



**Universidad de Oviedo**

**Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias**

**Máster en Biomedicina y Oncología Molecular**

# **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICO- MOLECULAR DE LOS CARCINOMAS DE TIROIDES”**

**Autor: Laura Fernández Vañes**

**Tutor y director: Dr. Fernando López Álvarez**

**Julio 2016**

# Trabajo Fin de Máster



# ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>9</b>
1.1. Epidemiología.....	9
1.2. Formas anatomoclínicas.....	9
1.3. Etiología.....	11
1.4. Histología.....	13
1.5. Clínica.....	16
1.6. Diagnóstico.....	16
1.7. Estadificación.....	18
1.8. Tratamiento.....	21
1.9. Pronóstico.....	21
1.10. Biología molecular.....	22
1.11. Inmunohistoquímica.....	26
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>28</b>

<b>3. Material y Método.....</b>	<b>29</b>
3.1 Diseño del estudio.....	29
3.2 Análisis estadístico.....	29
<b>4. Resultados.....</b>	<b>30</b>
4.1 Descripción de la serie.....	30
4.2 Análisis de la supervivencia.....	35
4.3 Caracterización histopatológica.....	37
<b>5. Discusión.....</b>	<b>38</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>43</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>44</b>

## RESUMEN

Los carcinomas de tiroides (CT) son las neoplasias endocrinas más frecuentes, cuya incidencia está en aumento. Se dividen en tumores diferenciados, más frecuentes, entre los cuales se encuentran los carcinomas papilares y foliculares (80-85% del total), y no diferenciados, en los que se incluyen el carcinoma anaplásico y el carcinoma medular de tiroides. El tratamiento principal de los CT es la cirugía. Mientras que los tumores diferenciados tienen un buen pronóstico, los medulares tienen un pronóstico intermedio y los anaplásicos tienen muy mal pronóstico.

El objetivo de este estudio es exponer nuestra experiencia en el manejo de los CT y describir qué marcadores pueden ser útiles para aumentar la precisión diagnóstica o puedan ser utilizados como dianas moleculares.

Se presenta un estudio retrospectivo de los 65 pacientes intervenidos de un CT en nuestro hospital entre los años 2007 y 2011. El seguimiento medio fue de 68 meses.

La muestra se compuso de 14 varones (21%) y 51 mujeres (79%) con una edad media de 51 años (entre 15-89 años). Los carcinomas diferenciados fueron los más frecuentes (68% papilares y 17% foliculares), seguidos de los anaplásicos (11%) y de los medulares (3%). La mayoría de los pacientes presentaban tumores en estadios iniciales (45% estadio I, 10% estadio II y 8% estadio III) aunque un 37% tenían un estadio IV. En el 92% se realizó una tiroidectomía total, asociando un vaciamiento cervical en el 54% de los casos. En el 21% de los casos se observó una parálisis recurrencial transitoria postquirúrgica y en un 3% una parálisis definitiva. El índice de hipoparatiroidismo postquirúrgico transitorio fue del 26% y en el 6% fue definitivo. El 79% de los pacientes recibieron dosis terapéuticas de radioyodo tras la cirugía y en el 21% se administró radioterapia. El 40% de los pacientes presentaron una recidiva (4% local, 7% regional, 35% locorregional, 27% a distancia y 27% regional y a distancia). La supervivencia libre de enfermedad fue del 75% a los 5 años. La supervivencia específica a los 5 años fue del 95% a los 5 años para los carcinomas papilares y del 55% para los foliculares. Ningún paciente con un carcinoma anaplásico sobrevivió más de 11 meses.

En conclusión, los carcinomas papilares de tiroides son los tumores más frecuentes y tienen un pronóstico excelente. Los carcinomas foliculares tienen una elevada tendencia a la recidiva y su pronóstico es intermedio. Los carcinomas anaplásicos no son infrecuentes y su pronóstico es ominoso.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Epidemiología

El cáncer de tiroides (CT) constituye la neoplasia endocrina más frecuente siendo el responsable de casi el 3% de todos los tumores malignos<sup>1</sup>. La incidencia del CT se encuentra entre 1 a 10 casos por 100.000 habitantes. La tasa de incidencia de CT ajustada por sexo en las mujeres es casi 3 veces mayor que la de los hombres (17 casos / 100.000 habitantes en las mujeres y 6 casos / 100.000 habitantes en los hombres)<sup>2</sup>. La causa de esta disparidad es desconocida, pero en general los subtipos menos agresivos de CT son más comunes en mujeres, mientras que los subtipos más agresivos se distribuyen más homogéneamente entre ambos sexos<sup>3</sup>. La incidencia de CT en España es de 5 casos / 100.000 habitantes en mujeres y de 2 casos / 100.000 habitantes en varones. En España se diagnostican aproximadamente 2000 nuevos casos cada año. Esta incidencia se ha incrementado de 2 a 5 veces en los últimos 50 años. El CT se diagnostica más frecuentemente en los caucásicos que en otros grupos étnicos. El CT puede aparecer a cualquier edad predominando el carcinoma papilar en un segmento que va desde los 20-30 años a los 40-50 años, mientras que el carcinoma folicular puede aparecer en un amplio rango de edad, entre 15 y 85 años (media de 50). Los carcinomas medulares suele diagnosticarse en la quinta o sexta década de la vida. El carcinoma anaplásico es el que más tardíamente se presenta (usualmente por encima de los 60 años). La tasa de mortalidad ajustada por edad es la misma en hombres y mujeres, y es aproximadamente la misma en los distintos grupos<sup>2</sup>.

## 1.2. Formas anatomoclínicas

El CT se puede dividir en 3 subtipos generales sobre la base de la histopatología: diferenciado (papilar, folicular y de células de Hürthle), medular y anaplásico de tiroides. Otros subtipos mucho menos frecuentes son el linfoma tiroideo, el sarcoma o el carcinoma epidermoide de tiroides (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de los tumores de tiroides**

**TUMORES PRIMARIOS:**

- Tumores epiteliales:
  - Tumores *derivados de células foliculares:*
    - Benignos: Adenoma folicular
    - Malignos:
      - Carcinoma papilar
      - Carcinoma folicular
      - Poco diferenciado
      - Carcinoma indiferenciado o anaplásico
  - Tumores *derivados de células C o parafoliculares:* Carcinoma medular
  - Tumores *mixtos de células foliculares y células C:*
    - Carcinoma mixto medular folicular
    - Carcinoma mixto medular papilar
  - *Otros tumores poco frecuentes:* Células escamosas, mucinoso, mucoepidermoide, mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia, timoma ectópico, Settle, Castle
- Tumores no epiteliales:
  - *Mesenquimales:*
    - Benignos
    - Malignos: angiosarcoma y otros sarcomas
  - *Hematolinfoides:* linfomas, plasmocitomas, histiocitosis X
- Otros tumores no epiteliales:
  - Paragangliomas
  - Teratomas

**TUMORES SECUNDARIOS O METASTÁSICOS**

*Tabla 1. Clasificación anatomopatológica de los tumores de tiroides*

Los CT diferenciados surgen de las células epiteliales foliculares tiroideas y representan la gran mayoría (90%) de los CT. De los cánceres diferenciados, el carcinoma papilar comprende aproximadamente 85% de los casos, el carcinoma folicular el 10-15% y los carcinomas de células oxífilas o de Hürthle el 3%. Existen estudios en autopsias que demuestran la existencia de carcinoma papilar microscópico hasta en un 10% de los casos. En general, si los tumores tienen el mismo estadio, el pronóstico de los carcinomas papilares y foliculares es similar. No obstante ciertos subtipos histológicos de los carcinomas papilares tienen un peor pronóstico (variante de células altas, de células columnares y la variante esclerosante difusa), al igual que determinadas variantes invasivos de carcinomas foliculares. Los carcinomas medulares se presentan esporádicamente en el 75 % de los casos, mientras que el resto corresponde a una forma familiar<sup>4</sup>.

### 1.3. Etiología

A pesar de existir numerosos datos sobre factores predisponentes, la etiopatogenia del CT está aún por dilucidar. El único factor de riesgo ambiental establecido para los CT es la exposición a la radiación ionizante. El riesgo es mayor para desarrollar un carcinoma papilar, sobre todo tras exposiciones a edades tempranas<sup>5</sup>.

