

Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides

Present-day aspects of Carcinoma well told apart of the thyroid

Gimel Sosa Martín, Susana Ernand Rizo

Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El carcinoma de tiroides ha aumentado su incidencia en los últimos años. Su diagnóstico rápido y consiguiente tratamiento son necesarios para una mayor sobrevida del paciente. El ultrasonido aun es la prueba diagnóstica de mayor utilidad. La biopsia por aspiración por aguja fina guiada por ultrasonido ha permitido disminuir los falsos negativos, así como incrementar la eficacia y sensibilidad de esta prueba. La cirugía es la mejor opción curativa que tiene la enfermedad, su extensión es aun controversial. El tratamiento en equipo multidisciplinario ha hecho avanzar en ello y optimizar el tiempo de diagnóstico, los métodos, así como el tipo de tratamiento a utilizar.

Palabras clave: BAAF/biopsia por aspiración por aguja fina; carcinoma bien diferenciado del tiroides.

ABSTRACT

Thyroidal carcinoma incidence has increased over recent years. Quick diagnosis and arranged treatment are necessary for the patient's improved survival. Ultrasound continues to be the diagnostic test of greater usefulness. Ultrasound-guided aspiration biopsy has decreases the false-negative results, as well as this test's efficacy and sensibility have increased. Surgery is the best healing choice against the disease, though its extension is even controversial. Treatment by

multidisciplinary teams has prospered it optimized diagnosis time and methods, as well as the type of treatment to use.

Key words: aspiration biopsy, well-differentiated thyroidal carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides se desarrolla en las células foliculares de la glándula tiroides. Representa de 1 % al 3 % de todos los cánceres, del 80 al 90 % son carcinomas papilares, y del 10 al 15 % son foliculares. Es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino; sin embargo, su frecuencia de aparición varía entre 0,5 y 9/100 000 por año, es dos veces más frecuente en las mujeres y se presenta generalmente después de los 40 años.^{1,2} El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), es bueno, con una tasa de supervivencia a 10 años que excede el 90 %.³ El diagnóstico temprano de la enfermedad suele tener curación mediante la cirugía hasta el 98 %, con una supervivencia de 20 años. Según sus caracteres morfológicos se subdivide en cáncer papilar (CP) y cáncer folicular (CF). Este último se considera mucho más agresivo y el primero es multicéntrico. Dada la incidencia y larga supervivencia se requieren grandes poblaciones de pacientes, seguidas por muchos años (a veces más de 30), para identificar el efecto del tipo de tratamiento y los factores clínicos e histológicos asociados a un mal pronóstico.

Desde el punto de vista clínico existen factores pronósticos como son la edad, sexo, tamaño del tumor, presencia de adenomegalias, entre otros, al igual que desde el punto de vista histológico lo son la diferenciación del tumor, la extensión extracapsular, multifocalidad, y subtipo o variante tumoral.^{4,5} El carcinoma tiroideo es más frecuente en personas con historia de exposición a radiaciones, con antecedentes familiares de ello, y en personas mayores de 40 años. La absorción de yodo radioactivo si puede provocarlo, tal y como se evidenció en el accidente de Chernóbil, donde los niños desarrollaron cáncer a los pocos años del desastre.⁶

Una vez diagnosticado el carcinoma tiroideo, la decisión de la cirugía se impone, solo que su extensión constituye, en muchas ocasiones, una controversia. Los factores e índices pronósticos empleados en el cáncer diferenciado del tiroides para definir la extensión de la operación datan de varios años y los resultados de su aplicación son evidentes.^{5,7}

DESARROLLO

CLASIFICACIÓN PARA EL CARCINOMA TIROIDEO

I. Epiteliales

Carcinoma folicular (bien diferenciado) 10-20 % de los tumores tiroideos malignos

- Mínimamente invasivo (encapsulado)
-

- Invasión extensa
- Carcinoma oncocítico o de células de Hürtnles
- Variante de células claras

Carcinoma papilar (bien diferenciado) 75-85 % de tumores epiteliales malignos de tiroides

