

Enfermedad tiroidea maligna

En Estados Unidos, el cáncer de tiroides representa <1% de todas las neoplasias malignas (2% de las mujeres y 0.5% de los hombres) y es el cáncer que aumenta con más rapidez en las mujeres. El cáncer de tiroides es responsable de seis muertes por millón de personas al año. La mayoría de los pacientes presenta un aumento de volumen palpable en el cuello, que inicia la valoración a través de una combinación de antecedentes, exploración física y FNAB.



Genética molecular de la tumorigénesis de la tiroides

Varios oncogenes y genes supresores de tumores están involucrados en la tumorigénesis tiroidea. El protooncogén *RET* desempeña un papel importante en la patogénesis de los cánceres de tiroides. Se encuentra en el cromosoma 10 y codifica un receptor de tirosina cinasa, que se une a varios factores de crecimiento, como el factor neurotrópico derivado de la glía y la neurutrina.

La proteína *RET* se expresa en tejidos derivados de los sistemas embrionarios nervioso y excretor. Por tanto, la interrupción de *RET* puede llevar a anomalías de desarrollo en órganos derivados de estos sistemas, como el sistema nervioso entérico (enfermedad de Hirschsprung) y el riñón. Se sabe que las mutaciones de la línea germinal en el protooncogén *RET* predisponen a MEN2B y MTC familiares, se han demostrado mutaciones somáticas en tumores derivados de la cresta neural, como MTC (30%) y feocromocitomas.

El dominio de la tirosina cinasa de *RET* puede fusionarse con otros genes por reorganización. Estos productos de fusión también funcionan como oncogenes y se han implicado en la patogénesis de los PTC. Al menos 15 reordenamientos *RET/PTC* se han descrito y parecen ser eventos tempranos en la tumorigénesis. La edad temprana y la exposición a la radiación parecen ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de reordenamientos *RET/PTC*.

Hasta 70% de los cánceres papilares en niños expuestos a la radiación del desastre de Chernóbil de 1986 conllevan reordenamientos *RET/PTC*, siendo el más común *RET/PTC1* y *RET/PTC3*.

Vías moleculares en la tumorigénesis tiroidea

Ahora se ha establecido que la señalización *RET/PTC* implica la ruta de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) a través de otras moléculas de señalización como Ras, Raf y MEK. En células normales, la activación fisiológica de las Raf cinasas se produce a través de la interacción directa con el trifosfato de guanósina (GTP) unido a Ras, una proteína G pequeña de membrana.



La Raf activada, una serina-treonina cinasa, a su vez fosforila a la MEK, otra serina-treonina cinasa. Esto conduce a la fosforilación de ERK/MAPK, que fosforila las moléculas reguladoras en el núcleo, lo que altera la expresión del gen. La activación aberrante de la vía MAPK conduce a la tumorigénesis.

Aparte de las alteraciones de *RET/PTC*, las mutaciones en los genes *Ras* también pueden activar la vía MAPK. Se han identificado oncogenes *RAS* mutados en hasta 20 a 40% de los adenomas y carcinomas folliculares de tiroides, poco multinodular y carcinomas papilares y anaplásicos.

Hay tres Raf cinasas, A-Raf, B-Raf (BRAF) y C-Raf. Las mutaciones en *BRAF* también se han implicado en la activación aberrante de la vía MAPK y la tumorigénesis. De las diversas mutaciones *BRAF* identificadas, la más común es T1799A (sustitución de aminoácidos V600E) y ocurre con frecuencia en los cánceres de tiroides. Curiosamente, las mutaciones *BRAF* ocurren en tumores papilares y anaplásicos (prevalencia promedio de 44 y 22%, respectivamente), pero no en cánceres folliculares de tiroides, lo que sugiere un papel en la patogénesis de estas neoplasias malignas.

- ❑ Los estudios también muestran que las mutaciones *BRAF* se asocian con características clínicas-patológicas más agresivas, que incluyen un tamaño más grande de tumor, invasión, linfadenopatía y pueden tener un papel como marcadores pronósticos.

Oncogenes y genes supresores de tumores en cáncer de tiroides

El gen *p53* es un gen supresor de tumores que codifica un regulador transcripcional, que causa la detención del ciclo celular y permite la reparación del ADN dañado, lo que ayuda a mantener la integridad genómica. Las mutaciones de *p53* son raras en los PTC, pero son comunes en los cánceres de tiroides no diferenciados y en las líneas celulares del cáncer de tiroides.