- Factores genéticos: las alteraciones genéticas y más comunes en los carcinomas foliculares que en los papilares. Alteraciones en el oncogén *RAS* pueden hallarse en diversas patologías tiroideas, tanto benignas como malignas. Estudios han demostrado que mutaciones en *RAS* pueden estar implicadas en la transformación de células foliculares normales hacia carcinoma folicular. Las mutaciones en *NRAS* y *HRAS* (codón 61) serían el primer paso en la patogénesis de este tumor, seguido de diversas mutaciones en la estructura génica (por ejemplo, deleciones en cromosomas 3q, 11 y 13q). Los reordenamientos en la proteína *PAX8/PAR $\gamma$ 1* (peroxisome proliferator-activated receptor) parecen exclusivos del carcinoma folicular. Algunas moléculas que fisiológicamente regulan el crecimiento de las células foliculares, como interleuquinas (IL-1 e IL-8) u otras citoquinas (IGF1, TGF- $\beta$ , EGF) pueden igualmente tener un papel importante en la patogénesis del carcinoma folicular de tiroides. Las mutaciones del oncogen *RET* han sido muy estudiadas y están relacionadas con

tumores papilares y medulares. Diversos reordenamientos del gen *RET* se han observado en tumores papilares infantiles, variantes esclerosantes difusas o una variante folicular del carcinoma papilar. Reorganizaciones genéticas que afectan al receptor de crecimiento nervioso *TRK-A* (tropomyosin-receptor-kinase A) se asocian al carcinoma papilar. Se ha asociado este tumor a un tipo de antígeno leucocitario humano, el HLA-DR7. También se ha observado una incidencia paralela en gemelos monocigóticos. En algunos casos el carcinoma papilar se asocia al Síndrome de Gardner o poliposis adenomatosa familiar. El carcinoma folicular puede aparecer en el seno de un síndrome de Cowden, enfermedad de carácter autosómico dominante de expresión variable; estos pacientes presentan hamartomas múltiples en piel, tracto gastrointestinal, hueso, ojo, tracto genitourinario y sistema nervioso central. Poseen mayor riesgo de desarrollar carcinoma mamario en mujeres y carcinoma folicular de tiroides en ambos sexo.

- Factores ambientales:

- *Exceso de yodo.* Estudios con animales de experimentación consiguieron inducir carcinoma papilar tras sobrecarga con yodo. En las zonas de bocio endémico, la administración de suplementos de yodo ha aumentado la proporción de carcinoma papilar con respecto al folicular.
- *Déficit de yodo.* Clásicamente se asocia el carcinoma folicular al déficit de yodo, siendo más frecuente en zonas de bocio endémico.
- *Radiaciones ionizantes.* Es clásica la asociación de la exposición del cuello a radiaciones durante la infancia y el aumento de riesgo de padecer este tipo de cáncer. Hasta un 7 % de la población expuesta a radiación atómica en Japón desarrolló carcinoma papilar de tiroides. Los pacientes a los que se les irradió en la infancia por linfomas de Hodgkin u otra patología, presentan una mayor probabilidad de presentar carcinoma papilar. Existe un 50 % de posibilidades de carcinoma bien diferenciado de tiroides en caso de nódulo tiroideo palpable en individuos expuestos a radiación. La exposición a radiaciones ionizantes aumenta el riesgo de padecer este tumor, pero no afecta al pronóstico o la evolución.

- Carcinoma medular:

El carcinoma medular de tiroides no se relaciona ni con déficit de yodo ni con radiaciones ionizantes. En este caso existe una clara predisposición genética; una cuarta parte de los pacientes poseen una agregación familiar. Están relacionados con los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples.

- *MEN 2A o Síndrome de Sipple.* Asocia carcinoma medular, feocromocitoma e hiperparatiroidismo.
- *MEN 2B.* Asocia carcinoma medular, feocromocitoma, ganglioneuromatosis y un hábito marfanoide.
- *Carcinoma Medular de Tiroides Familiar.*

En todos estos síndromes, la presentación suele ser más temprana (segunda o tercera décadas). Habitualmente son tumores multifocales y poseen peor pronóstico que los de aparición esporádica. En los síndromes MEN, el carcinoma medular de tiroides es típicamente la primera alteración en aparecer. El carcinoma medular y el feocromocitoma provienen de células de la cresta neural que contienen mutaciones en el gen *RET*. El protooncogen *RET*, un receptor tirosina-kinasa codificado en el cromosoma 10; ha sido relacionado con la patogénesis del carcinoma medular tiroideo, tanto familiar como esporádico<sup>6</sup>.

## **1.4. Histología**

- Carcinomas papilares

El tamaño de estos tumores varía desde microscópicos hasta masas de más de 10 centímetros de diámetro, aunque la presentación clínica más frecuente ronda los 2-3 cm. Hasta tres cuartas partes de ellos son multifocales. Suelen tener una consistencia firme y aspecto pálido. Poseen márgenes muy mal definidos por lo general y menos del 10 % están encapsulados, situación que mejora su pronóstico. La invasión de la cápsula puede presentarse en un 40 % de ellos.

El tumor se origina en las células foliculares, derivadas del endodermo, que sintetizan tiroxina y tiroglobulina. Se dispone en papilas ramificadas compuestas por un eje fibrovascular y un epitelio cuboidal simple o estratificado, con nucleolos prominentes y núcleos pálidos o en vidrio esmerilado en más de la mitad de los casos. Al menos el 50 % de los tumores contienen esférulas laminares calcificadas conocidas como Cuerpos de Psamoma, muy indicativos de carcinoma papilar. Se encuentran con relativa frecuencia focos de metaplasia escamosa. El carcinoma papilar de tiroides invade típicamente los vasos linfáticos y su diseminación ganglionar cervical ocurre en más del 50 % de los casos; en primer lugar hacia el compartimento central o área VI, seguido por las II, III y IV. La infiltración de tejidos blandos vecinos aparece en una cuarta parte de los pacientes. La invasión vascular es, por el contrario, inusual, por lo que las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico son raras. Si lo hace (menos de un 10 %), metastatiza con mayor predilección por el pulmón y el hueso. Existe una variante esclerosante difusa que aparece a edades más precoces y que constituye un 2 % de todos los carcinomas papilares. Se presenta como un bocio difuso sin nódulos palpables. pudiendo confundirse con una tiroiditis autoinmune en algún caso. El pronóstico en estos casos es peor que en la presentación habitual, pues tiene mayor avidez por diseminarse localmente y a distancia (pulmón, fundamentalmente). Otro subtipo a tener en cuenta es la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides, en la que aparece una estructura típicamente folicular, pero con celularidad papilar. Más variantes del tumor son el carcinoma de células altas, el tipo oxifílico o el carcinoma de células columnares. Todos ellos se relacionan un mayor grado de agresividad.

- Carcinomas foliculares

El tumor se encuentra habitualmente encapsulado y solitario, demostrando folículos bien definidos que contienen coloide, hecho que dificulta su discriminación del adenoma folicular e, incluso, del tiroides normal. A menudo se hallan zonas necróticas y/o hemorrágicas de forma macroscópica. El estudio microscópico de estos tumores revela atipia del epitelio folicular y del estroma. El hallazgo más importante en estas neoplasias es la presencia de invasión vascular. El carcinoma folicular se presenta con metástasis a distancia hasta en un 20 %. La extensión a los linfáticos cervicales es, al contrario que en papilar, un hallazgo infrecuente. Un subtipo importante del carcinoma folicular es el carcinoma de células oncocíticas o de Hürthle,

constituyendo tan solo el 2-3 % de los tumores de tiroides, afectando a mujeres con mayor frecuencia (2:1) y sin diferencias raciales. Este tipo especial de células se encuentra en diferentes situaciones patológicas de la glándula tiroides, tanto neoplásicas como no neoplásicas. Aparecen, por ejemplo, en la tiroiditis de Hashimoto, en el bocio multinodular o en nódulos tóxicos tiroideos. Incluso pueden estar presentes en otros tejidos normales como glándulas salivares, paratiroides, esófago, faringe, laringe, traquea, riñón, hipófisis o hígado. En los carcinomas de células de Hürthle existe un predominio mayor de un 75 % de estas células, escasos o ningún linfocito y apenas coloide. Las células de Hürthle son grandes y poligonales, con núcleos pleomorfos e hipercromáticos, nucleolos prominentes y citoplasma granular intensamente eosinofílico. Al igual que el carcinoma folicular, los criterios de malignidad más importantes son la invasión capsular o de vasos sanguíneos. Por su mayor inclinación a invadir estructuras vasculares, se encuentran hasta un 34 % de metástasis en pulmón, hueso y sistema nervioso central, por orden de frecuencia. Se ha identificado una sobreexpresión del oncogen *MYC*, *TNF $\alpha$* , *TNF $\beta$*  e *IGF-1* en este tipo de tumores, pero es el oncogen *RAS* el que más se ha estudiado, junto con el *TP53*. También producen receptor de somatostatina, hecho que se utiliza para localizar metástasis a distancia con octeótrido, ya que estos tumores no captan yodo. Esta neoplasia se comporta de forma más agresiva que los demás tumores diferenciados, siendo multifocal y bilateral con frecuencia, con una mayor tendencia a metastatizar a distancia y una curva de supervivencia más desfavorable. La recurrencia de este tumor se considera, muchas veces, incurable.

