

Tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides

P. MORENO LLORENTE¹, J. GÓMEZ RAMÍREZ²

¹Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. European Board in Endocrine Neck Surgery. Departamento de Cirugía. Universidad de Barcelona. Barcelona. ²Sección de Cirugía Endocrina. Asociación Española de Cirujanos. European Board in Endocrine Neck Surgery. Departamento de Cirugía. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tiene generalmente un comportamiento indolente y su incidencia y prevalencia están aumentando en los últimos años, especialmente en el caso del cáncer papilar de tiroides (CPT).

El CPT representa cerca del 90% de las neoplasias malignas de tiroides y tiene un excelente pronóstico, con una mortalidad específica alrededor del 2-4%. Sin embargo, tiene una tasa de recidiva relativamente elevada, entre el 10 y el 30% a 10 años en el periodo de seguimiento.

Entre los factores que influyen en el pronóstico y la recidiva se encuentran: la extensión de la cirugía, la experiencia del cirujano, el tamaño tumoral, invasión vascular, carcinoma folicular ampliamente invasivo, subtipo histológico agresivo, afectación ganglionar y presencia de metástasis a distancia. El tratamiento del CPT debe realizarse en un contexto multidisciplinar y constantemente continúa evolucionando.

Recientemente, la observación en pacientes seleccionados con microcarcinoma papilar (< 1 cm) y la lobectomía (hemitiroidectomía), como tratamiento quirúrgico en pacientes bien seleccionados y de bajo riesgo, se han postulado como alternativas a la tiroidectomía total, considerada como gold standar en el tratamiento del CPT.

Por otra parte, el vaciamiento ganglionar profiláctico del compartimento central no se aconseja que sea realizado de forma generalizada y por cirujanos con bajo volumen de casos.

Los marcadores moleculares pueden tener utilidad para calcular la probabilidad de que una lesión folicular sea benigna o maligna, debiéndose interpretar siempre en el contexto de clínico, radiológico y citológico de cada paciente.

Finalmente, los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) parecen obtener resultados prometedores como tratamiento coadyuvante y posiblemente en neoadyuvancia en el tratamiento de los casos más agresivos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de tiroides. Carcinoma papilar. Pronóstico. Recurrencia. Tratamiento. Vaciamiento ganglionar. Inhibidores de tirosina quinasa.

ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinomas (DTCs) us to have an indolent behavior, and shows an increasing incidence and prevalence rates, particularly of papillary thyroid carcinoma (PTC).

PTC accounts almost 90% of all carcinomas affecting the thyroid gland harbouring an excellent prognosis, with an associated specific mortality rate of about 2-4%. However, the recurrence rate is ranges from 10 to 30% within 10 years in the follow-up period even after a successful initial surgical treatment.

Several factors have been reported to influence recurrence and outcomes as: extension of surgery, surgeon's experience, size of tumor, presence of vascular invasion, widely invasive follicular thyroid carcinoma, presence aggressive histological subtype, lymph node involvement, and distant metastases.

Management of PTC should be done in a multidisciplinary team and is continuously evolving.

Recently, both observation in carefully selected patients with micro-PTC (<1 cm) and again lobectomy (hemithyroidectomy), performed in appropriately selected low-risk patients, have emerged an alternative to Total thyroidectomy that was considered the gold standard approach to PTC.

Besides, prophylactic central neck dissection is now suggested NOT to be done either in all patients or by all surgeons (low volume).

Molecular tests seem to be useful to detect malignant or benign lesions in follicular neoplasms although decision should be taken gathering clinical, radiological and cytological data. Finally, Tyrosine Kinase inhibitors (TKI) have shown promising results as adjuvant and maybe as neoadjuvant treatments in aggressive and locally advanced cases.

KEY WORDS: Thyroid carcinoma. Papillary thyroid carcinoma. Prognosis. Treatment. Recurrence. Neck dissection. Tyrosine kinase inhibitors.

CARCINOMA PAPILAR

INTRODUCCIÓN

El cáncer papilar de tiroides (CPT) representa cerca del 90% de las neoplasias malignas de tiroides y cuenta con un excelente pronóstico, con apenas un 2-4% de mortalidad a más de 20 años. La tasa de recidiva, sin embargo, es relativamente alta y se sitúa entre el 10 y el 30% tras más de 10 años de seguimiento en función de la extensión de la cirugía previa, de la experiencia del cirujano, del diámetro tumoral y de la afectación ganglionar. El peor pronóstico de los CPT se centra en los casos infrecuentes de histología adversa y en aquellos que se acompañan, generalmente ya en el momento del diagnóstico, y de forma excepcional, de metástasis pulmonares.

MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

El termino microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) hace referencia al tumor que en su extensión máxima no supera los 10 mm. El manejo de estos tumores ha ido cambiando con el paso de los años, al comprobarse que el pronóstico de estos pacientes era excelente y no cambiaba si se realizaba una cirugía menos agresiva. Existen dos escenarios clínicos diferentes a la hora de analizar el manejo de estos pacientes: por un lado, el paciente diagnosticado de un MPT de forma preoperatoria en el estudio del nódulo tiroideo y, por otro, el MPT incidental tras una cirugía tiroidea y que no se conocía antes de la intervención quirúrgica.

La presencia de MPT no diagnosticado en series de autopsias se ha documentado hasta en un 10% de la población. La idea del manejo conservador de estos pacientes nace, por un lado, de la evidencia del carácter indolente de la mayoría de estos tumores y, por otro, del sobretratamiento, como apuntan muchos autores. Además, también influye el hecho de que la cirugía tiroidea es realizada en muchas ocasiones por cirujanos no dedicados a la cirugía endocrina y por lo tanto no está exenta de complicaciones. Si bien esto último puede ser un argumento válido en determinados ambientes, la tasa de complicaciones de una lobectomía tiroidea cuando se realiza por cirujanos experimentados disminuye de una forma muy importante hasta acercarse a convertirse en una cirugía extremadamente segura en la mayoría de los casos.

