

CÁNCER DE TIROIDES

INTRODUCCIÓN.

Los tumores tiroideos malignos son relativamente poco frecuentes si se les compara con los de otras localizaciones. Sin embargo, es esencial su perfecto conocimiento por el hecho singular de que se manifiestan inicialmente en la clínica, como una **masa tiroidea**, como un **nódulo tiroideo**, al que el paciente suele conceder poca importancia y al que, a menudo, se le diagnostica genéricamente como de "**bocio nodular**".

Este inicial planteamiento erróneo, al crear unas expectativas falsas, puede hacer demorar el proceso de diagnóstico clínico y consecuentemente, el tratamiento, lo que repercute muy directamente en la evolución, el pronóstico y la supervivencia.

Por otra parte, los tumores malignos del tiroides tienen unas **peculiaridades biológicas específicas** que dependen de su variedad histológica y que les diferencia netamente entre sí y completamente con los de otras localizaciones. Entre ellas están las siguientes:

- - el **carcinoma papilar**, debido a su lento crecimiento, tiene supervivencias que se pueden contar por años e incluso por décadas, aún en presencia de metástasis a distancia.
- - el **carcinoma anaplásico**, por el contrario, es fulminante en su evolución, siendo rara la supervivencia superior al año, una vez de realizado el diagnóstico.
- - dado que el tejido tiroideo **precisa yodo** para sintetizar la tiroxina y por tanto este elemento fisiológico es captado con avidéz por el tirocito, podemos usar el yodo en su variedad radioactiva (**I₁₃₁**) **para el tratamiento**.
- - el **carcinoma medular** (derivado de las células "C") segrega calcitonina y otras sustancias químicas que, además de producir un cuadro clínico peculiar, pueden ser detectadas en el plasma y utilizadas como **marcadores biológicos** para el diagnóstico y para el seguimiento postoperatorio.

Finalmente, su estudio clínico y tratamiento, aspectos en los que se ha progresado mucho en los últimos años, es **interdisciplinar** exigiendo del concurso de cirujanos, endocrinólogos y oncólogos.

Aunque el conocimiento descriptivo y la terapéutica del cáncer de tiroides se inició el siglo pasado con los trabajos de Boyer, Nelaton, Reverdin, de Quervain y,

sobre todo T. Kocher (quien recibió , en 1.900, el premio Nóbel de Medicina por haber realizado más de 1.000 tiroidectomías con anestesia local y muy buenos resultados), ha sido en los últimos 20 años cuando más **se ha progresado en el conocimiento** de sus peculiaridades etiológicas, biológicas, histológicas, diagnósticas y terapéuticas, gracias a los trabajos de Woolner (anatomopatólogo de la Clínica Mayo), Hazard (que en 1.959 describió la existencia del carcinoma medular), Crile y Beahrs (cirujanos de la Clínica Mayo), Williams, Hedinger (anatomopatólogo suizo que ha realizado la última clasificación de la OMS, en el año 1.988) y otros, lo que ha repercutido directamente en el pronóstico y **curabilidad** de los pacientes.

FRECUENCIA.

Realmente es **escasa**, si se la compara con la de otras neoplasias. Aunque es la neoplasia más frecuente en cabeza y cuello y el **tumor endocrino más común**, solo supone del **0,5 al 1%** de todos los tumores malignos que aparecen en el organismo, lo que hace que la experiencia personal de la mayor parte de los cirujanos que tratan estos problemas sea escasa.

No obstante, hay escuelas quirúrgicas prestigiosas que tienen acumuladas amplias series, fruto de la experiencia de muchos años (Clínica Mayo con más de 2.000 casos publicados), lo que permite a este grupo de autores hacer valer sus criterios acerca de los distintos aspectos de esta patología.

En EE.UU aparecen **25 nuevos casos por millón de habitantes y año**, que producen una mortalidad de 8 casos, en mujeres y 5, en hombres, cada año.

Estas cifras no son extrapolables al resto del mundo ya que la incidencia cambia en los diferentes países, siendo la mortalidad máxima en Austria (35 casos por millón de habitantes y año) y Suiza (28 casos) y mucho más baja en Japón (7 casos) y Venezuela (3 casos) por millón de habitantes y año, respectivamente.

En general, tiende a admitirse que **la frecuencia** del cáncer de tiroides **ha aumentado** en torno al 14.6% en los últimos 40 años. El aumento puede guardar relación con la modificación de las circunstancias etiológicas o, más probablemente, con las **mejoras introducidas en la detección**.

Los CPT pueden presentarse a cualquier edad, sin embargo, la mayoría afecta a personas entre los 30 y 50 años, siendo el promedio de 45 años. Con relación al género, las mujeres resultan con más frecuencia afectadas por este tumor maligno,

siendo el predominio femenino del 60-80%.

Dado que clínicamente suele manifestarse como un **bocio nodular** ó como un simple **nódulo tiroideo**, interesa conocer los porcentajes de aparición del cáncer en los mismos, según sean sus características. Estos son:

- 15% de todos los "bocios nodulares" operados.
- 10% de los nódulos solitarios "fríos" y "sólidos".
- 24-35% de los nódulos solitarios "fríos" y "sólidos" operados, cuando asientan en pacientes con "alto riesgo" (antecedentes familiares de carcinoma medular, antecedentes personales de radioterapia o exposición a radiaciones en la infancia, varones, niños y jóvenes y características clínicas de malignidad, que después estudiaremos).
- 2% de los nódulos solitarios "fríos" y "quísticos".
- 1% de los nódulos solitarios "calientes".

El análisis de estas cifras permite adelantar que **ante un nódulo tiroideo, no se puede descartar nunca "a priori", la presencia de un cáncer**. Sin embargo, la probabilidad de que lo sea aumenta progresivamente desde los nódulos "calientes" (posibilidad remota) a los "fríos", de los "quísticos" a los "sólidos", de los múltiples a los únicos (o solitarios) y de entre estos, fundamentalmente, para aquellos que asientan en pacientes con "factores de riesgo". En todo caso, ante ellos, será preciso realizar un estudio riguroso para conocer, con seguridad, su naturaleza y obrar en consecuencia.

Factores de riesgo

1. Antecedentes Personales de radiación previa en el cuello y familiares de carcinoma medular.
2. Género (varones).
3. Edad.
 - a. Jóvenes <25 años.
 - b. Vejez.
4. Aparición súbita. Crecimiento rápido.
5. Crecimiento asimétrico de un BMN.
6. Dureza pétreo.
7. Presencia de adenopatías.

8. Otros signos clínicos de alarma.

ETIOPATOGENIA.

C. G. Thomas considera que el cáncer de tiroides es el resultado de una **conjunción de factores** que actuarían sinérgicamente: sobre una **base o soporte genético**, la acción de un **factor o factores inductores iniciales** producirían los cambios permanentes, en la cantidad y características del DNA celular, propios de las neoplasias. En estas circunstancias, la acción de un factor o factores estimulantes del crecimiento (**factores de progresión**), facilitarían el desarrollo de la neoplasia.

Estudiaremos, por separado, cada uno de estos factores:

I. Base genética previa.

No está demostrado concluyentemente, que exista, en las variantes foliculares si bien los **carcinomas bien diferenciados** suelen presentarse en el S. de Gardner y en el S. de Cowden (que desarrollan un 3-10% de carcinomas) y también parece existir una forma de cáncer de tiroides familiar no medular (5%). El **carcinoma medular hereditario (MEN II)**, por el contrario, sí tiene una base genética (20%) asociándose a mutaciones del Gen RET. El **carcinoma anaplásico** parece obedecer a una mutación del Gen p53 (gen supresor de tumores).

Wilson, en 1.973 afirmó que estos tumores tienen una "predisposición biológica", siendo más frecuentes entre personas del **grupo sanguíneo "A"** (60%) y más raros en los del grupo "0".

Por otra parte, son más frecuentes en el **género femenino** que en los varones (en proporción de 3-4:1).

Otras mutaciones presentes en algunos cánceres de tiroides son la mutación del **gen BRAFV600E** (La mutación ocurre en el cromosoma 7, exón 15, con un cambio de timidina por adenosina en posición 1799 (T1799A) del gen, que provoca el reemplazo del aminoácido valina por ácido glutámico en la proteína quinasa sintetizada). Es específico del cáncer papilar de tiroides, así como la **mutación del gen RAS**, presente en el cáncer Folicular.

II. Estímulo inicial.

- radiaciones.
- otros factores.

1.- Radiaciones.

Su importancia en la génesis del cáncer tiroideo es excepcional y demostrada mediante observaciones experimentales y clínicas.

a) Observaciones experimentales.

Doniach demostró que se podía producir experimentalmente cáncer de tiroides en las ratas, mediante la **radiación externa** y administración simultánea de metiltiouracilo.

b) Observaciones clínicas.

Entre 1.920 y 1.950 muchos procesos banales de cara, cuello y porción superior del tórax (adenoides, amigdalitis, infartos ganglionares, etc.) fueron tratados mediante **radioterapia externa**.

En 1.949 Quimby y Werner sugirieron la asociación de cánceres e irradiación.

En 1.950 Duffy y Fitzgerald publicaron los primeros casos de cáncer en pacientes que habían recibido previamente **radiación**. El **riesgo** de aparición del carcinoma es, como señala Mazzaferri, directamente **proporcional a la dosis** de radiación recibida.

Schneider y Cols (1.980) encontraron cáncer de tiroides en 108 pacientes de un total de 1.712 irradiados, siendo el tiempo medio transcurrido entre ambos episodios de aproximadamente 8,5 años (Winship). Hempelman ha vigilado expresamente a 2.878 **personas que fueron expuestas a radiaciones** en su infancia y ha comprobado que **la incidencia del cáncer** en este grupo es **700 veces mayor** que la correspondiente a la población general.

El estudio de Scolow, realizado en 1.963 en los supervivientes de los bombardeos de **Hiroshima y Nagasaki**, demostró que, en estos pacientes:

- se producía una mayor incidencia de cáncer de tiroides que en el resto de la población japonesa.
- se desarrollaba el cáncer más precozmente que en otros pacientes sometidos a otro tipo de radiaciones.
- la frecuencia de aparición del cáncer guardaba relación directa con la proximidad al lugar de la explosión.
- la menor edad de los pacientes era también un factor de riesgo sobreañadido.

