

Curso de Enfermedades Tiroideas para la Atención Médica de Primer Contacto

Módulo 9 Módulo 9 Cáncer de Tiroides

Dra. Claudia Itzel Herrera Díaz
Dr. Alejandro Sosa Caballero

CANCER DE TIROIDES.

GENERALIDADES

El cáncer de tiroides comprende los grupos del Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) en el cual está incluido el Cáncer papilar (CPT) y Folicular de tiroides (CFT), que se originan del epitelio folicular y conservan la respuesta al efecto de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH), produciendo tiroglobulina y concentrando el yoduro por la célula tumoral^{1,18}.

Otros carcinomas son los Pobremente Diferenciados, Indiferenciado (Anaplásico), el Medular y existen otros menos frecuentes como el Linfoma.²⁰

EPIDEMIOLOGÍA

El CDT representa el tumor de glándulas endocrinas más común. En el año 2012 se reportaron a nivel mundial cerca de 230,000 nuevos casos en mujeres y 70,000 casos en hombre. La tasa estandarizada por edad es de 6.1/100,000 mujeres y 1.9/100,000 hombres.²

En el 2006, la Secretaría de Salud registró en México 2,361 casos de cáncer tiroideo, integrando el 2.22% del total de tumor malignos, con una mayor tasa de mortalidad en hombres (0.59/100,000 habitantes) respecto a mujeres (0.33/100,000 habitantes).³

La tasa de mortalidad es de 0.6/100,000 mujeres y 0.3/100,000 hombres. A pesar del incremento en el diagnóstico, la tasa de mortalidad no se ha modificado en las últimas décadas.^{2, 4}

Aunque el CDT es una forma menos letal que otras enfermedades malignas, el impacto social y económico de la creciente incidencia de cáncer de tiroides no es trivial, generando en el 2013 un costo social estimado para su atención en Estado Unidos de 1.6 billones de dólares.⁵

La incidencia se ha triplicado en las últimas 4 décadas a expensas del incremento de CPT⁴; en particular por la detección de microcarcinomas generalmente indolentes (<10 mm), 87.4% de los cuales son de subtipo papilar.^{4,6}

Se han identificado factores que contribuyen al aumento en la detección de cáncer de tiroides, mismos que se muestran en la tabla 1.⁷

Tabla 1. Factores que contribuyen al aumento en la Detección de Cáncer de Tiroides.

Servicios de Cuidados en Salud: tamizaje en pacientes asintomáticos.

Incremento en los estudios de Imagen: identificación de nódulos incidentales.

Incremento en la frecuencia y extensión de la cirugía tiroidea: la cirugía ha sido más frecuentemente realizada para enfermedades tiroideas no malignas (hipertiroidismo, nódulos tiroideos benignos).

Se han estudiado diversos factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, dentro de los que se incluyen:

- Exposición a radiaciones: la radiación ionizante causa roturas de la cadena de ADN y mutaciones somáticas que son consideradas un factor de riesgo para el cáncer en general⁸, la glándula tiroides puede ser irradiada más fácilmente que otros tejidos debido a su posición en el cuerpo y la absorción de yodo, siendo radiosensible desde edad temprana, por lo que se debe investigar el antecedente de radioterapia de cabeza y cuello en la infancia y la radiación corporal total para trasplante de médula ósea o por cáncer de mama.^{9,10, 19}
- Ingesta de yodo: la cantidad de yodo ingerido por la dieta afecta la función tiroidea, los mecanismos por los que se vincula con el cáncer no son claros, se ha relacionado el carcinoma folicular con áreas de deficiencia de yodo¹¹ y el papilar en áreas suficientes de yodo.¹²
- Obesidad y diabetes: los mecanismos para un posible vínculo entre estas patologías y el cáncer de tiroides incluyen niveles elevados de TSH y resistencia a la insulina, aunque no están bien entendidos.¹³
- Estrógenos y factores reproductivos: las mujeres representan alrededor de tres cuartas partes de la prevalencia de cáncer de tiroides por lo que los estrógenos son considerados como un posible factor de riesgo¹⁴; estudios en células han demostrado que los estrógenos y sus receptores participan en la proliferación, migración e invasión del cáncer tiroideo.¹⁵
- Tiroiditis de Hashimoto: la incidencia de esta patología ha incrementado paralelamente al del cáncer tiroideo.¹⁶ Se han propuesto algunos mecanismos plausibles para la tumorigénesis, como la estimulación de la TSH al epitelio folicular y la producción de citosinas por la autoinmunidad. En el caso de linfomas tiroideos, es el antecedente más importante.¹⁷
- Predisposición genética: como el carcinoma familiar de tiroides o síndrome relacionado con cáncer tiroideo (ej. Síndrome Tumor hamartoma, poliposis adenomatosa familiar, complejo de Carney, Síndrome/progeria de Werner, Neoplasia endócrina múltiple tipo 2, riesgo de Carcinoma medular de tiroides) en familiares de primer grado.¹⁸
- Síntomas clínicos: Nódulo de crecimiento rápido y/o ronquera.¹⁸

