

6. Cáncer de tiroides

*Dra. Gloria Garavito González
Médica Internista. Endocrinóloga. Instituto Nacional
de Cancerología. Miembro de Número de la
Asociación Colombiana de Endocrinología. Bogotá.*

Introducción

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. En el mundo se estiman 212.000 casos nuevos anuales, para una tasa de incidencia de 3,1 por 100.000. En Colombia, la incidencia calculada para mujeres en 2008 fue de 7,9 por 100.000 y para hombres fue de 0,8 por 100.000⁽⁵⁷⁾. Entre 2003 y 2007 hubo en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. 1.145 casos nuevos, que fueron clasificados por su tipo histopatológico en relación con la frecuencia, en: papilar (88%), folicular (3%), medular (3%), de células de Hurtle (1%), anaplásico (1%) y otros, o no clasificados (4%)⁽⁵⁸⁾.

El carcinoma de tiroides se presenta usualmente como un nódulo solitario o como nódulo dominante que resalta dentro de un tiroides multinodular con o sin adenopatías regionales. La presencia de nódulos tiroideos es común, especialmente en países con inadecuada suplencia de yodo y su importancia radica en descartar malignidad en los mismos. Aproximadamente 5% de los nódulos tiroideos clínicamente palpables demuestran malignidad⁽⁵⁹⁾.

El cáncer de tiroides se origina en cualquiera de las células componentes del tiroides (célula folicular y célula C o parafolicular). De acuerdo con la célula que les da origen, estos tumores tienen genética y comportamiento biológico diferente.

Carcinomas originados en las células foliculares

La gran mayoría de carcinomas de tiroides se originan en las células foliculares. De estos, un 90 a 95% corresponden a carcinomas diferenciados, de lento crecimiento y que usualmente no afectan la supervivencia, estimándose que es superior a 90% a diez años⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, la tasa de recaída puede ser de hasta 30%, especialmente en pacientes de mayor edad, y con características tumorales agresivas. Son mucho menos frecuentes el carcinoma pobremente diferenciado (insular) y el carcinoma anaplásico del tiroides, que muestran un comportamiento mucho más agresivo.

Carcinoma diferenciado de tiroides

Incluye al carcinoma papilar y el carcinoma folicular propiamente dicho. Tienen diferencias genéticas en su etiología pero su comporta-

miento es similar si son detectados en estadios similares. Su tratamiento y seguimiento son similares, por lo que se revisarán como un solo grupo.

Carcinoma papilar

Afecta especialmente a mujeres entre la tercera y quinta década, aunque puede afectar a pacientes de cualquier edad. Se asocia a mutaciones tipo translocación (RET/PTC), de las que se han descrito hasta el momento 15 variantes, algunas de ellas asociadas a exposición interna a material radioactivo (accidentes nucleares) y a radiación externa, aunque también son descritas en casos esporádicos. Aunque el receptor de membrana RET, no es normalmente expresado en las células foliculares, la formación de una oncoproteína quimérica, consecuencia del rearrreglo cromosómico producido por la fusión de la porción 3' terminal del gen *RET*, con la 5' terminal de otros genes homólogos, lleva a la activación constitutiva citoplasmática de RET, lo que finalmente conduce a mitosis no controlada. Igualmente se describen mutaciones activantes en las enzimas cinasas que forman parte de la cascada de transducción intracelular, básicamente de BRAF, que se asocia a variantes agresivas del papilar como la variante célula alta⁽⁶¹⁾. El carcinoma papilar, usualmente no presenta cápsula tumoral y puede ser multifocal hasta en 50% de los casos. Tiene diseminación linfática, y hasta en 50% de los casos hay compromiso de ganglios regionales. Las metástasis pulmonares son de tipo micronodular y puede presentarse como diseminación miliar. El carcinoma papilar de tiroides tiene un excelente pronóstico con una supervivencia a diez años superior al 90% para todos los pacientes y superior al 98% para pacientes jóvenes. Sin embargo, es importante recalcar la alta tasa de recaída, principalmente a nivel de ganglios regionales y con menos frecuencia a nivel pulmonar.

