

## **CANCER DE TIROIDES**

- Patología frecuente 1/1000000 al año, 10.000 casos al año, pero no es muy agresivo. Según ciertos factores puede ser desde casi benigno hasta malignidad tremenda que lleva a la muerte en el 95% de los casos en un periodo breve.
- Diferentes enfoques diagnósticos, tratamiento...
- Es difícil el diagnóstico de certeza preoperatorio, podemos tener aun con PAAF falsos positivos y falsos negativos. La biopsia intraoperatoria no se realiza porque nos puede hacer cambiar la cirugía en el momento, por tanto con complicaciones medicolegales, solo lo haremos de los ganglios.
- Problemas fundamentales que plantean para tomar las decisiones:
  - Difícil diagnóstico
  - Edad
  - Tipo histológico sospechado
  - Tamaño del tumor
  - Invasión linfática

### **Factores que modifican el pronóstico**

- Tipo histológico:
  - Papilar, casi benigna
  - Folicular
  - Mixto papilar y folicular
  - Medular
  - Anaplasico: el más agresivo de todos
  - Linfoma. Esto ha cambiado con los nuevos tratamientos de qt y rt
- Edad:
  - A más edad más mortalidad
  - Adulto joven: 50% nódulos son malignos pero con buena evolución.
  - Edad mayor de 45 años aumenta mucho la mortalidad.
- Tamaño y extensión linfática:
  - Tumores menores de 1.5 cm, sin invasión linfática suelen ser benignos. Con resección simple estarán curados
  - Tumores de 1-2 cm sin invasión linfática: benignos con resección simple
  - Invasión capsular: malignidad
  - Afectación linfática: empeora el pronóstico

### **ESTUDIO AP**

#### **Adenocarcinoma:**

##### → **Cáncer papilar:**

El más benigno y además el más frecuente (50-80%), es un tumor bien diferenciado, más frecuente en mujeres a edad joven (20-40), es el más silencioso clínicamente (esto

no están cierto porque el folicular que es un poco mas agresivo también es muy silente).

Es un tumor pequeño, menor de 1 cm, pero que puede ser multicentrico, esto nos puede obligar a resear el tiroides contralateral (pensamos que el otro lado puede tener un microcarcinoma).

Variante: papilarfolicular, mezcla de elementos celulares

Es un tumor bien diferenciado, presenta psamomas o áreas de calcificación, característico de este tipo.

Hay afectación linfática subclínica, microafectación en el 50% de los casos, estos ganglios no serán palpables, esto quiere decir que hay que hacer biopsia de los ganglios linfáticos para ver si hay afectación.

→ **Folicular:**

Predominio en zonas con déficit de yodo, mujeres jóvenes (2:4), escasa clínica.

Es un tumor algo mas grande, es encapsulado.

La diferencia mas importante con respecto al papilar, es que este no tiene tanta tendencia a infiltrar los linfáticos (10%). Enfocamos la tiroidectomia, pero no buscaremos con tanto ímpetu los ganglios, solo buscaremos el primer ganglio , pero debemos de tener en cuenta que suele dar con mas frecuencia metástasis a distancia \*\* ( óseas y pulmonares). ( al contrario que el papilar que suele dar mas metástasis linfáticas y recidivas locales cuando son mas agresivos, el folicular es mas hematógeno, metástasis a distancia)

Es un tumor muy vascularizado\*\*, encapsulado y funcionante, esto es bueno porque podemos tratar las metástasis a distancia con yodo radiactivo.

Constituido por folículos que invaden el parénquima.

Es una variedad que aumento mucho tras la catástrofe de Chernobil, en niños, con la variedad solida folicular, con una serie de alteraciones en la rotura del ADN e inversión del cromosoma 10, por lo que es un efecto carcinogenico que afecta mas a niños. La radiación por tanto aumenta el riesgo de tumor tiroideo en una proporción mayor en niños.

→ **Anáplastico:**

Poco frecuente 10%, en mujeres a edad avanzada, en zonas de bocio endémico, en estos grandes bocios se desarrolla a la larga un desdiferenciacion celular que da el carcinoma anáplastico.