Este mismo efecto se observó después en el accidente de la central nuclear de **Chernobil** (26 Abril 1.987).

Ante estas evidencias, la importancia de las **radiaciones**, como una de las causas etiológicas de los tumores tiroideos, parece incuestionable.

La radiación externa o la inducida por los isótopos de yodo radiactivo, captado por el tiroides de las víctimas del bombardeo atómico, actuarían produciendo una destrucción y mutación de las células tiroideas, lo que haría desencadenar el cáncer.

2) Otros factores cancerígenos.

No se conoce, en la actualidad, ninguna sustancia química que actúe selectivamente como cancerígeno a nivel tiroideo. Sin embargo:

a) Las **drogas antitiroideas**, que bloquean la producción de tiroxina, en el animal, originan una glándula hiperplásica que puede acabar transformándose en neoplásica.

b) La cantidad de **yodo de la dieta** puede actuar, en sus extremos, de forma distinta:

- la **elevación** del mismo predispone a la aparición de **carcinomas papilares**.
- la **ingesta pobre en yodo**, como ocurre en las zonas de bocio endémico, facilita la aparición de **carcinoma folicular**. Adicionalmente, en estas zonas el cáncer suele ser más agresivo y derivar con mayor facilidad hacia las **formas anaplásicas**, lo que sugiere la acción estimulante de la TSH (**hipertirootropinismo**).

III. Factores de progresión.

1. T.S.H.

Todas las circunstancias, que predisponen a la aparición del cáncer de tiroides, tienen en común el **estímulo permanente de la glándula por la TSH**.

La TSH es un factor de crecimiento glandular bajo cuyo estímulo el tiroides se hace "**progresivo**", cambiando su morfología celular, e induciendo la multiplicación de las células lo que, en última instancia, origina la hipertrofia e hiperplasia glandular.

A nivel experimental es clásico el trabajo de Purves quien administrando metiltiouracilo a ratas, para originar un hipertireotropinismo, consiguió el **paso sucesivo de hiperplasia a adenoma, carcinoma diferenciado y, finalmente, carcinoma anaplásico**, pudiendo ser evitada esta secuencia con la administración de tiroxina, para frenar la hipersecreción de TSH o bien mediante la hipofisectomía que suprime definitivamente la fuente de secreción de TSH.

También en los cultivos de tejidos, la TSH se comporta como **mitógena** sobre los folículos del tiroides de la rata.

Finalmente, la **tiroidectomía** en el cáncer tiroideo solía ir seguida

inmediatamente de un **brote evolutivo de metástasis** (que estaban latentes), al liberarse la TSH en gran cantidad, como consecuencia de la depleción que se produce en las cifras de hormonas tiroideas libres. La administración de tiroxina consigue frenar el proceso evolutivo metastásico.

Además del influjo de la TSH sobre las células foliculares, se han identificado **receptores de TSH en las células parafoliculares**. Este hecho es importante porque significaría que también estas células son sensibles a la acción de la TSH. Esta presunción parece haberse confirmado experimentalmente, en la rata, en la que la deficiencia de yodo, con el ulterior aumento de TSH, no solo provoca una hiperplasia de las células foliculares, sino también un aumento del número de células parafoliculares (células "C") del tiroides y de los valores séricos de la calcitonina. La deficiencia de yodo en la alimentación también eleva la incidencia de carcinomas tiroideos medulares, en la rata.

Clínicamente estos descubrimientos tienen un gran interés, porque **la supresión de la secreción de TSH hipofisaria**, mediante la administración de hormona tiroidea, en los pacientes operados de carcinomas tiroideos bien diferenciados, **consigue disminuir la posibilidad de recidivas tumorales** y mejorar la supervivencia del paciente por lo que, como veremos más adelante, la **terapéutica hormonal supresiva** con hormona tiroidea debe hacerse, como complemento de la cirugía.

Otro hecho biológico importante, que permite explicar la distinta agresividad tumoral y el distinto grado de desarrollo que pueden experimentar las neoplasias y sus metástasis, es la reciente aceptación del hecho de que **las células tiroideas son heterogéneas**, en su capacidad de respuesta a la TSH: esto es, algunas células tiroideas reaccionan más que otras a la acción de esta.

La TSH estimula el crecimiento celular, **fijándose a los receptores de TSH** de la membrana y **activando** los dos **sistemas de transducción de señales de la célula**:

a) El **sistema de la adenilciclasa** que, al activarse, actúa sobre el ATP para formar AMP cíclico. Este actúa sobre la proteincinasa A (PKA-a) induciendo, mediante ella, la **fosforilización** de las proteínas del citosol y el crecimiento celular. El AMP cíclico, después de cumplir su función, es hidrolizado por una fosfodiesterasa (PDE) dando 5 AMP.

b) El **sistema de recambio de fosfoinosítido**. En este caso, al fijarse la TSH al

receptor, se activa la fosfolipasa C (PLC) que actúa sobre los fosfoinosítidos de la membrana plasmática, (concretamente, sobre el fosfatidilinositol difosfato), provocando la formación de diacil glicerol (DG) e inositol trifosfato (IP 3). El DG (diacilglicerol) se fija a la proteincinasa C y la activa (PKC-a). Esta proteincinasa activada, **fosforiliza** las proteínas unidas a la membrana y las citosólicas. Una vez cumplida su función el DG se destruye formándose ácido araquidónico (que es sustancia precursora de las prostaglandinas).

A su vez el IP-3 (inositol trifosfato), moviliza las reservas intracelulares de Ca y aumenta el Ca intracelular. Este se fija a la calmodulina y el complejo calcio-calmodulina activa otra proteincinasa (dependiente precisamente de este complejo calcio-calmodulina) la cual también actuará **fosforilizando las proteínas** del citosol y, por tanto, estimulando el desarrollo de las células

2. Otros factores de progresión.

Quang-Yang Duh y Clark, en 1.987, han señalado que, junto a la TSH, hay otros factores que estimulan el desarrollo del tiroides y de sus tumores. Entre ellos están:

- el "**factor de crecimiento epidérmico**" (**EGF**) que es un polipéptido de 53 aminoácidos, aislado de las glándulas submaxilares del ratón macho, el cual, fijándose a receptores específicos de la membrana celular, estimula la síntesis de DNA y la proliferación celular. El tejido tiroideo neoplásico fija más EGF que el tejido tiroideo normal. El factor de crecimiento epidérmico produce una proliferación celular más sostenida que la TSH y, al mismo tiempo, inhibe algunas de las funciones del tireocito (mediadas por la TSH) como: la síntesis de tireoglobulina, la captación y organificación del yodo y la diferenciación morfológica.

- **algunos anticuerpos** pueden estimular el crecimiento tiroideo, probablemente, fijándose a receptores de TSH.

- la **gonadotropina coriónica (hCG)**, que bioquímicamente tiene una cadena similar a la TSH (cadena alfa).

- **Otros** (regulación nerviosa, pinealectomía, deficiencia de fósforo, prostaglandinas, etc....) que se están estudiando experimentalmente, en el momento actual.

ANATOMIA PATOLOGICA.

El **parénquima** tiroideo está compuesto por dos extirpes de células diferentes:

- **células foliculares**, también llamadas tirocitos, que se agrupan formando los folículos tiroideos ó vesículas tiroideas. Sintetizan y segregan las hormonas tiroideas propiamente dichas (tiroxina y T3).

- **células parafoliculares ó células "C" ó células de Nonidez**. Situadas al lado de las anteriores, no llegan a contactar con la luz del folículo (con el coloide). Producen la calcitonina.

Además, el tiroides, como cualquier otro órgano, posee **estroma**, formado por vasos, nervios, tejido conectivo, etc.

De todas estas estructuras pueden derivarse, en teoría, neoplasias malignas, si bien, en la práctica, las más frecuentes e importantes son las derivadas del parénquima.

Clasificación de las neoplasias

Existen distintas clasificaciones:

1. Clasificación de las neoplasias (Woolner).

L. B. Woolner, en 1.968, publicó la experiencia de la Clínica Mayo (1.181 casos tratados desde 1.926 hasta 1.960) y estableció la clasificación inicial de las mismas en:

- carcinoma bien diferenciado.

Papilar (80%).

Folicular (10%).

- carcinoma indiferenciado.

Medular (3-5%).

Anaplásico (2-5%).

2. Clasificación de las neoplasias (OMS).

Esta clasificación básica (de Woolner) ha sido después mejorada y completada por la OMS (World Health Organization) que, en 1.974, hizo pública su primera edición acerca de la clasificación internacional de tumores tiroideos.

En **1.988** la propia **OMS (WHO)** ha emitido su nueva clasificación (segunda edición) que seguiremos, como guía, al abordar el estudio anatomopatológico. Esta clasificación, llevada a cabo por **Ch. Hedinger**, es la siguiente:

1. TUMORES EPITELIALES.

1. 1. Benignos.

1.1.1. Adenoma folicular.

1.1.2. Otros.

1. 2. Malignos.

1.2.1. Carcinoma folicular.

1.2.2. Carcinoma papilar.

1.2.3. Carcinoma medular (carcinoma de células "C").

1.2.4. Carcinoma indiferenciado (anaplásico).

1.2.5. Otros carcinomas.

1.3. NIFTP: neoplasia no invasiva de células foliculares del tiroides con patrón de crecimiento folicular y características nucleares de carcinoma papilar. Tiene baja agresividad biológica.

2. TUMORES NO EPITELIALES.

3. LINFOMAS MALIGNOS.

4. TUMORES VARIOS.

5. TUMORES SECUNDARIOS.

6. TUMORES NO CLASIFICADOS.

7. LESIONES SEUDOTUMORALES.

3. Concepto de MICROCARCINOMA: Según la OMS, Tumor < 1 cm de diámetro

CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS.

Descartado, por definición, el estudio de los tumores benignos, repasaremos los principales aspectos del cáncer de tiroides desde el punto de vista **anatomoclínico**

A) TUMORES EPITELIALES.

