tiroideos malignos detectados durante la gestación la gran mayoría son bien diferenciados y de estos el más común continúa siendo el de estirpe papilar<sup>2,4</sup>. El diez por ciento de todos los cánceres papilares de tiroides son evidenciados durante el embarazo<sup>1</sup> o en los

doce meses pos parto<sup>2</sup> debido en gran parte a que se asocia a mujeres en edad reproductiva debido al mayor aporte de estrógeno y de hormona gonadotropina coriónica, lo que influye en su patogénesis. Su detección clínica se encuentra incrementada ya que fisiológicamente durante la gestación aumenta el tamaño de la glándula tiroidea así como de sus nódulos<sup>2,3,4</sup>, haciéndolos más evidentes. Además, se debe tomar en cuenta que la prevalencia del cáncer de tiroides bien diferenciado aumenta en poblaciones de mayor paridad, edad y en poblaciones bajo tratamiento para la fertilidad<sup>2</sup>.

### INCIDENCIA

La incidencia por cáncer de tiroides ha ido en crecimiento en la población estadounidense durante las últimas décadas pasando de tres punto seis casos cada 100 000 habitantes en 1997 a ocho punto siete casos cada 100 000 habitantes en el 2002<sup>5,6</sup>. Actualmente se sitúa en 14,4 casos por 100 000 habitantes según el California Cancer Registry<sup>8</sup>. Esto se debe en parte a un aumento en las técnicas diagnósticas, como lo es el tamizaje ultrasonográfico tiroideo en pacientes que consultan para sonografía de mama y embarazo<sup>2</sup>, sin embargo esto no lo explica del todo<sup>6</sup>. Se ha demostrado que la presencia de cáncer en un nódulo tiroideo es entre un cinco a ocho por ciento más probable en una mujer embarazada que en la población en general<sup>4</sup>.

### ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los factores de riesgo como la multiparidad y la exposición a estrógenos han sido bien definidos en estudios experimentales sobre el desarrollo y progresión del cáncer de tiroides, sin embargo se ha llegado a resultados controversiales en estudios epidemiológicos<sup>1</sup>. Se sabe que los estrógenos y la hormona gonadotropina coriónica humana, la cual debido a su similitud con la sub unidad alfa de la TSH, en altas concentraciones como en el primer trimestre del embarazo, tienen acción estimuladora sobre la glándula tiroidea, pero también se han vinculado los estrógenos con promover el KAT 5 y la expresión de la proteína anti apoptótica Bcl-xL en la proliferación del cáncer papilar de tiroides humano<sup>9</sup>. En ratones knockout PTEN se estableció relación directa entre estrógenos y la aparición de carcinoma folicular de tiroides<sup>10</sup>.

### MANEJO

Toda mujer embarazada debe tener una historia clínica completa con especial atención a radiación previa en cabeza y cuello, historia familiar de patología maligna tiroidea y examen físico completo incluyendo palpación de cuello. Al

<sup>1</sup> Especialista Unidad de Medicina Materno Fetal. Hospital Calderón Guardia. San José, Costa Rica. [achinchillag@yahoo.com](mailto:achinchillag@yahoo.com)

<sup>2</sup> Médico Asistente General. Hospital La Católica. San José, Costa Rica. [rsalazar90@msn.com](mailto:rsalazar90@msn.com)

detectar un nódulo clínicamente se debe realizar medición sérica de TSH y ecografía de cuello<sup>2</sup>. El manejo es similar al de una persona no embarazada excepto, por el no uso de yodo radioactivo<sup>11</sup>. El TSH se debe medir debido a que su alteración indica mayor probabilidad de benignidad. El ultrasonido por su parte es una excelente herramienta para determinar la cantidad de nódulos, su tamaño, características y crecimiento en caso de repetir el examen. Así también la existencia de ganglios linfáticos con tamaño alterado. Las características ultrasonográficas compatibles con malignidad son: márgenes irregulares sin borde definido, imágenes hipoeoicas, calcificaciones puntiformes, nódulos muy vascularizados. Al contar con dos criterios previos, se identifica carcinoma bien diferenciado en un 87-93% de los casos<sup>12</sup>. Además de estos existen también otros criterios de malignidad nombrados en la (Tabla 1) que deben ser tomados bajo consideración<sup>13</sup>.

