PATOLOGÍA TUMORAL DEL TIROIDES

Neoplasms of thyroid gland

María Ángeles MARTÍN-ALMENDRA

SACYL. Complejo Asistencial de Zamora. Sección de Endocrinología. Zamora. España.

Correspondencia: martinalmendra@hotmail.com

Fecha de Publicación: 11 de junio de 2016

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

© Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

CÁNCER TIROIDEO: EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer tiroideo es un tumor de crecimiento maligno que se origina dentro de la glándula tiroides. También se lo conoce como carcinoma tiroideo, porque este tipo histológico, derivado de las células epiteliales que conforman los folículos tiroideos es el más frecuente, con mucha diferencia, de los distintos tipos histológicos de cáncer tiroideo.

No todos los tumores son cancerosos. A los tumores que no son cancerosos se los denomina tumores benignos. Los tumores benignos pueden causar problemas ya que pueden crecer mucho y ocasionar presión en los tejidos y órganos sanos. Sin embargo, estos tumores no pueden invadir otros tejidos, ni tampoco se pueden propagar a otras partes del cuerpo (hacer metástasis). Por lo tanto, estos tumores casi nunca ponen en riesgo la vida de una persona.

El cáncer de tiroides es un tumor raro, constituye menos del 1% de las neoplasias malignas, aunque es la neoplasia endocrina más

frecuente (90% de todas las neoplasias endocrinas).

Es uno de los pocos cánceres que ha aumentado su incidencia o frecuencia de presentación en los últimos años, aunque afortunadamente la mortalidad se ha mantenido estable. Se espera que se diagnostiquen más de 200.000 casos nuevos anuales en todo el mundo. Aparece con incidencias muy variables en función del área geográfica estudiada: entre de 2 y 20 casos por 100.000 habitantes y año. En España según los datos proporcionados por los registros oncológicos se diagnostican 5 casos/100.000 en mujeres y 1,9/100.000 en hombres.

El cáncer tiroideo se presenta en todas las edades, desde niños pequeños hasta adultos mayores, aunque es más frecuente en las edades medias de la vida: aproximadamente 2 de cada 3 personas diagnosticadas tienen entre 20 y 55 años de edad.

Este tipo de tumor es significativamente más frecuente en mujeres que en varones, con una proporción de alrededor de 7 mujeres por cada 10 pacientes afectados.

Se desconoce la causa exacta de la mayoría de los cánceres y en este aspecto el tiroides no es una excepción, si bien existen algunos factores que se han relacionado con mayor riesgo de sufrir neoplasias o tumores tiroideos.

Exposición a radiaciones ionizantes: una relación bien documentada es la existente entre la exposición a radiación y la aparición de algunos tipos de cáncer tiroideo. Las personas tienen un mayor riesgo de presentar cáncer tiroideo si fueron expuestas a altas dosis de radiación durante la infancia o la adolescencia temprana, bien de modo accidental o si recibieron tratamiento radiactivo en cabeza y cuello por problemas médicos a una edad temprana de la vida, como sucede en niños tratados por otros tumores, fundamentalmente leucemias, durante la infancia. El cáncer puede aparecer hasta 20 años o más después de la exposición a la radiación, también puede verse en algunas pacientes curadas de cáncer de mama o linfoma tratadas años antes con radioterapia. El seguimiento de los pacientes tratados con radioterapia de cabeza y cuello incluye la monitorización de la función tiroidea, que puede fracasar al cabo de los años y la exploración cuidadosa clínica y ecografía de la glándula tiroidea a lo largo de toda su vida. Sin embargo, la mayoría de las personas con dicha exposición no desarrollarán cáncer tiroideo y la mayor parte de las personas con cáncer tiroideo no tuvieron ese tipo de exposición entre sus antecedentes.

Factores genéticos: existe un tipo de cáncer de tiroides, el carcinoma medular, que presenta una forma familiar en un 25% de los casos. No obstante, este es el tipo más raro de cáncer de tiroides. El carcinoma papilar puede ser también una manifestación de varios síndromes hereditarios familiares como son el síndrome de Gardner o la enfermedad de Cowden.

Dieta baja en yodo: se relaciona con los tumores papilares y foliculares. Se han descrito diferencias geográficas, siendo en las zonas deficitarias en yodo mayor la frecuencia de algunos tipos de tumores específicos, como los carcinomas foliculares.