Es un tumor no funcionante, con células desdiferenciadas, capacidad de crecimiento muy elevada, infiltra capsula, linfáticos, tráquea y músculos del cuello, por lo que por su agresividad local da síndrome asfíctico y muerte en cuestión de meses. Suele tener metástasis linfáticos. Podemos tener incluso ulceraciones cutáneas.

→ **Carcinoma de células de Hürtle:**

Puede ser un adenoma o carcinoma que se diferencia según el tipo de células, es poco frecuente. En ocasiones se da con una tiroiditis de Hasimoto.

La diferencia entre adenoma y carcinoma depende de la histología y del comportamiento, este es un carcinoma donde hay que hacer tiroidectomía y linfadenectomía, porque puede tener un comportamiento muy agresivo

- **Epidermoide:** Muy poco frecuente
- **Medular 3-10%:**  
Tumor de celular parafoliculares.
- **Linfomas y sarcomas:** muy raro

### **ESTUDIO CLINICO Y DIAGNOSTICO:**

#### **Sintomatología:**

- Prácticamente nula, en ocasiones se da en enfermos con hipertiroidismo, pero no es muy frecuente. Lo cánceres de tiroides se diagnostican porque tienen nódulos no por hipertiroidismo. En casos de hipotiroidismo podemos encontrar cáncer de tiroides, pero no está en relación con la función.
- Por lo que no hay relación con cuadros distiroideos
- Lo que vemos es una tumoración, no hay expresividad en técnicas de laboratorio
- Se diagnostica con ECO y PAAF.

#### **Pero tener en cuenta:**

- Edad y sexo del paciente ( nódulo en joven , sospechar malignidad), es mas frecuente en la mujer, pero un nódulo en el hombre tiene mayor probabilidad de cáncer
- Historia de radiación previa
- Tumor solido o quístico

#### **Evaluación diagnostica:**

- Exploración: tamaño, consistencia, adherencia a piel o ECM, piel( le pedimos que degluta para ver si se mueve la glandula- duro, que no se moviliza, aumentado de tamaño, pensaremos en tumor)
- Cadenas ganglionares , cuando palpamos adenopatías, tendremos mas sospecha de que se trate de un tumor. Salvo tiroiditis tipo hasimoto, no hay adenopatías.
- Exploración general del enfermos: no aporta datos de interés.
- ECO: barata, fácil de realizar, no es agresivo. Nos aporta densidad, limites, afectación ganglionar, nos da la heterogeniedad dentro del tumor (solido, liquido, calcificaciones o psamomas ( papilar)...), nos permite ademas hacer una PAAF.
- Eco doppler: con esto podemos ver la vascularización, que a mas intensa mas probabilidad e folicular.
- Gammagrafía tiroidea: hoy día se hace menos, con los eco de última generación se ven muy bien las características de las lesiones, y tenemos ecografistas especialistas y que hacen buenas punciones.
  - Nódulo caliente: solo 1% son neoplasias foliculares, suelen ser adenomas casi siempre, por tanto benigno.
  - Nódulos fríos: el 20% aproximadamente son carcinomas

- TAC tiroideo: no se usa como diagnóstico para ver que tipo histológico es, solo nos sirve para ver si hay infiltración fuera de la glándula: adenopatías o lesiones a distancia
- Estudio de extensión:
  - Rx torax
  - Gammagrafía ósea
  - Rastreo de cuerpo entero con  $I^{131}$ , si estimulamos la glándula para que capte mas veremos que aumenta la captación.
  - No es tan importante preoperatorio, porque si tenemos una masa de glándula tiroidea que capta mucho yodo, no quedará tanto yodo para que lo capten las metástasis, si quitamos la glándula tiroidea, las lesiones a distancia captarán mejor el yodo.