Rasgo ecográfico	Criterio de malignidad
Ecogenicidad	Hipoecogénico
Márgenes del nódulo	Irregulares
Halo nodular periférico	Ausente
Vascularización intranodular	Aumentada
Calcificaciones	Presencia de microcalcificaciones
Dimensiones de los ejes nodulares	Más altos que anchos
Adenopatías laterocervicales	Presentes

Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at us: Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology. 2005.

En nódulos mayores de diez milímetros o con diámetro menor pero que presentan sospecha clínica compatible con probable proceso carcinomatoso descrita anteriormente, se debe proseguir a realizar BAAF sin importar las semanas de gestación de la paciente<sup>1</sup>. Cabezón y cols.<sup>4</sup> realizaron un estudio de 29 pacientes en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, donde concluyeron que la primera probabilidad diagnóstica histológica es el carcinoma papilar ocupando por mucha diferencia en segundo lugar la estirpe folicular, el cual para lograr diferenciar entre adenoma y carcinoma requiere de biopsia a cielo abierto. Sin embargo, en mujeres jóvenes, una citología reportada como folicular es muy probablemente benigno<sup>14</sup>. En casos en donde aparecen características citológicas compatibles con la variante folicular de células de Hürthle, pronostica controversialmente<sup>15</sup>, un avance más agresivo, que incluso puede llevar a decidir la intervención quirúrgica durante el embarazo en caso de presentarse en un estadio avanzado como describen Malgorzata y cols.<sup>3</sup> en un caso manejado en Polonia. Actualmente se continúa utilizando la clasificación histológica de Bethesda<sup>16</sup> resumida en la (Tabla 2).

Categoría	Diagnóstico clínico	Riesgo de malignidad %
I	No diagnóstico	1-4
II	Benigno	0-3
III	Atipia/lesión folicular de significado incierto	5-15
IV	Neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular	15-30
V	Sospechoso de malignidad	60-75
VI	Maligno	97-99

Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. Acta Cytol. 2011;551:4---12

Una vez diagnosticada una masa maligna basándose en los datos clínicos, ecográficos y citológicos, el manejo dependerá de su estirpe histológica, ya que con base en esto se determina su agresividad y la prontitud con que se debe instaurar el tratamiento quirúrgico.

#### Tiroidectomía durante el embarazo

La cirugía durante el embarazo se debe reservar a estirpes citológicas más agresivas diagnosticadas antes del tercer trimestre del embarazo, como lo son el carcinoma medular, el anaplásico<sup>2</sup>, o carcinomas bien diferenciados que presenten signos clínicos y/o radiológicos de invasión extra tiroidea y/o metástasis<sup>3</sup>, síntomas compresivos o crecimiento acelerado<sup>4</sup> demostrado por un aumento en >50% del volumen nodular o >20% en el diámetro en dos dimensiones antes de la semana 24 de gestación<sup>17</sup> (Tabla 3). En caso de decidir realizar la intervención quirúrgica, esta se debe llevar a cabo en el segundo trimestre debido al riesgo teratogénico y de aborto espontáneo durante el primer trimestre asociado a la anestesia general<sup>3</sup> y al riesgo de inicio de labor y parto pre término durante el tercer trimestre de gestación<sup>18</sup>. La tasa de complicaciones pos quirúrgicas varía dependiendo del estudio<sup>2</sup>. Un estudio retrospectivo transversal comparativo entre 201 embarazadas con sus respectivos controles de mujeres no embarazadas a quienes se les realizó tiroidectomía, mostró mayores complicaciones endocrinas, quirúrgicas, mayor estancia y costo hospitalario en el grupo de mujeres embarazadas<sup>18</sup>. Se ha asociado también mayor indicaciones de cesárea en las pacientes operadas durante el embarazo, sin haberse demostrado ninguna razón clara directa, por lo que probablemente se deba a la ansiedad asociada por parte de familiares y cuerpo médico de embarazo y cáncer concomitante<sup>20</sup>. En el grupo de 29 pacientes estudiado en el hospital argentino<sup>4</sup>, todas las pacientes operadas durante el embarazo tuvieron partos a término e hijos vivos y sanos.