Sexo y edad: como son tumores más frecuentes en mujeres con edades comprendidas entre 30 y 50 años. Parece relacionarse una

mayor incidencia de este tipo de cáncer en mujeres con la historia reproductiva y el uso de anticonceptivos orales, aunque esta asociación es menos clara y más débil que la existente para la mama y los tumores del aparato genital.

El pronóstico para cualquier individuo con cáncer tiroideo depende de varios factores. Estos incluyen el tipo de cáncer tiroideo, el tamaño del tumor, si hay diseminación del tumor (metástasis) a otras partes del cuerpo (en especial diseminación a distancia) o no y la edad del paciente al momento del diagnóstico.

Por lo general, el cáncer tiroideo es fácilmente tratable en la mayoría de los casos cuando se diagnostica en forma temprana y se aborda de modo adecuado manteniendo una actitud vigilante a lo largo del seguimiento, que es siempre de por vida.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DEL CÁNCER DE TIROIDES

Hay cuatro tipos fundamentales de cáncer de tiroides que se comportan de forma muy diferente.

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

Es el tipo más frecuente, representa entre el 80 y el 90% de los casos. Se origina a partir de las células foliculares del tiroides. Se presenta como un nódulo tiroideo solitario, aunque en 35-45% de los casos se puede asociar a metástasis de los ganglios linfáticos en el momento del debut. Su incidencia es mayor en la mujer y en pacientes con antecedentes de irradiación cervical. Sólo en fases avanzadas, después de años de evolución, suele producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia, siendo muy rara, su diseminación por la sangre (a los pulmones, generalmente). La variante más común del cáncer papilar es la variante folicular (que no debe confundirse con cáncer tiroideo folicular) que habitualmente crece de manera muy lenta. Otra variante muy frecuente es el microcarcinoma papilar, definido como tumor localizado de tamaño inferior a los 10 mm. Que tiene, en general un excelente pronóstico. Existen otras variantes, afortunadamente poco frecuentes, de peor pronóstico como son las de células altas, células columnares y la forma esclerosante difusa, se presentan en

pacientes de edad más avanzada, son con mayor frecuencia refractarias al tratamiento isotópico y a menudo son positivas en los estudios PET.

CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES

Representa entre el 5 y el 10% de los tumores de tiroides, su comportamiento es más agresivo que el del carcinoma papilar, pudiendo metastatizar hasta en el 30% de los casos. Es también más frecuente en mujeres (2-3:1). La edad de aparición es un poco más alta siendo típico de lugares donde existe bocio endémico. Con frecuencia es difícil de distinguir del tiroides normal y una vez que se ha extirpado la mitad del tiroides y se ha analizado, se puede saber con certeza que es un tumor maligno y en ocasiones es necesario reintervenir para quitar todo el tiroides., si no se hizo inicialmente una cirugía completa. Clínicamente se presenta de forma similar al papilar como un nódulo tiroideo indoloro sobre una glándula sana o sobre un bocio multinodular.

Es importante subrayar la presencia de variantes histológicas con características peculiares, como el carcinoma de células de Hürthle u oncocitoma, aunque poco frecuente —representa entre el 2 y el 6% de los carcinomas foliculares—, es con mayor frecuencia multicéntrico y la diseminación metastásica a menudo acontece hacia los ganglios cervicales —25% de los casos—, hecho poco frecuente en los carcinomas foliculares, aunque también se disemina hacia otros órganos. Tradicionalmente, los cánceres foliculares y de células de Hürthle (CCH) se han considerado de mayor riesgo. Sin embargo, su comportamiento biológico está basado más en el tamaño del tumor y la extensión que en la propia histología. Otras variantes histológicas de peor pronóstico son la variedad insular pobremente diferenciada y la de células altas, ambas evolucionan como tumor refractario en mayor porcentaje de pacientes.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Supone alrededor del 5 al 10% de los tumores de tiroides. Es un tumor neuroendocrino que deriva de las células C, productoras de calcitonina. Esta hormona interviene, como explicamos en el primer capítulo, en la regulación de los niveles de calcio. El 80% son esporádicos, sin embargo, un 20% de los tumores de este tipo se asocian a un síndrome hereditario, que en ocasiones asocia a

otros tumores endocrinos, es lo que se conoce como «Neoplasia Endocrina Múltiple» de tipo 2 (MEN 2). El estudio genético del protooncogén RET, realizado en sangre periférica y en el propio tejido tumoral, permite establecer el diagnóstico de portador y en función del tipo de mutación hallada el pronóstico clínico, tanto personal del paciente afecto, como familiar orientando el seguimiento clínico de modo determinante.