1) Carcinoma papilar.

Es el más frecuente de todos (**80%**).

Aparece en todas las edades, siendo la media de edad de aparición de **42** años en la serie de Woolner, y es dos o tres veces más frecuente en la **mujer** que en el hombre.

Es un tumor que crece muy lentamente y tiene escasa malignidad.

Con frecuencia es **multicéntrico** (30-40% de los casos) aunque a veces el tamaño de los focos es tan pequeño que pasan desapercibidos, incluso en un examen minucioso.

Metastatan de manera fundamental, a veces con precocidad, **por vía linfática** a los ganglios vecinos (35% clínicas). Las metástasis por vía hemática, aunque posibles, son más raras. Cuando se producen suelen aparecer en el pulmón. También puede producirse su extensión extratiroidea (8-32%).

Su tamaño puede ser variable, según el tiempo de evolución que lleven, y al corte suelen ser sólidos, aunque a veces se presentan en forma quística.

Microscópicamente presentan un aspecto arborescente, en forma de **papilas** en las que las células epiteliales se disponen en torno a un eje. Estas suelen presentar un aspecto característico con el **núcleo hendido ("granos de café")**, **aspecto vacío ("Orphan Annie eyes")** y con **"cuerpos de Söderstrom" (inclusiones citoplasmáticas)**.

Es también característico de estos tumores la presencia de cuerpos esféricos pequeños y calcificados que reciben la denominación de **cuerpos de psamoma**, calcosferitos ó microlitos.

Variantes histológicas tumorales:

- Folicular
 - Esclerosante difusa
 - Células altas
 - Células columnares
 - Insular
- } Son más agresivas que la variante folicular.

Para el clínico es útil considerar cuatro variedades distintas que, dependiendo del tamaño y grado de invasión, plantean distintos problemas terapéuticos y producen muy distintas cifras de supervivencia (**Clasificación de la Clínica Mayo**):

- **carcinoma papilar oculto**. Llamado así al tumor más pequeño. Su diámetro no debe sobrepasar de 1,5 cm. Puede ser palpable o no y debutar con metástasis ganglionares ó no.

- **carcinoma papilar intratiroideo**. De mayor tamaño que el anterior pero sin llegar a invadir la cápsula.

- **carcinoma papilar extratiroideo**. Desborda los límites glandulares invadiendo las estructuras vecinas.

- **carcinoma papilar avanzado**. La invasión que produce en tejidos adyacentes es muy amplia, siendo imposible su tratamiento quirúrgico.

El carcinoma papilar tiene muy lento crecimiento por lo que la supervivencia de la mayoría de los pacientes diagnosticados y tratados es elevada (frecuentemente mayor de 30-40 años). Incluso en presencia de metástasis, la supervivencia se puede prolongar por encima de los 10 años.

Sobre el **pronóstico** de este tipo de neoplasia influyen:

- la **edad**.

Los niños tienen un pronóstico excelente.

Por encima de 40 años la mortalidad es mayor.

- el **tamaño** de la lesión inicial.

Los tumores menores de 1,5 cms. (carcinoma oculto) producen menos metástasis, tienen menos recidivas y su supervivencia (si son correctamente tratados) es similar a las de la población normal. El pronóstico empeora a medida que aumenta el tamaño.

2) Carcinoma folicular.

Sigue en frecuencia al papilar. Se cifraba su incidencia entre el 15% y el 20% del total de los carcinomas. Hoy se ha reducido al **10%**.

Aparece en edades, algo más tardías que el anterior, alrededor de los **50** años y es también más frecuente en la **mujer** 3:1 (alrededor del 72% del total).

Suele presentarse casi siempre como un **nódulo tiroideo** bien encapsulado y de crecimiento lento (90%) pero, al igual que el anterior, puede presentar **multifocalidad** (10%). Su tamaño también es variable. **Los adenomas benignos**, por mutación del oncogén RAS, **pueden transformarse en carcinomas** por lo que se consideran como lesiones precursoras.

Posee tendencia a la **invasión de la cápsula y de los vasos (angioinvasión)**, lo que se admite como prueba inequívoca de malignidad.

Metastatizan por **vía sanguínea** (16%) y también por **vía linfática (9%)**, por lo que es más agresivo y maligno que el papilar.

Microscópicamente está constituido por folículos de diferentes tamaños y por cordones celulares.

Según el grado de diferenciación tumoral se describen **dos variedades** de carcinomas foliculares:

- Carcinomas **mínimamente invasivos** (bien diferenciados).
 - Invaden focalmente la cápsula.
 - Tienen comportamiento benigno.
- Carcinomas **ampliamente invasivos** (moderadamente diferenciados).
 - Localmente agresivos.
 - Tendencia a metastatizar.

A veces aparecen tumores foliculares formados por células con citoplasma acidófilo (**células de Hürthle**) denominándose a los mismos, carcinomas de células de Hürthle, oxifílicas u oncocíticas. Sus principales características son:

- ✓ Constituyen el 15% de los foliculares
- ✓ Pico de edad 65 años.
- ✓ Presencia de mitocondrias.
- ✓ Oxifílico.
- ✓ Diseminación ganglionar (25%). Mayor que el folicular pero menos que el papilar.
- ✓ Es más agresivo (mayor incidencia de metástasis por vía hemática a distancia). Las desarrollarán hasta el 34%.

El **pronóstico** de los carcinomas foliculares es algo peor que para el de los papilares. En él influyen (y de forma desfavorable):

- la edad elevada.
- la existencia de metástasis a distancia.
- la evidencia histológica de invasión vascular en el tumor primario.
- el grado de diferenciación.

3) Carcinoma anaplásico.

Aparece en edades más tardías que los anteriores, alrededor de los **60** años (carcinoma de la **vejez**).

Ocupa el tercer lugar, en cuanto a su incidencia, en la estadística de Woolner y Beahrs. En la última década se ha observado una **disminución de la frecuencia** relativa del carcinoma anaplásico sobre el resto de los cánceres de tiroides (desde un 15% hasta solo el **4%**) y se argumentan diferentes motivos para explicarlo.

Se sabe que entre un 28 y un 80% de los carcinomas anaplásicos **se originan sobre bocios de larga evolución y también** que alrededor del 30-35% de los carcinomas anaplásicos asientan **sobre un cáncer diferenciado**. El diagnóstico y tratamiento más precoz de los carcinomas diferenciados y la Tiroidectomía total en BMN (lesiones precursoras) ha sido clave en esta disminución.

Desde el punto de vista anatomopatológico el carcinoma anaplásico se comporta como un tumor total o parcialmente indiferenciado, pero algunos rasgos morfológicos de diferenciación epitelial, su comportamiento inmunohistoquímico o sus características ultraestructurales permiten diferenciarlo de otros tumores como el carcinoma medular, el linfoma o el hemangioblastoma, que hasta fechas recientes se incluían erróneamente en el grupo de los anaplásicos.

Como hemos señalado, esta neoplasia se desarrolla a menudo sobre la base previa de un carcinoma bien diferenciado (papilar o folicular) y, según el tipo de células dominantes en la misma, se distinguen las **variedades de células fusiformes y de células gigantes o pequeñas**. En el examen histológico destacan las atipias celulares con numerosas mitosis.

Con **estudios inmunohistoquímicos** se puede determinar la frecuencia de expresión de **marcadores hormonales** (tiroglobulina o calcitonina), **epiteliales** (queratina, antígeno de membrana epitelial o antígeno carcinoembrionario) y **mesenquimales** (vimentina). El uso de estos marcadores inmunohistoquímicos ha permitido establecer diagnósticos diferenciales precisos entre el carcinoma anaplásico y otros tumores.

- Entre el 70 y el 80% de los carcinomas anaplásicos son positivos para la **queratina**, lo que apoya su origen epitelial
- El 94% son positivos para la **vimentina**, pero, como dato aislado, no permite diferenciarlo de los sarcomas tiroideos, y sólo la realización de un segundo panel de anticuerpos y la aportación de los datos obtenidos por

la microscopía electrónica permite alcanzar el diagnóstico definitivo.

- Con tinción de **inmunoperoxidasa** para calcitonina y microscopía electrónica se detectan los carcinomas medulares de tiroides.
- La utilización de **anticuerpos monoclonales específicos** puede ayudar a diagnosticar linfomas, enmascarados como carcinomas anaplásicos de células pequeñas.
- En el carcinoma insular pobremente diferenciado existe diferenciación microfolicular focal y positividad para la **tiroglobulina**.

El carcinoma anaplásico es un tumor **extraordinariamente agresivo**, que invade e **infiltra localmente** los tejidos vecinos con extraordinaria rapidez, dificultando ó impidiendo su extirpación quirúrgica, y al propio tiempo, **metastatiza por vía sanguínea y linfática**, por lo que las expectativas de curabilidad del mismo son prácticamente nulas. Suele aparecer como una masa dolorosa sobre un bocio presente durante varios años, que invade con rapidez (en semanas o pocos meses) las estructuras adyacentes causando disfonía, estridor respiratorio o dificultad en la deglución. Normalmente los pacientes son eutiroideos, aunque se han descrito casos de hipertiroidismo como resultado de la destrucción rápida del tejido tiroideo normal produciéndose la liberación hormonal.

Es incurable. La supervivencia media, suele ser inferior al año, una vez diagnosticado.

Recientemente se ha relacionado el **comportamiento agresivo** de este tumor con la alta frecuencia con que aparecen mutaciones en el **gen p53**, observándose que la prevalencia de mutaciones para el carcinoma anaplásico es del 22-86%, cifra muy diferente a la de las prevalencias observadas en pacientes con tiroides normal, adenoma folicular o cáncer papilar (0%) y en pacientes con cáncer folicular (9%).

4) Carcinoma medular.

Fue descrito por **Hazard** en 1.959.

Aparece en el 4-**5%** de los casos de cáncer de tiroides.

Se diferencia netamente de los expuestos hasta ahora porque se origina a expensas de las **células "C"** ó parafooliculares.

Suele aparecer en una edad intermedia entre el carcinoma folicular y el anaplásico (en torno a los **50** años).