- Carcinomas medulares

Suelen ser tumores circunscritos, no encapsulados, habitualmente unilaterales, pero con disposición multifocal. Proviene de células parafoliculares tipo C, productoras de calcitonina. Microscópicamente aparecen nidos de células redondas u ovoideas junto con un estroma fibrovascular intercalado y, en ocasiones, material amiloide correspondiente a procalcitonina. Es frecuente que contenga células productoras de otras hormonas como serotonina, ACTH, histamina o antígeno carcinoembrionario, responsables algunas de ellas de fenómenos vasomotores, diarrea, etc. Por el contrario, el aumento de la producción de hormona calcitonina no tiene apenas consecuencias clínicas, aunque posee mucha utilidad como marcador de esta

neoplasia. Se disemina, además de localmente, por vía linfática a los ganglios cervicales, encontrándose adenopatías en más del 50 % de los casos en el momento del diagnóstico. A distancia, metastatiza a pulmón, hígado y hueso.

## **1.5. Clínica**

En la mayoría de las ocasiones los CT son asintomáticos y el diagnóstico se produce bien tras detectar un nódulo tiroideo en la exploración física, o bien como un hallazgo casual en una prueba de imagen realizada por otras razones. En los carcinomas foliculares la masa o nódulo palpable suele ser de consistencia más dura que el papilar. En ocasiones, los pacientes refieren clínica compresiva a modo de molestias cervicales inespecíficas, dificultad para la deglución, disnea o disfonía. Estos síntomas junto con el hallazgo de una masa tiroidea palpable deben hacernos pensar inmediatamente en la posibilidad de una tumoración maligna, aunque en este tipo de cáncer esta clínica aparece en estadios avanzados. Es posible que aparezca como una o varias adenopatías cervicales en ausencia de hallazgos palpables en la glándula. La presencia de adenopatías metastásicas es más frecuente en los carcinomas papilares. Las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico son infrecuentes, y si aparecen, se acompañan de una masa palpable cervical evidente. No obstante son más frecuentes en los carcinomas foliculares y tienen predilección por el pulmón y el hueso. En los carcinomas medulares los altos niveles de calcitonina no alteran el metabolismo fosfo-cálcico, pero sí incrementan la secreción intestinal de electrolitos, provocando una diarrea pertinaz. También, estos pacientes, pueden presentarse con diferentes síndromes paraneoplásicos derivados de la secreción de hormonas que tiene lugar en este tipo de tumores, incluyendo el síndrome de Cushing o el síndrome carcinoide.

## **1.6. Diagnóstico**

El manejo inicial para el diagnóstico diferencial de un nódulo tiroideo incluye la identificación y caracterización del mismo mediante estudios ecográficos. Su uso permite identificar patrones sugestivos de malignidad tanto en los nódulos tiroideos como en los ganglios linfáticos cervicales.

En aquellos nódulos tiroideos sugestivos de malignidad o que presentan un tamaño o un crecimiento progresivo se debe realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF). La PAAF es uno de los pilares en el diagnóstico de los tumores de tiroides. La precisión de esta técnica llega hasta un 92 % en diagnósticos de malignidad. La PAAF tiene una rentabilidad sensiblemente menor para diagnosticar los carcinomas foliculares, puesto que la citología del aspirado no es capaz muchas veces de diferenciar células foliculares normales de adenomatosas o de carcinoma folicular. En muchas ocasiones, ni siquiera con una muestra sólida en fresco se logra dilucidar la benignidad o malignidad de la masa y es necesaria la preparación con parafina y estudios con inmunohistoquímica para llegar a un diagnóstico. El objetivo de la PAAF no es el diagnóstico definitivo, sino establecer un riesgo de malignidad y consecuentemente definir la actitud clínica que debe ser seguida. Debido a la necesidad de homogeneizar el manejo de los pacientes estudiados por PAAF, se creó el sistema Bethesda, que asigna a cada paciente una categoría de riesgo (Tabla 2).

<b>Categoría diagnóstica</b>	<b>Riesgo de malignidad</b>	<b>Manejo clínico</b>
1. No diagnóstico/insuficiente		Repetir toma
2. Benigno	0-3%	Seguimiento
3. Atipia no concluyente o lesión folicular indeterminada	5-15%	Repetir toma
4. Proliferación folicular o sospechoso de proliferación folicular	15-30%	Lobectomía
5. Sospechoso de malignidad	60-75%	Lobectomía o tiroidectomía
6. Maligno	97-99%	Tiroidectomía

*Tabla 2. Grados de Bethesda*

La medición preoperatoria de rutina de la tiroglobulina sérica (Tg) no se recomienda<sup>7</sup>. Ninguna prueba de función tiroidea es útil en el diagnóstico de los carcinomas diferenciados, a pesar de que se realicen de rutina en muchos casos. Los estudios de laboratorio tienen una importancia mayor los carcinomas medulares. Los niveles de calcitonina son un marcador importante, sobre todo para el seguimiento. El test con pentagastrina produce un incremento de los niveles de calcitonina en sangre. Una vez realizado el diagnóstico de sospecha, consideraremos el análisis en orina de metabolitos de las catecolaminas como son el ácido vanilmandélico o la metanefrina, aumentados en caso de un feocromocitoma que aparezca en el seno de un síndrome MEN (2A o 2B).

Los estudios de imagen mediante tomografía computarizada y/o resonancia magnética se utilizan para identificar enfermedad extratiroidea. Los sitios más comunes de diseminación metastásica incluyen el cuello, los pulmones, los huesos y el cerebro.

### **1.7. Estadificación**

La estadificación tiene en cuenta las características del tumor la presencia de metástasis, y la edad del paciente<sup>8</sup> (Tabla 3). Aunque todos los sistemas de clasificación son capaces de predecir alto o bajo riesgo de mortalidad por el cáncer, fallan para predecir el riesgo de recurrencia. Para intentar superar esta limitación, la Asociación Americana de Tiroides (ATA)<sup>9</sup> y la Asociación Europea de Tiroides (ETA)<sup>10</sup> han publicado recientemente unas directrices en las que clasifican el riesgo de recurrencia en 3 categorías sobre la base de los parámetros relacionados con el tumor (pTNM y variante histológica) junto con otras características clínicas, incluyendo el resultado del rastreo gammagráfico tras la administración de radioyodo y la determinación de la tiroglobulina (Tg) sérica (Tabla 4).

## Clasificación TNM para el carcinoma diferenciado de tiroides

<b>T1</b>	Tumor con un diámetro $\leq 2$ cm
<b>T2</b>	Tumor con un diámetro entre 2 y 4 cm
<b>T3</b>	Tumor con un diámetro $> 4$ cm limitado al tiroides o con mínima invasión extratiroidea
<b>T4a</b>	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá del tiroides e invade tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
<b>T4b</b>	Tumor que invade la fascia prevertebral o engloba la arteria carótida interna o vasos mediastínicos
<b>Tx</b>	Tumor primario de tamaño desconocido pero sin invasión extratiroidea
<b>N0</b>	Ausencia de metástasis ganglionares
<b>N1a</b>	Metástasis ganglionares en el nivel VI, ganglios pretraqueales, paratraqueales y/o prelaríngeos
<b>N1b</b>	Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales contralaterales o mediastínicas
<b>Nx</b>	Ganglios no evaluados quirúrgicamente
<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>Mx</b>	Metástasis a distancia no evaluadas

### Estadios

	Edad $< 45$ años	Edad $\geq 45$ años
<b>Estadio I</b>	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
<b>Estadio II</b>	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
<b>Estadio III</b>		T3, N0, M0 T1-T2-T3, N1a, M0 T4a, N0, M0
<b>Estadio IVa</b>		T4a, N1a, M0 T1-T2-T3-T4a, N1b, M0
<b>Estadio IVb</b>		T4b, cualquier N, M0
<b>Estadio IVC</b>		Cualquier T, cualquier N, M1