- Microcarcinoma
- Variante encapsulada
- Variante folicular
- Esclerosante difusa*
- Células altas y columnares*
- Del tipo de células oxifílicas*
- Carcinoma Insular o pobremente diferenciado*

Carcinoma indiferenciado o anaplásico (menos del 5 % de los pacientes)

- Tumores de las células parafoliculares
- Carcinoma medular - 5 % de los casos

II. No Epiteliales

- Fibrosarcoma
- Sarcomas
- Otros

III. Tumores misceláneos

- Carcinosarcoma
- Hemangiendoteliomas malignos
- Linfomas malignos
- Teratomas

IV. Tumores secundarios

V. Tumores no clasificados

VI. Tumor-like lesión (lesiones seudotumorales)

CLASIFICACIÓN TNM SEGÚN LOS ÁNGELES AJCC 7MA. EDICIÓN, 2010⁷

Sistema de clasificación TNM para carcinoma tiroideo: T significa tumor inicial; N nódulo linfático —estos se clasifican según su ubicación—; M es metástasis, también con sus respectivas clasificaciones. (Estas nociones están ampliadas en el texto.)

Todas las categorías pueden estar subdivididas: (S) Tumor Solitario y (M) tumor multifocal (el más grande determina la clasificación).

Definición del tumor primario (T)

Tx: Tumor primario no puede ser evaluado.

T0: No evidencia de tumor primario.

T1: Tumor 2 cm o menos en su diámetro mayor limitado al tiroides.

T1a: Tumor 1 cm o menos limitado al tiroides.

T1b: Tumor mayor de 1 cm pero no más de 2 cm en su dimensión máxima, limitado al tiroides.

T2: Tumor mayor de 2 cm, pero no más de 4 cm en su dimensión máxima, limitado al tiroides.

T3: Tumor mayor de 4 cm máximo limitado al tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima. (La extensión es al músculo esternocleidio o los tejidos peritiroideos finos.)

T4a: Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea para invadir tejidos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago, o el nervio laríngeo recurrente.

T4b: Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral o engloba la arteria carótida o vasos mediastinales.

Todos los carcinomas anaplásico se consideran tumores T4.

T4a: Carcinoma Anaplásico intratiroideo.

T4b: Carcinoma Anaplásico con gruesa extensión extratiroidea.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son el compartimiento central, los ganglios linfáticos cervicales laterales y mediastinales superiores.

Nx: Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.

N0: No metástasis de ganglios linfáticos regionales.

N1a: Metástasis a nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos/Delfiano)

N1b: Metástasis cervical contralateral, unilateral, bilateral o mediastinal superior.

Metástasis a Distancia (M)

NX: Ganglios no evaluados en la cirugía.

M0: No metástasis distante.

MX: Metástasis distante no evaluada.

M1: Metástasis distante.

NORMAS DE ESTADIFICACIÓN POR ETAPAS DEL CÁNCER TIROIDEO NCCN
VERSIÓN 2, 2012⁷

1. Papilar o folicular (diferenciado) en paciente menor de 45 años

Etapa I: cualquier T, cualquier N, M0

Etapa II: cualquier T, cualquier N, M1

2. Papilar o folicular (diferenciado) en paciente de 45 años y más

Etapa I: T1 N0 M0

Etapa II: T2 N0 M0

Etapa III: T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Etapa IVa: T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Etapa IVb: T4b cualquier N M0

Etapa IVc: cualquier T, cualquier N M1

Nota: Usado con permiso de la Comisión Conjunta Americana para el Cáncer (American Joint Committee on Cancer [AJCC]), Chicago, Illinois. La fuente originaria para este material es la AJCC Cancer Staging Manual, 7ma Edición; 2010. Publicado por Springer-Verlag, Nueva York, S.A.