Crece lentamente, pero **da metástasis por vía sanguínea y linfática**.

El cáncer medular es **sólido, no encapsulado** y su característica microscópica más prominente es que poseen un **estroma amiloide** que se tiñe con el rojo congo o el azul alzián. Ocasionalmente es multicéntrico.

La característica peculiar de estos tumores, además de su diferente origen histológico, es que **segregan sustancias hormonales: calcitonina, ACTH, VIP, serotonina, histaminasa, sustancia P, somatostatina y prostaglandina**. De ellas la más importante es la primera: la calcitonina cuya detección, en cantidad elevada, en plasma y la medición de sus valores, tras estimular su liberación con la inyección de Ca ó pentagastrina puede servir como **marcador bioquímico** diagnóstico. También producen CEA que sirve, igualmente, como marcador biológico.

Por su origen y por sus peculiaridades bioquímicas, Pearse lo considera como un **APUDOMA**.

En la clínica pueden aparecer de **cuatro formas diferentes**, que dan origen a otras tantas variedades:

1. Variedad esporádica.
2. Variedad familiar simple, sin asociación con otras endocrinopatías (no es MEN).
3. Asociada con otras endocrinopatías (neoplasias endocrinas múltiples), de las que hay dos variedades, que estudiaremos después: la de tipo IIa (MEN IIa) y la de tipo IIb (MEN IIb).

5) Otros carcinomas.

Grupo extremadamente raro de carcinomas caracterizados por la presencia de células productoras de mucina, queratina o ambas. Estos tumores han sido denominados como: **carcinomas mucinosos y carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide)**, respectivamente.

La denominación de carcinoma de células escamosas debe reservarse únicamente para aquellos tumores compuestos enteramente por células que muestran puentes intercelulares y/o queratina. Tiene un comportamiento similar al anaplásico.

B) TUMORES NO EPITELIALES.

Son muy raros. Este grupo está formado por los **sarcomas** y, fundamentalmente, por los **fibrosarcomas**. Estos pueden asemejarse, clínica e histológicamente, a los carcinomas anaplásicos. Para diferenciarlos pueden servir:

- la formación de sustancia intercelular (colágeno, reticulina y osteoide), en los sarcomas.

- la existencia constante, en áreas, de células epiteliales malignas (en los carcinomas).

También se incluyen en este grupo los **hemangioendoteliomas malignos**, tumores de origen vascular con gran tendencia a la necrosis y a la producción de hemorragias. Se ha considerado, como característica peculiar de ellos, la eritrofagia.

C) LINFOMAS MALIGNOS.

Pueden afectar al tiroides de forma primitiva (primitivos) ó ser la manifestación local (tiroidea) de una afección sistémica (secundarios). Más frecuentes en torno a los 60 años.

Los linfomas primitivos suelen originarse en glándulas afectas por una tiroiditis previa (Hashimoto).

A veces, y sobre todo en tiempos pasados, algunos casos de linfomas eran diagnosticados erróneamente como de carcinomas anaplásicos de células pequeñas.

La mayor parte de los linfomas tiroideos suelen ser de tipo no hodgkiniano.

También se han descrito casos de plasmocitomas primarios de tiroides.

D) TUMORES VARIOS.

Excepcionalmente se han encontrado en tiroides **paragangliomas**, que pueden asemejarse al carcinoma medular, y **teratomas** (en el recién nacido).

E) TUMORES SECUNDARIOS.

En tiroides pueden producirse **metástasis**, de otras neoplasias malignas, fundamentalmente carcinomas de **pulmón** y **mama**, así como de **melanomas**. También puede ser invadido e infiltrado, por neoplasias de órganos vecinos: laringe, faringe y esófago. Estas últimas neoplasias suelen ser carcinomas de células

escamosas.

F) TUMORES NO CLASIFICADOS.

Se incluyen en este grupo todas aquellas neoplasias que no se pueden clasificar en los anteriores apartados.

CLASIFICACIÓN TNM. 7ª edición (2009)

T: Tumor

T₀: No hay evidencia de tumor primario.

T_{1a}: < 1 cm. Limitado al tiroides.

T_{1b}: > 1-2 cm. Limitado al tiroides.

T₂: Tumor >2-4 cm. Limitado al tiroides.

T_{3a}: Tumor >4 cm. Limitado al tiroides.

T_{3b}: Tumor de cualquier tamaño que invade plano muscular.

T_{4a}: Tumor de cualquier tamaño que invade tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o al nervio laríngeo recurrente.

T_{4b}: Tumor de cualquier tamaño que invade fascia prevertebral, o infiltra la carótida o vasos del mediastino

N: Adenopatías.

N₀: No existen adenopatías evidentes.

N₁: Adenopatías regionales.

a: en el nivel VI y VII o mediastínicos.

b: en los niveles del II-V.

M: Metástasis.

M₀: No hay metástasis.

M₁: Si hay metástasis a distancia.

Clasificación en Estadios:

El tipo histológico y (en los diferenciados) la edad, condiciona los estadios.

A. Carcinoma Papilar o folicular.

Menores de 55 años		Mayores de 55 años		
Estadio I	Todos los T y N con M ₀	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio II	„ „ T y N con M ₁	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio III		T ₁₋₃	N _{1a}	M ₀
Estadio IV		T ₁₋₄	N _{1b}	M ₁

B. Carcinoma Medular.

Estadio I	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio II	T ₁₋₃	N ₀	M ₀
Estadio III	T ₁₋₃	N _{1a}	M ₀
Estadio IV	Todos T	N _{1b}	M ₁

C. Carcinoma Anaplásico.

Estadio IV

Todos lo son desde el comienzo, independientemente del tamaño, de la existencia de ganglios o de la presencia de metástasis.

CLINICA.

En ella debemos estudiar por separado:

- los síntomas y signos **comunes** a todos y que son derivados de la presencia de la neoplasia.
- los síntomas específicos y propios del **carcinoma medular**.

I. Clínica común.

No es posible establecer un patrón clínico constante para todas las neoplasias tiroideas ya que este dependerá de múltiples variables como: la variedad histológica, el genio evolutivo de la neoplasia, el tiempo de evolución que lleve, etc. No obstante estudiaremos los datos semiológicos más significativos:

1. Aumento de tamaño o deformidad en el cuello.

El "**bocio**" es el signo clínico más común.

Suele ser de tipo **nodular** y, en una gran mayoría de los casos, consiste en un

nódulo único ó solitario.

El agrandamiento difuso (y rápido) con frecuencia indica la presencia de la variedad anaplásica. La sospecha aumenta si la piel se afecta (flogosis local, etc.).

Aproximadamente en la mitad de los casos el "bocio" es de aparición reciente y crecimiento progresivo, pero en otras ocasiones existe ya un bocio previo que permanecía estable hasta que súbitamente inicia su desarrollo. La **aparición súbita** ó el **crecimiento rápido** de un "bocio", son datos clínicos sugestivos de malignidad.

La **palpación** de esta masa tiroidea, de crecimiento rápido, permite muchas veces fundamentar la sospecha de malignidad en base a: su **irregularidad, dureza** (a veces pétreo), su **adherencia** ó fijación a planos vecinos y, ocasionalmente, el dolor.

2. Dolor.

El bocio funcional no duele nunca.

El cáncer de tiroides, por el contrario **puede doler**, o no, según su variedad histológica.

El dolor es excepcional en el carcinoma medular, raro en el folicular, ocasional en el papilar y frecuente **en el anaplásico**.

El paciente suele referirlo a la zona tiroidea (en el cuello) o irradiado a la zona del pabellón auricular, hombro, espalda y brazo (en los anaplásicos).

3. Compresión de estructuras vecinas.

Los síntomas derivados de la compresión, de estructuras vecinas suelen ser más llamativos, más precoces y más constantes que en el bocio simple por lo que, cuando se detecten, deben hacer pensar en la malignidad. Entre ellos están:

a) Compresión traqueal.

La compresión traqueal produce **disnea** y a veces tos irritativa. Si la neoplasia infiltra la pared puede provocar su ulceración y **tos**, con **hemoptisis**.

b) Compresión esofágica.

Produce **disfagia**.

c) Compresión y/o infiltración del nervio recurrente.

Su disfunción provoca alteraciones del tono de la voz (**disfonía**, ronquera ó voz bitonal).

d) Compresión del simpático cervical.

Produce el **Síndrome de Claudio Bernard-Horner**: miosis, enoftalmos y

ptosis palpebral, con estrechamiento de la hendidura.

e) Compresión del nervio vago.

Produce crisis de **bradicardia** e **hipotensión** o, por irritación, taquicardia.

f) Compresión ó englobamiento carotídeo.

Si se da esta situación: se producirán alteraciones en el latido carotídeo y territorios arteriales distales: imposibilidad de palpar el latido carotídeo (**signo de Kocher**) y disminución del pulso de la arteria temporal (**signo de Tailhefer**). Si la obstrucción carotídea es completa, desaparecerá también el latido temporal (**signo de Wolfer**).

g) Compresión o englobamiento yugular.

Produce **ingurgitación** venosa y aumento de la **circulación colateral**.

4. Signos de tirotoxicosis.

Los carcinomas bien diferenciados pueden producir un cuadro de hipertiroidismo. Aparece esta eventualidad en torno al **10%** de los casos.

5. Metástasis.

Pueden ser producidas por vía linfática ó sanguínea.

a) Metástasis linfáticas.

El tiroides ha sido definido por Taylor como "saco linfático tiroideo". Posee una gran circulación linfática por lo que sus neoplasias metastatizan inicialmente, por esta vía, a los ganglios de los niveles VI y VII. Después se afectan otros grupos vecinos (niveles II, III, IV y V). Es raro, pero no excepcional, que las metástasis salten directamente desde el tiroides a los niveles II, III, IV y V ("skip" metástasis ó salto metastásico).

La presencia de adenopatías en cualquiera de estos grupos ganglionares, en un paciente diagnosticado genéricamente de "bocio", debe hacer sospechar en la presencia de una neoplasia.

b) Metástasis venosas.

A través de la vía venosa metastatizan, fundamentalmente, el carcinoma folicular y el anaplásico.