*Tabla 3. Clasificación TNM y estadiaje de los tumores de tiroides*

## Estratificación del riesgo según la ATA

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de metástasis regionales ni a distancia</li> <li>- Resección macroscópica completa</li> <li>- Ausencia de invasión extratiroidea</li> <li>- Ausencia de invasión vascular e histología favorable</li> <li>- Ausencia de captación de yodo radioactivo extratiroidea tras la cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasión microscópica extratiroidea</li> <li>- Metástasis linfáticas regionales o captación de yodo radioactivo extratiroideo tras la cirugía</li> <li>- Presencia de invasión vascular e histología desfavorable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasión macroscópica extratiroidea</li> <li>- Resección tumoral incompleta</li> <li>- Metástasis a distancia</li> <li>- Tiroglobulina elevada tras radioyodo</li> </ul>

## Estratificación del riesgo según la ETA

Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de restos tiroideos tras la cirugía</li> <li>- Microcarcinoma unifocal (&lt;1 cm) sin - extensión extracapsular y sin metástasis linfáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de metástasis regionales o a distancia</li> <li>- Ausencia de invasión extratiroidea</li> <li>- Ausencia de invasión vascular e histología favorable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de restos tiroideos</li> <li>- Presencia de invasión extratiroidea</li> <li>- Presencia de metástasis regionales o a distancia</li> <li>- Presencia de invasión vascular e histología desfavorable</li> </ul>

*Tabla 4. Estratificación del riesgo de recurrencia según la ATA y la ETA*

## 1.8. Tratamiento

Para los pacientes con CT mayores de 1 cm, el procedimiento quirúrgico inicial debe ser una tiroidectomía total al menos que existan contraindicaciones para esta cirugía. La realización de una hemitiroidectomía sola estaría indicada para el tratamiento de lesiones pequeñas (menores de 1 cm), de bajo riesgo, microcarcinomas papilares unifocales, ausencia de antecedentes de irradiación en la región de cabeza y cuello y ausencia de afectación ganglionar.

El beneficio de la disección profiláctica de los ganglios linfáticos de la cadena recurrential en ausencia de evidencia de enfermedad ganglionar es objeto de controversia. No hay evidencia que aumente la tasa de recidivas, recurrencia o de mortalidad, pero permite una correcta estadificación de la enfermedad, lo que puede orientar el tratamiento posterior y el seguimiento<sup>10</sup>. La disección cervicoganglionar debe ser realizada si hay evidencia clínica o radiológica de la existencia de metástasis ganglionares.

Después de la tiroidectomía se realiza un rastreo con yodo radioactivo (RAI) para intentar identificar y eventualmente tratar la enfermedad residual o a distancia si existiese.

## 1.9. Pronóstico

El pronóstico es excelente para la mayoría de los pacientes con CT; la supervivencia global a los 5 años para todas las variantes histopatológicas es superior al 97%<sup>2</sup>.

A pesar de la baja tasa de mortalidad, la recidiva local se produce en hasta el 20% de pacientes, y las metástasis a distancia se presentan en aproximadamente el 10% de los casos a los 10 años<sup>11</sup>.

En los carcinomas papilares la supervivencia es de alrededor del 90 % a los 10 años. Son factores de mal pronóstico el sexo masculino, la edad superior a 45 años, el tamaño del tumor mayor de 1,5 cm, la diferenciación celular pobre, las variedades histológicas desfavorables (difusa esclerosante, células altas, células columnares...), y los estadios III y IV. La presencia inicial de metástasis no ensombrece el pronóstico e, incluso, su aparición posterior tampoco altera las curvas de supervivencia. En los carcinomas foliculares el pronóstico es ligeramente

peor que en los papilares. Aún así se consiguen supervivencias del 65-75 % a los 10 años. Los pacientes de más de 45 años, con invasión local o con metástasis a distancia ven reducida esta esperanza de vida. La variedad de células de Hürthle posee un pronóstico más desfavorable que el resto de tumores bien diferenciados debido a su mayor agresividad, presentando focos bilaterales, metástasis ganglionares y recidivas con mayor frecuencia. Además, el tratamiento con radioyodo es, en estos tumores, mucho menos eficaz debido a su menor avidéz por el yodo. El carcinoma medular de tiroides tiene un pronóstico peor que los anteriores, con una supervivencia a los 10 años de un 56 %. Depende de la edad del paciente, el grado histológico, las variantes secretoras, estadios avanzados y el tipo de resección primaria. El síndrome MEN-2A es el que tiene mejor pronóstico, mientras que el MEN-2B es el que posee una curva de supervivencia más desfavorable

Se han descrito varios índices para clasificar a los pacientes con carcinomas diferenciados en grupos de alto o bajo riesgo:

- *AGES*. Atendiendo a la edad, grado histológico, extensión y tamaño del tumor.
- *AMES*. Considera la edad, existencia de metástasis, extensión extratiroidea y tamaño del tumor.
- *RAPE*. Hace una clasificación tumoral según su captación de I131, aumento de la adenilatociclasa como respuesta a la TSH, ploidía o contenido de ADN del tumor y la presencia de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- *MACIS*. Pondera las metástasis iniciales, la edad en el momento del diagnóstico, la resección quirúrgica completa, la invasión extratiroidea y el tamaño del tumor.

Entre el 60% y el 90% de los tumores de tiroides corresponden a los carcinomas diferenciados (papilar y folicular), siendo los carcinomas no diferenciados (medulares y anaplásicos, entre otros) menos frecuentes.

## **1.10. Biología molecular de los carcinomas de tiroides**

En las 2 últimas décadas, los avances en biología molecular han proporcionado un conocimiento más profundo de la etiología y patogenia de las enfermedades endocrinológicas.

Para que aparezca una tumoración es preciso adquirir innumerables alteraciones genéticas que conduzcan al fenotipo tumoral y las manifestaciones clínicas<sup>12</sup>. Los cambios genéticos que determinan la alteración en la expresión de proteínas implicadas en la replicación celular destacan los proto-oncogenes y los genes supresores de tumor. La expresión de ambos tipos de genes responde a la activación de receptores transmembrana y dependen de señales extracelulares.

Específicamente, en el CT se ven involucradas lesiones genéticas como reordenamientos y translocaciones cromosómicas, afectando oncogenes como *RET/PTC* (característico de los tumores papilares), *NTRK* y *Pax8/PPAR $\gamma$*  (propio del carcinoma folicular). Además, en el carcinoma papilar se han descrito inestabilidad de microsatélites. Las mutaciones, deleciones o metilaciones que inactiven los mecanismos de reparación de errores llevarán consigo el acúmulo de microsatélites, que constituirán un tipo de error de ADN y una vía carcinogénica.

En la transformación de adenoma a carcinoma se han descrito activaciones, mutaciones o expresiones de novo de oncogenes como *RAS*, *RET*, *TRK*, *MET* y *PTEN* o del receptor de TSH (TSH-R) o mutaciones de genes supresores<sup>13</sup> (Figura 1) (Tabla 5).