Tabla 3. Indicaciones de cirugía de un nódulo tiroideo maligno en el segundo trimestre del embarazo	
Aspecto	Característica
Anatomía patológica microscópica	Histología regresiva
Anatomía patológica macroscópica	Enfermedad localmente avanzada
Presencia de enfermedad estructural metastásica	Metástasis ganglionares crvicales
Evolución clínica	Crecimiento significativo del nódulo
Complicaciones	Síntomas compresivos graves

Galofré JC, et al. Guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo y cáncer de tiroides durante el embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2013.

### Manejo no quirúrgico durante el embarazo

Existe una tendencia creciente en posponer la cirugía en el cáncer de tiroides hasta después del embarazo en estirpes histológicas bien diferenciadas<sup>4</sup> ya que esto no afecta el pronóstico<sup>2</sup>. Por lo tanto, se debe realizar ecografía de cuello cada tres meses a estas pacientes debido a que su crecimiento significativo indica cirugía<sup>2</sup>. Además, se debe administrar tratamiento oral con T4 exógena y medir niveles de TSH mensuales hasta las 20 semanas de gestación y luego una vez entre las 28-32 semanas, tomando como valores normales los rangos entre 0.1-1.5 mUI /L según las recientes guías de la American Thyroid Association<sup>21</sup>. Es importante tener en cuenta que incluso un carcinoma medular de tiroides pequeño con niveles bajos de calcitonina puede ser manejado quirúrgicamente después del parto<sup>2</sup>.

### Tratamiento con Yodo Radioactivo

Por lo general, se utiliza I-131 luego de la cirugía para cumplir con una ablación completa del tumor<sup>24</sup> a dosis una entre 1-5 Gbq<sup>25</sup>. No existe a pesar de ser una técnica ampliamente utilizada, un estudio aleatorizado a largo plazo que determine una mayor supervivencia a 10 años luego de la cirugía<sup>26</sup>, ni consenso respecto a la dosis mínima efectiva teniendo en cuenta que a mayor dosis mayores efectos adversos<sup>27</sup>. Berg et al.<sup>28</sup> Reportó dos casos en los cuales se le aplicó accidentalmente yodo radioactivo a dos mujeres embarazadas, siendo alrededor de 700mGy suficientes para provocar muerte fetal. No hay efecto deletéreo sobre pacientes que reciben I-131 y desean preservar fertilidad, función gonadal a largo plazo y futuros embarazos sanos<sup>24</sup>. En relación con la lactancia, se recomienda suspenderla administrando agonistas dopaminérgicos para evitar, de este modo, la producción de leche materna con componentes radioactivos<sup>29</sup>. Se recomienda abstenerse a un futuro embarazo en el lapso de un año para prevenir algún efecto de la radioterapia y esperar a que la función ovárica se encuentre completamente reestablecida<sup>24</sup>.

### Pronóstico

Según un estudio comparativo de datos del California Cancer Registry, no hay diferencia en pronóstico entre pacientes

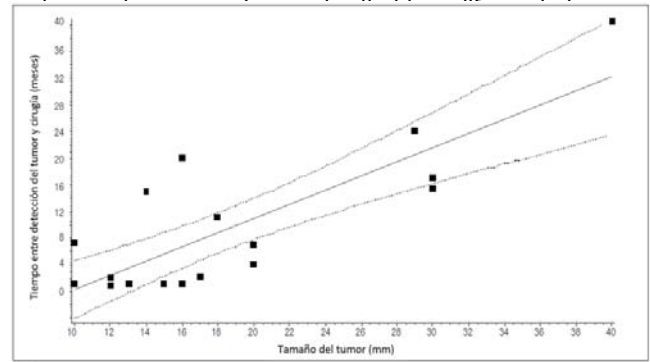


Figura 1. Relación entre tiempo de intervención desde la detección y tamaño del tumor. Cabezón CA, Carrizo CL, Costanzo PR. Evolution of Differentiated cancer during pregnancy in a community University Hospital in Buenos Aires, Argentina. *Arg Bras Endocrinol Metab* 2013.