Carcinoma folicular

Se presenta más en poblaciones con baja ingestión de yodo. Se asocia a bocio micronodular, y suele presentarse después de la cuarta década. Su etiología ha sido relacionada con translocación de genes y codificación de proteínas de fusión PAX/PPAR gamma activante. Su diseminación es hematogena y sólo 5% de los pacientes presentan ganglios regionales positivos al momento del diagnóstico.

La citología en el caso de lesiones foliculares u oncocíticas no puede diferenciar lesiones benignas de malignas, ya que su diferenciación se basa en la presencia de infiltración tumoral a la cápsula tumoral y de angio invasión, lo que sólo se puede diagnosticar mediante el estudio histopatológico. De esta forma, el reporte citológico de estos tumores se hace como lesión indeterminada o sospechosa para neoplasia fo-

licular. Alrededor de 80% de las lesiones foliculares son benignas. Se requiere estudio histológico (lobectomía) para confirmar el diagnóstico.

Clasificación de riesgo de mortalidad y recaída

En cáncer, la clasificación TNM (tumor, nódulo y metástasis) ha sido diseñada para predecir mortalidad. Dicha clasificación en tiroides es útil y es la más frecuentemente usada en la literatura mundial. Sin embargo, para cáncer de tiroides, la edad al diagnóstico es una variable independiente para predecir mortalidad. Adicionalmente, las recaídas no son adecuadamente evaluadas en el TNM, por lo que se han desarrollado nuevas clasificaciones que permiten diferenciar pacientes de alto, bajo y mínimo riesgo de recaída (tablas 6 y 7)⁽⁶²⁾.

TABLA 6. CLASIFICACIÓN TNM DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.

T	Tumor primario	N	Ganglio regional
		NX	Ganglio no evaluable en cirugía
T0	No evidencia de tumor primario Imposible evaluar tamaño de tumor	N0	No metástasis en nódulos linfáticos
T1	Tumor ≤ 2 cm o más pequeño limitado a la tiroides	N1a	Metástasis a nivel VI (central) (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo, Nódulo linfático Delphian)
T2	Tumor > 2 cm < 4 cm limitado a la tiroides	N1b	Metástasis a ganglio unilateral, bilateral, contralateral cervical o mediastinal superior
T3	Tumor > 4 cm limitado al tiroides o con mínima extensión extra tiroidea	M	Metástasis distantes
T4a	Tumor de cualquier tamaño extendido más allá de la cápsula tiroidea a tejido blando subcutáneo o laríngeo	M0	Ausencia de metástasis distantes
T4b	Tumor que invade fascia prevertebral o rodea arteria carótida o vasos mediastinales	M1	Presencia de metástasis distantes
TX	Tamaño del tumor desconocido sin invasión extratiroidea	MX	Metástasis distantes no evaluables en cirugía

Basado en la sexta edición de *American Joint Committee on Cancer* y la *International Union against Cancer*

TABLA 7. ESTRATIFICACIÓN DE LOS PACIENTES, SE HARÁ SEGÚN EL RIESGO DE RECAÍDA.

Bajo riesgo (≤ T2NOMO, que cumpla las siguientes características)	Alto riesgo (Cualquiera de los siguientes)
<ul style="list-style-type: none"> • Entre 15 y 45 años de edad • Compromiso unilateral de la tiroides • Tumor primario ≤ 4 cm • Sin compromiso de la cápsula tiroidea • Sin extensión a los tejidos vecinos • Sin compromiso ganglionar • Sin metástasis a distancia • Sin variante histológica agresiva* 	<ul style="list-style-type: none"> • < 15 o > 45 años de edad • Tumor primario > 4 cm • Compromiso de la cápsula tiroidea • Extensión a los tejidos vecinos • Compromiso de ambos lóbulos tiroideos • Compromiso ganglionar • Metástasis a distancia • Variante histológica agresiva* • Angioinvasión, atipia nuclear o necrosis tumoral <p>*Para el papilar: esclerosante difusa, de células altas, folicular difusa, sólida, trabecular y desdiferenciado. Para el folicular: la extensión de la invasión.</p>

Modificado de Mazzaferri E, Kloos R. Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1447-63.