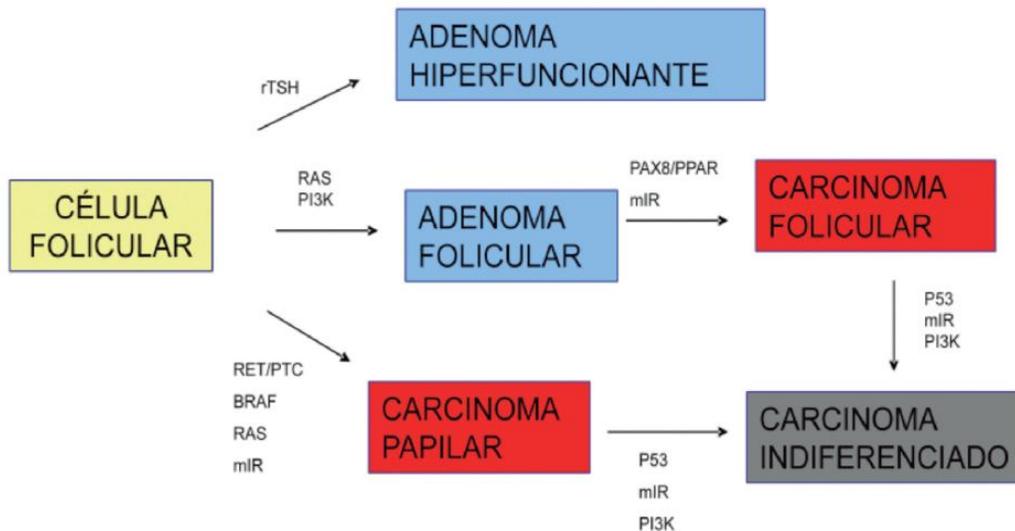


Figura 1. Alteraciones moleculares en las células foliculares tiroideas

GEN	ENFERMEDAD TIROIDEA
<i>AKT1</i>	Mutaciones somáticas activantes: carcinomas tiroideos avanzados refractarios a tratamiento con yodo.
<i>ALK</i>	Mutaciones somáticas activantes: carcinoma indiferenciado, reordenamientos génicos ( <i>STRN/ALK</i> , <i>EML4/ALK</i> ): carcinoma papilar, pobremente diferenciado y carcinomas indiferenciados.
<i>BRAF</i>	Mutaciones somáticas activantes: carcinoma papilar y pobremente diferenciado o indiferenciados originados en papilares; reordenamientos génicos ( <i>AKAP9/BRAF</i> , <i>AGK/BRAF</i> ): carcinoma papilar.
<i>NTRK1</i>	Reordenamientos génicos ( <i>TRK oncogene-TMP3/NTRK1</i> , <i>TPR/NTRK1</i> y <i>TFG/NTRK1</i> ): carcinoma papilar.
<i>NTRK3</i>	Reordenamientos génicos ( <i>ETV6/NTRK3</i> ): carcinoma papilar asociado a radiación.
<i>PIK3CA</i>	Mutaciones somáticas activantes: carcinoma folicular, pobremente diferenciado e indiferenciados.
<i>PTEN</i>	Mutaciones somáticas inactivantes: carcinoma folicular y carcinoma indiferenciado; mutaciones inactivantes germline: síndrome de Cowden.
<i>RAS</i>	Mutaciones somáticas activantes: nódulos hiperplásicos, adenoma folicular, carcinoma folicular, carcinoma papilar (variante folicular), pobremente diferenciados y carcinomas indiferenciados.
<i>RET</i>	Mutaciones somáticas activantes: carcinoma medular; reordenamiento ( <i>RET/PTC1</i> , 2 , 3 y otros tipos): carcinoma papilar.
	Mutaciones activantes germline: neoplasia endocrina múltiple tipo 2 ( <i>MEN2A</i> , <i>MEN 2B</i> ) y carcinoma medular familiar.

*Tabla 5. Resumen de alteraciones genéticas y lesiones a las que se ha asociado (tomado de Fernández M. et al)*

### **Mutaciones de proto-oncogenes**

- i. *RAS*. La mutación de este proto-oncogén se ha observado en estadíos iniciales del desarrollo de múltiples tumores. Existen 3 tipos de proto-oncogenes *RAS* (*H-RAS*, *K-RAS* y *N-RAS*)<sup>13</sup>. Es más frecuente su presencia en casos de irradiación y en adenomas foliculares, carcinomas foliculares con metástasis, variante folicular del carcinoma papilar y en el carcinoma medular (exclusivo con mutaciones de *RET*).
- ii. *BRAF*. Es una serin treonin quinasa, con un papel fundamental en la señalización intracelular como un activador en la vía mitógeno activada de la protein quinasa (*MAPK*). La mutación más común de *BRAF* es la transversión V600E, que causa actividad quinasa constitutiva. Esta mutación ha sido encontrada en los carcinomas papilares (44%) de tiroides y los carcinomas anaplásicos derivados de carcinoma

papilar (24%), por lo tanto, puede utilizarse con fines diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad para la detección de células tumorales<sup>14,15</sup>. Además, en el carcinoma papilar tiene valor pronóstico, relacionándose con un fenotipo más agresivo y resistente al yodo.

- iii. Receptores de tirosin quinasa (*RET*, *NTRK1*, *NTRK3*, *ALK* y *MET*). Los receptores transmembrana con actividad tirosin quinasa juegan un papel fundamental en la transducción de señales que se disregulan en el cáncer humano. La activación del proto-oncogén *RET* se ha relacionado tanto con el carcinoma papilar como con el carcinoma medular, pero su contribución a ambos tumores se hace de manera diferente. En el carcinoma papilar hay reordenamientos somáticos del *RET*, que contribuyen a la expresión de oncoproteínas quiméricas RET/PTC, mientras que en los tumores de estirpe medular hay mutaciones puntuales en la línea germinal, que conducen a la activación constitucional de la tirosin quinasa de *RET*, responsable del desarrollo del MEN 2<sup>16</sup>. Algunas mutaciones del *RET* también se relacionan con la agresividad clínica del tumor. Éstas se han estratificado según grupos de riesgo. La categoría de alto riesgo se ha relacionado con mutaciones en el codón 918 en el síndrome MEN 2B y el codón 634 en el síndrome MEN 2A con riesgo intermedio. Mutaciones de RET/PTC usualmente están presentes en pacientes jóvenes y niños y en tumores que muestran una histología clásica papilar. El gen *NTRK1* codifica la proteína del receptor de tirosina quinasa neurotrópico tipo 1. Los mecanismos moleculares responsables de la activación oncogénica de *NTRK1* son esencialmente los mismos que *RET*, siendo característico del carcinoma papilar. El gen *NTRK3*, similar al *NTRK1*, al fusionarse con ETS da lugar al oncogén ETV6/NTRK3, que se relaciona con los carcinomas de tiroides asociados a radiación. El protooncogén *ALK* se localiza en el cromosoma 2, y ha sido relacionado también con el carcinoma asociado a radiación. El protooncogén *MET* codifica HGFR (receptor de factor de crecimiento hepatocitario). La sobreexpresión de la proteína MET se ha demostrado hasta en el 60% de los carcinomas papilares.
- iv. La vía *PI3K/PTEN/AKT*. *PTEN* codifica para una enzima con actividad de fosfatasa, que regula negativamente la vía *PI3K/AKT* la cual promueve la supervivencia celular. Se

han encontrado mutaciones o reducción de *PTEN* y mutaciones o amplificación en la vía *PI3K/AKT* principalmente en los carcinomas foliculares, papilares e insulares de tiroides<sup>17</sup>.

- v. *TP53*. Proteína determinante en la proliferación celular, ya que organiza la reparación de los errores en la replicación del ADN. La expresión de p53 está aumentada en el 11% de los carcinomas papilares, 14% en los carcinomas foliculares, del 25 al 41% de los carcinomas pobremente diferenciados y entre el 64-71% de los carcinomas insulares. Existe una correlación entre la presencia de mutaciones o cambios en este gen y la agresividad del tumor<sup>13</sup>.

### 1.11. Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica (IHQ) es el estudio histopatológico que permite localizar e identificar una determinada proteína sobre muestras biológicas, basándose en una reacción inmune antígeno-anticuerpo.

En el análisis mediante IHQ de los carcinomas papilares de tiroides se observa una intensa positividad para los siguientes marcadores: tiroglobulina (Tg), factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), citoqueratina 19 (CK19), proteína S-100, CD15, HBME1 y galectina 3<sup>18,19</sup>. El análisis inmunohistoquímico es posible realizarlo sobre el material tumoral obtenido mediante PAAF, lo que permite precisar el diagnóstico.

El carcinoma folicular de tiroides también muestra positividad para Tg, citoqueratinas de bajo peso molecular y TTF-1. También se ha demostrado reactividad con otros anticuerpos como galectina 3, HBME-1, CD-15, CD-44v6, E-Cadherina,  $\beta$ -catenina, Bcl-2 y p27. Por contra, los carcinomas foliculares muestra negatividad para la tinción de la calcitonina, acetilcolinesterasa (ACE) y marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, CD56, y enolasa neuroespecífica). La inmunotinción para p53 también es negativa.

El origen del carcinoma medular en las células parafoliculares o células C, hace que los marcadores característicos de este tumor difieran respecto a los de los tumores diferenciados. En este caso, las células tumorales muestran intensa positividad para calcitonina, cromogranina y

antígeno carcinoembrionario (CEA) y no hay marcaje con Tg. También puede ser positivo para CD56, TTF-1, pancitoqueratinas y CK7<sup>20</sup>.

En el caso del carcinoma insular (o carcinoma pobremente diferenciado), nos encontramos con una negatividad para calcitonina, sinaptofisina, cromogranina y CEA (a diferencia del carcinoma medular). Al contrario que los carcinomas bien diferenciados, es poco reactivo a HBME-1, galectina-3, CD44v6 y Bcl-2. La positividad para IMP3 tiene un valor diagnóstico y pronóstico.