### CONCLUSIÓN

El manejo de una paciente embarazada con cáncer de tiroides presenta todavía un reto diagnóstico y siempre será una noticia de alarma para cualquier paciente y familia. Por lo tanto, se debe ser cauteloso con estas patologías y procurar manejarlo en un centro con servicio de alto riesgo obstétrico, con un equipo de médicos que involucre perinatólogo, endocrinólogo, neonatólogo, radiólogo, patólogo, oncólogo quirúrgico y médico para lograr el mejor pronóstico posible.

### Manifestación de conflictos de interés

No ha habido financiamiento o interés directo de ninguno de los autores, ni intereses personales, políticos, intelectuales o religiosos.

### REFERENCIAS

- Landsdown A, Rees DA. Endocrine Oncology in pregnancy. *Clin Endocrinol Metab* 2011; 911-914
- Varghese SS, Varghese A, Ayshford C. Differentiated Thyroid Cancer and Pregnancy. *Indian J Surg* 2013. <doi 10.1007/s12262-013-0810-y>
- Malgorzata GC, Marzena D, Elzbieta SN, Wojciech Z. Thyroid Cancer diagnosed and treated surgically during pregnancy-a case report. *Endokrynol Pol* 2013;64 (2): 158-163
- Cabezón CA, Carrizo CL, Costanzo PR. Evolution of Differentiated cancer during pregnancy in a community University Hospital in Buenos Aires, Argentina. *Arg Bras Endocrinol Metab* 2013;57(4):307-11
- Owen RP, Chou KJ, Silver CE, Beilin Y, Tang JJ, Yanagisawa RT, Rinaldo A, Shaha AR, Ferlito A Thyroid and parathyroid surgery in pregnancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:1825-1835
- Chen AY, Jemal A, Ward EM (2009), increased incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 115:3801-3805
- Fitzpatrick DL, Russell MA, . Diagnosis and Management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37 (2010); 186-187

7. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): 1128-35.
8. Lee ML, Chen GG, Vlantis AC et al. Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL. *Cancer Journa* 2005; 11: 113-121.
9. Antico-Arciuch VG, Dima M, Liao XH et al. Cross-talk between PI3K and estrogen in the mouse predispose to the development of follicular carcinomas with a higher incidence in females. *Oncogene* 2010; 29: 5678-5686.
10. Abalovich M, Amino N, Barbur LA et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(Suppl 8): S1-S47
11. Palpini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-1946
12. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at us: Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2005;2373:794-800.
13. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg* 2003; 186:702-710
14. Haigh PI, Urbach DR The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery* 2005; 138:1152-1158.
15. Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta Cytol*. 2011;551:4---12
16. Galofré JC, et al. Guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo y cáncer de tiroides durante el embarazo. *Endocrinol Nutr*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.08.003>
17. Kuy SR, Roman SA, Desal R et al. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 2009; 144:399-406.
18. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 24:41-71
19. Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2):265-72.
20. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1-45.
21. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B et al. Estrogens promotes growth of human thyroid tumors cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1072-1077
22. Zen Q, Chen GG, Vlantis AC et al. Oestrogen mediates the growth of humn thyroid carcinoma cells via an oestrogen-ERK pathway. *Cell Prolif* 2007; 40: 921-935
23. Sioka C, Fotopoulos A. Effects of I-131 therapy on gonads and pregnancy outcome in patients with thyroid cancer. *Am Societ Reproduct Med* 2011;95: 1552-9
24. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklin JA. I131 activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systemic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:28-38
25. 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; 37:457-80.
26. Maenpa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS One* 2008;3:e1885
27. Berg G, Jacobsson L, Nystrom E, Gleisner KS, Tennvall J. Consequences of inadvertent radioiodinetreatment of Grave's disease and thyroid cancer in undiagnosed pregnancy. Can we rely on routine pregnancy testing?
28. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierly JD, Strauss S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldsetin DP. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:479-490