Los órganos que presentan con mayor frecuencia metástasis son: el **pulmón** (primer filtro) y la **columna vertebral**.

II. Clínica específica del carcinoma medular.

1. Derivada de su manifestación.

El carcinoma medular de tiroides puede aparecer **esporádicamente**, en unos casos, ó hacerlo con **carácter familiar** y por tanto hereditario (transmitido con carácter autosómico dominante), en otros.

En esta segunda forma de manifestación, el carcinoma de tiroides puede cursar clínicamente de forma **aislada** (forma familiar de carcinoma medular no MEN) ó, por el contrario, **asociarse** con otras neoplasias endocrinas constituyendo las denominadas **MEN** (neoplasias endocrinas múltiples). De estas se han descrito dos variedades:

a) La **MEN IIa** en la que se asocia: carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea.

b) La **MEN IIb**, en la que el carcinoma medular tiroideo coexiste con: feocromocitomas, neuromas múltiples de las mucosas (labios, párpados, lengua, buco-faringe), ganglioneuromatosis del tubo digestivo y hábito corporal marfanoide (extremidades largas y delgadas, disminución de la grasa y poco desarrollo muscular). Además el carcinoma medular que se produce es muy agresivo.

Existen también diferencias en cuanto a la **edad** de presentación del cuadro en los pacientes. En los casos que aparecen esporádicamente o con carácter familiar, pero no MEN, la edad media de aparición oscila en torno a los 45 años. Por el contrario, en los casos familiares asociados con MEN la aparición es mucho más precoz, oscilando en torno a los 27 años para el MEN IIa y a los 16, para el MEN IIb.

Clínicamente su manifestación es similar a la de otras neoplasias tiroideas, con la salvedad de que, al tener capacidad para segregar los productos que estudiaremos a continuación, pueden producir otros síntomas.

2. Derivada de su componente endocrino ó secretor.

Otra característica peculiar de este tumor es el segregar diversas **sustancias hormonales** de las que la más importante es la **calcitonina**. La elevación de la cifra de calcitonina en plasma es un importante elemento diagnóstico para el cáncer medular y para el control evolutivo postoperatorio.

La secreción de calcitonina y su elevación ulterior en plasma, se puede provocar, a modo de test diagnóstico, mediante la administración intravenosa de Ca,

pentagastrina o glucagón.

a) Acción de la calcitonina.

Con cifras de calcemia normales la calcitonina no actúa, entrando, por el contrario, en actividad, cuando se produce una hipercalcemia. En estas condiciones: inhibe la resorción del Ca óseo y la reabsorción del calcio en el túbulo renal y, al mismo tiempo, facilitan la excreción urinaria de fosfato, calcio y sodio. Por todo ello, disminuye en plasma la calcemia, la fosfatemia e hidroxiprolinemia.

A pesar de todo lo dicho, la hipertirocalcitoninemia, provocada por los carcinomas medulares, no produce ninguna manifestación clínica y solo se traduce por su elevación en plasma, detectable por radioinmunoensayo.

b) Otros síntomas.

Derivados de la secreción de otras sustancias activas:

- la crisis de **"bochornos cutáneos"**, producidos por la secreción de serotonina.
- la **diarrea**, derivada de la secreción de prostaglandinas.
- el **síndrome de ACTH** ectópico.

DIAGNOSTICO.

En el momento actual disponemos de diversos **medios** que pueden facilitar el diagnóstico y permitirnos conocer la verdadera naturaleza de la masa tiroidea, antes de programar la pauta terapéutica.

La pauta a seguir incluye los siguientes pasos:

1) Anamnesis y exploración física.

Los datos obtenidos por la historia clínica y la exploración física pueden servir, por sí solos, para sospechar fundadamente en la naturaleza maligna de un "bocio nodular", así como la existencia de "factores de riesgo".

En la anamnesis se investigará:

Si hay **antecedentes familiares** de cáncer de tiroides, ya que algunas de las variedades de carcinoma medular tiroideo, como hemos visto, son familiares.

Si el paciente sufrió **radioterapia** en cabeza, cuello ó mediastino en su **infancia**. Hay constancia de que, entre un 32% y un 80% de los carcinomas tiroideos, que aparecen en jóvenes, tienen este antecedente.

Se prestará especial atención al **género** y a la **edad**, ya que está

demostrado que los nódulos sólidos tiroideos que aparecen en **niños y jóvenes** y, sobre todo, si son **varones**, son con mucha frecuencia cancerosos.

La **forma de aparición** es, igualmente, importante. Es difícil, aunque no imposible, que un nódulo que lleve años en el cuello o ha crecido muy lentamente sea maligno. Sin embargo, sospecharemos en el cáncer, **cuando aparezca súbitamente** o cuando **crezca de forma rápida**, después de haber estado inactivo (o estable) durante tiempo.

Su **manifestación clínica** es también ilustrativa ya que el cáncer suele producir **molestias locales** derivadas de su presencia y de la **irritación** de estructuras vecinas (disfonía, disnea, dolor, disfagia, etc.), que no existen en los nódulos benignos.

Exploración física.

La probabilidad de que un **nódulo "frío" solitario** (único) sea neoplásico, es, como hemos señalado, mucho mayor que la que se da en los bocios nodulares múltiples. La palpación del cuello y del tiroides aporta datos que pueden servir para identificar el cáncer como: la **dureza**, a veces pétreo, del nódulo, su **adherencia** a estructuras vecinas, la presencia de **adenopatías** en el cuello, etc., signos a los que hemos hecho referencia en el apartado anterior.

2) Radiología.

a) Radiografía simple de cuello.

Permite apreciar el aumento de tamaño de la glándula tiroides, el desplazamiento traqueal (traqueoescoliosis) o su afectación, por la neoplasia y, ocasionalmente, la presencia de microcalcificaciones en los cuerpos de psamoma ó de imágenes de calcificación mayores (en el cáncer medular).

b) Radiografías de tórax, cráneo, columna vertebral y extremidades.

Sirven para detectar la presencia de metástasis. La Rx. de tórax permite, además, visualizar cualquier prolongación endotorácica ("en buzo") del tiroides.

4) Gammagrafía tiroidea y de órganos. PET.

La **gammagrafía tiroidea** resultaba imprescindible hace años. Su mayor utilidad, además de aportar un mapa topográfico del tiroides, es que permite diferenciar un **nódulo "frío"** de otro **"caliente"** con lo que ayudaba a valorar el riesgo de existencia de cáncer que es, como hemos señalado, sensiblemente diferente

en ambas situaciones.

No obstante no es una prueba que permita concretar la etiología real del mismo ya que, como nódulos “fríos” se comportan también: los adenomas sólidos benignos, los quistes tiroideos, la degeneración hemorrágica o quística de un nódulo, las tiroiditis, la fibrosis tiroidea y los abscesos, que son benignos.

Los isótopos más empleados son el I-¹³¹, el I-¹²³ y el Tc-⁹⁹ que, en la mayor parte de los casos, no son captados por la neoplasia (nódulos “fríos”). La existencia de un nódulo “caliente”, no excluye la posibilidad de que sea canceroso.

El uso de la gammagrafía, como recurso diagnóstico para el cáncer de tiroides, no se recomienda en la actualidad.

Ocasionalmente pueden realizarse **gammagrafías de pulmón y esqueleto** para estudiar la existencia de metástasis a distancia.

La **PET** (Tomografía de emisión de positrones) evidencia la captación del isótopo relacionada con la diferenciación celular. Útil en los que no captan el I-¹³¹. Mayor sensibilidad cuando la TSH está elevada. Tiene un VPP del 75% a 96%.

5) Ecografía tiroidea (Ultrasonografía).

La utilización de **ondas sonoras de alta frecuencia** (más de un millón de ciclos por segundo), en la valoración de las masas tiroideas, permite diferenciar los nódulos “fríos” sólidos de los quísticos. Dado que la incidencia del cáncer es muy diferente en los nódulos sólidos (10-35%) que en los quísticos (2-3%) su utilidad, como recurso diagnóstico preoperatorio, es manifiesta.

El grado de desarrollo alcanzado por esta técnica permite detectar, incluso, nódulos de 4 mm y ayuda en el control de los no operados.

Los nódulos “fríos” quísticos constituyen el 20% del total de los nódulos hipofuncionantes y aunque también pueden ocultar un carcinoma, en principio, su planteamiento terapéutico no es quirúrgico. La ecografía ayuda, por tanto, a **individualizar los protocolos terapéuticos.**

Ventajas e inconvenientes

1. Ventajas:

- Es inocua, sencilla de realizar, y por ello reproducible cuantas veces se quiera.
- Permite determinar si el nódulo es solitario o si hay múltiples nódulos.

- Diferencia los nódulos sólidos de los quísticos.
- Sirve para evaluar la evolución de un nódulo solitario y su respuesta al tratamiento conservador.
- Puede ser guía para una ulterior punción-aspiración (PAAF) aumentando su sensibilidad al 98%.

2. Inconvenientes

- Su limitación mayor es que es técnico-dependiente.

Características sonográficas de malignidad

1. Nódulo

- Sólido
- Hipoecogénico
- Heterogéneo
- Sin bordes definidos
- Microcalcificaciones
- Hipervascularidad

2. Ganglios

- Tamaño aumentado
- Posición anormal del hilio
- Redondos

Utilidad de los Ultrasonidos

- **Preoperatoria**
 - Detección y orientación hacia nódulos sospechosos
 - Detección de adenopatías (20 a 30% ocultas)
 - Crecimiento de nódulos benignos (>20% del volumen ó 2 mm en dos dimensiones exige profundizar en el estudio)
 - Guía para la realización de PAAF-BAG (Ecodirigidas)
- Seguimiento de pacientes ya tratados

6) TAC y RNM.

La **TAC** es de gran ayuda para precisar los límites, tamaño y estructura del tejido neoplásico, así como el grado de infiltración de los tejidos vecinos etc.

Permiten identificar la existencia de metástasis ganglionares, vertebrales, pulmonares, etc. y visualizar los niveles ganglionares poco accesibles a la ECO (Niveles laterales, retrofaringeos, retrotraqueales, retroesternales).