Desde hace más de dos décadas, el grupo de Akira Miyauchi y Yasuhiro Ito del Hospital Kuma, en Japón, han realizado un protocolo de vigilancia activa en estos pacientes considerados de bajo riesgo y han aportado datos sobre el seguimiento en estos casos. En sus resultados, la probabilidad de que un MPT aumente de tamaño en un paciente en la década de los 20 años es de un 20%, mientras que si se diagnostica a los 70 años esta probabilidad

disminuye hasta un 2,8%. Basándose en estos datos, y en colaboración con endocrinólogos del centro Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, proponen un algoritmo de manejo de estos pacientes en función de las características clínicas e histológicas:

- *Paciente ideal para vigilancia activa*: paciente de edad avanzada, con tumor solitario, intratiroideo y con márgenes bien definidos.
- *Paciente en el que se podría plantear vigilancia activa*: paciente joven, tumor multifocal, adyacente a cápsula tiroidea y con histología de peor pronóstico.
- *Paciente en los que la observación no es apropiada*: tumores subcapsulares de localización crítica (cercano al nervio laríngeo recurrente o a la tráquea), extensión extratiroidea, adenopatías, metástasis a distancia o evidencia de crecimiento durante el seguimiento.

A la hora de plantear tanto la opción conservadora como la quirúrgica, es fundamental informar al paciente de la situación en la que se encuentra además de ofrecer todas las posibilidades dentro del ambiente real en el que se halle. Es imprescindible que todas las opciones, incluyendo aún más la quirúrgica si cabe, las realice siempre personal experto y en el seno de un equipo multidisciplinar.

En cuanto al MPT incidental, el consenso es más amplio, y la mayoría de las guías apuntan que la lobectomía es la cirugía suficiente en la mayoría de estos enfermos en los que se encuentra un MPT no diagnosticado de forma preoperatoria tras una cirugía tiroidea. En este sentido, los criterios para completar la cirugía en este pequeño porcentaje de pacientes no están claros. Clásicamente se ha hablado de la edad, multifocalidad, afectación extratiroidea, metástasis ganglionares o sistémicas, variantes agresivas, mutaciones de riesgo o antecedentes de radioterapia cervical o historia familiar de cáncer de tiroides, aunque el impacto de algunos de estos factores sobre el pronóstico de estos pacientes no está claro, ya que no existen estudios prospectivos, aleatorizados y a largo plazo que aporten datos concluyentes. Todo ello hace que la decisión en estos enfermos deba ser individualizada en función no solo de estos factores, sino de otros que incluyen morbilidad del paciente, posibilidad y cumplimiento de seguimiento en caso de tratamiento conservador, presencia de equipo multidisciplinar experto y comprensión por parte del paciente de ambas opciones.

EXTENSIÓN DE LA CIRUGÍA EN EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

En cuanto a la extensión de la cirugía en el CPT, existen varios aspectos. El primero es la cirugía sobre el tiroides, el segundo la necesidad o no de cirugía ganglionar.

Respecto a la extensión de la tiroidectomía, ya se ha tratado de forma parcial en el apartado anterior. Como se ha dicho, existe cierto consenso en considerar la hemitiroidectomía como cirugía suficiente en el caso del microcarcinoma papilar de tiroides. En cuanto a los tumores de más de 1 cm, diversas guías, como la de la American Thyroid Association (ATA), dejan abierta la opción de la lobectomía en tumores entre 1 y 4 cm sin factores de mal pronóstico, reservando la tiroidectomía total para pacientes con tumores mayores o algún dato de riesgo. Otros autores siguen recomendando la tiroidectomía total de entrada en todos los tumores de más de 1 cm, aunque no ha demostrado claro beneficio en cuanto a la supervivencia y sí que existe un aumento claro de la morbilidad sobre todo si se realiza por equipos no entrenados. En general, existe cierto consenso en considerar la hemitiroidectomía como cirugía suficiente en tumores de 1-2 cm en los que no vaya a ser necesario el tratamiento con radioyodo y la tiroidectomía total en el resto de los casos.

En cuanto a la cirugía ganglionar, debe diferenciarse en función del compartimento a tratar (central o lateral) y si existe o no evidencia de afectación (profiláctica o terapéutica).

En el compartimento central, la linfadenectomía profiláctica ha sido y es objeto de debate. Existen múltiples argumentos a favor y en contra de realizarla (Tabla I). En general, los autores que la recomiendan lo hacen para estadificar de forma correcta el tumor y conseguir niveles más bajos de tiroglobulina posquirúrgica. Además, es cierto que existe afectación ganglionar entre un 40-60% de los casos, aunque no haya evidencia preoperatoria. Esta cirugía, aunque puede aumentar discretamente la morbilidad, especialmente en cuanto al hipoparatiroidismo transitorio, es segura si se realiza por cirujanos expertos. Los detractores de realizar esta cirugía de forma profiláctica argumentan que la mayoría de los pacientes con afectación ganglionar es en forma de micrometástasis y que la incidencia en cuanto a la

recurrencia y supervivencia en estos enfermos es escasa, ya que en la mayoría de las series (de carácter retrospectivo, eso sí) no existen diferencias entre realizarla o no. Además, en muchos medios, esta cirugía no es realizada de forma habitual por cirujanos con experiencia, con lo que la morbilidad asociada podría ser significativa. Durante muchos años se ha intentado contar con otros factores que ayudaran al cirujano a tomar la decisión de realizarla o no (ganglio centinela, determinación de *BRAF*, biopsia intraoperatoria, etc.) sin llegar a un claro consenso. En la actualidad, la recomendación más aceptada es la de realizarla en tumores grandes (> 4 cm), con factores de mal pronóstico, de forma unilateral e ipsilateral al tumor y siempre por cirujanos con experiencia. En el caso de que exista evidencia preoperatoria o intraoperatoria de afectación ganglionar, el escenario cambia por completo, y se debe realizar la linfadenectomía del compartimento central de forma bilateral.

En el compartimento lateral cervical el manejo *a priori* es más claro. En principio no hay evidencia de que se deba realizar de forma profiláctica en ningún caso y tan solo se debe realizar con evidencia de afectación. En estos casos se debe realizar un vaciamiento anatómico al menos de los niveles II, III y IV evitando resecciones "atípicas" o parciales de entrada.

ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO

En el CPT es necesario utilizar sistemas de estadificación preoperatoria que permitan definir el riesgo de mortalidad, ajustar la extensión del tratamiento y la necesidad de utilizar tratamientos coadyuvantes. Las clasificaciones iniciales no tenían en consideración otras características clínico-patológicas, como la presencia de ganglios, subtipos histológicos, evolución de la enfermedad y respuesta terapéutica, con el resultado de un sobretratamiento en la mayoría de las ocasiones. En la actualidad el objetivo es ofrecer un tratamiento más in-

TABLA I
ARGUMENTOS A FAVOR Y EN CONTRA DE REALIZAR LINFADENECTOMÍA CENTRAL PROFILÁCTICA
EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

<i>A favor</i>	<i>En contra</i>
Metástasis ganglionares subclínicas son frecuentes	La mayoría son micrometástasis, con influencia en recurrencia/supervivencia muy baja
Cirugía segura si se realiza por cirujanos expertos	Muchas de estas cirugías no se realizan por cirujanos expertos
Mejora la estadificación del tumor	Puede sobreestadificar el tumor y aumentar el sobretratamiento con yodo
Reduce la recurrencia ganglionar y las reintervenciones con su morbilidad	Las reintervenciones realizadas por cirujanos expertos tienen baja morbilidad

dividualizado, casi a medida, modificando el seguimiento en función de la evolución de la enfermedad y de la respuesta terapéutica.