Oncogenes

- *RET*: Receptor de membrana con actividad de tirosina cinasa
- *MET*: Sobreexpresado en PTC
- *TRK1*: Activado en algunos PTC
- *Ras*: Proteína de transducción de señal
- *B-Raf (BRAF)*: Transducción de señal

Supresores tumorales

- *p53*: Regulador del ciclo celular, detiene células en G1, induce apoptosis
- *p16*: Regulador del ciclo celular, inhibe la cinasa dependiente de ciclina
- *PTEN*: Proteína tirosina fosfatasa

Otras alteraciones

- *PAX8/PPAR γ 1*: Oncoproteína en adenoma y carcinoma folicular
- *Promotor TERT*: Mutado en varios cánceres de tiroides
- microARN: Pequeña, ARN no codificante regulado en carcinomas

Otros reguladores del ciclo celular y supresor de tumores como *p15* y *p16* se mutan con más frecuencia en líneas celulares de cáncer de tiroides que en tumores primarios. Se ha observado que un oncogén resultante de la fusión del dominio de unión al ADN del gen *PAK8* del factor de transcripción de la tiroides con el receptor gamma 1 activado por el proliferador de peroxisomas (*PPAR γ 1*) desempeña un papel importante en el desarrollo de neoplasias foliculares, incluidos los cánceres foliculares.

Las mutaciones en la unidad promotora de la subunidad catalítica de la transcriptasa inversa de la telomerasa (*TERT*) también se han identificado recientemente en los cánceres de tiroides bien diferenciados y parecen estar relacionadas con un pronóstico desfavorable. Las células madre del cáncer de tiroides también se han identificado, sin embargo, su papel en la carcinogénesis de la tiroides aún está por determinarse. Las mutaciones en las cinasas *PIK3CA* y *AKT1* son raras en los cánceres de tiroides y tienden a ocurrir como eventos tardíos en la tumorigénesis.

Carcinoma papilar: características clínicas y diagnóstico

El carcinoma papilar representa **80% de todas las neoplasias malignas de tiroides** en áreas con suficiente yodo y es el cáncer de tiroides predominante en niños e individuos expuestos a radiación externa. El carcinoma papilar se presenta con mayor frecuencia en mujeres, con una proporción de 2 a 1 entre mujeres y hombres, la edad media de presentación es de 30 a 40 años.

Presentación clínica

- Masa indolora de crecimiento lento en el cuello
- Mayoría de pacientes son eutiroideos
- Disfagia, disnea y disfonía en enfermedad avanzada
- Metástasis ganglionares comunes (especialmente en niños y adultos jóvenes)

Diagnóstico

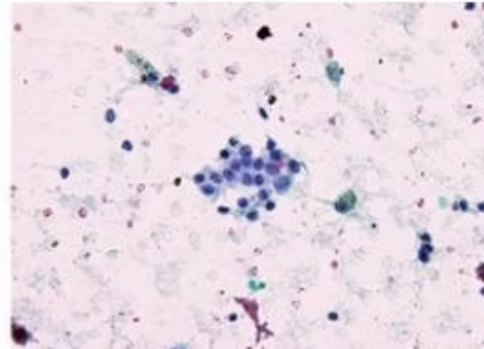
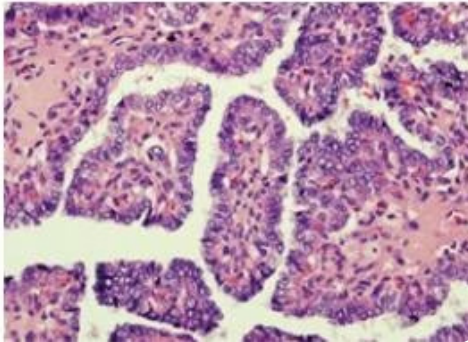
- Examen físico y revisión de historial
- FNAB de la masa tiroidea o ganglio linfático
- Ecografía completa del cuello
- Valoración de lóbulo contralateral y ganglios linfáticos

Las metástasis a los ganglios linfáticos son comunes, especialmente en niños y adultos jóvenes, y pueden ser el síntoma de presentación. La "tiroides aberrante lateral" casi siempre denota un ganglio linfático cervical que ha sido invadido por el cáncer metastásico. La sospecha de cáncer de tiroides a menudo se origina a través del examen físico de los pacientes y una revisión de su historial.