GRUPOS DE RIESGO (CLASIFICACIÓN AMES O AGES)⁸

1. Bajo riesgo (2 % de mortalidad). Según *Blake Cady* de la Clínica Lahey.

a) Todos los pacientes sin metástasis a distancia, mujeres < 50 años y hombres < 40 años

b) Todos los pacientes mayores mujeres > 50 y hombres > 40 años con:

- Carcinoma papilar intratiroideo o tumor mínimo
 - Tumor primario menor de 4 cm
 - Carcinoma folicular sin invasión vascular, capsular ni linfática
2. Alto riesgo (40 % de mortalidad), según *Blake Cady* de la Clínica Lahey
- a) Pacientes mayores: mujeres > 50 y hombres > 40 años
 - b) Cáncer primario mayor o igual a 4 cm
 - c) Extensión extratiroidea o toma de cápsula (carcinoma folicular invasivo)
 - d) Metástasis a distancia

Cabe señalar que según la NCCN y su colectivo de autores y otros como Mazzaferri hablan hoy de 1 cm de diámetro como el tamaño ideal para situar a tumores en los grupos de bajo y alto riesgo, e incluirlo en los factores de riesgo a tener en cuenta para trazar pautas en el tratamiento de estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

Se sospechará su presencia:

1. En pacientes sometidos a radiaciones ionizantes en cabeza y cuello
2. Ante un nódulo único, duro, fijo e irregular.
3. Cuando existan adenomegalias.
4. Ante un nódulo de crecimiento rápido.

Medios diagnósticos

Examen físico

Luego de sospechar la existencia de un nódulo maligno por: su consistencia, fijación a planos profundos, poca movilidad, la presencia de adenopatías, además de irregularidad de la superficie del nódulo, debemos realizar algunas de las maniobras existentes para la exploración del tiroides.

Lo primero es la observación del nódulo, para ver su situación en cuanto a la región del cuello. Si ocupa la línea media, nos orientará a hacer los diagnósticos diferenciales.

En segundo lugar está la palpación y para lo cual utilizaremos las siguientes maniobras:

1. Maniobra de Lahey: Frente al paciente consiste en desplazar la tráquea y el tiroides con el dedo pulgar hacia el lado que se desea examinar. Así se proyecta el lóbulo tiroideo que nos interesa, el cual puede palparse en toda su extensión entre el dedo pulgar y el resto de los dedos.

2. Maniobra de Quervain: Detrás del paciente, este sentado en una silla con el cuello ligeramente extendido. Los dedos pulgares descansan sobre la nuca, y el pulpejo de los otros dedos se colocan sobre el tiroides para palparlo suavemente, con el objetivo de evaluar la superficie, e inclinar la cabeza hacia el lado izquierdo y derecho para sentir mejor los lóbulos.

3. Maniobra de Crile: Con el paciente de pie parado frente al médico. Se toma el cuello en forma de pinza, colocando el pulgar sobre el tiroides, los restantes dedos sobre el cuello, se indica la deglución para explorar con el pulgar la superficie tiroidea.

4. Maniobra de Hamilton Bailey: Frente al paciente se le ordena al mismo sacar la lengua o deglutir y se observa si un nódulo situado en la línea media o cercana a ella debajo del Hioides se desplaza hacia arriba. Se esto sucede, se puede sostener la tumoración entre los dedos para comprobar dicho desplazamiento.

Diagnóstico diferencial de nódulos cervicales¹⁰

— De origen tiroideo benignos

- Adenoma autónomo funcionante
- Bocio multinodular
- Tiroiditis localizada (aguda o subaguda)
- Tiroiditis de Hashimoto
- Quiste tiroideo (simple o hemorrágico)
- Crecimiento compensatorio después de hemitiroidectomía
- Hemiagenesia tiroidea

— De origen tiroideo maligno

- Carcinoma papilar
- Carcinoma folicular
- Carcinoma de células de Hürtnles
- Carcinoma medular
- Carcinoma anaplásico
- Linfomas primarios de tiroides
- Lesiones metastásica a tiroides

— De origen extratiroideo

- Quiste del conducto tirogloso
- Higroma quístico
- Quiste paratiroideo
- Enfermedad metastásica

- Aneurismas
- Adenomegalias
- Adenoma paratiroideo

Estudios de laboratorio

Hemograma completo

Eritrosedimentación

Proteínas totales

Albumina

Normalmente en pacientes con carcinomas bien diferenciados del tiroides no existe afectación reflejada en estos exámenes de sangre. La elevación de la eritrosedimentación, disminución de la hemoglobina y de las proteínas pudiera verse en casos con enfermedad avanzada o de carcinoma anaplásico.