Por último, la IHQ del carcinoma anaplásico muestra positividad en frecuencias variables para: tiroglobulina (0-50%), vimentina (23-94%) y citoqueratinas (12-80%), siendo negativa para las 3 en un tercio de los casos<sup>13</sup>.

Finalmente, es posible describir el porcentaje de proliferación celular mediante la determinación del antígeno Ki-67. Se trata de un anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno nuclear presente en todas las células que están en las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2, mitosis), por lo tanto, está ausente en las células en fase G0. Permite valorar la tasa de crecimiento celular y es útil como valor pronóstico<sup>21</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

1. Describir los aspectos clínicos más importantes de la serie.
2. Analizar los resultados oncológicos de la serie estudiada.
3. Hacer una revisión de la literatura acerca del manejo de los CT.
4. Identificar potenciales marcadores moleculares que se correlacionen con variables clínico-evolutivas para poder incorporarlos en un futuro al estudio rutinario de este tipo tumoral.

## **3. MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.1. Diseño del estudio**

Se estudiaron retrospectivamente 65 pacientes diagnosticados de CT e intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) entre los años 2007 y 2011.

La revisión de historias clínicas se ha llevado a cabo a través del programa informático Millennium y el Portal Clínico del HUCA. Los datos recogidos incluyeron: número de historia clínica, código de biopsia, edad a la que se realizó la intervención quirúrgica, forma de presentación, antecedentes relacionados con la patología, presencia simultánea de otras patologías de tiroides, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la cirugía, resultado de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) previa a la cirugía, la fecha y tipo de cirugía realizado, el subtipo histológico de CT, las complicaciones postquirúrgicas, el estadio, el tratamiento adyuvante con yodo radiactivo o radioterapia, el tiempo libre de enfermedad, el desarrollo de recurrencia y su tratamiento y la supervivencia y seguimiento de los pacientes.

A partir del informe anatomopatológico definitivo, se recogieron los hallazgos histopatológicos de las muestras de los pacientes con diagnóstico final de CT. Dicho estudio fue realizado sobre la pieza de resección quirúrgica por un patólogo experimentado en cabeza y cuello en el Servicio de Anatomía Patológica del HUCA, siguiendo sus protocolos. Debido a la variabilidad de utilización de las técnicas de IHQ en el diagnóstico de los CT, en todas las muestras estudiadas no se realizaron las mismas tinciones de IHQ. Los marcadores utilizados al menos en 5 casos fueron los siguientes: Ki-67, TTF-1, Tg, peroxidasa tiroidea (TPO), diversas citoqueratinas (CK19, CK5/6, CK AE1/AE3, CK 34βE12, CK7, CK8), vimentina, CEA, proteína S-100, CD117, calcitonina, cromogranina y sinaptofisina.

### **3.2. Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistics versión 22.0. En primer lugar se presentan las características generales de la serie de pacientes mediante

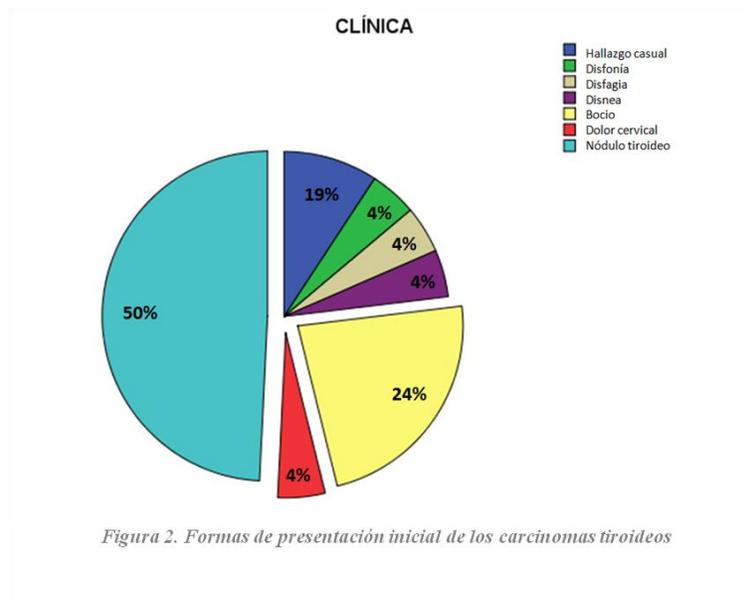
estadística descriptiva. Posteriormente, para el cálculo de la supervivencia se ha utilizado el método estadístico no paramétrico de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas de supervivencia fueron analizadas por el método Log-Rank. Los valores de P de  $<0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción de la serie

Se presenta una serie de 65 pacientes con CT, con una mediana de edad al diagnóstico de 52 años (mínimo 15 y máximo 89). La distribución por sexos es de 14 varones (21%) y 51 mujeres (79%). El seguimiento medio fue de 68 meses (comprendido este periodo entre la fecha del diagnóstico y la de la última consulta, bien sea por pérdida del seguimiento por cualquier causa o por *éxitus*).

La forma clínica de presentación inicial más frecuente (50% de los casos) fue como nódulo tiroideo palpado por el propio paciente de forma casual, seguido por aquellos que presentaban un bocio de larga evolución (24%) en el seno en el cual se desarrolló un CT (Figura 2).



Solamente uno de los pacientes había recibido radiación cervical previa a la aparición de la neoplasia. Otro paciente fue tratado previamente con quimioterapia, y uno de los pacientes fue intervenido simultáneamente de adenoma pleomorfo de parótida y de carcinoma papilar de tiroides.

Treinta y siete pacientes (57%) no presentaban otra patología de tiroides previa al diagnóstico de CT, mientras que 22 pacientes (34%) estaban diagnosticados de bocio multinodular, 5 (8%) de tiroiditis de Hashimoto y en un paciente (1%) se diagnosticó un carcinoma papilar sobre quiste tirogloso.

Se realizó PAAF previa a la cirugía en 57 de los 65 pacientes (87%). Los resultados de la punción y grados de Bethesda obtenidos se recogen en la tabla 6.

Resultado PAAF	Nº de pacientes	% del total
Bethesda 1: No diagnóstica/insatisfactoria	6	11
Bethesda 2: Benigna, hiperplasia nodular, bocio nodular, tiroiditis, nódulo hiperplásico	7	12
Bethesda 3: Atipia de significado indeterminado/Lesión folicular de significado indeterminado	0	0
Bethesda 4: Neoplasia folicular/Sospechosa de neoplasia folicular	13	23
Bethesda 5: Lesión sospechosa de malignidad	9	16
Bethesda 6: Maligno	20	35
Carcinoma medular	0	0
Linfoma	0	0
Carcinoma anaplásico, indiferenciado	2	3

*Tabla 6. Resultados de la PAAF*

La mediana de demora entre el diagnóstico y la cirugía fue de 30 días, con un mínimo de 15 días y un máximo de 6 meses.

Los resultados anatomopatológicos definitivos se recogen en la Figura 3. La mayoría de los los CT (85% de los casos) se encuadraron en la categoría de carcinomas diferenciados de tiroides: 44 pacientes tenían un carcinoma papilar (68%) y 11 pacientes tenían un carcinoma folicular (17%).

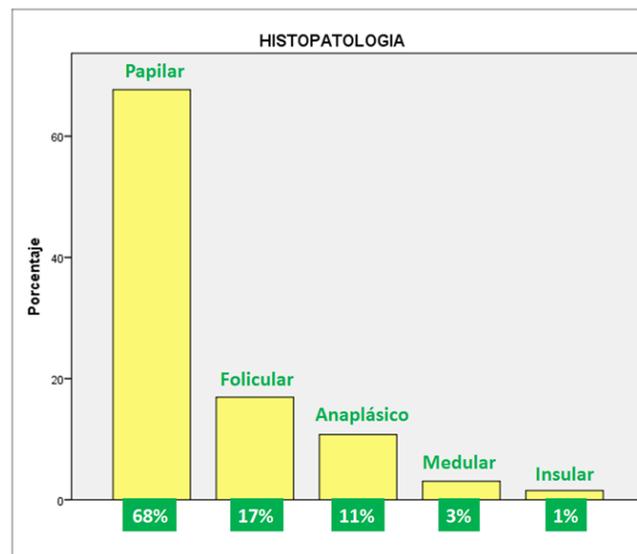
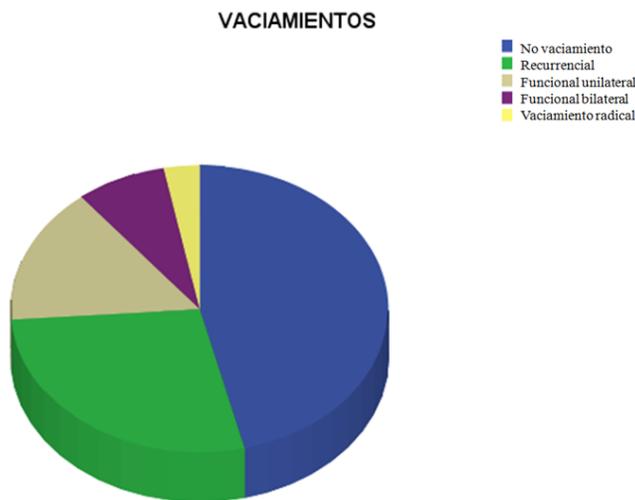


Figura 3. Resultados anatomopatológicos

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en un estadio tumoral inicial: 29 pacientes (45%) tenían un CT en estadio I, 7 pacientes (10%) tenían un CT en estadio II y 5 pacientes (8%) tenían un CT en estadio III. Veinticuatro pacientes (37%) fueron diagnosticados de un CT en estadio IV.