Una vez que se diagnostica el cáncer de tiroides mediante la FNAB, se recomienda realizar una ecografía completa del cuello para valorar el lóbulo contralateral y las metástasis en los ganglios linfáticos de los compartimentos central y lateral del cuello. Las metástasis a distancia no son comunes en la presentación inicial, pero, en última instancia, pueden desarrollarse en hasta 20% de los pacientes. Los sitios más comunes son los pulmones, seguidos de los huesos, el hígado y el cerebro.

Carcinoma papilar: patología y variantes

En el examen general, los PTC son duros, blanquecinos y permanecen planos cuando se cortan con un bisturí, en contraste con el tejido normal o las lesiones nodulares benignas que tienden a abultarse. La calcificación macroscópica, la necrosis o el cambio quístico pueden ser evidentes.



Histológicamente, los carcinomas papilares pueden mostrar proyecciones papilares, un patrón mixto de estructuras papilares y foliculares, o un patrón folicular puro (variante folicular). El diagnóstico se establece por características celulares. Las células son cuboidales con citoplasma pálido y núcleos abundante abarrotados que pueden mostrar "ondulaciones" e inclusiones citoplásmicas intranucleares (que conducen a la designación de núcleos de *Anita la huerfanita*), que permiten el diagnóstico por FNAB.

También pueden estar presentes cuerpos de psammoma, que son depósitos calcificados microscópicos que representan grupos de células desprendidas. Los tumores papilares foliculares mixtos y la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides (FVPTC) se clasifican como carcinomas papilares porque se comportan biológicamente como carcinomas papilares.

- ❑ Se reconocen dos subtipos principales de FVPTC: encapsulado y no encapsulado (infiltrativo). El primero es un reto para diagnosticar. Como los tumores no tienen invasión, el diagnóstico se basa en el hallazgo de núcleos característicos, que pueden ser subjetivos. Estos tumores ahora se denominan *neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar* (NIFTP).

La multifocalidad es común en el carcinoma papilar y puede estar presente en hasta 85% de los casos en el examen microscópico. La multifocalidad se asocia con un mayor riesgo de metástasis ganglionares cervicales, y estos tumores rara vez invaden estructuras adyacentes como la tráquea, el esófago y los RLN. Otras variantes del carcinoma papilar incluyen células altas, insulares, columnares, esclerosantes difusas, células claras, trabeculares y pobremente diferenciadas. Estas variantes representan casi 1% de todos los carcinomas papilares y a menudo se asocian con un peor pronóstico.

El microcarcinoma mínimo u oculto se refiere a tumores de 1 cm o menos de tamaño sin evidencia de invasividad local a través de la cápsula tiroidea o angioinvasión, y que no están asociados con metástasis en los ganglios linfáticos. No son palpables y, por lo general, son hallazgos incidentales en el examen operatorio, histológico o de autopsia. Los estudios han demostrado que el PTC oculto está presente en 2 a 36% de las glándulas tiroideas que se extrajeron en la autopsia. Estos tumores también se están identificando con más frecuencia debido al uso generalizado de la ecografía. Estos tumores ocultos a menudo se asocian con un mejor pronóstico que los tumores más grandes, pero pueden ser más agresivos de lo que se apreciaba anteriormente. Alrededor de 25% de los pacientes con estos tumores tiene metástasis ocultas en los ganglios linfáticos.

Carcinoma papilar: indicadores pronósticos y tratamiento quirúrgico

En general, los pacientes con PTC tienen un pronóstico excelente con una tasa de supervivencia de 10 años >95%. Varios indicadores pronósticos han sido incorporados en varios sistemas de estadificación, que permiten a los pacientes ser estratificados en grupos de bajo riesgo y alto riesgo.

01

Sistema AGES

Incorpora edad, grado histológico, invasión extratiroidea, metástasis y tamaño del tumor

02

Sistema MACIS

Versión modificada de AGES: metástasis a distancia, edad, integridad de resección, invasión extratiroidea y tamaño

03

Sistema AMES

Edad, metástasis, propagación extratiroidea y tamaño de los tumores

04

Sistema TNM

Tumor, estado ganglionar, metástasis - utilizado por la mayoría de centros médicos en América del Norte

Tratamiento quirúrgico

La mayoría de los autores está de acuerdo en que los pacientes con tumores de alto riesgo o tumores bilaterales deben someterse a una tiroidectomía total o casi total. La estrategia quirúrgica óptima en la mayoría de los pacientes con cáncer de bajo riesgo (pequeño, unilateral) fue controvertida durante muchos años.