Estudios hormonales

Hormona estimulante del tiroides- tirotropina -TSH

Tiroxina- T4

Triyodotironina- T3

Triyodotironina inversa- rT3 (reverse T3)

Tiroglobulina

Calcitonina

Pruebas funcionales de la glándula tiroides¹¹

1. Determinación de las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras.

- a) Niveles totales de T4.
- b) Niveles totales de T3.
- c) T4 y T3 libres por métodos de diálisis.
- d) Concentración sérica de TBG y TBPA (siglas en inglés de: Thyroxine-Binding-Globulin y Thyroxine-Binding-Prealbumin, respectivamente)
- e) Niveles séricos de tiroglobulina.

2. Pruebas de metabolismo tiroideo *in vivo* mediante isotopos radioactivos

- a) Captación tiroidea de radioyodo.
- b) Prueba de descarga de I131 con percolato o tiocianato.
3. Valoración de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas.
 - a) Reflexograma aquileano.
4. Exploración de mecanismo regulador hipotálamo-hipófisis.
 - a) Determinación de TSH en el plasma.
 - b) Prueba de estimulación con TRH de la secreción hipofisaria de la TSH.

El conocimiento de los niveles hormonales tiroideos e hipofisarios nos permite conocer el funcionamiento de este eje hipófisis-glándula, y su repercusión sobre el metabolismo basal, y el organismo. El tratamiento del estado de hipo o hipertiroideo hace arribar al paciente en mejores condiciones a la intervención quirúrgica y por tanto nos ayuda a prevenir las posibles complicaciones posoperatorias derivadas del desequilibrio hormonal. Dos grupos han informado que en pacientes con un nódulo tiroideo, la concentración de TSH superior a la media del rango normal confiere un riesgo 2-3 veces mayor de cáncer.¹¹ La tiroglobulina tiene mayor valor en el seguimiento de los pacientes intervenidos quirúrgicamente.

Estudios imaginológicos

1. Ultrasonido (US)
2. Elastografía
3. Rayo X de tórax simple postero anterior
4. Rayos X surco y óseo.
5. Tomografía axial computarizada (TAC)
6. Resonancia magnética nuclear (RMN).

El ultrasonido es una prueba diagnóstica inocua y de extrema importancia en el estudio de las lesiones tiroideas. Siempre debe ser realizado por un imaginólogo de experiencia en esta entidad, pues necesita buscar una serie de características sonográficas de los nódulos que nos ayudan a sospechar la posible existencia de malignidad. En las lesiones mixtas (quísticas/sólidas) habrá un mayor riesgo de malignidad si el nódulo tiene un 50 % y más de componente sólido, y si esta porción sólida está localizada excéntricamente (Fig. 1).

Es importante conocer los aspectos ecográficos que nos puedan hacer pensar en cáncer tiroideo. Un US donde se describa irregularidad de superficie, presencia de calcificaciones y existencia de flujo Doppler intranodular nos hace sospechar malignidad, como se evidencian en las figuras 2 y 3, respectivamente. Todo lo anterior nos orienta a realizarle al paciente otras pruebas y trazar la estrategia operatoria.

El término adenomegalias se refiere a la existencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño, las cuales pueden definirse por US, e igualmente sospechar si son metastásicos, o de origen maligno, variando las características ecográficas de acuerdo a su estirpe histológico. Estas determinarán su ecoestructura; una vez enfermo el ganglio, entonces podremos hablar de adenopatías.