Los casos esporádicos suelen presentarse en la quinta-sexta década de la vida con un discreto predominio femenino. Su forma de presentación más común es como nódulo solitario tiroideo. En la mayoría de los pacientes con cáncer medular la enfermedad ya se ha diseminado en el momento del diagnóstico aunque la introducción en Europa, que no en Estados Unidos, de la determinación de calcitonina en el protocolo de estudio del nódulo tiroideo ha permitido aumentar el número de pacientes diagnosticados precozmente, sin extensión a distancia y con mejor pronóstico por tanto. El 50% de los casos presenta signos clínicos de afectación linfática cervical y el 5% presenta enfermedad diseminada multifocal. Los síntomas son causados por la secreción de calcitonina y otras sustancias. Esto puede provocar diarrea, *flushing* (enrojecimiento facial) y, en ocasiones, puede producir un cuadro endocrino más complejo denominado síndrome de Cushing, por secreción de otros productos hormonales.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

Es el subtipo más raro y letal de tumor tiroideo; de hecho es el tumor sólido más agresivo que se conoce, por lo que presenta mal pronóstico y rápida evolución. Ocurre con una frecuencia afortunadamente baja, del 0.9-10% de todas las neoplasias tiroideas y menos del 10% de los pacientes tratados sobreviven a largo plazo. Aparece a edades claramente más avanzadas —entre la séptima y la octava década de la vida—, siendo extremadamente raro en menores de veinte años, lo que con frecuencia es un factor determinante de las opciones terapéuticas. Es más frecuente en mujeres con una proporción 3:1.

Clínicamente es también muy diferente al resto de los tumores, completamente explosivo: se caracteriza por aparición una masa en la región anterior del cuello de rápido crecimiento acompañada de síntomas de compresión de las vías digestivas y aéreas superiores produciendo dolor cervical, disfonía y

disfagia por invasión tumoral difusa de estas estructuras., generalmente asentado sobre un bocio multinodular previo de larga evolución o sobre un carcinoma tiroideo diferenciado preexistente.

Esta invasión limita el papel de la cirugía que suele ser paliativa, reductora de masa y casi nunca radical. Se considera estadio avanzado (estadio IV) desde el diagnóstico basado en su histología y comportamiento biológico. Poseen capacidad de diseminación por todas las vías, estando presentes metástasis ganglionares cervicales y metástasis a distancia en el 50% de los casos al diagnóstico y desarrollándolas el 25% precozmente en el seguimiento, lo que determina una supervivencia media de 6 meses. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los pulmones (90%), el hueso (15%) y el cerebro (15%). Son características las metástasis cutáneas, apareciendo frecuentemente en el cuero cabelludo. Es un tumor con nula o escasa respuesta al tratamiento, pero en aquellos pacientes en los que sea posible la resección quirúrgica se debe realizar (tiroidectomía total y linfadenectomía) y recientemente las terapias multimodales que comentaremos al final del capítulo, comienzan a modificar el sombrío panorama que este diagnóstico conlleva para el paciente.

Existen por último, además de los cuatro tipos anteriores otros dos tumores tiroideos, mucho menos frecuentes que los anteriores aún, pero de importante trascendencia clínica como el linfoma y sarcoma tiroideo

LINFOMA TIROIDEO

Los linfomas son cánceres que se originan de los linfocitos, el tipo principal de células del sistema inmunitario. Son neoplasias que aparecen con más frecuencia en mujeres, con una relación de 4:1 y con una mayor incidencia entre los 60 y los 75 años. La frecuencia de linfoma tiroideo es mayor en zonas con elevada prevalencia de tiroiditis crónica, linfocitaria.

