



Clínicas Quirúrgicas Facultad de Medicina  
Universidad de la República. Uruguay 2019

## CANCER DE TIROIDES

Dr. Gustavo Armand Ugon

### INTRODUCCION

El término “cáncer de tiroides” (CT) se utiliza para agrupar a los cánceres que tienen su origen en las células epiteliales de la glándula, excluyendo a los tumores no epiteliales originados en la glándula tiroides, como los linfomas, los sarcomas y las poco frecuentes metástasis de tumores renales, pulmonares o mamarios.

Por tanto, cuando hablamos de cáncer de tiroides estamos haciendo referencia a aquellos cánceres originados en las células foliculares, en las de Hürthle (o células oxífilas) o en las células parafoliculares (o células C). Las células foliculares producen hormonas tiroideas, dan origen a los cánceres diferenciados de tiroides (papilar y folicular) y al cáncer anaplásico (o indiferenciado). Las células de Hürthle al carcinoma de células de Hürthle, es una variante del carcinoma folicular. Las células parafoliculares producen calcitonina, dan origen al cáncer medular de tiroides. Por lo tanto el CT engloba un amplio abanico que va desde las variedades diferenciadas (papilar y folicular) de excelente pronóstico (sobre todo la primera), hasta el carcinoma anaplásico de altísima mortalidad.

### EPIDEMIOLOGIA

Si bien la *incidencia* global del CT es baja (1 % de todos los tumores malignos), es el cáncer más frecuente del sistema endócrino (90 %) pero su mortalidad es baja siendo la tasa ajustada algo menor del 0.5 cada 100.000 habitantes en el Uruguay (figura) y ha decrecido en el último decenio en las mujeres. Afecta todas las edades, pero predomina entre los 25 y 65 años y en el sexo femenino en una relación 4 a 1. Corresponde al 2% del total de las tiroideopatías, representa entre 0,5

y 1% de los tumores malignos que afectan al ser humano. Según cifras oficiales de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, en el período 2009 – 2013 en nuestro medio se registró un promedio de 275 casos por año (45 hombres y 230 mujeres) con una mortalidad de 21 pacientes por año (9 hombres y 12 mujeres). En los últimos años se ha asistido a un considerable aumento por sobrediagnóstico del “microcarcinoma” (definido como aquel cáncer de tiroides menor de 1 cm) consecuencia de la mayor realización de ecografías de cuello.

### CLASIFICACIÓN

El CT puede clasificarse en dos categorías: bien y mal diferenciados.

Los CT *bien diferenciados* son la gran mayoría (95% del total) e incluyen el tipo papilar y el folicular (ambos con sus variantes) y el carcinoma de células de Hürthle.

Los CT *mal diferenciados* incluyen el carcinoma medular de tiroides y el carcinoma anaplásico (o indiferenciado).

Considerado desde su *histogénesis* el origen puede derivar de:

*Célula folicular*: incluye al carcinoma papilar, folicular (con su variedad a células de Hürthle) y anaplásico.

*Célula parafolicular (células C)*: carcinoma medular.

*Célula del estroma*. Linfomas y sarcomas.

La *frecuencia relativa* es: bien diferenciados 90 – 95 % (Papilar 80 %, Folicular 10 %, a células de Hürthle 3%); medular: 5 %; anaplásico: 1 %.

### Cáncer papilar de tiroides

Es el más frecuente de los cánceres diferenciados, representa algo más del 80% del total de las neoplasias malignas que pueden afectar a la glándula tiroides. Es el tipo histológico predominante en los pacientes con antecedente de haber sido expuesto a radiación.

Predomina en el sexo femenino, relación 2 a 1 respecto al masculino. La edad media de

presentación es 40 a 50 años. Un 10% se presentan antes de los 20 años.

Más frecuentemente no capsulado, presenta grado variable de reacción desmoplásica. A diferencia del carcinoma folicular que solo puede diagnosticarse por estudio histológico, el carcinoma papilar puede diagnosticarse por estudio citológico (punción aspiración con aguja fina - PAAF) donde pueden reconocerse *papilas y cuerpos de psamoma* (que corresponden a papilas infartadas calcificadas) patognomónicos de este tipo de tumor. El diagnóstico histológico se realiza en base a características celulares y nucleares (células de forma cuboidea, núcleo ranurado, inclusiones citoplasmáticas, ojos de la huerfanita Annie).