Los defensores de la tiroidectomía total indican que se permite el uso del RAI para detectar y tratar con eficacia el tejido tiroides residual o la enfermedad metastásica, y hacen del nivel de Tg en suero un marcador más sensible de enfermedad recurrente o persistente. También se sabe que una proporción significativa (33 a 50%) de los pacientes que desarrollan una recurrencia muere a causa de su enfermedad, y aunque los datos son retrospectivos, los estudios de seguimiento a largo plazo sugieren que las tasas de recurrencia se reducen y esa supervivencia mejora en pacientes sometidos a tiroidectomía casi total o total.

Según las guías de la Asociación Americana de Tiroides de 2015, tanto la tiroidectomía total o casi total como la lobectomía constituyen un tratamiento inicial apropiado para tumores >1 cm y <4 cm sin extensión extratiroidea o afectación linfática del ganglio (cN0).

También ha existido un cambio en el manejo de los microcarcinomas papilares (<1 cm), ya que al menos dos ensayos de Japón han demostrado que la vigilancia activa (definida como observación sin cirugía inmediata) puede ser una primera línea de tratamiento viable y segura para estos pacientes de muy bajo riesgo con tumores sin extensión extratiroidiana o metástasis en los ganglios linfáticos. Los tumores que progresan durante la monitorización se tratan con intervención quirúrgica. Si se elige la cirugía como tratamiento inicial para estos pacientes, una lobectomía tiroides se considera suficiente.

Carcinoma folicular y carcinoma de células de Hürthle

Carcinoma folicular

Los carcinomas foliculares representan **10% de los cánceres de tiroides** y se presentan con mayor frecuencia en áreas con deficiencia de yodo. La incidencia general de este tumor está disminuyendo en Estados Unidos, es probable que sea debido a la suplementación con yodo y la mejor clasificación histológica. Las mujeres tienen una mayor incidencia de cáncer folicular, con una proporción de mujeres y hombres 3:1, y una edad media en presentación de 50 años.

Características clínicas

- Nódulos tiroides solitarios
- Aumento de tamaño rápido ocasional
- Linfadenopatía cervical poco frecuente (5%)
- Puede haber metástasis a distancia
- <1% pueden estar hiperfuncionantes

Diagnóstico

- FNAB no puede distinguir lesiones benignas de malignas
- Tumores grandes (>4 cm) en hombres mayores más probablemente malignos
- Malignidad definida por invasión capsular y vascular

Debido a las limitaciones inherentes al diagnóstico de FNAB, varios estudios se han centrado en la identificación de marcadores moleculares para distinguir las lesiones foliculares benignas de las malignas. Un panel de siete genes usado con frecuencia para "descartar" la malignidad detecta mutaciones en *BRAF*, *Ras*, *RET/PTC* y *PAX/PPARγ* y se ha asociado con una sensibilidad de 57 a 75%, una especificidad de 97 a 100%, PPV de 87 a 100% y NPV de 79 a 86%.

Tratamiento quirúrgico y pronóstico

Los pacientes diagnosticados por FNA con una lesión folicular deben someterse a una lobectomía tiroidea, porque al menos de 70 a 80% de estos pacientes tendrán adenomas benignos. La tiroidectomía total es recomendada por algunos cirujanos en pacientes de edad avanzada con lesiones foliculares >4 cm debido al mayor riesgo de cáncer en este contexto (50%). Se debe realizar una tiroidectomía total cuando se diagnostica cáncer de tiroides.

La mortalidad acumulada por cáncer folicular de tiroides es casi de 15% a los 10 años y de 30% a los 20 años. El pronóstico desfavorable a largo plazo se predice por la edad de más de 50 años en el momento de la presentación, el tamaño del tumor >4 cm, el grado tumoral más alto, la invasión vascular marcada, la invasión extratiroidea y las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Carcinoma de células de Hürthle

Los carcinomas de células de Hürthle representan cerca de 3% de todas las neoplasias malignas de la tiroides y, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se consideran un subtipo de cáncer folicular de tiroides. Los cánceres de células de Hürthle también se caracterizan por invasión vascular o capsular y, por tanto, no pueden ser diagnosticados por FNA.