Tratamiento

Cirugía

Con excepción del microtumor (definido como tumor menor de un centímetro, sin variante histológica agresiva, sin infiltración a cápsula tiroidea y sin metástasis regionales o a distancia) en donde la lobectomía se considera un tratamiento suficiente, el tratamiento mínimo inicial para todos los otros carcinomas diferenciados es la tiroidectomía total más el vaciamiento ganglionar de todas las cadenas comprometidas. Dada la alta frecuencia de compromiso ganglionar en el carcinoma papilar y en el carcinoma de células de Hurtle, se aconseja el vaciamiento profiláctico de la Zona VI, si se cuenta con un cirujano de cabeza y cuello experimentado.

Tratamiento complementario con yodo 131

Cuatro a seis semanas postcirugía, y estando el paciente con TSH elevada por hipotiroidismo (por encima de 30 mUI/L) o bajo estímulo con TSH recombinante humana (TSHrh) el paciente debe recibir yodo radioactivo, bajo las siguientes recomendaciones: a) Los pacientes con mínimo riesgo de recaída (microtumor) no requieren tratamiento con

yodo; b) Los pacientes con bajo riesgo de recaída deben recibir yodo con el objeto de ablacionar el tejido tiroideo residual y así facilitar el seguimiento con la tiroglobulina (Tg, ya que la proteína es un marcador tisular y no diferencia tejido tiroideo normal o tumoral, sólo puede ser considerado marcador tumoral en ausencia de todo tejido tiroideo normal residual). La dosis ablativa indicada oscila entre 30 y 50 mCi. Es de anotar que el tratamiento con yodo no produce impacto clínico en pacientes en estadio 1⁽⁶³⁾; c) Pacientes de alto riesgo deberán recibir dosis de adyuvancia más altas con el objeto de destruir eventuales células tumorales que puedan persistir. La dosis recomendada es de 100 mCi. d) Pacientes con persistencia de enfermedad deberán ser valorados por la eventual posibilidad de nueva cirugía si hay enfermedad reseccable. Para enfermedad pulmonar recibirán dosis terapéutica de 150 mCi, idealmente bajo dosimetría en pacientes de riesgo de sobreirradiación (niños y pacientes ancianos).

Niveles muy altos de tiroglobulina antes de la ablación deben alertar sobre la posibilidad de enfermedad residual macroscópica. Tiroglobulinas mayores de 69 ng/mL, sugieren presencia de metástasis, por lo que estos pacientes deben ser valorados con eco de cuello y TAC de tórax, previo uso de yodo radioactivo⁽⁶⁴⁾.

Posterior a la dosis de yodo se deberá practicar rastreo corporal, con el objeto de evaluar la presencia de enfermedad metastásica.