Hay que tener en cuenta al indicarla el efecto del contraste yodado que se administra al realizarla, sobre la captación posterior del Iodo 131. Puede retardar el tratamiento ablativo de restos tiroideos de 6 a 8 semanas Solo recomendada cuando se confirma malignidad.

La **RNM** parece tener mejor resolución espacial que la ECO y TAC (permite ver Nódulos 4 mm). Sin embargo, no hay estudios que avalen utilidad. NO se recomienda de rutina.

7) PAAF (citodiagnóstico). BAAG (punción aspiración con aguja gruesa).

La **PAAF** empezó a realizarse alrededor de 1.930 en Estados Unidos y, aunque en un principio se desestimó porque brindaba escasos resultados, alrededor de 1.950 volvió a redescubrirse y prestigiarse merced a los trabajos de la escuela sueca (Soderstrom (1.952), Zajiceck (1.974) y Gershengorn (1.977)).

Sus principales **ventajas** son:

- Es de fácil realización.
- No precisa anestesia ni hospitalización, por lo que se puede hacer ambulatoriamente.
- Es poco molesta.
- No tiene riesgos.
- Su fiabilidad diagnóstica es alta.

Su **inconveniente** mayor es que requiere una técnica depurada, en la extracción del material y experiencia, para la interpretación de las imágenes y sus únicas **limitaciones** vienen dadas, como hemos visto, por el hecho de que **no sirve para diferenciar los tumores foliculares benignos del cáncer** y además produce un **10% de falsos negativos** (esta cifra es el promedio encontrado por Lowhagen, en 1.979, después de una revisión de los resultados de 20.000 PAAF). La PAAF es el método diagnóstico de elección para el carcinoma anaplásico y con ella se alcanza el diagnóstico de malignidad hasta en un 94,7% de los casos, lo que permite iniciar el tratamiento precozmente.

Por todo ello la PAAF (punción-aspiración con aguja fina), para realizar un citodiagnóstico, es un recurso en auge y de total aceptación, en la actualidad.

Una aplicación adicional de esta técnica, empleada con escaso éxito, por sus mediocres resultados, es como base del método de **medición del DNA**, en un frotis citológico, propuesto por Sprenger y Lowhagen (en 1.977) para tratar de diferenciar el adenoma del carcinoma folicular. Las expectativas creadas por el mismo no se han visto confirmadas en la realidad con el rendimiento.

Actualmente la PAAF se sigue considerando como "Gold Standard" para el diagnóstico.

Rendimiento de la prueba

- Sensibilidad 90%
- Especificidad 72%
- VPP 46%
- VPN 97%
- Certeza 80%
- FN 5%

Categorías en el informe

- Benigno 70%
- Maligno 4 %
- Sospechosa 10%
 - Solo 20% serán malignos
- Inadecuada 16%
 - Hasta 50% diagnósticas cuando se repiten

USG Muestra adecuada?

Seis grupos de células foliculares con al menos 10 células cada uno

Contraindicaciones

Diátesis hemorrágica

Complicaciones

Siembra en el trayecto 0.14%

Hematoma

Punción traqueal

Infección

La **BAG** se está utilizando en algunos Centros (Basurto), como alternativa de la PAAF, con buenos resultados

8) Estudios bioquímicos (Laboratorio).

- **Perfil tiroideo.**

No tiene ningún valor en el diagnóstico del cáncer de tiroides, si bien el hipertiroidismo puede darse en el 10% de las neoplasias.

Sin embargo, tras la tiroidectomía total sirve para valorar la eficacia de la terapéutica hormonal sustitutiva y supresiva.

- **Calcitonina**

Puede detectar hiperplasia de células C y carcinomas medulares en etapas tempranas (si el nivel es mayor de 100 pg/ml habitualmente hay presente un carcinoma medular)

Mayor utilidad en pacientes con antecedentes familiares Un nivel normal NO descarta el diagnóstico

- **Antígeno Carcino Embrionario (CEA)**

Marcador biológico en el carcinoma medular

- **Determinación de Tiroglobulina en adenopatías.**

- **Anticuerpos antitiroideos**

Aunque carece de especificidad, su estudio permite detectar su elevación moderada, en una tercera parte de los casos.

9) Otras exploraciones.

La posible infiltración y afectación recurrencial se puede sospechar y valorar indirectamente comprobando, mediante **laringoscopia**, el funcionamiento de las cuerdas vocales. Cuando hay invasión extratiroidea 71% presentan parálisis de cuerdas vocales.

- Sensibilidad 76%
- Especificidad 100%

Si hay parálisis cordal hay que pensar que la enfermedad es extensa y se debe de completar el diagnóstico con estudios de extensión preoperatorios: TAC, RNM y Rx de tórax.

La afectación traqueal (invasión) se estudiará realizando una **broncoscopia**.

La compresión esofágica, mediante su estudio radiológico baritado (**esofagograma**).

10) Biopsias.

Es el único procedimiento que permite conocer, con **seguridad**, la naturaleza histológica del nódulo o masa tiroidea y programar de forma adecuada la pauta

terapéutica a seguir.

La "**biopsia rápida intraoperatoria**", por congelación, se hace aprovechando la indicación quirúrgica. Aunque con esta técnica algunos autores, como Woolner (1.968), obtienen una alta seguridad diagnóstica, es poco útil porque produce muchos errores.

A pesar de todo, habrá que esperar al resultado de la **biopsia diferida** que, realizada con las técnicas convencionales y modernas de tinción e interpretación microscópica, es el procedimiento más seguro. Con ella se puede confirmar definitivamente el diagnóstico.

Si el nódulo ó masa tiroidea se acompaña de adenopatías en las cadenas del cuello, la **biopsia ganglionar** es preceptiva y de gran valor para completar el diagnóstico.

PRONOSTICO.

El pronóstico de cáncer de tiroides depende de su tipo histológico.

Es francamente malo para los **carcinomas anaplásicos**. En ellos la supervivencia a los 5 años es inferior al 10% y la cifra de supervivencia media es de 7 meses. Son tan agresivos que el American Joint Committee of Cancer los clasifica como estadio IV, independientemente de su tamaño y extensión.

Los **carcinomas medulares** tienen un carácter menos agresivo que el anaplásico, siendo su evolución mucho más lenta. La cifra media de supervivencia oscila alrededor del 60% a los 5 años y se mantiene, en torno al 50%, a los 10 años.

El pronóstico de los **carcinomas bien diferenciados** es, en general bueno o muy bueno. Sobre él influyen diversos factores que conviene conocer:

a) Sexo: Es mejor el pronóstico en la mujer que en el hombre.

M 86%

H 79%

$p < 0.025$

b) Edad: A diferencia de lo que sucede con la mayoría de las neoplasias, la juventud es un factor de buen pronóstico.

<45 años 96%

>45 años 70%

$p < 0.001$

c) Variedad histológica: El carcinoma papilar es menos agresivo que el folicular.

d) Grado de diferenciación

e) Extensión local: La clasificación de la Clínica Mayo en: oculto, intratiroideo y extratiroideo, tiene un gran valor práctico. La supervivencia de los pacientes con carcinoma oculto es prácticamente similar a la del resto de la población sana.

Sin extensión extratiroidea 88%

Con extensión extratiroidea 34%

$p < 0.001$

f) Tamaño

<4 cm 91%

>4 cm 57%

$p < 0.001$

g) Presencia de metástasis: Indica diagnóstico tardío y es signo de mal pronóstico, sobre todo en los carcinomas foliculares.

M0 86%

M1 43%

$p < 0.001$

h) Afectación ganglionar

N0 87%

N1 82%

$p 0.5$

i) Resección tiroidea total

Encapsulación: Influye favorablemente. La extensión extracapsular-ganglionar es signo de mal pronóstico, siendo la afectación recurrencial una muestra de ello.

Estas variables, con mayor relevancia pronóstica, son interpretadas de distintas maneras según las diferentes escuelas. Las combinaciones más utilizadas son

Sistemas de puntuación pronóstica más utilizados

- EORTC: sexo, diferenciación histológica, extensión extratiroidea, metástasis
- AMES: edad, metástasis, extensión inicial, tamaño del tumor primario
- DAMES: AMES + contenido de DNA nuclear

- AGES: edad, grado histológico, extensión inicial, tamaño del tumor primario
- MACIS: edad, tamaño del tumor primario, resección incompleta, invasión extratiroidea, metástasis distales
- SAG: sexo, edad, grado histológico

A estas variables se les asigna una puntuación. La suma total proporciona un índice pronóstico, basado en el riesgo. Su principal objeción es que son poco precisos para el riesgo intermedio. No permiten predecir por qué un pequeño porcentaje de pacientes tiene una evolución desfavorable a pesar de estar incluido en el grupo de mejor pronóstico.

Según estos criterios se establecen varios grupos de riesgo:

Grupos de riesgo establecidos

Alto riesgo	SPV 57% (20 años)
Riesgo intermedio	SPV 85% (20 años)
Bajo riesgo	SPV 99% (20 años)

Supervivencia según la AJCC-TNM

Carcinoma Bien Diferenciado

Estadio C I	97%
Estadio C II	93%
Estadio C III	80%
Estadio C IV	50%

Carcinoma Medular

90 a 100%
80%
68%
34 a 40%

TRATAMIENTO.

El tratamiento del cáncer de tiroides es un claro ejemplo de **terapéutica polivalente** en la que se precisa del concurso unísono de cirujanos, oncólogos y

endocrinólogos para lograr los mejores resultados.

Se utilizarán

- Cirugía
- Yodo radiactivo
- Hormonoterapia.
 - Sustitutiva
 - Supresiva.
- Radioterapia
- Quimioterapia.

A) Cirugía.

Es el procedimiento de elección. Sin embargo, el tipo de intervención a emplear deberá individualizarse en cada caso.

Doble controversia en el enfoque quirúrgico inicial.

- ¿Tiroidectomía total ó tiroidectomías parciales?
- ¿Dissección (linfadenectomía) "central" rutinaria (nivel VI y VII)?
 - Profiláctica
 - Terapéutica

Dissección funcional (Linfadenectomía) de compartimento lateral unilateral o bilateral.