Diferencias clave

- Más a menudo multifocales y bilaterales (30%)
- Por lo general no absorben el RAI (5%)
- Mayor probabilidad de metástasis ganglionares (25%)
- Mayor tasa de mortalidad (20% a los 10 años)

El manejo es similar al de las neoplasias foliculares, siendo la lobectomía y la istmosectomía un tratamiento quirúrgico suficiente para los adenomas de células de Hürthle unilaterales. Cuando se descubre que las neoplasias de células de Hürthle son invasivas en la histología definitiva con parafina, se debe realizar una tiroidectomía total. Estos pacientes también deben someterse a la extracción rutinaria de los ganglios del cuello central, al igual que los pacientes con MTC, y disección radical modificada del cuello cuando los ganglios laterales del cuello son palpables o se identifican mediante ecografía.

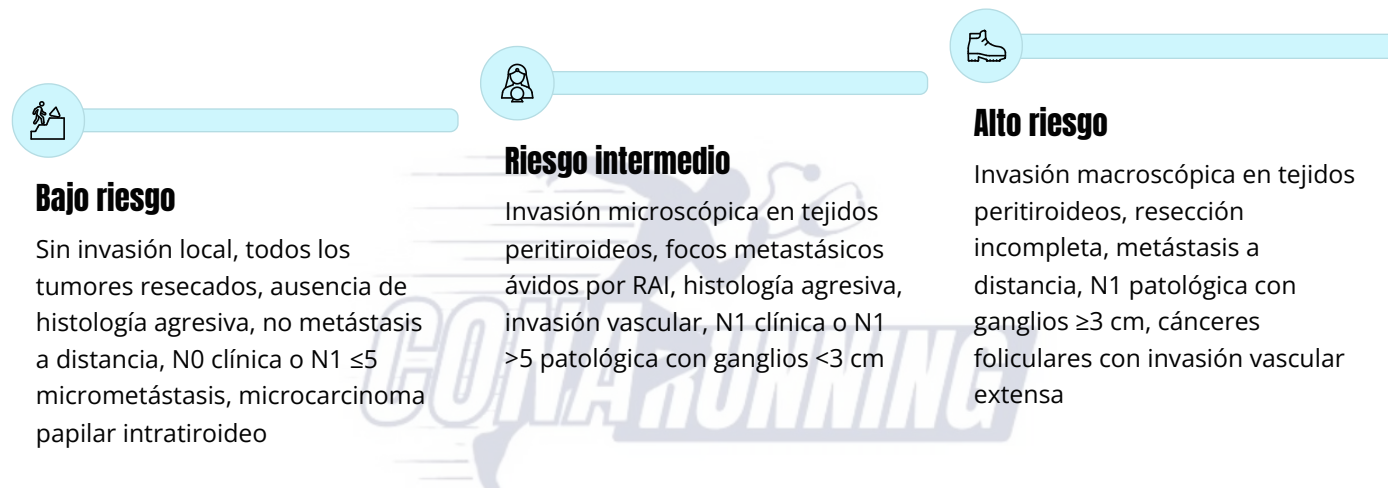
Manejo posoperatorio del cáncer de tiroides diferenciado

Tratamiento con yodo radiactivo

La cuestión de si el tratamiento con RAI ofrece algún beneficio a los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado sigue siendo controvertida en ausencia de ensayos controlados aleatorios prospectivos. Los estudios de cohorte a largo plazo demuestran que el tratamiento con RAI posoperatorio reduce la recurrencia y proporciona una pequeña mejora en la supervivencia, incluso en pacientes de bajo riesgo.

La detección con RAI es más sensible a la radiografía de tórax o la tomografía computarizada para detectar metástasis, sin embargo, es menos sensible que las mediciones de Tg para detectar la enfermedad metastásica en la mayoría de los cánceres de tiroides diferenciados, excepto en los tumores de células de Hürthle.

Estratificación de riesgo según ATA 2015



Las pautas actuales de la ATA recomiendan el tratamiento con RAI después del tratamiento quirúrgico para todos los pacientes con enfermedad de alto riesgo. El tratamiento con RAI no se recomienda para pacientes con microcarcinomas papilares, ya sean uni o multifocales. La ablación remanente con RAI no se recomienda de manera rutinaria después de la tiroidectomía en pacientes con DTC de bajo riesgo de la ATA. Sin embargo, puede considerarse en pacientes con histología agresiva o invasión vascular.