La mayoría de los linfocitos se encuentran en los ganglios linfáticos, los cuales son grupos de células inmunitarias del tamaño de un guisante esparcidos por el cuerpo, pero también existe un sistema linfático que no forma agregados ganglionares y que se conoce como el sistema linfático difuso, se encuentra en tejidos viscerales como el tracto respiratorio o todo el tubo digestivo. Y existen también

linfocitos dispersos entre los folículos tiroideos en condiciones normales. La proliferación incontrolada de estas células constituye los linfomas, habitualmente linfomas no Hodgkin B o tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), que generalmente son manejados por hematólogos y oncólogos. Cuando el linfoma se presenta de modo localizado en el tiroides suele ser diagnosticado en la consulta endocrinológica, aparece como un nódulo de rápido crecimiento y aspecto ecográfico muy sospechoso por imagen que pronto se convierte en una masa inicialmente localizada y luego difusamente dispersa por la glándula, generalmente afecta a pacientes con antecedente de tiroiditis crónica linfocitaria por enfermedad de Hashimoto. Precisa una aproximación diagnóstica y terapéutica rápida que permita su filiación histológica, que no infrecuentemente precisa de biopsia quirúrgica, porque aunque se puede confundir con un tumor anaplásico. Su pronóstico, si es bien diagnosticada es excelente, con terapia específica con quimio y radioterapia y solo en casos excepcionales cirugía (incluyendo la glándula tiroides), es una patología curable.

SARCOMA DE TIROIDES

Estos cánceres afortunadamente muy poco comunes, menos aún que los anteriores se originan en el tejido conectivo que sirve de apoyo para toda la estructura que conforma el tiroides, los fibroblastos y sus precursores. A menudo, estos cánceres son agresivos y difíciles de tratar y, como sucede con otros sarcomas de tejidos blandos en adultos, tienen un enfoque oncológico que suele estar fuera del campo de manejo de la oncología endocrinológica. Nuestro papel en este terreno es únicamente sustituir la función hormonal cuando la glándula es insuficiente por invasión tumoral y complementar el seguimiento que realizan los oncólogos clínicos y radioterapeutas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNOSTICO DEL CÁNCER TIROIDEO

El síntoma más frecuente del cáncer de tiroides es la aparición de un bulto en la parte anterior del cuello, que puede ser visible o palpable, dado lo superficial que se encuentra la glándula.

Generalmente suelen ser asintomáticos pero, en procesos avanzados, se puede asociar a síntomas como dificultad para tragar, dolor en

la parte anterior del cuello o ronquera por afectación indirecta de las cuerdas vocales.

Como comentamos en el capítulo anterior la detección casual, en exploraciones de imagen realizadas por motivos completamente ajenos a la patología tiroidea ha aumentado el diagnóstico de estos tumores en fase preclínica, antes de que lleguen a dar sintomatología.

Si bien la mayoría de los nódulos tiroideos serán benignos, la única forma de tener certeza es analizando las células del mismo y no infrecuentemente el diagnóstico se establece, sobre todo en los carcinomas foliculares, una vez se ha realizado la exéresis del tumor quirúrgicamente. La sospecha de un cáncer de tiroides comienza con el hallazgo de un nódulo en el tiroides. La mayoría de estos nódulos son benignos y no corresponden a patología tumoral; algunos no requieren tratamiento salvo seguimiento estrecho.

En aquellos casos en los que exista sospecha de cáncer de tiroides se deben realizar las siguientes exploraciones:

ECOGRAFÍA TIROIDEA: es la prueba imprescindible para el estudio del tiroides, indolora rápida e inocua. Nos permite medir el tamaño del tiroides, el número de nódulos que contiene, el tamaño de éstos y la composición de los mismos. También nos permite ver si hay alguna estructura cervical más afectada y detecta la presencia de adenopatías. Que orientaran la intervención quirúrgica. Nos orienta sobre la necesidad de realizar o no más pruebas.

ANÁLISIS DE SANGRE: se miden los niveles de hormonas tiroideas (T3, T4 y TSH) y calcitonina. La tiroglobulina no aportará nada al diagnóstico pero será imprescindible en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides ya que sólo se produce en las células tiroideas. Es importante para el seguimiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides ya que una elevación de esta hormona, puede indicarnos la presencia de células tumorales viables y por tanto de restos de tumor, siempre y cuando no existan anticuerpos anti-tiroglobulina circulantes que nos artefacten su medida e interpretación. La calcitonina y el antígeno carcinoembrionario — conocido como CEA—, serán los marcadores principales en el seguimiento del cáncer tiroideo de estirpe medular.

PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF): una vez que tenemos el nódulo tiroideo identificado ecográficamente, debemos analizarlo si está indicado. Esta técnica consiste en la obtención de células a través de una aguja muy fina mediante aspiración para después observarlas al microscopio. Es una técnica poco dolorosa y rápida de realizar, con muy pocos efectos secundarios. Su precisión diagnóstica es del 90% para las lesiones benignas y del 60-80% para las malignas. En ocasiones el resultado puede ser no concluyente por lo que puede ser necesario repetirla.

Si existen adenopatías que presenten datos de sospecha puede realizarse punción de las mismas complementada con determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja con la que se ha obtenido la muestra, la presencia de este marcador detectable en los ganglios regionales es dato inequívoco de extensión local de la enfermedad y complementa al estudio citológico ganglionar clásico.

BIOPSIA: algunas veces, las células que se obtienen por punción no son suficientes o definitivas para el diagnóstico y es necesaria una muestra más grande que consiste en la extirpación de la zona sospechosa para su posterior análisis. Es un procedimiento más complicado que requiere anestesia y produce más molestias por lo que únicamente se realiza en casos difíciles de diagnosticar mediante otras técnicas, suele ser imprescindible en tumores poco frecuentes del tiroides como los linfomas, los pobremente diferenciados y anaplásicos.

GAMMAGRAFÍA TIROIDEA: es una prueba específica para el estudio de la patología tiroidea y mide su funcionamiento como glándula. Consiste en la administración de una sustancia radioactiva (generalmente yodo-123) por vía oral o intravenosa. Permite la diferenciación entre nódulos no funcionantes, llamados fríos con mayor riesgo de malignidad y los funcionantes o calientes que virtualmente nunca son malignos.

PRONOSTICO DEL CÁNCER TIROIDEO

La supervivencia global a cinco años es muy favorable está en torno a 96,9%, siendo 99,7% para estadios localizados y de 57,8% para estadios avanzados.

La supervivencia puede variar en función de varios factores:

TIPO HISTOLÓGICO: la supervivencia de los carcinomas papilares a los 10 años está entre el 80 y 95%, mientras que en los foliculares oscila entre el 65 y 85%. Sin embargo rara vez se consiguen supervivencias a más de 2 años en los carcinomas medulares y anaplásicos.

EDAD: es el factor más importante en los carcinomas diferenciados ya que por debajo de los 40 años son pocos los pacientes que fallecen a consecuencia del tumor pero a partir de los 50 años la curva de supervivencia desciende bruscamente

SEXO: no parece tener mucha relevancia aunque la mortalidad global es discretamente más elevada en varones.

ESTADIO LOCAL: su influencia es muy importante ya que la mortalidad de los tumores menores de 2 cm es prácticamente nula y aumenta progresivamente según exista afectación de la cápsula ganglionar o invasión de los tejidos circundantes.

METÁSTASIS A DISTANCIA: su comportamiento es más benigno que en otros tumores de cabeza y cuello, sobre todo en los carcinomas diferenciados de tiroides que afectan a pacientes jóvenes, en estos casos aunque exista afectación pulmonar extensa el pronóstico es favorable con buena respuesta al tratamiento con yodo radiactivo, porque suelen ser tumores muy captantes. Se ve muy influenciado por la edad, así no son infrecuentes supervivencias mayores de 10 años en pacientes menores de 40 años, exceptuando los tumores medulares y anaplásicos.

ESTADIOS TUMORALES DEL CÁNCER DE TIROIDES

Aunque inicialmente se elaboraron numerosos sistemas de estadiaje del cáncer tiroideo, el sistema más utilizado y difundido para su clasificación se llama «TNM», común para numerosos tumores sean o no de origen tiroideo —T hace referencia al tamaño tumoral, N al estado de los ganglios y M a la presencia de metástasis a distancia—.

Según esta clasificación se establecen cuatro estadios (I, II, III y IV) en el que el I supone un

tumor localizado en la glándula y el IV implica metástasis a distancia.

El estadiaje cambia en función del tipo histológico de tumor, es diferente según se trate de un carcinoma diferenciado, (papilar o folicular), un medular o un anaplásico. Nos sirve para establecer protocolos de manejo terapéutico y seguimiento completamente diferentes.