CLASIFICACIÓN

Los principales tipos histológicos del carcinoma de tiroides son:

- Carcinoma diferenciado de tiroides (incluye papilar y folicular);
- Pobremente diferenciado y anaplásico
- Medular.²⁰

De los carcinomas, el CPT corresponde del 85-95%, para el CFT del 5-12% (incluye la variante clásica y de Hürtle) y los carcinomas pobremente diferenciados y anaplásicos <3%.¹⁷

Tabla 2. Tabla modificada de Farreras Rozman. Medicina Interna 18ª edición.²⁸

Tipo de cáncer Tiroideo	Tipo celular	¿Es diferenciado?	Mutaciones genéticas comunes
Papilar	Folicular	Sí	TRK, BRAF
Folicular	Folicular	Sí	RAS, PAX8-PPARG
Pobremente diferenciado	Folicular	No	RAS, TP53
Anaplásico	Folicular	No	TP53, BRAF, RAS
Medular	Parafolicular	No	RET

TKR= Receptor de Tirocin cinasa, PPARG = receptor del peroxisoma proliferador activado gama.

El cáncer diferenciado de tiroides suele confinarse a la glándula durante mucho tiempo, sin embargo, durante su evolución puede presentar agresividad local (infiltración a tejidos adyacentes, incluidos músculos pretiroideos, nervio laríngeo recurrente, tráquea, laringe, hipofaringe, esófago, piel), metástasis ganglionares que son más frecuentes en carcinoma papilar o a distancia (pulmón, hueso, hígado y cerebro).²¹ El CFT rara vez se asocia a metástasis ganglionares, observándose con más frecuencia las metástasis a distancia.²²

El carcinoma pobremente diferenciado se refiere a tumores malignos que han perdido o van perdiendo la capacidad de producir tiroglobulina y/o captar radioyodo haciéndose más agresivos. En este grupo está incluido el carcinoma insular.²³

El cáncer anaplásico es una forma rara de cáncer de tiroides (<1%) que se presenta como una masa en el cuello de rápido crecimiento. Los pacientes desarrollan ronquera, disfagia y disnea; ante la sospecha de esta patología deberá realizarse una evaluación rápida y biopsia del tumor, se sugiere referir al paciente a un centro con experiencia en el tratamiento de cáncer anaplasico ya que el estudio metastásico revela en la mayoría de los casos enfermedad locoregional y a distancia (pulmones, hueso, cerebro), con una mortalidad mayor al 90% a 6 meses.^{1,23}

El cáncer medular de tiroides es poco común, representa el 1-2% de todos los cánceres.²⁴ En contraste con el cáncer de tiroides diferenciado, el cáncer medular se origina en las células neuroendocrinas parafoliculares de la tiroides. Con mayor frecuencia se presenta con un nódulo tiroideo solitario en pacientes de la cuarta a sexta década de la vida.²⁵ Ocasionalmente, la linfadenopatía en el cuello es la primera manifestación, debido a que la enfermedad metastatiza a ganglios linfáticos cervicales,

algunos pacientes presentan además del nódulo tiroideo, enrojecimiento y diarrea lo que sugiere enfermedad metastásica generalizada.²⁵

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El carcinoma de tiroides diferenciado usualmente es asintomático y se presenta como un nódulo tiroideo solitario. Cerca del 50% de los nódulos malignos son descubiertos mediante un examen físico de rutina, de forma incidental mediante estudios de imagen, o durante procedimientos quirúrgicos, el otro 50% se identifica por el paciente como un nódulo indolente.²⁰

Las características clínicas que se asocian a mayor probabilidad de malignidad son²⁶:

- Extremos de la edad: menor a 20 años o mayor a 60 años;
- Nódulo firme a la palpación;
- Crecimiento rápido;
- Fijación a estructuras adyacentes;
- Parálisis de cuerdas vocales;
- Linfadenopatía regional;
- Historia de radiación a cuello;
- Historia familiar de cáncer de tiroides.