El cáncer papilar de tiroides puede presentar multifocalidad y/o bilateralidad, lo que está asociado, al igual que el tamaño tumoral y la extensión extratiroidea, con un riesgo aumentado de metástasis en ganglios cervical.

La diseminación a ganglios linfáticos cervicales presenta una frecuencia entre el 30 y el 80%, es más frecuente en niños y adultos jóvenes. En el 5,2 al 14% de los pacientes puede ser el primer signo de la enfermedad. A pesar de ello, la sobrevida a 10 años es del 95%.

Las metástasis por vía hematogena se presentan en el 3,7% de los pacientes, con diseminación a hueso, pulmón, cerebro, hígado.

### **Cáncer folicular de tiroides**

Es el segundo cáncer en frecuencia que puede afectar a la glándula tiroides, representa entre el 6 y el 10% de todas las neoplasias malignas de la glándula. En las áreas con déficit de yodo pasa a ser el tipo histológico predominante dentro de los diferenciados.

Predomina en el sexo femenino, relación 3 a 1 respecto al masculino. La edad media de presentación es de 50 a 60 años.

El cáncer folicular se presenta en la mayoría de los casos como una lesión unifocal, bien encapsulada, conteniendo células foliculares altas, por cuanto es difícil diferenciarlas de los

adenomas foliculares. El estudio *histopatológico en diferido* es crítico para el diagnóstico de esta variedad de CT diferenciado, ya que es el único que puede identificar en forma precisa las dos características que demuestran un crecimiento invasivo local: la *invasión capsular y/o vascular*, mientras que el grado de invasión - mínima o amplia- permite establecer diferente riesgo. La multicentricidad y la bilateralidad son muy poco frecuentes.

El cáncer folicular presenta diseminación hematogena entre un 10 y 33% de los casos, la diseminación a ganglios cervicales es menos frecuente 5 a 10%. Presenta una sobrevida global a 10 años algo menor respecto al cáncer papilar de tiroides, del 70 al 90%.

### **Cáncer de células de Hürthle**

El carcinoma de células de Hürthle se origina en las células foliculares oxífilas. Presenta un comportamiento más agresivo que el cáncer folicular ya que invade localmente y se disemina más rápidamente a los ganglios cervicales.

Predomina en el sexo femenino, relación 4 a 1 respecto al masculino. Media de edad de 55 años. Su incidencia es del 2 al 6% de todos los cánceres diferenciados de tiroides.

El carcinoma de células de Hürthle es unifocal en el 90% de los casos. Presenta extensión extratiroidea en el 18% de los casos al momento del diagnóstico, metástasis ganglionares en el 25% y a distancia en el 15%. Al igual que en el CT folicular, la angio y/o cápsulo invasión con células de Hürthle permite hacer diagnóstico de este tipo de cáncer y diferenciarlo de un tumor benigno de células de Hürthle.

Tiene poca respuesta al tratamiento con yodo radiactivo, solo un 10% de los carcinomas de células de Hürthle concentran yodo radiactivo, mientras que los carcinomas papilares y foliculares lo hacen hasta en un 80%.

Tiene una tasa de recurrencia mayor y un peor pronóstico en comparación con el cáncer

papilar y folicular de tiroides. Mortalidad: 24, 35 y 60% a 5, 10 y 25 años respectivamente.

### **Cáncer medular de tiroides**

El cáncer medular de tiroides representa el 4 al 5% de todas las neoplasias malignas que pueden afectar a la glándula tiroides. La mayoría de los casos (75%) corresponden a la forma esporádica, mientras que en el restante un 25% se presenta formando parte de síndromes endócrinos hereditarios: neoplasia endócrina múltiple (MEN) 2A y MEN 2B, o cáncer medular de tiroides familiar no vinculado a MEN.

Se presenta en torno a los 30 a 40 años como una lesión multifocal en los casos de síndromes familiares, mientras que en la forma esporádica aparece a los 50 a 60 años como lesión unifocal. La relación mujer/hombre es de 1,4/1.