En cuanto al tratamiento, la cirugía más frecuente fue la tiroidectomía total, la cual se realizó en 60 pacientes (92% de los casos). En tres pacientes (5%) se optó por realizar una hemitiroidectomía y en otros 2 (3%) se hicieron técnicas parciales (nodulectomías para biopsias con la finalidad de diagnóstico anatomopatológico de confirmación en pacientes con orientación paliativa).

Asimismo, se asoció un vaciamiento cervicoganglionar en 35 pacientes (54%): se realizó un vaciamiento recurrencial bilateral en 18 pacientes (28%), un vaciamiento selectivo (áreas II, III, IV y VI) unilateral en 10 pacientes (15%) y bilateral en 5 (8%) y un vaciamiento radical en 2 pacientes (3%), tal y como se muestra en la Figura 4.



*Figura 4. Vaciamiento cervicoganglionar*

Como complicaciones postoperatorias, en 2 pacientes (3%) se produjo una hemorragia que requirió una nueva cirugía de emergencia. La tasa global de hipoparatiroidismo postquirúrgico fue del 32% (49 pacientes); sin embargo, el hipoparatiroidismo fue transitorio en la mayor parte de los pacientes y en sólo 4 pacientes fue definitivo. La incidencia de parálisis recurrencial unilateral transitoria fue del 21% (32 pacientes). En 2 pacientes (3%) con tumores de elevada agresividad se produjo una parálisis recurrencial bilateral.

Los tratamientos adyuvantes a la cirugía empleados fueron el yodo radiactivo y la radioterapia externa. A 51 pacientes (79%) se les administró radioyodo a dosis terapéuticas, con una mediana de dosis acumulada de 132 mCi. La media de número de dosis recibidas fue de 2, con una mediana de 1 dosis (hay un paciente que recibió hasta 6 dosis postoperatorias de radioyodo). La radioterapia fue aplicada en 14 pacientes (21%), de los cuales 6 habían recibido también radioyodo .

En cuanto a la tasa de recurrencia de la enfermedad, ésta es alta, observando la presencia de recidiva en 26 pacientes (40%) como se ilustra en la Figura 5. La mayor parte de las recidivas se produjeron a nivel regional en 18 pacientes (70%) y a distancia en 14 casos (53% de las recidivas).

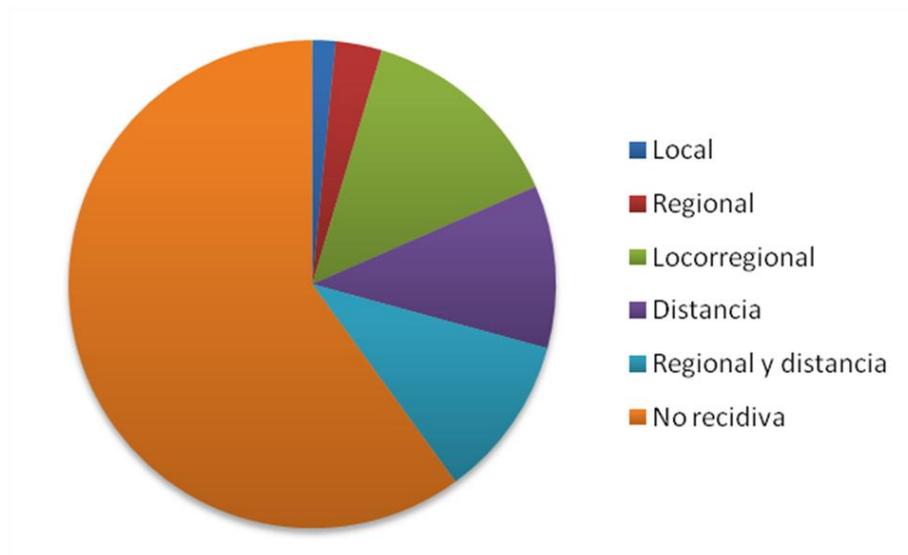


Figura 5. Tasa de recidivas y localización

Según la histología, los subtipos que más recidivan son los carcinomas foliculares (el 57% de los casos), mientras que en los papilares el porcentaje de recidiva baja al 34%. Los dos únicos casos de carcinoma medular no recidivaron. Todos los tumores anaplásicos de esta serie persistieron a pesar del tratamiento en aquellos que se realizó el mismo

Las recurrencias de la enfermedad fueron tratadas bien con radioyodo (6 pacientes, 23% de los casos) o bien mediante cirugía combinada con radioyodo (23% de los casos), si la resección quirúrgica era posible. Otras modalidades terapéuticas menos utilizadas fueron la radioterapia externa (15%) y la cirugía aislada (8%). El resto de los pacientes fueron tratados con combinaciones de las anteriores (en 3 de los cuales se administró quimioterapia). En 2 casos se decidió no aplicar ningún tratamiento para la recidiva.

## 4.2. Análisis de la supervivencia

La supervivencia global a los 5 años fue del 74% según muestra la Figura 6.

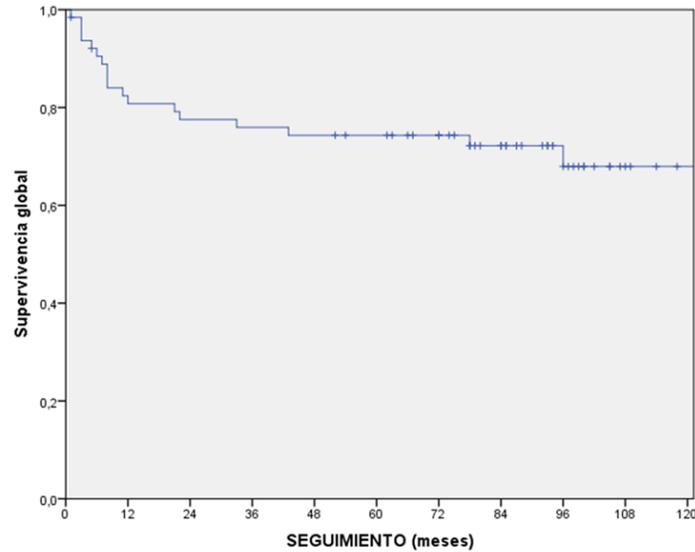


Figura 6. Supervivencia global

Si atendemos a la supervivencia específica teniendo en cuenta solamente los muertos por tumor, ésta apenas se modifica, alcanzando el 76% a los 5 años, según se muestra en la Figura 7. Esto se debe a que únicamente fallecieron 2 pacientes por otras causas.

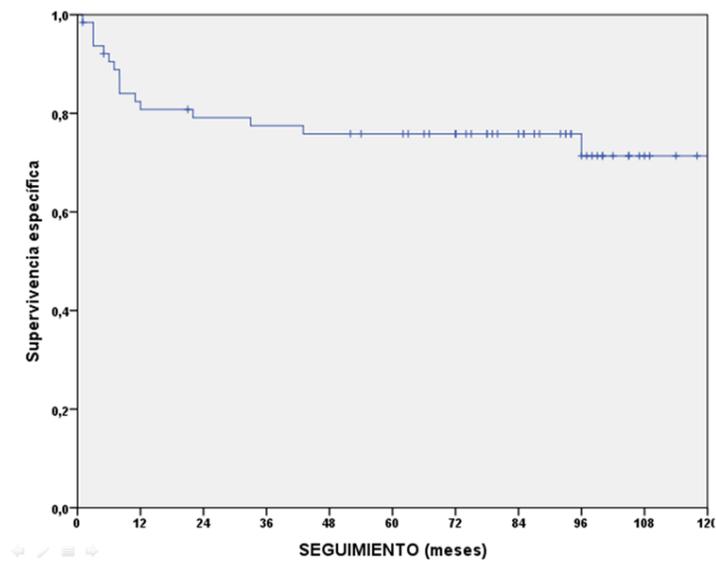


Figura 7. Supervivencia específica

Al analizar las supervivencias específicas por cada tipo tumoral (Figura 8), el 95% de los pacientes con un carcinoma papilar de tiroides está vivo a los 5 años. Sin embargo, la supervivencia específica de los pacientes diagnosticados de un carcinoma folicular es del 55% a los 5 años. Ningún paciente diagnosticado de carcinoma anaplásico sobrevivió más allá de los 11 meses, con una media de 6 meses de vida. Los 2 casos de carcinoma medular continúan vivos en el momento actual. El paciente con carcinoma insular falleció a los 8 meses del diagnóstico.