Durante muchos años, se han utilizado distintos sistemas basados en factores de riesgo identificados con valor pronóstico en CPT, varios estudios han demostrado que el sistema TNM de la AJCC/UICC TNM y el *score* MACIS2 son los más predictivos. Aún así, dado que la mayoría de los pacientes con este tumor tienen un pronóstico vital excelente, el interés en la mayoría de los enfermos es predecir el riesgo de enfermedad persistente o recurrente. Se estima que el riesgo de persistencia es del 10-30% y el riesgo de recurrencia del 0,2-1,4%. Por ello la ATA, ya en el año 2009 y en el año 2015, ha establecido una clasificación de riesgo en tres categorías: bajo, intermedio y alto riesgo. El establecimiento de este riesgo de recurrencia se basa en características del tumor, como son el tamaño, la variante histológica, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, la presencia de extensión extratiroidea (al tejido blando peritiroideo), el tamaño de las metástasis en los ganglios linfáticos, (≤ 2 mm, > 2 mm o ≥ 3 cm), su número (< 5 o > 5). Con respecto al tipo histológico, hay una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2017 en la que se reconocen cuatro tipos histológicos de CDT: carcinoma papilar clásico y sus variantes (CPT), carcinoma folicular (CFT), carcinoma oncocítico y carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (CTPD); de estas, algunas variantes de CPT como la de células altas o *hobnail* tienen un comportamiento más agresivo y el CTPD es un tumor más agresivo con alto riesgo de recurrencia y supervivencia a los 10 años del 46%.

Puede también desempeñar un papel importante el perfil molecular para identificar pacientes que requieran un seguimiento más intensivo. La mutación más común en el carcinoma papilar es *BRAF V600E*, que se encuentra en el 40-60% de los pacientes en nuestro medio y, aunque los estudios parecen indicar cierta relevancia en cuanto a la agresividad tumoral, el fenotipo asociado a esta mutación es muy heterogéneo, y en estos momentos solo puede considerarse como factor de riesgo más de importancia muy limitada, sobre todo si se considera de forma aislada. Se han descrito también mutaciones en el promotor de *TERT* y lo que sí se ha evidenciado es que la coexistencia de mutaciones de *BRAF* y *TERT* se asocia a peores resultados clínicos en términos de persistencia y recurrencia de enfermedad y a mayor mortalidad.

Además de esto, es importante realizar una evaluación dinámica del riesgo que tenga en cuenta las variables asociadas al tratamiento, y que en absoluto sustituye a las clasificaciones de riesgo iniciales, sino que las mejora y aparece ya considerada en la guía ATA del año 2016. La respuesta al tratamiento ha de evaluarse a los 6-18 meses y debe basarse principalmente en la deter-

minación de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina (AbTg) y estudios de imagen. En función de estos estudios se clasifica la respuesta en “excelente”, si el estudio de imagen es negativo y la Tg y AbTg son indetectables, es “indeterminada” si la Tg es detectable en niveles bajos o AbTg detectables, es “bioquímicamente incompleta” si la Tg es elevada sin anomalías en estudios de imagen y es “estructuralmente incompleta” si el estudio de imagen muestra focos tumorales.

Una respuesta excelente significa que el riesgo de recurrencia en pacientes con bajo riesgo de recurrencia es casi cero, y en pacientes con riesgo intermedio el riesgo de recurrencia es del 1-2%. Algunos estudios indican que los pacientes clasificados como de alto riesgo de recurrencia, pero con respuesta excelente al tratamiento, en realidad tienen una baja tasa de recurrencia.

TRATAMIENTO CON RADIOYODO. MANEJO DEL PACIENTE YODORREFRACTARIO

La efectividad del tratamiento con radioyodo (I-131) se basa en la capacidad que tiene el tejido tiroideo normal en concentrar el yodo sanguíneo. En los casos de CPT este efecto se aprovecha para que las células tumorales acumulen este radiotrazador que específicamente las destruye. El radioyodo se puede administrar con objetivo ablativo (eliminación de restos de tejido tiroideo normal tras una intervención quirúrgica), adyuvante (destrucción de tejido tumoral microscópico) o como tratamiento de enfermedad macroscópica residual o metastásica. Además, con cada administración se pueden obtener imágenes corporales que muestran la distribución del trazador y nos pueden orientar hacia la localización de posible tejido tumoral persistente o metastásico. Actualmente la tendencia es hacia un uso del radioyodo más racional, individualizando no solo la indicación sino la dosis de I-131 en función de las diferentes escalas de riesgo ya comentadas. En general se evita el tratamiento radiactivo en pacientes con tumores de bajo riesgo, menores de 1 cm, sin factores de riesgo asociado o en casos de cirugía completa. En el otro lado de la balanza se encuentran pacientes metastásicos, extensión extratiroidea, cirugía incompleta o factores claros de mal pronóstico. En el amplio espectro intermedio la decisión debe ser individualizada y siempre en el seno de un equipo multidisciplinar y experto.

A pesar de esto, hasta dos tercios de los pacientes con CPT metastásico desarrollan una refractariedad de algún tipo al tratamiento con radioyodo. Aunque la definición de tumor yodorrefractario ha ido cambiando a lo largo del tiempo, en esencia se define como ausencia de captación al trazador en una o más lesiones metastásicas, o incluso progresión tumoral en presencia de captación. Debido a esta heterogeneidad, el principal objetivo es seleccionar a los pacientes que se beneficiarían

de un tratamiento sistémico. En general, la indicación de tratamiento es en pacientes con enfermedad metastásica de 1-2 cm y progresión tumoral. El mejor conocimiento de la biología molecular del CDT ha permitido el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas eficaces en el contexto de la enfermedad refractaria al radioyodo. El primer fármaco que demostró un beneficio en supervivencia fue sorafenib, un inhibidor multiquinasa de *RET*, *VEGFR1-3*, *Flt-3*, *KIT* y *CRAF/BRAF*. Además, este beneficio es independientemente del estado mutacional. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados con sorafenib son: síndrome de mano pie, diarrea, fatiga, eritema cutáneo, pérdida de peso o hipertensión. Sorafenib fue aprobado en noviembre de 2013 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico refractario a radioyodo. El segundo fármaco aprobado es lenvatinib, un inhibidor de *VEGFR1-3*, *FGFR1-4*, *PDGFR alfa*, *KIT* y *RET*. La capacidad de inhibición de FGFR lo convierte en un fármaco activo frente a mecanismos de progresión tumoral o de resistencia a otros antiangiogénicos. Lenvatemb fue aprobado en febrero de 2015 para pacientes con CPT localmente avanzado o metastásico en progresión, refractario a radioyodo. Los efectos secundarios más frecuentes son hipertensión, proteinuria, pérdida de peso, fatiga y diarrea.