Características US que expresan signos de malignidad:¹³

- Nódulo irregular
- Presencia de calcificaciones
- Extensión extracapsular del nódulo
- Invasión vascular
- Doppler-color con flujo intratumoral
- Presencia de adenomegalias en cuello
- Imagen compleja (nódulo quístico con tumor sólido en su interior)

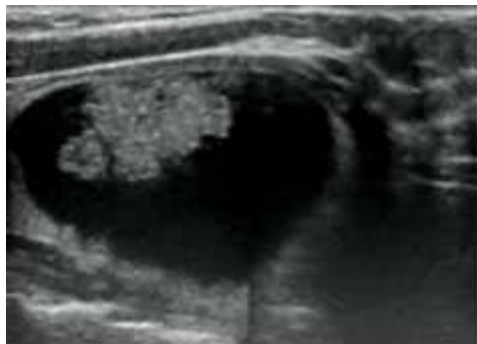


Fig. 1. Nódulo coloideo mixto con carcinoma insertado.



Fig. 2. Imagen de nódulo tiroideo sospechoso de malignidad.

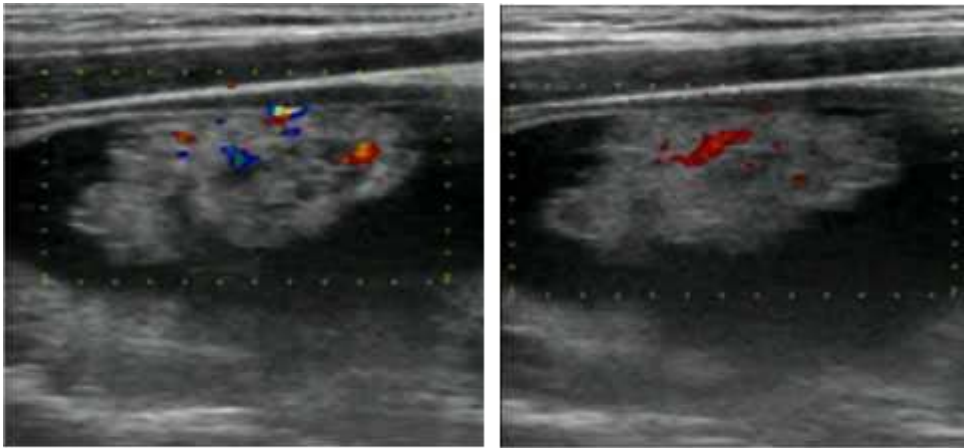


Fig. 3. Presencia de flujo intranodal sugestivo de carcinoma.

Interpretación de la ecografía Doppler-color:

a) Vascularización exclusivamente perinodular (alrededor del nódulo): El adenoma tiroideo está rodeado por una cápsula, esta supone un impedimento para el paso de los vasos sanguíneos al interior del nódulo. Por tanto, los vasos sanguíneos se quedan alrededor del nódulo formando una "red sanguínea perinodular". Es lo que da origen al "signo del halo", que se aprecia en ecografía convencional.

La presencia de este tipo de circulación es un dato que nos permite afirmar que se trata de un adenoma solo por ecografía. Son generalmente nódulos estacionarios y benignos.^{13,14}

b) Vascularización Interna (dentro del nódulo): Si los vasos atraviesan la cápsula y el interior del nódulo muestra una irrigación abundante, tal y como se aprecia en la figura 3, entonces las células encuentran un medio favorable y pueden multiplicarse. Probablemente ese nódulo, va a continuar siendo sólido, aumentará de volumen y ocasionará en algún momento problemas compresivos. La presencia en un nódulo sólido de vascularización interna importante no puede considerarse un signo de malignidad pero puede aconsejar la extirpación de ese nódulo antes de que adquiera un volumen mayor.

Elastografía:

La elastografía tiroidea es una técnica dinámica, emergente y prometedora. Emplea el US para proporcionar una estimación de la consistencia del tejido, a través de la medición del grado de deformidad que aparece ante la aplicación de una fuerza externa, basada en una escala de colores que se encuentra a la derecha del monitor, expresada en la figura 4. Ha sido empleada en estudios de dureza/elasticidad nodular, en el diagnóstico diferencial de nódulos de tiroides.

En uno de los estudios reportados esta técnica pudo predecir malignidad con una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 96 %. No es de utilidad en nódulos con más de un 20 % de contenido quístico o menores de 8 mm, ni en presencia de calcificaciones gruesas.¹⁴



Fig. 4. Elastografía de un Nódulo Tiroideo.