La tiroidectomía total es hoy la intervención aceptada.

I. Carcinoma anaplásico.

Es descorazonador por los resultados que proporciona a pesar de la cirugía más agresiva. Dadas las características tremendamente agresivas de estos tumores no sorprende que entre el 20 y el 45% de ellos se consideren inoperables en el momento del diagnóstico y que en un 25-40% de los operados no se pueda realizar la extirpación completa del tumor por la infiltración de órganos vecinos, consiguiéndose sólo la liberación de la obstrucción traqueal.

Si es factible, se realizará una **tiroidectomía total con extirpación de los ganglios afectados**. En los casos en que esta tiroidectomía no sea factible el objetivo de la cirugía consistirá en **eliminar la mayor cantidad de neoplasia macroscópicamente visible**. Con ello se logra, aunque discretamente, una mayor

eficacia en el tratamiento radioterápico y quimioterápico postoperatorio.

Actualmente parece que los mejores resultados se obtienen con el tratamiento multimodal que combina radioterapia, quimioterapia y cirugía.

Tras el tratamiento inicial de quimioterapia y radioterapia, debe reevaluarse localmente la neoplasia y, si es posible, debe extirparse la masa tumoral necrótica mediante cirugía citorreductora, para aumentar la eficacia del tratamiento postoperatorio coadyuvante.

II. Carcinoma medular.

Dada su tendencia a la multicentricidad y a dar metástasis a los ganglios vecinos cervicales, todos los autores están de acuerdo al proponer realizar la **tiroidectomía total y disección central bilateral así como disección de los niveles II-V** de cuello cuando existen adenopatías sospechosas (disección terapéutica).

En el caso de ausencia de adenopatías sospechosas, la última revisión de la ATA 2015 nos recomienda tener en cuenta los niveles de calcitonina en sangre y CEA para definir la extensión de la cirugía pudiendo recomendar la disección central si los niveles no son muy elevados (20-50 pg/mL) debiendo realizarse la disección del compartimento lateral ipsilateral y/o contralateral en caso de niveles elevados (> 200/500 pg/mL).

En el caso de portadores de la mutación genética sin lesiones sospechosas en la ecografía, se realizará la tiroidectomía profiláctica.

En el caso de la variedad familiar asociada con MEN, si existe un feocromocitoma, deberá ser operada previamente la neoplasia suprarrenal.

III. Carcinomas bien diferenciados (papilares y foliculares).

Son los que **han planteado mayores controversias**, a la hora de aceptar un tipo de intervención determinada. Existían dos tendencias que separaban a los cirujanos en:

- partidarios de cirugía radical.
- partidarios de cirugía más conservadora (o menos radical).

Hoy está superada esta controversia a favor de la tiroidectomía total.

a) Partidarios de cirugía radical (tiroidectomía total).

Basaban sus **argumentos** en los siguientes aspectos:

- 1) La multicentricidad frecuente del cáncer.
- 2) La diseminación neoplásica intraglandular.

3) La mayor facilidad para realizar el seguimiento postoperatorio por parte de los endocrinólogos, con yodo radiactivo, ya que el parénquima tiroideo tiene mayor avidéz por el I-¹³¹ que las metástasis y, al dejar residuos tiroideos, el remanente captará toda la dosis de I-¹³¹, impidiendo la detección de eventuales focos metastásicos. Además, si se dejan restos tiroideos tampoco se puede utilizar la tiroglobulina como marcador.

Sus **inconvenientes** vienen dados, fundamentalmente, por la mayor incidencia de complicaciones postoperatorias (lesión recurrenial y tetania por hipoparatiroidismo).

En general, hoy la mayor parte de los cirujanos se decantan a favor de estos criterios radicales.

b) Partidarios de cirugía menos radical (tiroidectomía bilateral subtotal).

Justificaban su técnica en base a:

1) La imposibilidad material de realizar una exéresis monobloque del tejido tiroideo y de todos los ganglios.

2) Conserva, con mayor garantía, el nervio recurrente y las paratiroides

Su **mayor oposición** la tiene en que con ella se dan más recidivas postoperatorias que con la tiroidectomía total y que, como hemos señalado, se dificulta el seguimiento y la eventual detección y tratamiento de las posibles metástasis.

Superada la controversia entre cirugía radical y cirugía más conservadora, hoy se indica la **tiroidectomía total**. Además debe realizarse siempre la linfadenectomía "central" terapéutica (disección "central") y, eventualmente, la linfadenectomía del compartimento lateral), si hay afectación ganglionar confirmada. En el caso de los microcarcinomas puede realizarse una Hemitiroidectomía (según la ATA 2015) del lado afecto.

Linfadenectomía central profiláctica (nivel VI y VII).

Existe controversia sobre la realización de la disección "central" profiláctica (Linfadenectomía central profiláctica (niveles VI y VII).

Argumentos a favor:

- En un 68% de los casos existen metástasis ganglionares en el compartimento central no visibles para la ECO.
- Aumento de la frecuencia de recidiva local en pacientes con metástasis ganglionares.
- Disminución de la recurrencia (N1 31% frente a N0 8%) y de la iatrogenia al evitar segundas intervenciones sobre el área cervical.
- Mejora la efectividad de la terapia con I ¹³¹.

Argumentos en contra:

- Mayor frecuencia de hipoparatiroidismo permanente (0-4 frente a 14-17%) y de lesiones de los nervios recurrentes.
- Elevada frecuencia de metástasis en el compartimento lateral (62%) no eliminadas mediante el VCC.
- La afectación aislada del compartimento lateral se da solo en el 20% de los pacientes
- No aumenta la SV en pacientes de bajo riesgo (98% de SV a 30 años).
- Baja incidencia de recidiva tras tto con I ¹³¹ y efectividad del tratamiento en las recidivas.
- La disección "central" es una técnica compleja y prolonga el tiempo operatorio.

En el momento actual, a falta de nuevos datos pronósticos, la disección "central" se debe emplear en:

- Pacientes de elevado riesgo en cuanto a recidiva y mortalidad (T3 y T4).
- Metástasis ganglionares detectadas clínicamente antes o durante la tiroidectomía
- Pacientes afectados de carcinoma medular de tiroides

Linfadenectomía de compartimento lateral unilateral o bilateral.

Se realizará cuando haya finalidad terapéutica.

1. Adenopatías clínicamente evidentes en las cadenas yugulocarótideas (Niveles II, III, IV y V).
2. Adenopatías sospechosas, diagnosticadas por USG, con confirmación por PAAF o determinación de tiroglobulina en dichos ganglios.
3. En el carcinoma medular según los niveles de calcitonina.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA.

Mortalidad <1%.

1. Complicaciones precoces (pueden darse en 3 primeros días, para habitualmente desaparecer).

- Dolor
- Disfonía (disfunción recurrencial).
- Disfagia
- Hemorragia (2-3%). 80% se producen en las primeras 6 horas postoperatorio. El hematoma "ex vacuo" (también llamado "a tensión", "compresivo" o "sofocante") produce compresión del seno carotídeo, tráquea, paratiroides, nervios recurrentes y sus pedículos vasculares. Exige reintervención urgente si el débito sanguíneo >100 ml/hora o si aparece dificultad respiratoria. Los drenajes no ofrecen garantía para evitar el hematoma asfíctico.

2. Lesión recurrencial.

Puede ser: **Temporal** (2%), recuperable antes del año, y **permanente** (0.5-3%) y, a su vez,

- Unilateral

Disfonía, voz bitonal, estridor laríngeo por parálisis en línea media

- Bilateral

Estridor laríngeo y asfixia. ¡Traqueotomía!

3. Lesión del nervio laríngeo superior (evitable si se conoce bien la anatomía).

Produce fonastenia, por parálisis del m. cricotiroideo (tensor cuerdas).

4. Edema laríngeo

Cede con corticoterapia

5. Hipoparatiroidismo (5%) Se evitaría si se identifican bien las glándulas paratiroides en la cirugía.

Puede ser: Temporal (3.5%) ó Permanente (1.5%)

Ocasionalmente inevitable. Ante vascularización dudosa se hará autotrasplante (insertando la paratiroides troceada en el músculo ECM).

El hipoparatiroidismo produce hipocalcemia

6. Cicatriz insatisfactoria (1%)

7. Linfangiectasia tras Disección Radical Modificada (lateral): tratamiento con nutrición parenteral o dieta baja en grasas rica ácidos grasos de cadena media. Cuestionado el uso de somatostatina.

8. Lesión del nervio espinal: dolor, atrofia del músculo trapecio y ECM, imposibilidad para elevar el brazo > 90°, escápula alada, asimetría cervical, parestesias y debilidad muscular en la extremidad superior del lado afectado.

Clínica de hipocalcemia aguda

Síntomas

- Insensibilidad peribucal
- Parestesias, hormigueo
- Sacudida muscular
- Espasmo carpopedal
- Epilepsia

Signos

- Hiperreflexia
- Signo Chvostek
- Signo Trousseau
- Hipotensión
- Bradicardia
- Prolongación QT
- Arritmias

Tratamiento de la hipocalcemia aguda

- 500 cc suero fisiológico + 5 viales Gluconato cálcico/8horas
- Calcio: 1.000 mgrs/8horas
- Rocaltrol (1-25 dihidroxi-colecalciferol) 50 mcgrs/24 horas.

B) Tratamiento hormonal.

Debe utilizarse con el fin de **sustituir** la función del tiroides extirpado (**hormonoterapia sustitutiva**), administrando levotiroxina – “eutirox” (100 microgramos/24 horas) y, en otros casos, **suprimir la secreción de TSH** que, como hemos visto, es un poderoso estímulo para el desarrollo de los tumores tiroideos (sobre todo bien diferenciados) (**hormonoterapia supresiva**). La dosis se ajustará individualmente, aunque suele oscilar alrededor de los 200-300 mcg/día, de T4 ó 60-70 mcg/día, de T3. Como indicadores, para el control, se tomarán la evolución clínica y bioquímica de los pacientes.

La supresión de TSH disminuye las recurrencias en pacientes de alto riesgo. Controvertido su uso en pacientes de bajo riesgo.