Otra estrategia que se está evaluando para el tratamiento de estos pacientes es la restauración de la avidéz por el radioyodo, ya que este contexto clínico se relaciona con la activación de la vía de las MAPK, principalmente a través de la mutación de *BRAF V600E*. Los primeros estudios se han realizado con inhibidores de MEK como selumetinib, con resultados aún contradictorios. Por último, el empleo de inmunoterapia ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos mediante la estimulación del sistema inmune a través de la acción sobre diferentes puntos del ciclo inmune celular. La patología autoinmune tiroidea es la que más frecuentemente coexiste con el CPT y, cuando tratamos a pacientes con otros tumores sólidos con fármacos inmunoterápicos, se puede inducir, como efecto secundario, una alteración en el funcionamiento del tiroides, por ello se convierte este órgano en una potencial diana para estos fármacos. Están en marcha actualmente estudios con la combinación de anti-PD-1 (pembrolizumab) y anti-CTLA-4.

CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO. RECIDIVA EN CÁNCER DE TIROIDES

A pesar de realizar un tratamiento inicial correcto, un 25-30% de los pacientes con CPT presentarán recurrencia en los 10 primeros años durante el seguimiento y un 10-15% de los pacientes pueden tener un compor-

tamiento agresivo con invasión local. Este comportamiento se asocia a resistencia al tratamiento y menor supervivencia.

Carcinoma localmente avanzado

El objetivo del tratamiento es el control del compartimento central, resecaando toda la enfermedad macroscópica asociando después I-131, y en casos seleccionados radioterapia cervical. El tratamiento quirúrgico debe ser individualizado y abordado de forma multidisciplinar. La extensión de la cirugía debe tener en cuenta factores oncológicos y funcionales. El CPT localmente invasivo puede afectar distintas estructuras en la vecindad del tiroides, como los músculos pretiroideos, el nervio recurrente, el esófago, la faringe y la tráquea, entre otros. La invasión traqueal y esofágica constituye factores independientes de mal pronóstico. El 80-85% de los pacientes que mueren por cáncer de tiroides presentan enfermedad persistente y esta es la causa de muerte en el 30-50% de los pacientes. La cirugía es la única opción terapéutica que puede ofrecer la curación, pero la extensión de esta se debate entre procedimientos agresivos buscando márgenes libres pero asociados a mutilación aereodigestiva frente a procedimientos más conservadores con márgenes afectos (R1-R2), pero con mejor calidad de vida. En este sentido, la posibilidad de utilizar el I-131 permite obtener buenos resultados de supervivencia a medio y largo plazo con cirugías más conservadoras.

El tratamiento adyuvante con radioyodo y/o radioterapia está recomendado como terapia adyuvante en el cáncer de tiroides en pacientes con enfermedad residual. El I-131 es efectivo para eliminar pequeños focos residuales y su principal indicación es la enfermedad mínima residual tras procedimientos de afeitado o resección traqueal. También es útil en metástasis a distancia, donde se ha demostrado la captación de I-131.

La radioterapia externa está recomendada en casos con crecimiento extratiroideo, especialmente en pacientes con enfermedad local irresecaable, en caso de lesión residual importante tras resección o márgenes tumorales positivos tras una resección extensa. El beneficio está limitado a la recurrencia local solamente, ya que no mejora la supervivencia.

Recidiva en cáncer de tiroides

La recidiva se presenta hasta en el 30% de los CP intervenidos, siendo la cirugía inicial, la edad del paciente y los factores histológicos los principales factores de riesgo. Un diagnóstico precoz, una adecuada estrategia de localización de la recidiva y una cirugía adecuada van a ser fundamentales para mejorar el pronóstico.

La definición de recidiva a veces puede ser controvertida. Generalmente se considera la elevación de Tg como sospecha de recidiva (si persiste elevada desde la cirugía, se considera persistencia de la enfermedad).

Así, la elevación de la Tg basal es la prueba diagnóstica más sensible de recidiva en pacientes con tratamiento previo con tiroidectomía total y ablación con I-131. En casos de cifras ligeramente por encima de la normalidad, la Tg estimulada aumenta la sensibilidad para el diagnóstico de recidiva. Conviene recordar que los niveles de Tg dependen, entre otros factores, de la cantidad de tejido remanente, de la capacidad del tumor para secretarlo y del grado de diferenciación. Siempre hay que tener en cuenta que hasta el 20% de los pacientes con CPT presentan anticuerpos antitiroglobulina, en los cuales la Tg carece de valor para diagnosticar la recidiva. Así, el 50% de casos con Tg indetectable tienen anticuerpos positivos, y en un alto porcentaje de estos casos puede existir una recidiva. Además, una positivización de los anticuerpos antitiroglobulina, tras un periodo de normalidad, debe alertar sobre la posibilidad de recidiva. En estos casos el control posoperatorio debe centrarse en otras exploraciones complementarias, sobre todo en la ecografía cervical y en el rastreo con I-131.

Las recidivas, en cuanto a su localización, se agrupan en tres grandes grupos:

1. *Recidivas en el lecho tiroideo*: se relaciona sobre todo con la multicentricidad del tumor, la extensión de la cirugía y la invasión extracapsular. Hasta el 30% de los pacientes de alto riesgo pueden tener recidiva en lecho tiroideo.
2. *Recidivas ganglionares*: es la más frecuente. El compartimento central puede estar afecto en cerca del 80% de los casos en algunas series. La afectación lateral, menos frecuente, suele localizarse en el compartimento IV en la mayoría de los casos (70%) y es más infrecuente en el compartimento II y III. Por otra parte, no es muy habitual que la recidiva sea laterocervical, contralateral o en el compartimento V.
3. *Recidivas o metástasis a distancia*: se localizan sobre todo en el pulmón (45-80%), los huesos (6-35%) y el cerebro (1-10%). Suponen el 10% de las recidivas.