En el caso del carcinoma diferenciado de tiroides la edad es un factor pronóstico que modifica el estadio de manera muy importante. Concretamente en este tipo de tumores se establecen estadios patológicos, tras la cirugía que se muestran como «pTNM», pero el estadiaje final no puede realizarse de modo definitivo, con frecuencia hasta que no se ha realizado el rastreo con Iodo post cirugía, debe ser continuamente reevaluado.

ENFOQUE TERAPÉUTICO GLOBAL EN EL CÁNCER DE TIROIDES

Hay varias modalidades de tratamiento que se pueden aplicar en este tipo de tumores dependiendo de la estirpe histológica, la fase de la enfermedad evaluada mediante el estadio clínico y los factores pronósticos individuales de cada paciente.

Se distinguen fundamentalmente dos escenarios completamente diferentes.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

CIRUGÍA: es el principal tratamiento para el cáncer de tiroides. Según la extensión, son varias las técnicas que se pueden realizar y será desarrollada extensamente en el capítulo siguiente.

La tiroidectomía total o extirpación completa del tiroides: es el tratamiento indicado en la mayoría de los casos, especialmente ante la presencia de factores de mal pronóstico (tamaño >4 cm, extensión extratiroidea, bilateralidad, edad > 45 años, presencia de metástasis ganglionares).

Hemitiroidectomía o extirpación de un lóbulo: se puede indicar en casos unilaterales o con factores de buen pronóstico.

En ocasiones puede ser necesaria la cirugía de los ganglios del cuello (disección cervical). Puede considerarse en caso de nódulos cervicales palpables, ecográficamente sospechosos y/o con biopsia positiva. En los casos en los que no existen nódulos palpables o

adenopatías ecográficamente sospechosas, su indicación está cuestionada en los carcinomas diferenciados de bajo grado histológico. Está indicada de entrada siempre en los carcinomas medulares de tiroides.

RADIOTERAPIA METABÓLICA O TRATAMIENTO ISOTÓPICO CON YODO RADIATIVO (I-131): se administra una cápsula de I-131 con el fin de destruir el tejido tiroideo residual y cualquier resto de tumor que haya podido quedar y para facilitar el seguimiento mediante rastreo isotópico. El tratamiento ablativo con Iodo 131 no está indicado en todos los casos sólo en aquellos carcinomas tiroideos derivados del epitelio folicular que sabemos van a captar Iodo ávidamente, son un arma terapéutica muy eficaz en el manejo terapéutico del carcinoma diferenciado de tiroides. Su uso está indicado en este tipo de tumores con factores de mal pronóstico tras la cirugía: márgenes afectados en la pieza quirúrgica, enfermedad residual, en variedades histológicas agresivas o en casos que tienen algún otro factor de mal pronóstico.

Se realiza de forma complementaria a la cirugía, el mejor momento es a las 3- 4 semanas de la cirugía y la dosis establecida en los protocolos clásicos es de 30-50 mCi para eliminar el remanente tiroideo o de 100-200 mCi si hay constancia de enfermedad neoplásica residual. Se tolera bastante bien y tiene pocos efectos secundarios. Con posterioridad a la administración se realiza un rastreo pos terapéutico, que tiene gran valor en la estadificación del tumor ya que permite identificar la presencia de lesiones ocultas captantes con Iodo, tanto a nivel local cervical como a distancia, al tiempo que las trata. (ver página 36, en el capítulo 2).

TRATAMIENTO HORMONAL PARA SUPRESIÓN DE TSH: el uso de tiroxina después de la cirugía se realiza con dos finalidades. Por un lado con fines sustitutivos para preservar la función tiroidea en tumores de estirpe no folicular como el carcinoma medular o el linfoma y para disminuir la secreción de TSH (hormona estimulante del tiroides) que puede actuar como factor estimulante de crecimiento y proliferación de las células neoplásicas, en los tumores derivados del epitelio folicular, sobre todo en las variantes diferenciadas. Aunque su utilidad ha sido controvertida aunque los estudios publicados con lar-

gos periodos de seguimiento aconsejan ajustarlo adecuadamente al estadio tumoral y la existencia o no de enfermedad residual, evitando los efectos adversos del sobretratamiento.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD IRRESECABLE O ENFERMEDAD METASTÁSICA

Debido a la baja eficacia de los tratamientos citotóxicos convencionales, se debe valorar la inclusión en ensayos clínicos de aquellos pacientes que presenten enfermedad recurrente o metastásica, en especial en los casos de tumores epiteliales pobremente diferenciados que son poco frecuentes, afortunadamente.