La ablación remanente se puede realizar con la retirada de la hormona tiroidea o la estimulación con TSH recombinante (rTSH). Esto se basa en estudios aleatorios que muestran que ambas técnicas son igualmente efectivas para preparar a los pacientes para la ablación, y que esta última está asociada con una mejor calidad de vida.

Hormona tiroides

La T₄ es necesaria como tratamiento de reemplazo en pacientes después de una tiroidectomía total o casi total, y también tiene el efecto adicional de suprimir la TSH y reducir el estímulo de crecimiento para cualquier posible célula residual de cáncer de tiroides. La supresión de la TSH reduce las tasas de recurrencia del tumor.

Las pautas actuales recomiendan mantener los niveles iniciales de TSH <0.1 mU/mL en pacientes con cáncer de tiroides de alto riesgo y en el rango de 0.1 a 0.5 mU/mL en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio. Para pacientes de bajo riesgo con niveles de Tg en suero no detectables, los niveles de TSH pueden mantenerse en el extremo inferior del rango de referencia (0.5–2 mU/L).

Carcinoma medular, anaplásico y linfoma de tiroides

Carcinoma medular

El MTC representa cerca de **5% de las enfermedades malignas de la tiroides** y proviene de células parafoliculares o C de la tiroides. La mayoría de los MTC se producen de forma esporádica. Sin embargo, un aproximado de 25% ocurre dentro del espectro de varios síndromes heredados, como MTC familiar, MEN2A y MEN2B. Se sabe que todas estas variantes resultan secundarias a mutaciones de la línea germinal en el protooncógeno *RET*.

Los pacientes con MTC a menudo presentan una masa en el cuello que puede estar asociada con una linfadenopatía cervical palpable (15 a 20%). El dolor o molestias locales son más comunes en pacientes con estos tumores, y la invasión local puede producir síntomas de disfagia, disnea o disfonía. El diagnóstico de MTC se establece por la historia clínica, el examen físico, la calcitonina sérica elevada o los niveles de CEA y la citología por FNAB de la masa tiroidea.

La tiroidectomía total es el tratamiento de elección para los pacientes con MTC, debido a la alta incidencia de multicentricidad, el curso más agresivo y el hecho de que el tratamiento con ^{131}I , por lo general, no es efectivo. Los ganglios centrales del compartimento con frecuencia se involucran temprano en el proceso de la enfermedad, por lo que se debe realizar una disección bilateral profiláctica del ganglio central del cuello.

Carcinoma anaplásico

El carcinoma anaplásico representa cerca de 1% de todas las neoplasias malignas de tiroides en Estados Unidos. El paciente típico tiene una masa cervical larga, que aumenta de tamaño con mucha rapidez y puede ser dolorosa. Los síntomas asociados tales como disfonía, disfagia y disnea son comunes.



Este es uno de los tumores malignos y más agresivos de la tiroides, pocos pacientes sobreviven 6 meses después del diagnóstico. Se recomienda una tiroidectomía total o casi total con disección de ganglios linfáticos terapéuticos para pacientes con masa intraquirúrgica. La radiación adyuvante debe ofrecerse a pacientes con un buen estado de rendimiento y sin enfermedad metastásica que deseen un manejo agresivo. La quimioterapia citotóxica se administra de forma concurrente y se ha asociado con una supervivencia prolongada.

Linfoma

Los linfomas representan menos de 1% de las neoplasias malignas de la tiroides, y la mayoría es del tipo de células B que no son de Hodgkin. Aunque la enfermedad puede surgir como parte de una afección linfomatosa generalizada, la mayoría de los linfomas de tiroides se desarrolla en pacientes con tiroiditis linfocítica crónica.

Los pacientes con linfoma de tiroides responden con rapidez a la quimioterapia (CHOP, la ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina y la prednisona), que también se asoció con una mejor supervivencia. El tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia a menudo se recomienda. El pronóstico depende del grado histológico del tumor y de si el linfoma está confinado a la glándula tiroidea o si se disemina. La tasa de supervivencia general a 5 años es de alrededor de 50%.

Carcinoma metastásico

La glándula tiroidea es un sitio poco frecuente de metástasis de otros tipos de cáncer, como riñón, mama, pulmón y melanoma. El examen clínico y una revisión de la historia clínica del paciente a menudo sugieren la fuente de la enfermedad metastásica, y la FNAB por lo general proporciona un diagnóstico definitivo. La resección de la tiroides, en su mayoría lobectomía, puede ser útil en muchos pacientes, dependiendo del estado de su tumor primario.