Terapia de supresión con LT4

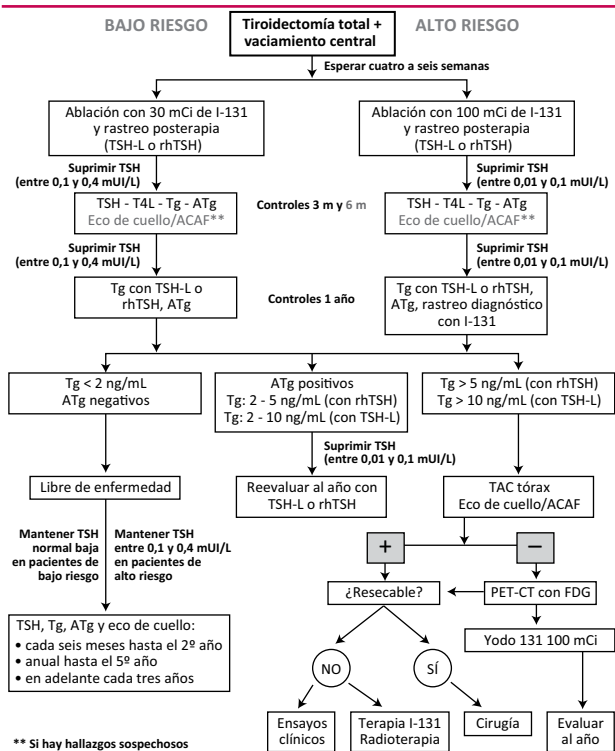
Dada la actividad mitogénica que ejerce la TSH sobre la célula tumoral diferenciada es esperable el efecto benéfico de mantenerla suprimida. Este efecto es evidente en pacientes en estados II a IV, quienes mostraron un incremento significativo en la supervivencia cuando se mantuvieron niveles de TSH subnormales. El nivel de supresión aconsejado depende del riesgo de recaída. Así para pacientes de alto riesgo se aconseja una supresión de TSH con niveles entre 0,01 a 0,1 mUI/L, mientras que para pacientes de bajo riesgo la supresión aconsejada está entre 0,1 a 0,4 mUI/L.

Seguimiento

El seguimiento en pacientes considerados libres de enfermedad está dirigido a detectar tempranamente las eventuales recaídas y poder así ofrecer tratamientos con limitada morbilidad (**figura 6**). La tiroglobulina en el paciente con tiroidectomía total y ablacionado con yodo, se comporta como un marcador tumoral. Los niveles de Tg generalmente se hacen indetectables (por debajo de 0,5 ng/mL) a partir del tercer mes, sin embargo, algunos pacientes persisten con cifras detectables hasta por dos años. Su elevación debe ser interpretada como recaída, hacien-

do necesaria la búsqueda de enfermedad macroscópica. La presencia de anticuerpos antitiroglobulina -ATG- (positivos hasta en un 30% de los pacientes con cáncer de tiroides) invalidan los resultados, ya que interfiere directamente con el análisis de la tiroglobulina hecho con RIA o IMA⁽⁶⁵⁾. La persistencia de ATG positivos, y especialmente su incremento, sugiere presencia de enfermedad. La sensibilidad de la tiroglobulina está disminuida si es tomada bajo supresión de TSH, y la falta de ablación previa disminuye su especificidad. A los seis meses de seguimiento se aconseja practicar una ecografía de cuello, independientemente de los niveles de tiroglobulina, ya que las metástasis a ganglios cervicales pueden no producir elevación de la misma. El TAC de tórax está indicado sólo ante la evidencia bioquímica de enfermedad (tiroglobulina elevada o ATG en ascenso).

FIGURA 6. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON CÁNCER DE TIROIDES.



Al completar el año de seguimiento el paciente es evaluado bajo TSH elevada (mayor de 30 mUI/L). El incremento de la TSH se puede obtener suspendiendo la hormona tiroidea exógena durante tres a cuatro semanas o con la aplicación de TSHrh. (Se consideran indicaciones obligatorias del uso de TSHrh la imposibilidad de elevar la TSH por patología hipofisaria, patologías como IRC y ICC pacientes de tercera edad o con índice de Karnofsky bajo 60%.) El paciente es llevado a rastreo con yodo con una dosis baja (3 mCi) para evaluar el éxito de la ablación del remanente. Adicionalmente, y de mayor validez para detectar enfermedad residual, se medirá una tiroglobulina bajo TSH liberada o recombinante⁽⁶⁶⁾.