Los tratamientos son los mismos que se aplican en la enfermedad localizada con algunas diferencias.

El tratamiento isotópico con I-131 es la base del manejo en los carcinomas tiroideos siempre que estén lo suficientemente diferenciados para captar y concentrar yodo adecuadamente y se puede repetir siempre que el tumor siga manteniendo su captación.

La cirugía puede indicarse para controlar los síntomas locales, realizar rescates quirúrgicos en adenopatías refractarias a tratamiento con yodo y preservar la vía aerodigestiva en los tumores de algo grado de agresividad, como los anaplásicos y pobremente diferenciados.

La supresión de la TSH también puede ser de utilidad, manteniendo la TSH en niveles por debajo de 0,1 mU/mL, siempre y cuando se trate de tumores de estirpe folicular, no servirá para nada en los medulares, linfomas y anaplásicos de alto grado.

En el caso de tumores avanzados, refractarios a I-131, existen varios tratamientos disponibles.

QUIMIOTERAPIA: es la utilización de fármacos con el fin de destruir las células malignas. Es uno de los tratamientos más empleados en todos los tipos de cáncer; no obstante su utilidad es limitada en el cáncer de tiroides. Sólo se utiliza en enfermedad metastásica avanzada y tras el fracaso a otros tratamientos. El único citostático aprobado para su uso en cáncer epitelial de tiroides es la doxorubicina, con tasas de respuestas entre el 20 y el 40% aunque existen pocos estudios y con pocos pacientes.

En el caso de los linfomas tiroideos, es un tratamiento óptimo con excelente respuesta a los protocolos clásicos para el linfoma no Hodgking con poliquimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, asociada o no a radioterapia convencional en función del estadio).

Los regímenes basados en cisplatino con doxorubicina y, paclitaxel se han propuesto en casos seleccionados de carcinoma anaplásico diseminado con buena situación funcional.

RADIOTERAPIA CONVENCIONAL: su utilidad en el cáncer de tiroides es limitada ya que en aquellos tumores que captan yodo se administra yodo radiactivo. Su finalidad es fundamentalmente paliativa, pudiendo aplicarse tanto en el tumor primario como en las metástasis, cuando no son captantes, sobre todo en afectación ósea sintomática donde puede aliviar la sintomatología dolorosa y en los protocolos multimodales de radioquimioterapia que se utilizan en los carcinomas anaplásicos de bajo estadio.

TERAPIAS DIRIGIDAS: en los últimos años se han aprobado varias terapias dirigidas para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides resistente a Yodo radiactivo, lo que se conoce como carcinomas refractarios. El conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo del cáncer de tiroides ha permitido el desarrollo de moléculas dirigidas a dianas específicas implicadas en el crecimiento del tumor. La mayoría tienen actividad antiangiogénica (destruyen los nuevos vasos que el tumor necesita para crecer) además de alterar las vías implicadas en la señalización y crecimiento de las células tumorales. Su tasa de respuestas se sitúa en torno al 15 -30%.

El grupo más desarrollado hasta el momento es el de los inhibidores de tirosinquinasa. Son pequeñas moléculas que se administran por vía oral y están autorizadas para diferentes tipos de tumores. Han supuesto los mayores avances de las últimas tres décadas en el manejo de los tumores refractarios y se prevé que los tratamientos con inhibidores de las tirosinquinasa cambien radicalmente el panorama de este grupo de enfermos.

A diferencia de la quimioterapia convencional, son tratamientos dirigidos contra dianas específicas predominantes en las células malignas, aunque no son exclusivas de ellas. Por

este motivo, a pesar de que pueden afectar también a células sanas, generando efectos adversos, estos suelen ser menores que con la quimioterapia tradicional. Por otro lado, estos fármacos tampoco están exentos de efectos secundarios graves por lo que requieren un control coordinado entre especialistas endocrinólogos y oncólogos clínicos.