### **TRATAMIENTO:**

En los tumores diferenciados: nodulectomía o hemitiroidectomía, puesto que son benignos en su evolución ( tumores menores de 2 cm, pacientes menores de 40 años) , las guías clínicas modernas están diciendo que lo mejor es hacer tiroidectomía. Este cambio se debe a que el entrenamiento quirúrgico disminuye la morbilidad de la tiroidectomía, antes se temían los problemas de hipoparatiroidismo por llevarse la paratiroides, lesiones del recurrente.

**Tiroidectomía total o subtotal**, esto da también ventaja para hacer los rastreos de metástasis postquirúrgicas, porque lo que queda de glándula captaría el contraste.

También con la tiroidectomía total o subtotal:

- Evitamos las recidivas contralaterales.
- Tendencia a transformación anaplásica en anciano.
- No evita la necesidad de hormonoterapia ( esto es algo imprevisible, con hemitiroidectomía no precisamos en ocasiones de hormonoterapia, pero otros si, por lo que siempre debemos de hacer control analítico).
- Si hay que tratar con  $I^{131}$  (mtt): menor dosis, si hay remanente tiroideo va a captar todo el yodo, por lo que el tratamiento será menos eficaz.
- Tiroglobulina marcador de tumor debe desaparecer tras tiroidectomía. Con la tiroidectomía total si aparecen niveles de tiroglobulina nos podría servir como marcador de tumor.

**Linfadenectomía:** no se realiza de manera profiláctica, vaciamiento ganglionar en presencia de afectación, se realiza mediante biopsia intraoperatoria.

Sistemáticamente en el papilar, haremos un vaciamiento de los ganglios que hay debajo del istmo, si vemos que hay afectación de los ganglios, haremos una linfadenectomía del lado homolateral completa.

En el folicular no es un acto sistemático a no ser que haya afectación.

**FACTORES DE RIESGO ED MALIGNIDAD DE NODULOS:**

- Nódulo solitario, duro, fijo. ( folicular, anaplásico, carcinoma medular, o anaplásico)
- Crecimiento rápido ( medular o anaplásico, mas malignos)
- Alteraciones de la voz ( infiltración del recurrente, algo crece deprisa)
- Presencia de linfadenopatías
- No disminuye con el tratamiento ( distiroidectomias, suelen tener buena respuesta al tratamiento) ( ejemplo, bocio que no responde a tratamiento, puede ser que se a autónomo o que sea un tumor)
- Gammagraficamente frio ( mayor indicación de malignidad, los calientes raramente son malignos)
- Paciente joven ( mas tendencia a que sea un carcinoma)
- Nódulo solido en la ecografía ( más frecuente que liquido de ser maligno)
- Historia de: radiación (riesgo de carcinoma mayor), o de neoplasia tiroidea familiar, neoplasia pluriendocrina familiar.

**Eco-PAAF:**

La usamos para tomar una decisión quirúrgica, hay casos que no tenemos tan claro que realizar tras el resultado de la PAAF.

Las lesiones quísticas más frecuentemente son benignas, pero podemos tener un falso negativo. PAAF que nos da benignidad y no cumple criterios de sospecha de neoplasia adoptaremos una actitud conservadora.

Lesión sólida y la PAAF dice que es maligna, operamos.

Otras posibilidad es que la PAAF no este clara, diga que es una proliferación altamente celular, si a esto añadimos criterios de malignidad por parte del enfermo, en estos casos plantearemos una indicación quirúrgica, al igual que con los de las células de Hürtle que pueden ser malignos.

	<u>Bajo riesgo de malignidad</u>	Alto riesgo
Clinica	Zona bociógena Historia familiar de bocio Signos de dishormonemia	No antecedentes de bocio Historia de neoplasia Radiación previa
Estudios funcionales	Hiper o hipotiroidismo Anticuerpos antitiroideos	Hormonemia normal
Gammagrafía	Bocio multinodular Zonas hiper e hipocaptantes	Nódulo frío
Ecografía	Varias lesiones quísticas	Lesiones sólidas
PAAF	Líquido con escasa Celularidad	Células con displasia
Tratamiento médico	Respuesta	No respuesta