En cáncer medular se topografía cerca de los polos superiores de los lóbulos de la glándula, sitio donde se concentran las células C. La hiperplasia de las células C es precursora del cáncer medular de tiroides. Son lesiones no encapsuladas, mal definidas, con células en huso y redondeadas, separadas por tabiques fibrosos y sustancia amiloide. La sustancia amiloide facilita el diagnóstico por inmuno histoquímica, al igual que la tinción para calcitonina y el antígeno carcinoembrionario.

El cáncer medular presenta diseminación metastásica antes de alcanzar los 2 cm, siendo los ganglios linfáticos cervicales y mediastinales superiores los más frecuentemente comprometidos. Un 50% de los pacientes presentarán metástasis ganglionares regionales al momento del diagnóstico, surgiendo de esto la indicación de vaciamiento central junto con la tiroidectomía total.

La supervivencia a 10 años es cercana al 90% cuando la enfermedad está confinada a la glándula tiroides, del 70% cuando hay metástasis en los ganglios cervicales y del 20% cuando hay metástasis a distancia. Las MEN 2B tienen peor pronóstico.

En todos los pacientes con cáncer medular de tiroides debe buscarse la mutación del protooncogén RET a efectos de establecer el riesgo familiar de desarrollar la enfermedad y la necesidad de tomar medidas preventivas.

### **Cáncer anaplásico de tiroides**

El cáncer anaplásico de tiroides es el más agresivo y letal de los cánceres de tiroides. Es considerado una de las enfermedades malignas más mortales. Se desarrolla a partir de un cáncer de tiroides bien diferenciado que sufre un proceso de desdiferenciación.

Es el 1 a 2% de todos los cánceres de tiroides diagnosticados. Su pico de incidencia es a los 70 años. La relación mujer/hombre es de 1,5/1.

Al momento del diagnóstico se presenta como una masa cervical de rápido crecimiento. El 90% de los pacientes presentará invasión de estructuras peritumorales y metástasis ganglionar cervical, el 20 al 50% presentará metástasis a distancia (más frecuentemente a pulmón).

Son tumores no capsulados con extensas áreas de necrosis, índice mitótico elevado, pleomorfismo nuclear e hipervascularización.

Los cánceres anaplásicos de tiroides no responden a la terapia hormonal supresiva, no captan radio yodo y tienen pobre respuesta a la radioterapia. Raramente estos tumores son pasibles de tratamiento quirúrgico. El 90% de los pacientes muere dentro de los 6 meses de realizado el diagnóstico por progresión de la enfermedad, lo más frecuente por invasión y obstrucción de la vía aérea. La supervivencia es del 5% al año de diagnosticado y cae al 1% a los 5 años.

### **MANIFESTACIONES CLINICAS**

La presentación habitual del CT es la aparición de un nódulo solitario asintomático, si bien como fue señalado en el capítulo de nódulo tiroideo, la mayoría de los nódulos no corresponden a un cáncer. Los elementos clínicos o factores de riesgo de sospecha de malignidad incluyen:

- Nódulo único
- Consistencia dura, superficie irregular
- Rápido crecimiento (semanas a meses)
- Tamaño mayor a 3 cm
- Fijación a estructuras vecinas
- Edad menor de 20 años o mayor de 50
- Sexo masculino
- Adenopatía satélite.
- Disfonía, disfagia.
- Antecedentes de RT en cabeza y cuello.
- Historia familiar.

Es decir que los elementos pueden obtenerse de la anamnesis (crecimiento, repercusión regional) o del examen físico (consistencia y fijación del tumor).

Al igual que otras tumoraciones tiroideas, desde el punto de vista semiológico, ascienden y descienden con los movimientos deglutorios en forma solidaria al eje visceral del cuello y se ocultan total o parcialmente (de acuerdo al tamaño) al contraer los músculos infrahioideos al oponerse al movimiento de apertura bucal del paciente.

En ocasiones una adenomegalia cervical palpable (metastásica) y/o el hallazgo de nódulo tiroideo evidenciado mediante estudios de imagen, puede ser el motivo de consulta que pone en la pista de un cáncer de tiroides diferenciado.