La ecografía cervical es la técnica de elección para valorar adenopatías cervicales o recidivas a nivel local. La determinación de Tg en la muestra de la punción ganglionar debe hacerse tras lavado de la aguja, y debe correlacionarse con TSH y Tg plasmática. La tomografía axial computarizada (TC) o la PET-TAC es útil sobre todo para detectar afectación pulmonar. Facilita también excelente información para descartar o confirmar invasión de estructuras cervicales, así como de adenopatías metastásicas poco accesibles a la ecografía, como retrofaríngeas, retrotraqueales o incluso laterales. Sin embargo, a veces es poco específica.

Las opciones terapéuticas en caso de recidiva pasan por la cirugía, la ablación con I-131, las técnicas ablativas locales (etanol percutáneo, fotocoagulación con láser, quimioembolización o radiofrecuencia) y nuevas terapias antiangiogénicas o antiproliferativas. En caso de recidiva con estudios de imagen positivos, bien sobre el lecho tiroideo o sobre adenopatías, la cirugía y la posterior terapia con I-131 es el tratamiento de elección.

CIRUGÍA ENDOSCÓPICA EN CÁNCER DE TIROIDES

El abordaje de elección durante años en la cirugía del cáncer de tiroides ha sido la cervicotomía transversa. La única morbilidad constante asociada a este abordaje es la cicatriz, en algunas ocasiones hipertrófica o dolorosa, en un área visible. Por este motivo, a principios de este siglo surgieron los abordajes basados en la endoscopia, que fueron evolucionando desde los videoasistidos a los cervicales directos y desembocaron, finalmente, en los abordajes extracervicales o remotos, preconizados fundamentalmente por cirujanos del continente asiático. Fruto de esta estrategia nacieron la tiroidectomía transaxilar, el abordaje biaxilo-biareolar (BABA), la tiroidectomía transoral y su modificación más reciente con abordaje transvestibular (TOETVA). Todas ellas han tenido amplia difusión para patología benigna y más recientemente para patología oncológica. Si bien es cierto que en grupos con experiencia la mayoría de los casos de CPT se pueden intervenir con garantías mediante estos abordajes endoscópicos, hay que ser cautos en casos de carcinomas invasivos o con extensión local, metástasis ganglionares u otros factores de mal pronóstico en los que la estética pasa a ser un objetivo secundario y lo primordial es una cirugía oncológica y segura para el paciente.

CARCINOMA FOLICULAR

Habitualmente el carcinoma papilar (CPT) y el folicular de tiroides (CFT) son considerados formas bien diferenciadas del cáncer derivado del epitelio folicular (CDT). Sin embargo, se trata de dos entidades bien diferentes, tanto en su epidemiología como en su biología molecular, los hallazgos ecográficos o su comportamiento clínico. Se estima que afecta a 1-2 casos por 100 000 mujeres/año, y algo menos en hombres (0,4-0,5 por 100 000), pero teniendo en cuenta variaciones geográficas. La edad de presentación suele ser entre la quinta y sexta décadas de la vida, y es casi inexistente en la infancia. Suelen ser tumores únicos, con baja tasa de recidiva local y de diseminación linfática (1-7%), salvo cánceres ampliamente invasivos. Sin embargo, es algo más frecuente la diseminación hematológica y metastatizan fundamentalmente en el pulmón y en los huesos.

HISTOLOGÍA

El CFT tiene una morfología muy variable y difícilmente distinguible de las lesiones benignas, ya que ambas entidades tienen características celulares y citoarquitectura similares. El diagnóstico histológico del CFT se basa en demostrar invasión capsular y/o vascular por células foliculares.

La última clasificación de los tumores tiroideos de la OMS divide el CFT en tres subtipos, con pronósticos distintos en función de la capacidad invasiva:

- CF mínimamente invasivo (CFTmi): tumor encapsulado en el que solo hay invasión capsular.
- CF angionvasivo (CFTi): tumor también encapsulado, pero con invasión de los vasos capsulares o pericapsulares.
- CF altamente invasivos (CFTai) cuando invaden tejidos y/o vasos peritiroideos.

Existen otras variantes como la de células claras, la de células en anillo de sello o con patrón glomeruloide, con menos valor pronóstico pero importantes en el diagnóstico diferencial con neoplasias de otros órganos.

La mayoría de los CFT son mínimamente invasivos. Estos son tumores bien definidos, muy parecidos a los adenomas (AF), con invasión capsular microscópica y/o con menos de cuatro focos de invasión vascular. Para un diagnóstico correcto, el patólogo debería disponer de al menos 10 secciones histológicas. Muy raramente dan metástasis a distancia o provocan la muerte del paciente. Los CFTai son bastante menos frecuentes y a veces diagnosticados intraoperatoriamente por la invasión de tejidos adyacentes. Hasta el 80% de ellos pueden dar metástasis a distancia, con una mortalidad asociada de alrededor del 20%, con frecuencia pocos años después del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

La única forma de confirmar el diagnóstico es demostrando invasión capsular y/o vascular de las células foliculares mediante estudio histológico tras su extirpación.

Radiológicamente no hay datos específicos que diferencien los AF del CFT y tampoco existen actualmente marcadores genéticos que identifiquen de forma inequívoca y coste-efectiva el CFT de forma preoperatoria. Las mutaciones en *RAS* (*NRAS*, *HRAS*, *KRAS*) o el reordenamiento *PAX8-PPARγ* pueden estar presentes en los AF. Las mutaciones en el promotor de *TERT*, también presentes en cáncer papilar, son más frecuentes en CFT que en AF, pero aún los datos son escasos. Con el conocimiento actual podemos decir que los marcadores moleculares pueden tener utilidad para calcular la probabilidad de que una lesión folicular sea benigna o maligna y estos deben ser interpretados con el conjunto de las características clínicas, radiológicas y citológicas de cada paciente.

TRATAMIENTO

El tratamiento del CFT viene condicionado por el hecho de que la mayoría de las veces el diagnóstico es posquirúrgico y, en la mayor parte de los casos, tras hemitiroidectomía. En principio, la hemitiroidectomía se podría considerar tratamiento suficiente para el CFTmi y para el CFTi < 4 cm sin otros factores de riesgo, estando la totalización indicada si presenta alguna de las siguientes características:

- Tumor > 4 cm.
- Márgenes de resección positivos.
- Extensión extratiroidea macroscópica: extensión del tumor primario por fuera de la cápsula tiroidea e invasión de tejidos circundantes (músculos pretiroideos, tráquea, laringe, grandes vasos cervicales, esófago, y/o nervio laríngeo recurrente).
- Enfermedad multifocal macroscópica.
- Metástasis ganglionares macroscópicas.
- Enfermedad en el lóbulo contralateral.
- Invasión vascular (> 4 focos).