Ante la detección de un nódulo tiroideo (detectado clínicamente o incidental) la evaluación inicial debe realizarse con medición de TSH.¹⁸

Si la TSH sérica está suprimida o limítrofe baja, se debe realizar una gammagrama tiroideo preferentemente con radioyodo para documentar la funcionabilidad del nódulo, denominándolo como hiperfuncionante (se refiere a la mayor captación del marcador respecto a la tiroides normal circundante), isofuncionante (la captación del marcador es igual a la tiroides circundante) o no funcionante (se refiere a la menor captación respecto al tejido tiroideo circundante).²⁷ Dado que los nódulos hiperfuncionantes rara vez son malignos, muy pocas veces es necesario una evaluación citológica.

De encontrarse la TSH en rangos normales o altos, o de identificarse el nódulo por otro estudio de imagen (tomografía, resonancia magnética) el siguiente paso es la realización de un Ultrasonido de Cuello para evaluar la glándula tiroidea, las características de riesgo del o los nódulos y los ganglios linfáticos cervicales.¹⁸

El patrón de características ecográficas asociadas con un nódulo confiere un riesgo de malignidad, y combinado con el tamaño del nódulo, guía la toma de decisiones de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)¹⁸, como se muestra en la figura 1.

CRITERIOS DE REFERENCIA.

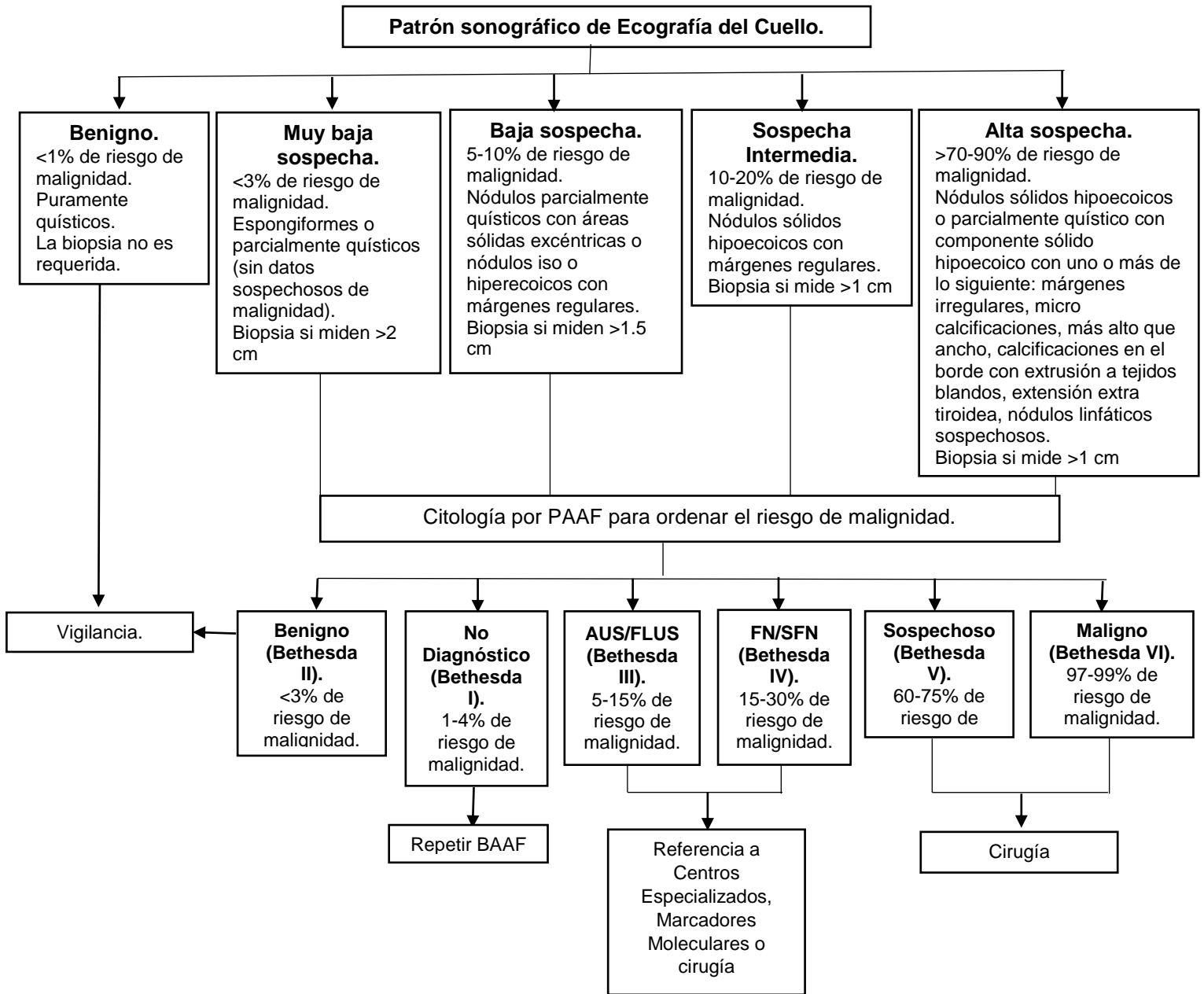
Los médicos de primer contacto deben seleccionar a los pacientes que deberán ser referidos y con qué urgencia; la Guía Británica²⁶ recomienda lo siguiente:

- 1. Pacientes con nódulos tiroideos que pueden tratarse en primer nivel de atención:** pacientes con historia de nódulo o bocio sin cambios durante años, sin características preocupantes (adultos, sin antecedente de radiaciones en cuello, sin antecedentes familiares de cáncer de tiroides, sin linfadenopatía

palpable, sin estridor o cambios en la voz), nódulo tiroideo asintomático no palpable <1 cm de diámetro descubierto incidentalmente sin características preocupantes.

2. **Pacientes que requieren referencia no urgente:** nódulos tiroideos con anormalidades en las pruebas de función tiroidea (referir al endocrinólogo) o con aparición repentina de dolor en la tiroides (probable sangrado en un quiste tiroideo benigno).
3. **Referencia urgente (atención en un máximo de 2 semanas):** disfonía o cambios en la voz asociado con un nódulo tiroideo o bocio, niños con nódulo tiroideo, linfadenopatía cervical en presencia de un nódulo tiroideo, tumor tiroideo no doloroso con crecimiento rápido (en semanas).
4. **Referencia inmediata:** compromiso de la vía aérea, incluido estridor y dificultad respiratoria asociado con un nódulo tiroideo o bocio.

Figura 1: Modificada de la figura 2 publicada en The Lancet.¹



AUS: atipia de significado indeterminado. FLUS: lesión folicular de significado indeterminado. FN: Neoplasia folicular. SFN: sospecha de neoplasia folicular.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid Cancer. *Lancet*. 2016. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
2. Ferlay J, Speriomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cáncer base no. 11 (internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Fernández SB et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de Salud. 2011.
4. Davies L, Welch HG. Current Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngology*. 2014; 140: 317–322.
5. Lubitz C, Kong CY, Bao HL, et al. Annual Financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States. *Cancer*. 2014; 120: 1345–52.
6. Elisei R. Molecular profiles of papillary thyroid tumors have been changing in the last decades: how could we explain it?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014; 99 (2):412–14.
7. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *International Journal of Endocrinology*. 2017; 2017: 1-9.
8. Nikiforova MN, Stringer JR, Blough R, et al. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science*. 2000; 290 (5489):138–41.
9. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Research*. 2012; 178 (2):43–60
10. Cardis A, Kesminien V, Ivanov et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(10):724–32.
11. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11 (5): 483–86.
12. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O et al. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer*. 1977; 39 (1): 215–22.
13. Luo J, Phillips L, Liu S, Wactawski-Wende J, et al. Diabetes, diabetes treatment, and risk of thyroid cáncer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101(3): 1243–48.
14. Magri F, Capelli V, Rotondi M et al. Expression of estrogen and androgen receptors in differentiated thyroid cancer: an additional criterion to assess the patient's risk. *Endocrine Related Cancer*. 2012; 19 (4): 463–71.
15. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*. 2010; 20 (1): 33–41.
16. Lun Y, Wu X, Xia Q et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2013; 148 (3): 396–402.
17. Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity: a common denominator mapping chronic diseases. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2009; 55 (2): 55–79.

18. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133.**
19. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336:897–904.
20. **Tuttle RM, Douglas WB, David B, Paxton D, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 2.2015. Available at: NCCN.org. [accessed 16.05.16].***
21. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope*. 2008;118(12):2161-5.
22. Emerick GT, Duh QY, Saperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993; 72:3287-95.
23. **Smallridge RC, Kenneth BA, Sylvia LA, Keith CB, James DB, et al. *American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2012; 22: 1104-31***
24. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda: National Cancer Institute, 2016. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013
25. **Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25: 567–610***
26. **Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, et al. *Guidelines for the management of thyroid cancer, British Thyroid Association. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81: 1-122***
27. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North. Am* 2007;36:707–35.
28. Rozman BC, Cardellach LF. *Medicina Interna*. 18ª ed. España: Elsevier; 2016.