La infrecuente variedad anaplásica se presenta como una masa cervical mal delimitada, dura y de inusitado rápido crecimiento e invasión de las estructuras vecinas.

### ESTADIFICACION

Se realiza de acuerdo con la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer en su octava edición, realizada en el año 2016, estratifica a los pacientes en cuatro estadios basándose en el tamaño tumoral, el compromiso de los ganglios linfáticos (presente o ausente y su topografía), las metástasis a distancia (presentes o ausentes) y la edad del paciente al momento del diagnóstico (la edad pasó de 45 a 55 años).

### DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico de CT es de presunción y se basa en el hallazgo del nódulo y las características clínicas señaladas. Como veremos a continuación, la punción citodiagnóstica (PAAF) en ocasiones puede confirmarlo.

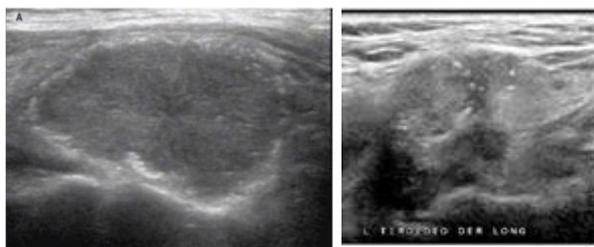
Los diagnósticos clínicos diferenciales incluyen todos los nódulos tiroideos benignos, tiroiditis y tumoraciones de origen linfoproliferativo entre otras.

### EXAMENES PARACLÍNICOS

El *algoritmo diagnóstico* incluye:

**Función tiroidea** o perfil hormonal tiroideo, T3, T4, TSH. Como mencionamos, los cánceres de tiroides se presentan en eufunción.

**Ecografía** La ecografía cervical, que incluye a la glándula tiroides es utilizada como método diagnóstico y seguimiento postoperatorio para el CT. Además de aportar información morfológica de la glándula, permite explorar y diagnosticar otras masas cervicales como adenopatías, lipomas, tumores paratiroideos y salivales. Para la detección de nódulos tiroideos es un estudio muy sensible y llega a detectarlos hasta los 2 mm; de hecho en adultos por encima de la edad media se observan en más del 50% de las exploraciones. La gran mayoría de estos nódulos no representan un riesgo y no deben sobreestudiarse ni tratarse, debiendo pesquisar aquellos de importancia clínica o sospechosos de malignidad. La ecografía aporta sobre el nódulo su topografía, tamaño, y aspecto ecográfico (sólido, sólido-quístico, quístico; bordes regulares o infiltrantes), bordes, presencia y características de calcificaciones asociadas. Cuando existen más de cuatro por lóbulo suele informarse la ecoestructura que predomina y se describe entre qué dimensiones se encuentra la mayoría, describiendo en detalle los nódulos predominantes.



**A. Nódulo sólido marcadamente hipocogénico, con microcalcificaciones periféricas (cáncer papilar).**

**B. Nódulo sólido con microcalcificaciones y calcificaciones periféricas las cuales son rebasadas por el tumor. (cáncer papilar).** Tomado de: Lobo M. Ecografía de tiroides. Rev Med Clin Condes 2018; 29(4) 440

Las características ecográficas que sugieren malignidad de los nódulos son:

**Nódulo único, sólido, pérdida de halo perinodular**

**Hipocogenicidad**

**Microcalcificaciones**

**Nódulo parcialmente quístico con localización excéntrica del componente líquido y lobulación del componente sólido**

**Bordes irregulares**

**Invasión del parénquima tiroideo perinodular**

**Configuración taller than wide (más alto que ancho)**

**Vascularización intranodal**

La clasificación TI-RADS permite establecer el riesgo o sospecha para cáncer.