La indicación de tratamiento ablativo de restos tiroideos con *radioyodo* (I-131) se hará según el protocolo de cada institución.

Solo está indicado el vaciamiento ganglionar terapéutico, ya que la afectación linfática en caso de CFT es demasiado baja para recomendar su realización profiláctica. El CFT se considera de peor pronóstico que el papilar, con una tasa de mortalidad específica mayor, sobre todo a costa del CFTai, con supervivencia a los 10 años del 53,6% frente al 93,5% del CFTmi.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

Históricamente se le ha considerado una variante del CFT, sin embargo, la nueva clasificación de la OMS de 2017 lo considera una entidad independiente por sus características clínico-patológicas y su perfil genético. Las células de Hürthle (u oncocíticas) derivan del epitelio folicular, son de gran tamaño y forma poligonal, con citoplasma granular eosinofílico debido a la presencia de múltiples mitocondrias y con un núcleo grande central caracterizado por tener nucléolos prominentes.

A diferencia del CFT, el carcinoma de células de Hürthle (CCH) es algo más frecuente en hombres, con edad más avanzada y es de mayor tamaño. Estos tumores difunden por vía linfática y dan metástasis ganglionares, tienen más tendencia a la recidiva, más frecuencia de metástasis a distancia y más mortalidad.

Para definir un tumor en esta categoría, debe estar compuesto por más del 75% de células oncocíticas y el diagnóstico de malignidad depende de la presencia de invasión capsular y/o vascular. En ausencia de invasión estaremos ante una lesión benigna (adenoma).

Este diagnóstico, por tanto, al igual que en el caso del carcinoma folicular, es imposible mediante citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF), pero diámetros > 4 cm aumentan el riesgo de malignidad.

CARCINOMA MEDULAR

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor que deriva de las células parafoliculares tiroideas o células C. Produce calcitonina (CT), que es un marcador sensible y específico para su diagnóstico y el seguimiento, y cuyo valor también se ha relacionado con la extensión tumoral. Su frecuencia es menor que el carcinoma papilar o folicular (5-10% de los cánceres tiroideos) y su pronóstico peor. No es sensible al radioyodo, por lo que su tratamiento se basa en la extirpación quirúrgica completa. Además, tiene una afectación ganglionar precoz, localizándose a nivel de compartimento central, lateral e incluso mediastínico.

Puede presentarse de forma esporádica (75% casos) o familiar (25%). Los casos familiares ocurren en el contexto de síndromes de neoplasia múltiple de tipo 2 (MEN2A: CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo; MEN2B: CMT, feocromocitoma y fenotipo característico) y CMT familiar aislado). En este capítulo nos centraremos en el carcinoma medular esporádico, ya que las neoplasias endocrinas se tratan en otro capítulo aparte.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO

Suele presentarse entre la cuarta y sexta década de la vida. En el 80% de los casos se presenta como un nódulo único, duro y sin otra sintomatología. Pueden encontrarse adenopatías positivas hasta en el 20% de los tumores menores de 1 cm, hasta el 50% de los de 1-4 cm y cerca del 90% en los mayores de 4 cm. Pacientes con enfermedad metastásica a distancia, pueden presentar diarrea acuosa provocada por las hormonas que produce el tumor: calcitonina, prostaglandinas, serotonina e incluso polipéptido intestinal vasoactivo.

DIAGNÓSTICO

Calcitonina

En general no está aceptada la determinación de calcitonina (CT) ante cualquier nódulo tiroideo como cribaje de CMT esporádico, pero sí ante citología sugestiva o si existen antecedentes familiares.

El CMT se caracteriza por la producción de CT. Su determinación es fundamental para su diagnóstico y tratamiento. Se consideran normales pacientes con CT me-

nor de 10-20 pg/ml. Hay que tener en cuenta que la CT puede estar también elevada en insuficiencia renal crónica, tiroiditis, cáncer de pulmón, próstata, mastocitosis, tumores neuroendocrinos pancreáticos o pulmonares, e incluso en situaciones fisiológicas como el embarazo o en recién nacidos. Estas lesiones que no corresponden a CMT no se estimulan con calcio o pentagastrina y no superan los 100 pg/dl.

Los valores de CT se han relacionado con la masa tumoral. Con respecto a la presencia de adenopatías metastásicas, no suele haber afectación por debajo de 20 pg/dl de CT basal. Si la CT es superior a 20 sugiere adenopatías centrales e incluso laterales del mismo lado. Por encima de 200 puede existir afectación lateral contralateral y por encima de 500 podría haber incluso adenopatías mediastínicas. La probabilidad de enfermedad a distancia es mayor del 50% con CT de 5000 y del 100% si es de 20 000 pg/ml.

Antígeno carcinoembrionario

Tiene una utilidad establecida para el seguimiento, ya que el antígeno carcinoembrionario (CEA) no tiene especificidad diagnóstica para el CMT, pero valores elevados se relacionan con enfermedad metastásica, con frecuencia a distancia. Valores muy elevados de CEA, con valores de CT no significativamente elevados, pueden relacionarse con un tumor más indiferenciado.

Punción aspiración con aguja fina

La PAAF permite identificar correctamente solo entre el 50-60% de los casos de CMT, ya que sus características citológicas no son siempre fáciles de diagnosticar. Las características citológicas típicas son: patrón de células poligonales o triangulares, gránulos citoplasmáticos acidófilos y núcleos con cromatina granular y amiloide. A veces se confunden con lesiones foliculares. Si existen hallazgos citológicos inconclusos o sugestivos de CMT, debe medirse la CT en el líquido de lavado de la aguja, además de realizar inmunohistoquímica (CT, cromogranina, CEA).

Estudio genético

En todos los casos de CMT supuestamente esporádico debe realizarse estudio genético para descartar origen familiar. Entre el 1-7% de los casos familiares pueden ser esporádicos. Este porcentaje es mayor si el paciente es joven, el tumor bilateral y además presenta hiperplasia de células C. Por otra parte, puede presentarse una mutación *de novo* sin antecedentes familiares.