La sensibilidad de la tiroglobulina medida en condiciones de TSH elevada en ausencia de anticuerpos es del 95%. Si la tiroglobulina permanece por debajo de 2 ng/mL se considera al paciente libre de enfermedad. Niveles de tiroglobulina superiores a 10 ng/mL requieren la búsqueda de enfermedad por medio de imágenes en cuello y tórax y ante la evidencia de enfermedad microscópica, ésta debe ser reseca quirúrgicamente. Si no hay enfermedad macroscópica detectable, se asume que existe tejido tumoral microscópico y el paciente es llevado a tratamiento con dosis terapéutica de 100 mCi de yodo radioactivo (disparo en la oscuridad)⁽⁶⁷⁾. Si existe disponibilidad de FDG-PET, es ideal que, previo a la dosis de yodo, se efectúe un rastreo ya que las lesiones que captan FDG, probablemente responderán a la terapia con yodo, son más agresivas y su detección permite valorar la posibilidad quirúrgica o pensar en otra terapia⁽⁶⁸⁾. Niveles de tiroglobulina entre 2 y 10 ng/mL ameritan seguimiento y nueva evaluación un año más tarde. Es de anotar que la variante oncocítica (Hürthle), puede no producir tiroglobulina y no presentar captación de yodo, lo que dificulta su seguimiento, basándose este en estudios radiológicos, y limita las posibilidades de tratamiento.

Nuevas posibilidades terapéuticas

El mayor conocimiento de las bases moleculares en el cáncer de tiroides ha permitido diseñar nuevas terapias dirigidas a aquellos pacientes cuyos tumores no muestran captación de yodo y que no son susceptibles de resección quirúrgica. Ya que estos tumores son altamente vascularizados con expresión aumentada del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y adicionalmente han evidenciado la sobreactivación de la vía MAPK, se está estudiando la utilidad de la terapia con moléculas pequeñas que tienen como blanco las proteínas tirosina cinasas. Estas terapias no han sido hasta el momento aprobadas por la FDA, y en el momento están en estudios de fase II-III. Se recomienda que los pacientes con tumores no resecales y no susceptibles

a manejo con yodo sean incluidos en protocolos de estudio con estas moléculas⁽⁶⁹⁾.

Carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (insular)

Se define como neoplasia de células foliculares que presentan limitada evidencia de diferenciación folicular con una morfología y un comportamiento intermedio entre los carcinomas diferenciados y el carcinoma anaplásico. Se presenta más frecuente en mujeres y en mayores de 50 años. Frecuentemente se presenta como un crecimiento rápido de una lesión preexistente. Las metástasis ganglionares a pulmón y a hueso son frecuentes en el momento de su presentación. Pueden presentarse como lesiones de *Novo* o dentro de un carcinoma bien diferenciado, el cual es visto como su precursor. Se han descrito tres variables para este tumor insular, sólido o trabecular. La mayoría de los pacientes muere en los tres primeros años después del diagnóstico. El pronóstico depende de la clasificación inicial de TNM, si la cirugía fue completa y si responde al tratamiento con yodo radioactivo⁽⁶⁰⁾.

Carcinoma anaplásico (indiferenciado)

Tumor altamente maligno compuesto parcial o totalmente por células indiferenciadas de características epiteliales que bajo la evidencia actual es clasificado como originado en células foliculares.

Se presenta generalmente en mayores de 60 años. En la mayoría de los casos hay evidencia de un tumor pobremente diferenciado preexistente. Casi todos los pacientes se presentan con masa de rápido crecimiento, disfonía, disfagia, dolor cervical y disnea. Las estructuras regionales están frecuentemente invadidas y la mitad de los pacientes ya tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Todos los tumores anaplásicos son considerados T4. La media de supervivencia ha sido reportada entre dos y tres meses⁽⁶⁰⁾. Hay controversia en cuanto al tratamiento inicial, la resección tumoral local agresiva combinada con quimioterapia con doxorrubicina puede incrementar la supervivencia. La radioterapia externa puede ayudar al control local de la enfermedad. Ocasionalmente, tumores pequeños especialmente microscópicos presentan mejor pronóstico.