Citología aspirativa con aguja fina:

BAAF guiada por US: La biopsia con aguja fina (BAAF) es el método más exacto y costo-efectivo en la evaluación de un nódulo tiroideo y tiene 2 modalidades: guiada por la palpación, o por US. El estudio citológico debe ser guiado por US en nódulos no palpables mayor o igual a 1 cm, o en nódulos menores de 1 cm con factores de riesgo de cáncer de tiroides (presencia de microcalcificaciones y un índice entre el diámetro mayor/menor del nódulo < 15 mm).¹¹ La eficacia de la BAAF disminuye si el componente nodular quístico es mayor que un 50 % y si el nódulo tiene una situación posterior, en estos casos está indicada la BAAF guiada por US.

Muchos tratados de patología tiroidea, específicamente la Dra. Peseyro afirman que no es posible diferenciar por punción citológica el adenoma folicular del carcinoma folicular de tiroides. La diferencia entre ellos es que en el adenoma no hay invasión de la cápsula, ni de los vasos y en el carcinoma hay invasión de la cápsula o invasión de los vasos⁴ la cual no es posible determinar por citología.

Otros estudios diagnósticos

1. Gammagrafía
2. Rayos X de tórax y survey óseo
3. Determinaciones hormonales (TSH, T3, T4, calcitonina, tiroglobulinas, PTH)
4. Angiografía
5. Tirolinfografía
6. Tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN)
7. Determinación del DNA (factor de riesgo)
8. Estudios genéticos (oncogen ret)
9. Pruebas de inmunohistoquímica: dosificación de la proteína p53, TGF beta 3

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jameson L, Weetman A. Trastornos de la glándula tiroides. En Harrison: Principios de Medicina Interna. 2006; 16a Edición. MacGraw Hill, Vol 2: 2314-40.
2. Chow Sin-Ming, Law S, Au Siu Kie, Leung To-Wai, Chan P, Mendenhall W. Differentiated thyroid carcinoma. Comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. Head & Neck. 2002; 24: 670-7.
3. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. Cancer. 2006; 106: 524-31.
4. Lo Chung Yau, Chan Wai-Fan, Lam Kim-Yin, Wan Koon-Yat. Follicular thyroid Carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. Ann Surg. 2005; 242: 708-15.

5. Gemenjager E, Heitz P, Steifert P, Martina B, Schweizer I. Differentiated thyroid carcinoma. Swiss Med Wkly. 2010;131:157-63.
6. Lerch H, Schober O, Kuweit T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. J Clin Oncol. 1997;15:2067-75.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2012 Thyroid Carcinoma. NCCN 5/21/2012.
8. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. Volume 16, Number 2, 2008. American Thyroid Association.
9. British Thyroid Association. Royal College of Physicians. Third Edition 2011.
10. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Tumor Maligno de Tiroides. Mexico: Secretaría de Salud; 2012. IMSS 177-12.
11. Medicine, 08 (17): Sábado 27 Mayo 2007. Protocolos Clínicos (Texto completo) Doyma. Indicaciones de las pruebas funcionales tiroideas. Valoración e interpretación A. Sillero Sánchez. I. Gavilán Villarejo. L. Escobar Jiménez. R. Espinosa Rosso.
12. Gomez Saez JM. ¿Esta de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cancer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo? Endocrinol Nutr. 2010. doi:10.1016/j.endonu.2010.05.008.
13. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. CA CANCER J CLIN 2012; 00:000-000. Published 2012 American Cancer Society, Inc. doi: 10.3322/caac.21149. Available online at: <http://www.cacancerjournal.com>
14. Arancibia G. y cols. Ultrasonografía de tiroides. Rev Chil Radiol. 2009;8:101-6.
15. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology. 2005;237:794-800.

Recibido: 12 de febrero de 2015.

Aceptado: 26 de marzo de 2015.

Gimel Sosa Martín. Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: gimelsosa@infomed.sld.cu

* Variantes agresivas del carcinoma papilar.