### **CA. Anaplasico: indicación de tiroidectomía total**

- Tumor operable tiroidectomía total: resección de las cadenas ganglionares, irradiación externa postoperatoria con alta dosis: electroterapia de alto voltaje 4555 a 5000 rad, disminuye las recidivas totales
- Tumor irresecable: irradiación paliativa
- Metástasis: I<sup>131</sup>, raro porque los anaplásicos no suelen ser funcionantes ( los que mejor captan el yodo a nivel de las metástasis son los foliculares)

### **Indicaciones de yodoterapia o tiroidectomía isotópica:**

- Disminuir el número de indicaciones quirúrgicas.
- Se consideraba antiguamente que la morbimortalidad de la cirugía era muy alta, por lo que esta técnica se usaba mucho.
- Las indicaciones actuales han disminuido: podría elevar la incidencia de leucemias y neoplasias a largo plazo, sobretodo en individuos jóvenes, además las técnicas quirúrgicas han mejorado
- Indicaciones:
  - Riesgo anestésico
  - Recidiva pequeña, donde las reintervenciones aumentan la morbilidad recurrential y tiroidea mayor. ( en pacientes sometidos a tiroidectomía parcial)
  - Carcinomas papilares o foliculares con afectación ganglionar.
- Ventajas:
  - Evitar una reintervención
  - Suprimir todo tejido tumoral
  - Permite detectar la aparición de metástasis

Ausencia de tejido tiroideo normal, estas captan con mucha mayor facilidad

### **Metástasis funcionantes:**

Se administra TSH para aumentar la capacidad de captar I ( solo si tiroidectomia previa para evitar que la glándula capte todo el I administrado)

## **CARCINOMA MEDULAR**

Es tan diferente en su celularidad y comportamiento que debemos de estudiarlo de manera separada.

1958 Hazard, Crile: descripción del Ca medular. Clínica y histológicamente diferente del anaplasico

1961 Sipple: observa un aumento de la incidencia del cáncer de tiroides, en pacientes con feocromocitomas

1962 Copp: calcitonina ( polipeptido hipocalcemiante) hallazgo de la misma en la tiroides.

Carcinoma medular derivado de las células C productoras de calcitonina, tienen una actividad secretora muy intensa, no solova a segregar calcitonina.

Se asocia a otros trastornos endocrinos y puede ser:

- Esporádico: 85-90% de los casos, bilateral 15%
- Familiar 10-15% de los casos ( hasta 25%), gen autosómico dominante ( penetración variable), bilateral en el 80% de los familiares.

Contexto de neoplasia endocrina multiple

### **ETIOPATOGENIA:**

Se ha encontrado una mutacion en el AND de las células tumorales del CMT, relaciones con el protooncogen RET. ( CR10).

Se expresaría una enzima mutada de las tirosincinasas RET.

Esta implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación celular de todos los CMT.

En un paciente con un posible carcinoma medular, determinamos el gen en el enfermo y si esto es +, haremos las determinaciones en toda la familiar.

El tumor produce calcitonina y CEA, pero se sospecha que puede haber tumores incipientes que no dan elevación de calcitonina, por lo que esta es fundamental en el enfermo que sabemos que esta afectado, porque nos sirve de marcador de tumor y de ver si hemos

extirpado el tumor y sus metástasis o recidivas si la monitorizamos en el tiempo. En la familia podemos hacer determinaciones de calcitonina, pero con una enfermedad incipiente podemos no encontrar valores alterados, además este seguimiento es costoso, por lo que haremos la determinación del gen RET si el paciente enfermo tiene la mutación y esto nos va a llevar a que todos los familiares con la alteración del gen RET, deben de ser sometidos a una TIROIDECTOMIA PROFILÁCTICA.

La herencia de esta mutación es autosómica dominante.