Estudios de imagen preoperatorios

Los pacientes con nódulo tiroideo sospechoso de CMT deben tener determinación de CT y CEA, pero también estudio genético. En casos hereditarios deben excluirse previamente feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

La ecografía cervical debe realizarse en todos los pacientes con CMT. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la presencia frecuente de micrometástasis cervicales, difíciles de diagnosticar preoperatoriamente y que infravaloran la extensión tumoral.

TC con contraste, cervical y torácico, TC en 3D, resonancia magnética para extensión hepática o bien ósea, así como gammagrafía ósea pueden ser útiles en pacientes con extensa enfermedad cervical y sospecha de enfermedad a distancia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento del CMT es exclusivamente quirúrgico. El pronóstico va a depender, entre otros factores, de la técnica quirúrgica inicial realizada. La tiroidectomía total y la disección ganglionar cervical, dependiendo de los valores de calcitonina y también de los hallazgos ecográficos es el tratamiento estándar para pacientes con CMT esporádico o familiar. Pacientes con nódulo palpable presentan adenopatías en el 75% de los casos. El valor de la calcitonina aporta importante información sobre los compartimentos ganglionares que pueden estar afectados. En el CMT esporádico, la cirugía mínima es la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central (nivel VI). En caso de CT por encima de 50, existen autores que indican vaciamiento lateral (II-V), otros grupos la reservan exclusivamente si existen imágenes sospechosas en la ecografía. Del mismo modo, hay cirujanos que realizan un abordaje del lado contralateral al tumor si la CT es mayor de 200. En el CMT familiar, el tratamiento quirúrgico en casos no profilácticos es la tiroidectomía total, con vaciamiento central y vaciamiento lateral bilateral. Por otra parte, en casos de CMT con metástasis a distancia se han conseguido mejoras de la supervivencia con cirugía cervical para disminuir masa tumoral con mejora de la sintomatología y disminución de la de CT.

La cirugía inicial siempre debe ser lo más completa posible.

PRONÓSTICO

El CMT es más agresivo que el papilar o folicular. La supervivencia varía del 65 al 90% a 10 años y es menor cuando la enfermedad no está limitada al tiroides. Con metástasis a distancia, es poco habitual una superviven-

cia mayor a los 5 años, que es superior cuando está limitada a un órgano. Por lo tanto, el tamaño y la invasión ganglionar marcan el pronóstico. Sin embargo, debe considerarse también el número de ganglios afectados en cada localización. La edad al diagnóstico, el estadio tumoral y la calcitonina posoperatoria son los factores predictores de supervivencia más sensibles. La cirugía inadecuada y la afectación extratiroidea son otros factores que también pueden influir.

SEGUIMIENTO

El seguimiento del CMT tras la cirugía se realiza con determinaciones de CT plasmática y CEA. Estas mediciones se realizan por primera vez a los 2-3 meses de la cirugía. Si los valores de CT posquirúrgicas son indetectables o normales, se realiza ecografía y CT cada 6 meses el primer año y después pueden ser anuales. En caso de CT elevada, pero < 150 pg/ml, sin evidencia de persistencia o recurrencia, con ecografía negativa, se realiza ecografía cada 6 meses y CT y CEA cada 3. Si los valores de CT son superiores a 150 pg/ml, deben realizarse estudios de localización para identificar la recidiva.

Ante una hipercalcitoninemia persistente, hay que considerar si la cirugía inicial fue adecuada o no. Si no lo fue, deberá completarse la cirugía (tiroidectomía total, vaciamiento central y/o laterocervical). En caso de cirugía adecuada, deberá sospecharse una invasión locorregional o afectación sistémica. En casos de recidiva, están indicados los estudios de localización. La reintervención debe ser considerada en caso de elevación de CT con inadecuada cirugía inicial y en caso de enfermedad persistente o recurrente con estudios de localización positivos. La reintervención "exitosa" por recidiva o persistencia de la enfermedad permite un aumento de la supervivencia, facilita el control de la enfermedad local y aumenta de curación.

En cuanto a las metástasis hepáticas, aparecen en el 40% de los CMT avanzados. Si son únicas, poco frecuente, se indica resección quirúrgica. Si son múltiples, menores de 3 cm y que afecten a menos de un tercio del hígado, la quimioembolización parece ser la mejor opción. Como terapia sistémica, en casos avanzados, pueden utilizarse inhibidores de la tirosina quinasa, en concreto vandetanib y cabozantinib. Debe indicarse solamente en pacientes con tumor grande, sintomático o con enfermedad metastásica progresiva con criterios RECIST.

CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO.

CARCINOMA ANAPLÁSICO. LINFOMA TIROIDEO

Se trata de tumores muy agresivos, aunque por suerte con escasa incidencia. Se caracterizan por su rápido crecimiento y su capacidad de invasión extratiroidea, pero presentan muy diferente pronóstico y tratamiento. Tanto

el carcinoma pobremente diferenciado como el anaplásico derivan de las células foliculares y en numerosas ocasiones se pueden ver juntos o con carcinomas diferenciados de tiroides, por lo que se sospecha que derivan de estos tras sufrir alguna mutación. El linfoma tiroideo, que deriva del tejido linfoide tiroideo, una vez hecho un diagnóstico correcto su pronóstico es mucho mejor.

CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO

El carcinoma tiroideo pobremente diferenciado (CTPD) ocupa una posición intermedia entre los carcinomas papilares y foliculares bien diferenciados y el carcinoma anaplásico completamente dediferenciado. Se presenta junto a áreas de carcinoma diferenciado de tiroides, lo que sugiere que puede derivar de este tras sufrir una dediferenciación.

Al igual que el resto de los tumores tiroideos es más frecuente en mujeres y generalmente aparece en mayores de 50 años. Existen unos criterios definidos para el diagnóstico de este tipo de tumores:

1. Presencia de un patrón sólido/trabecular/insular.
2. Ausencia de características nucleares típicas de carcinoma papilar.
3. Presencia de al menos una de las siguientes características:
 - Núcleos convolutos.
 - Actividad mitótica superior a 3 mitosis por cada 10 campos de gran aumento.
 - Necrosis tumoral.

La mayoría presenta invasión extratiroidea franca, afectación ganglionar e incluso metástasis a distancia, por ello, en caso de citología sospechosa se debe realizar un estudio de invasión local y a distancia para comprobar su reseccabilidad y su extensión. La mutación *TP53* y la *TERT* suelen aparecer tanto en estos tumores como en los anaplásicos.