**Clasificación TI-RADS modificada (para la catalogación del nódulo en la clasificación se le asigna un punto a cada factor de riesgo. Si se detectan ganglios linfáticos cervicales sospechosos, se añade otro punto a la escala)**

**TI-RADS 1: Tiroides normal con ausencia de lesiones focales.**

**TI-RADS 2: Patrón notoriamente benigno (0 % riesgo de malignidad).**

**TI-RADS 3: Probablemente benigno (<5 % riesgo de malignidad) No otorga puntos.**

**TI-RADS 4:**

**4a: Identidad incierta (5-10 % riesgo malignidad) 1 punto**

**4b: Sospechoso (10-50 % riesgo malignidad) 2 puntos**

**4c: Nódulo muy sospechoso (50-85 % riesgo de malignidad) otorga 3 a 4 puntos en escala.**

**TI-RADS 5: Probablemente malignos (>85 % riesgo de malignidad) 5 o más puntos en la escala.**

**TI-RADS 6: Malignidad ya detectada por biopsia o punción.**

La heterogeneidad, el tipo sólido y contornos mal definidos no son signos específicos de malignidad. La hipocogenicidad en nódulos menores de 10 mm tiene menor valor predictivo positivo que en nódulos de más de 10 mm. Las calcificaciones a modo de cápsula tienen alta especificidad cuando el tejido del nódulo las rebasa claramente. Son signos de enfermedad avanzada la extensión extratiroidea del tumor y la invasión de las estructuras adyacentes; deben buscarse adenopatías sospechosas de secundarismo.

El doppler agrega información sobre el patrón de vascularización del nódulo; permite estudiar la presencia de vasos en el interior y como se distribuyen (periferia del nódulo o ambas), siendo la vascularización central y periférica el patrón de mayor sospecha para malignidad. Tanto los nódulos benignos como malignos pueden tener vasos en su interior, pero cuando están asociados a los otros criterios de malignidad, ayudan a tomar la decisión de punción.

El diagnóstico ecográfico tiene como limitaciones ser operador dependiente, el bloqueo de las señales por depósitos de calcio en el tiroides, cartílago o hueso y visión limitada en las prolongaciones retroesternales

**Radiografía simple** de cuello frente y perfil, permite objetivar desplazamiento o compresión de la tráquea y eventualmente calcificaciones, siendo de riesgo las “en granos de sal fina”.

**Tomografía computada** de cuello con contraste endovenoso, se solicita ante componente retrovisceral y/o endotorácico, sospecha de invasión de estructuras peritiroideas y/o presencia de adenomegalias metastásicas.

**PAAF:** la ecografía permite guiar la obtención de material tanto del nódulo tiroideo como de las adenomegalias cervicales disminuyendo el número de punciones insuficientes (Bethesda D). El estudio citológico del aspirado se clasifica en uno de los 6 tipos del sistema

“Bethesda” (ver en nódulo tiroideo). El riesgo de malignidad aumenta con la escala, para el IV es de 15 a 30%, para el V de 60 a 75% y para el VI de 97 a 99%. Puede certificar el diagnóstico al hallar cuerpos de psammoma y las células con los núcleos característicos ya descritos.

Como todo procedimiento invasivo, no está exento de complicaciones, siendo la más común la hemorragia.

## TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es la principal modalidad de tratamiento del CT. Puede ir desde la lobectomía más istmectomía (mínima unidad de resección, planteable solo para algunos cánceres diferenciados) a la tiroidectomía total, pudiendo asociar a ésta última algún tipo de vaciamiento ganglionar cervical.

Una adecuada técnica quirúrgica permitirá un mejor rendimiento de las terapias adyuvantes, así como minimizar el riesgo de recidiva tumoral y un mejor seguimiento postoperatorio.

En el cáncer **diferenciado** tiene indicación la realización de una tiroidectomía total en los tumores mayores de 1cm, cuando hay extensión extratiroidea o metástasis (linfática y/o hematológica) y en los pacientes mayores de 45 años. Entre los 1 y 4 cm de tamaño tumoral sin evidencia de extensión extratiroidea ni de metástasis y sin elementos de mal pronóstico, puede realizarse tanto una tiroidectomía total como una lobectomía más istmectomía. Los cánceres diferenciados de tiroides menores de 1 cm pueden ser tratados mediante lobectomía más istmectomía. Si se realizó lobectomía e istmectomía y el diagnóstico de cáncer se obtuvo con la anatomía patológica diferida, deberá completarse la tiroidectomía total de acuerdo con los criterios expuestos.