Algunos fármacos de este grupo son:

SORAFENIB: es un inhibidor de varios receptores (multiquinasa) que ha sido aprobado recientemente para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (papilar y folicular) resistente o refractario a otras modalidades de tratamiento. Se administra a una dosis de 400 mg dos veces al día.

VANDETANIB: se administra a dosis de 300 mg una vez al día. Se reserva para pacientes en los que el sorafenib puede no ser adecuado. Es el primer fármaco aprobado en Estados Unidos y en Europa para el tratamiento del cáncer medular de tiroides agresivo no operable. Es capaz de bloquear la activación de los receptores de membrana presentes tanto en la célula tumoral (RET) como en los vasos sanguíneos que nutren al tumor (VEGFR y PDGFR).

SUNITINIB: se reserva para casos en los que no se puede utilizar sorafenib ni vandetanib. Es capaz de inhibir la actividad tirosinquinasa de tres tipos de receptores de membrana y, especialmente, del receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR).

PAZOPANIB: se espera que sea el primer antiangiogénico aprobado en cáncer de tiroides.

Están en desarrollo muchas otras moléculas como son vemurafenib, dabrafenib, agentes antiangiogénicos como la talidomida o la lenalidomida algunos de los cuales se podrán utilizar en los próximos años y terapias de rediferenciación aún en fases menos avanzadas de desarrollo.

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

Una vez tratado con éxito un cáncer de tiroides, hay que realizar revisiones periódicas con el objetivo de detectar las posibles recaídas y controlar los efectos secundarios de los tratamientos. La identificación precoz de la enfermedad residual oculta, las recidivas y las metástasis mejora significativamente el pronóstico. Por lo que todos los pacientes diagnosticados y tratados de cáncer tiroideo pre-

cisan seguimiento indefinido de por vida con periodicidad variable.

El seguimiento de todo paciente tratado de un cáncer de tiroides siempre debe realizarlo entre otros especialistas un endocrinólogo ya que la correcta función tiroidea es fundamental para el mantenimiento del resto de las funciones del organismo, la cobertura del eventual hipoparatiroidismo será adecuada y la terapia supresora convenientemente ajustada a la situación oncológica y las características clínicas del paciente, controlando los efectos adversos sobre el sistema cardiocirculatorio y la salud ósea.

Las pruebas que habitualmente se realizan son las siguientes:

- Analítica completa con los marcadores tumorales adecuados a cada tipo histológico y la valoración funcional tiroidea y paratiroidea.
- Ecografía cervical para valorar lecho tiroideo y cadenas ganglionares.
- Rastreo con I-131 cuando está indicado.

En otras ocasiones será necesario el seguimiento con otras técnicas de imagen y estadificación tumoral, como tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía ósea, estudios isotópicos con otros agentes en tumores no captantes de yodo como PET con flúor-deoxi-glucosa octreótido o sestamibi.

El estudio genético y el despistaje familiar en los casos asociados a carcinoma medular tiroideo resulta esencial para establecer los casos familiares, asociados o no a neoplasia endocrina múltiple. Nos permite conocer a los portadores genéticos de las mutaciones asociadas y establecer un protocolo de seguimiento que permita identificar precozmente las neoplasias asociadas y sus lesiones premalignas optimizando el abordaje diagnóstico y preventivo adecuado.

En resumen el cáncer de tiroides es una enfermedad que requiere de un enfoque multidisciplinar que incluye, endocrinólogos, radiólogos, cirujanos expertos en cirugía tiroidea así como, especialistas en medicina nuclear y cuando son precisos oncólogos clínicos, radioterapeutas y expertos genetistas. Un abordaje conjunto, permite el diagnóstico precoz,

un manejo adecuado que minimiza las complicaciones y consigue mantener una óptima calidad de vida en todos los pacientes.

ENLACES WEB RECOMENDADOS

<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancer-detiroides/guiadetallada/cancer-de-tiroides-early-diagnosis> Guía detallada sobre cáncer de tiroides de la Asociación Americana contra el Cáncer, en español.

<http://www.aecat.net> Asociación Española de Cáncer de Tiroides, Guía muy completa y bien elaborada sobre los principales aspectos a conocer por los pacientes afectados de Cáncer tiroideo y sus cuidadores.
<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/paciente/tratamiento-tiroides-pdq> Información para pacientes del Instituto Nacional del Cáncer USA en español.