La supervivencia es inferior a la del CPT (alrededor del 70% a los 5 años y del 45% a los 10). Un alto índice mitótico y la presencia de necrosis tumoral son los factores de riesgo más reconocidos. Por todo esto, el tratamiento de elección ante la sospecha de CTPD es la tiroidectomía total, ya que la completa resección tumoral es la principal variable que condiciona la recidiva. Debido a la alta prevalencia de extensión ganglionar y a la escasa capacidad para captar yodo, se recomienda realizar linfadenectomía profiláctica del compartimento VI. En caso de que el diagnóstico se realice tras realizar una hemitiroidectomía se recomienda completar la tiroidectomía y un vaciamiento ganglionar central.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

Es el tumor más agresivo de la glándula tiroidea y uno de los más agresivos del cuerpo humano. Su inci-

dencia es baja, 1-2 casos por millón de habitantes, el 1-2% del conjunto de cánceres tiroideos. Aparece a mayor edad que los carcinomas diferenciados, a una edad media de 65 años y menos del 10% afecta a menores de 50 años. Suele aparecer sobre glándulas con patología previa, por lo que es de suponer que los carcinomas anaplásicos de tiroides (CAT) derivan de CPT como resultado de un proceso de dediferenciación.

La forma de presentación es casi constante, una tumoración cervical dura y adherida de rápido crecimiento, en algunos casos incluso con disnea, disfagia o disfonía por parálisis recurrencial. Al diagnóstico, el 90% tienen extensión regional o a distancia. También pueden presentar un síndrome constitucional con astenia, pérdida de peso y fiebre.

El diagnóstico se suele establecer con la citología mediante PAAF o en ocasiones una biopsia quirúrgica. Suelen combinarse distintos patrones histológicos de crecimiento y su citología suele ser células gigantes pleomórficas, espiculadas o escamosas, frecuentes mitosis, a menudo atípicas y extensa necrosis. Además del estudio morfológico, la inmunohistoquímica es muy útil para diferenciarlo de otros tumores. Dado el mal pronóstico de este tipo de tumores, todos los CAT al diagnóstico son clasificados como T4 y estadio IV, IVA si son intratiroideos, IVB si tienen extensión extratiroidea o ganglionar e IVC si presentan metástasis a distancia.

En los pocos casos en los que existe enfermedad limitada al tiroides se debe realizar una tiroidectomía total más linfadenectomía central, seguida de radioterapia y quimioterapia con doxorubicina, docetaxel y cisplatino.

En los casos de enfermedad localmente avanzada, pero que se pueda lograr una resección R1, se debe plantear una resección extendida a los tejidos blandos adyacentes en bloque, junto a una linfadenectomía central y lateral terapéutica, pero sin realizar una laringuectomía. Se debe evitar la realización de una traqueotomía profiláctica.

En los pacientes en los que de entrada la enfermedad es localmente irresecable, se debe realizar radioterapia y quimioterapia. En caso de que la respuesta fuese favorable, se puede plantear una resección quirúrgica. En caso de metástasis a distancia, el tratamiento debe dirigirse a asegurar la vía respiratoria y el soporte nutricional. En caso de síntomas compresivos, se puede dar radioterapia paliativa.

Es un tumor con un pronóstico muy desfavorable, incluso en los pacientes con enfermedad reseccable la supervivencia media es de 6 meses, y si presenta metástasis de 4 meses. La mayoría de los pacientes fallecerá por asfixia. La mortalidad asociada a la enfermedad es cercana al 100%, la supervivencia al año es del 20% y a los 5 años del 5%. El pronóstico mejora en los pacientes con enfermedad unilateral, sin extensión extratiroidea y de un tamaño menor a 5 cm.

LINFOMA PRIMARIO DE TIROIDES

El linfoma primario de tiroides (LPT) es una enfermedad con muy baja incidencia (dos casos nuevos por cada millón de habitantes) y suponen menos del 2% de los linfomas extranodales y el 1-2% de los cánceres tiroideos. Es más frecuente en mujeres, con una relación de 4:1. La mayoría de los pacientes tienen entre 65 y 75 años. El principal factor de riesgo es la tiroiditis de Hashimoto, aun así, solamente el 0,5% de estas desarrollarán un LPT.

El 60-80% de los LPT son linfomas no Hodgkin de células B, el 10-23% de tipo MALT y el 10% foliculares. Algunos linfomas MALT pueden evolucionar hacia LPT de células B.

La forma de presentación en la mayoría de los casos es como masa cervical de rápido crecimiento, incluso en algunos casos con síntomas compresivos como disfagia, disnea, disfonía o estridor. Solamente una pequeña proporción de pacientes presentarán síntomas B sistémicos de fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna.

El diagnóstico ante una ecografía sospechosa será la realización de una PAAF combinada con análisis de inmunohistoquímica para establecer el fenotipo y la monoclonalidad. En caso de duda, será necesario realizar una biopsia con aguja gruesa o una biopsia quirúrgica. La estadificación se realizará mediante TC y/o PET y se seguirá la clasificación de Lugano (Tabla II).

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LUGANO DE LINFOMAS TIROIDES

Estadio	Afectación
I	Afectación ganglionar única
II	Afectación ganglionar en el mismo lado del diafragma
III	Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma
IV	Afectación extralinfática

Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento se basa en la quimioterapia y radioterapia, no siendo necesaria la cirugía en la mayoría de las ocasiones. En caso de compresión traqueal, la instauración de un tratamiento precoz con quimioterapia y corticoides alivia la sintomatología de forma eficaz.

La supervivencia depende del estadio y del fenotipo. La supervivencia a 5 años es del 86% en el estadio I,

81% en el II y 64% en el III/IV. En los LPT de células B la supervivencia a 5 años es del 75%, mientras que en los MALT es del 96%.

CORRESPONDENCIA:

Pablo Moreno Llorente
Unidad de Cirugía Endocrina
Hospital Universitari de Bellvitge
Carrer de la Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: 25108pml@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simoes M. Nueva clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroidea. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65(3):133-5.
2. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg* 2014;399(2):165e84.
3. Gómez Ramírez J. Controversias en el manejo del carcinoma papilar de tiroides. Monografías de la AEC. Madrid: arán ediciones, S.L.; 2018.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
5. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid* 2018;28(1):23-31.
6. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018;163(1):48-52.
7. Pezzi TA, Sandulache VC, Pezzi CM, et al. Treatment and survival of patients with insular thyroid carcinoma: 508 cases from the National Cancer Data Base. *Head Neck* 2016;38(6):906-12.
8. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
9. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg* 2013;399:155-63.
10. Sitges-Serra A, Lorente L, Mateu G, et al. Central neck dissection; a step forward in the treatment of papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2015;73:R199-206.
11. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104-39.
12. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29(4):461-70.
13. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.
14. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.