Como preparación para el tratamiento ablativo con I131 se utiliza la **TSHrh** (TSH recombinante humana): 0,9 mg/ 2 dosis im 48 horas antes del tratamiento ablativo con I¹³¹

C) Yodo radiactivo.

La utilización del mismo, como complemento de la cirugía, mejora los resultados y la supervivencia.

Para su empleo son requisitos previos: 1) Que el carcinoma sea yodocaptador (bien diferenciado). 2) Que se haya practicado una tiroidectomía total previa, para que el I¹³¹ no sea retenido por ningún remanente tiroideo y pueda ser captado por las metástasis.

Su empleo está indicado:

- en los casos en que no se puede resear todo el tumor.
- cuando hay metástasis.

Sirve para eliminar cualquier pequeño resto tiroideo postquirúrgico con el objetivo de:

- disminuir el riesgo de recurrencias locorregionales
- facilitar el seguimiento posterior con rastreos gammagráficos y determinaciones de tiroglobulina (que serían imposibles si persiste tejido tiroideo en el cuello). La dosis habitual suele ser de 100 mCi.

En algunos Servicios de Endocrino se utiliza sistemáticamente. En otros se seleccionan los casos. Es recomendado en:

- Estadios III y IV
- Todos los estadios II menores de 45 años y la mayoría de estadio II mayores de 45 años
- Seleccionados en estadio I:
 - Multicéntricos
 - Afectación ganglionar
 - Invasión vascular o extratiroidea
 - Histologías más agresivas

Ver Anexo I y II (estratificación del riesgo y dosis de I¹³¹ aconsejado y estratificación del riesgo de recidiva según la ATA 2015)

D) Radioterapia externa.

Indicada en los tumores irresecables, recidivantes y en los anaplásicos. También puede emplearse como tratamiento paliativo de las metástasis (sobre todo óseas). Se emplea con **megavoltaje**, hasta llegar a la dosis total de 5.000 rads. La utilización del hiperfraccionamiento de la dosis y de aceleradores lineales ha permitido disminuir la toxicidad en tejidos sanos, consiguiendo de esta forma un mayor control local de la neoplasia.

Otra indicación la constituye el tratamiento de los linfomas.

E) Quimioterapia.

La **doxorubicina (adriamicina)** es el único quimioterápico, usado con éxito comprobado, en el tratamiento del cáncer de tiroides, sola o asociada con cisplatino. Se emplea a dosis de 60 mgrs/m², por vía intravenosa, cada cuatro semanas, hasta llegar a una dosis acumulativa de 550 mgrs/m². Dosis superiores a esa cifra pueden ser tóxicas.

En la actualidad se suele utilizar **asociándola con otros quimioterápicos** (cisplatino, vincristina, 5 FU, ciclofosfamida, etc.) con el fin de disminuir su toxicidad y potenciar sus efectos.

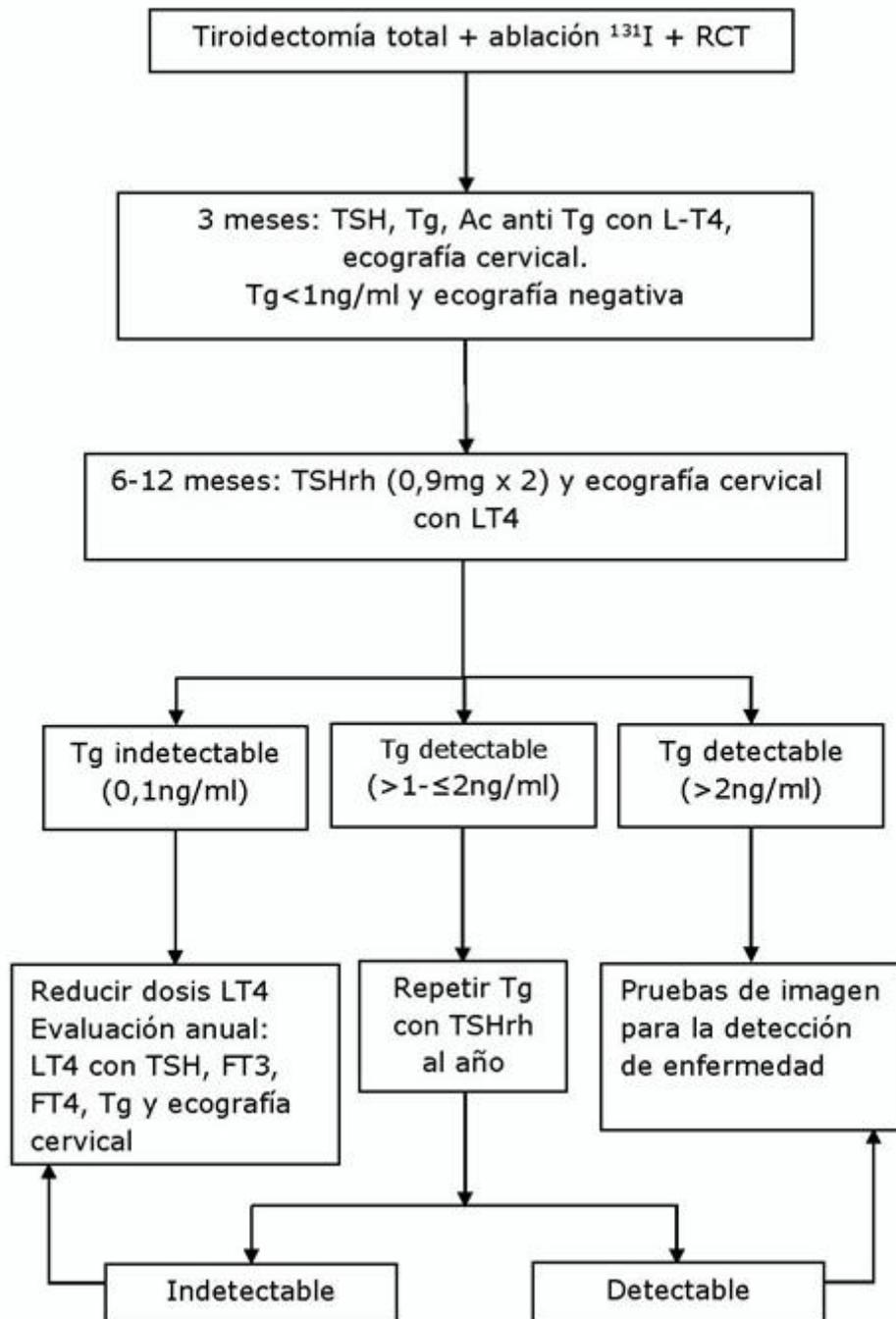
Su única indicación sería para el carcinoma anaplásico o para otro tipo de carcinomas avanzados que no responden a otros tratamientos.

En el caso de carcinoma medular avanzado o en progresión, no resecable, puede utilizarse el vandetanib (inhibidor de los receptores de la tirosin-quinasa).

Tratamiento multimodal del carcinoma anaplásico.

1. Radioterapia (30 Gy en 2,5 semanas, dos fracciones/24 h, 5 días a la semana).
2. Doxorubicina (20 mg por semana, una o 2 h antes de la radioterapia).
3. Cirugía (después de 2-3 semanas siempre que resulte posible).

SEGUIMIENTO



ANEXO I

Riesgo	Estadio TNM	Edad	Tamaño	N	M	Dosis 131 I en mCi
Muy bajo	I	Cualquiera	1cm* unifocal	0	M0	NR**
Bajo	I o II	Cualquiera	>1 y ≤4 o multifocal	0	M0	30-100***
Alto	I o II	<45	>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva****	0 1a	M0	100-150
			>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	1a 1b	M0 M1	100-200
	III	>45	>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva***	0 1a	M0	100 -150
	IVA IVB IVC	>45	>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	0 1a 1b	M0 M1	100-200

TABLA 1. Sistema de estratificación del riesgo inicial de la ATA 2009 con las modificaciones propuestas en 2015.

Bajo riesgo
<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoma papilar de tiroides (se deben cumplir todas las características): <ul style="list-style-type: none"> • No metástasis locales o a distancia • Todo el tumor ha sido macroscópicamente extirpado (R0 o R1) • No existe invasión de tejidos o estructuras locorregionales • El tumor no presenta histología agresiva (células altas, células columnares, esclerosante difusa, variante en tachuela, elementos pobremente diferenciados) o invasión vascular • Si se administra radioyodo: no captación fuera del lecho tiroideo en el rastreo posterior • Clínicamente N0 o patológicamente N1 con 5 o menos micrometástasis ganglionares (< 0,2 cm de diámetro mayor)* 2. Variante folicular intratiroidea y encapsulada del carcinoma papilar de tiroides* 3. Carcinoma folicular de tiroides bien diferenciado intratiroideo con invasión capsular y ninguna o mínima (< 4 focos) invasión vascular* 4. Microcarcinoma papilar intratiroideo, unifocal o multifocal, incluyendo mutación V600E del gen <i>BRAF</i> (si se conoce)*
Riesgo intermedio (se debe cumplir al menos una característica)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Invasión microscópica del tumor en tejidos blandos peritiroideos (T3) en la cirugía inicial 2. Metástasis en ganglios linfáticos cervicales (N1a o N1b) o captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el primer RCT realizado después de la ablación de restos 3. Histología agresiva (células altas, variante en tachuela, esclerosante difusa, células columnares) 4. Carcinoma papilar con invasión vascular 5. Clínicamente N1 o patológicamente N1 con más de 5 ganglios afectados de < 3 cm de diámetro mayor* 6. Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y <i>BRAF</i>^{V600E} mutado (si se conoce)*
Riesgo alto (se debe cumplir cualquiera de las siguientes características)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Extensión extratiroidea macroscópica 2. Resección tumoral incompleta (R2) 3. Metástasis a distancia (M1) 4. Tiroglobulina inadecuadamente elevada con relación al rastreo post-tratamiento 5. Patológicamente N1 con cualquier metástasis ganglionar de ≥ 3 cm de diámetro mayor* 6. Carcinoma folicular de tiroides con invasión vascular extensa (> 4 focos de invasión vascular)*