En los cánceres diferenciados de tiroides con diseminación linfática tiene indicación de

realizar junto con la tiroidectomía total, la linfadenectomía del compartimiento afectado. Puede ser útil contar con el auxilio de una biopsia intraoperatoria para confirmar metástasis en aquellos ganglios que estén aumentados de tamaño, aumentados de consistencia o con cambios de coloración.

En el caso de la sospecha de cáncer **folicular** se debe proceder a la lobectomía correspondiente a la localización del nódulo, sin explorar el contralateral y se espera el estudio en diferido (cortes en parafina). En un porcentaje de un 20 % aparecerá el diagnóstico de carcinoma; en ese caso se reinterviene al paciente para completar la tiroidectomía total.

El cáncer **medular** de tiroides debe ser tratado mediante tiroidectomía total más linfadenectomía del compartimiento central. Este tratamiento tiene como objetivos lograr un máximo control loco-regional de la enfermedad, mejorar la supervivencia y minimizar las posibilidades de reintervención. Si hay adenomegalias metastásicas en el compartimiento lateral debe agregarse su vaciamiento. En hijos de pacientes con cáncer medular que presenten mutación del cromosoma 10 (gen RET), se plantea la tiroidectomía profiláctica a partir de los 5 a 8 años de edad.

El cáncer **anaplásico** de tiroides, como ya mencionamos, excepcionalmente puede ser tratado mediante cirugía. La quimioterapia realizada con criterio paliativo puede ser de algún valor en casos seleccionados. Los cuidados paliativos toman un rol preponderante en el manejo de estos pacientes.

Después de tiroidectomía total: el paciente debe recibir terapia hormonal sustitutiva de por vida con hormona tiroidea (T4), a dosis supresiva del eje hipofiso-tiroideo de forma tal que la TSH sea prácticamente indetectable, lo cual elimina el estímulo para un eventual crecimiento tumoral.

Cuando la indicación terapéutica es la tiroidectomía total, debe realizarse un perfilograma (centellograma de cuerpo entero con  $I^{131}$ ) para detectar si quedó tejido tiroideo remanente luego de la cirugía, a fin de eliminar células tiroideas metastásicas con  $I^{131}$  a dosis ablativa. A estos pacientes se les realiza el seguimiento postoperatorio, con marcadores de actividad celular mediante curva de dosificación de tiroglobulina para los cánceres diferenciados y de calcitonina para los medulares. En ambos casos deben ser indetectables; su presencia señala existencia de persistencia tumoral o metástasis.

La cirugía tiroidea tiene como complicaciones mayores específicas la lesión de los nervios laríngeos (el inferior determina parálisis de la cuerda vocal homolateral, 2.5% transitoria y 1.5% definitiva), hipoparatiroidismo (por isquemia o exéresis glandular con la consiguiente hipocalcemia definitiva en un 2% de los casos) y excepcionalmente hematoma asfíctico posoperatorio.

### **PRONOSTICO Y PROFILAXIS**

El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides se considera que en pacientes jóvenes, en estadios iniciales y correctamente tratados no afecta la sobrevida. En menores de 45 años, se clasifican como estadio I todos los ca-

sos que no presenten metástasis y estadio II aquellos con metástasis a distancia.

En el cáncer medular el pronóstico depende del estadio y la variedad, siendo peor en las formas hereditarias. La sobrevida a 5 años es cercana al 100% en enfermedad confinada a la tiroides, 80% cuando hay metástasis ganglionares cervicales y al 28% cuando hay metástasis a distancia.

### **Referencias**

Cimarra L. Cáncer de tiroides en general. Carcinomas diferenciados: carcinoma papilar y carcinoma folicular. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades quirúrgicas de la glándula tiroides. 1ª ed. Montevideo: Oficina del Libro – FEFMUR; 2006. 97-150.

Long K, Grubbs E. Carcinoma of the thyroid gland and neoplasms of the parathyroid glands. En: Feig B, Ching C. The MD Anderson surgical oncology handbook. 6ª ed. Philadelphia: Wolter Kluvers; 2019. 746–793.

To K, Nixon L. The surgical approach to managing differentiated thyroid cancer. Indian J Med Res. 2016; 143(6):689-695.

Mitchell A, Gandhi A, Scot-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016; 130(2):150-160.

Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26(1):1-258.