MEN 2 a familiar	Sínd. de Sipple Adulto joven	CMT Feocromocitoma (bilateral)
	Sínd. de Manning	CMT Feocromocitoma Hiperplasia PT o AdenomaPT
MEN 2 b (MEN 3) esporádico	Sínd. de Gorlin Infancia adolescencia	CMT Feocromocitoma Hiperplasia para tiroidea o Adenoma (menos frecuente)  Hábito marfanoide Alteraciones esqueléticas Gliomas, glioblastomas Ganglioneuromatosis tracto intestinal Neuromas mucosos

#### **ANATOMIA PATOLÓGICA:**

Crecimiento nodular muy duro, por lo que si palpamos un nódulo muy duro lo sospecharemos. Constituido por células parafoliculares con grandes núcleos hipercromicos.

#### **ACTIVIDAD SECRETORA:**

- Calcitonina: tests diagnóstico en familiares, seguimiento postoperatorio, detectar metástasis.
- Histaminasa
- Pgs
- Serotonina
- Dopa descarboxilasa
- Beta endorfina
- Factor de crecimiento nerviosos
- Somatostatina
- ACTH y CRH

#### **SINTOMATOLOGIA Y DIAGNOSTICO:**

Sospecha diagnóstica en pacientes con patología tiroidea asociada a hipocalcemia, la patología del tiroides benigna o maligna no suele alterar la calcemia, pero si tenemos alteración de esta debemos de sospechar un aumento de actividad de la calcitonina.

Igual en ambos sexos.



Aparición de un bocio duro ( nódulo)

Datos obligados de anamnesis: sudoración, cefalea, diarrea ( 30%), enrojecimiento, antecedentes familiares, HTA,.. debido al resto de hormonas que produce. Esta sintomatología no se parece a la de un enfermo con un hipo/hipertiroidismo. ( no hay tanto temblor ni sudor de las manos ni alteración ocular como habría por ejemplo en un basedow)

### **DIAGNOSTICO:**

- Estudio funcional tiroideo: normal
- Pruebas de estimulo y creacion: norma
- Gammagrafía tiroidea: nódulo frio
- Eco: nódulo solido
- Rx cervical: calcificaciones en la región tiroidea, estas pueden ser tan importantes que se ven en una simple Rx
- Hecho patognomónico. Elevación de calcitonina mayor de 0.2 ng/ml
- Aumento de CEA
- Aumento de histaminasa en sangre
- Es obligado buscar la enfermedad pluriendocrina: estudio de suprarrenal ( feocromocitoma), buscar alteraciones de la paratohormona, Rm abd para ver alteraciones pancreáticas...

### **ESTADIAJE**

Buscamos la región cervical, lesiones en toras, lesiones hepáticas u óseas.

Hacemos un estudio de la familia sobretodo en el medular bilateral ( pero en principio siempre)

Determinación gen RET al enfermo

### **TRATAMIENTO:**

Evolucion natural es peor que el papilar o folicular ( mejor que anaplasico)

Es quirúrgico siempre, son células que no captan yodo.

Empeoran el pronóstico:

- Edad, peor 30-40 años
  - Invasión ganglionar
  - Tiempo de evolución: desarrollo metacrónico de otros tumores
  - Cáncer familiar de la enfermedad
  - Actitud agresiva y radical de la tiroides, vaciamiento del compartimiento central mas linfadenectomía homolateral o incluso contralateral ( esta ultima en un segundo tiempo), por tanto actitud agresiva. A veces incluimos ganglio mediastínicos porque es un tumor que responde mal a la quimi y a la radio.
- El 30% de los enfermos al diagnostico tienen ganglios positivos.

- Pronostico a los 10 años del 43% con cirugías poco agresivas 67% con cirugías mas agresivas.
- Adrenalectomía necesaria si lesión suprarrenal

Supervivencia media 50% a los 5 años

**Debemos de hacer un seguimiento:**

- CEA y calcitonina, estos aumentan con recidivas locales, metástasis
- Estudio suprarrenal y paratiroideo ( PTH)

Dudas sobre la utilidad de tiroidectomía radiactiva o quimioterapia, empieza a haber ciertos tratamiento quimioterapicos que parece que aumentan un poco la supervivencia, pero esto son trabajos experimentales que no se sabe bien los resultados.