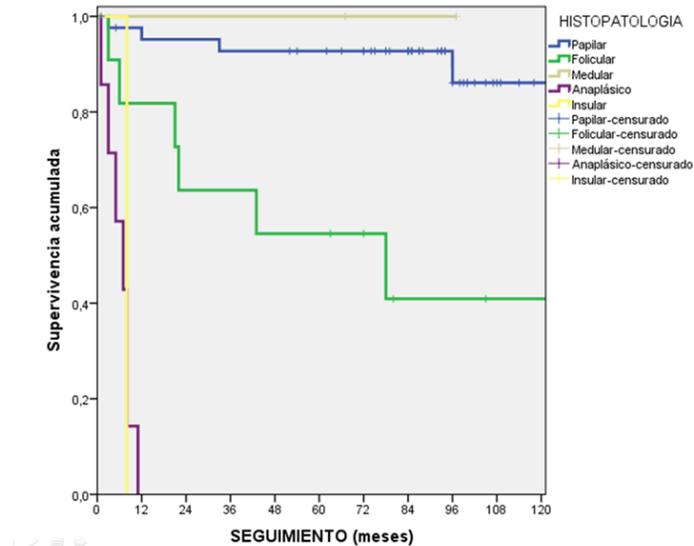


Figura 8. Supervivencia específica según tipo tumoral

Ningún paciente diagnosticado de carcinoma anaplásico sobrevivió más allá de los 11 meses, con una media de 6,1 meses. Los dos casos de carcinoma medular continúan vivos en el momento actual. El paciente con carcinoma insular falleció a los 8 meses del diagnóstico.

Si desglosamos las causas de mortalidad según histología nos encontramos que todos los carcinomas papilares que murieron lo hicieron por tumor, en cambio en los foliculares el 70% falleció por el tumor y el 30% por otras causas. Los dos subtipos medulares se encuentran vivos en el momento actual. En el caso de los anaplásicos e insular, todos los pacientes se encuentran actualmente muertos y la causa fue el tumor en el 100% de los casos.

### 4.3. Caracterización histopatológica

La inmunotinción con Ki-67 se realizó en 12 casos. En nuestra serie se han observado valores medios de Ki-67 bajos en los tumores diferenciados de tiroides: de un 5 a un 10% en los carcinomas papilares y de un 10 a un 15% en los carcinomas foliculares. En los carcinomas anaplásicos el índice de proliferación Ki-67 fue superior al 30% en todos los casos, lo que se correlaciona bien con la dediferenciación de este tumor y su elevada tasa de crecimiento.

El marcador TTF-1 es positivo en todos los casos de carcinomas papilares, foliculares y medulares, pero solamente es positivo en un tercio de los carcinomas anaplásicos.

El análisis de la Tg demostró positividad en todos los carcinomas papilares y foliculares, mientras que fue negativa en los carcinomas medulares y anaplásicos. La peroxidasa tiroidea muestra positividad en 3 carcinomas papilares y en 2 carcinomas foliculares.

La CK19 se expresó en todos los tumores en los que se analizó: 11 carcinomas papilares, 5 carcinomas foliculares y en uno de los carcinomas medulares. La citoqueratina 5/6 (CK5/6) fue positiva solamente en un carcinoma anaplásico y negativa en el resto de tipos tumorales. Los anticuerpos AE1/AE3 demostraron positividad en 2 muestras de carcinomas papilares (el 100% de las que se analizaron), y el 34βE12 (que reconoce queratinas de alto peso molecular, específica de la membrana basal) fue positivo en 3 carcinomas papilares (60%), un carcinoma medular(50%) y un carcinoma anaplásico (50%). Todas las muestras de carcinomas papilares y foliculares fueron positivas para las CK7 y CK8. La proteína S-100 fue determinada sólo en 4 pacientes (2 carcinomas anaplásicos, un medular y un folicular), siendo positiva en el caso de un carcinoma anaplásico.

La expresión de CEA, calcitonina, cromogranina y sinaptofisina fue positiva únicamente en los carcinomas medulares, siendo negativa en el resto de tipos histológicos.

## 5. DISCUSIÓN

Los CT son una entidad altamente analizada en los últimos años debido al incremento de la incidencia e interés por esta patología. Este aumento puede ser debido al diagnóstico precoz de las lesiones y al aumento de la frecuentación sanitaria. Los datos de este estudio lo reflejan, pues la mitad de los casos diagnosticados fueron detectados por el propio paciente, y un 25% en el curso de seguimiento por patologías crónicas como el bocio.

Los métodos diagnósticos han evolucionado de forma exponencial, hasta poder tener altos grados de fiabilidad con simplemente una punción del nódulo sospechoso. En vista de los resultados, la clasificación Bethesda se puede definir como un buen sistema predictor de malignidad y de ayuda a las decisiones terapéuticas, aunque no debemos olvidar el 12% de los pacientes de esta serie en los que la categoría Bethesda dio como benignos, y el 11% en los que no fue diagnóstica.

Con una punción positiva para carcinoma papilar podemos proceder a la elección del tratamiento adecuado con elevada fiabilidad, no así para el caso de grados de Bethesda indeterminados como el 3 y el 4, que responden a la dificultad para el diagnóstico preoperatorio de los carcinomas foliculares. Este problema nos plantea nuevos retos futuros en el diseño de estrategias moleculares para el diagnóstico diferencial de los adenomas foliculares frente a los carcinomas foliculares, con el fin de evitar cirugías innecesarias en el caso de lesiones benignas.

Como podemos observar, la incidencia de tumores diferenciados de tiroides (papilares y foliculares) es del 85%, dato acorde con la literatura (80-90% según las series). Llama la atención la alta incidencia de carcinomas anaplásicos (11% del total), que se sitúan en la tercera posición en cuanto a frecuencia en nuestro estudio. Finalmente, 2 pacientes presentaron un carcinoma medular (lo que supone el 3% de todos los tumores, cifra en consonancia con lo publicado hasta la fecha). Hubo un caso de carcinoma insular, una tumoración poco frecuente de tiroides a medio camino entre los carcinomas diferenciados y los indiferenciados, y con un pronóstico intermedio.

En relación a los resultados mencionados anteriormente en cuanto a las tasas de recurrencia de la enfermedad, llama la atención el elevado número de pacientes que presentan recidivas (40%), a pesar de lo cual estos tumores siguen teniendo un buen pronóstico. En lo que respecta a la variante papilar, la supervivencia a los 5 años es la más elevada de todos los grupos (95%), aunque destaca ese 5% de pacientes con evolución tórpida. No se conoce la etiopatogenia de estos tumores papilares de mal pronóstico, siendo un área de potencial estudio molecular para determinar marcadores que los diferencien de los carcinomas papilares menos agresivos, y sean objetivo de dianas terapéuticas que puedan mejorar su pronóstico a largo plazo. La alta mortalidad mostrada por los carcinomas anaplásicos (a pesar del tratamiento), hace que también sean candidatos a estudios exhaustivos para lograr un diagnóstico más precoz y tratamientos más eficaces.

Atendiendo a los marcadores histopatológicos expresados por los tumores de esta serie, observamos un alto grado de concordancia con lo mostrado en los estudios previos. Así, el factor de transcripción nuclear tiroideo (TTF-1), que regula la expresión de tiroxidasas y genes de TBG en el tiroides, es positivo en el 100% de carcinomas foliculares e insulares, 95% en papilares, 90% en medulares y en el 20% de los tumores de Hürthle. Estos datos son congruentes con lo reflejado en la literatura<sup>20</sup>.

El análisis de la Tg demostró positividad en todos los carcinomas papilares y foliculares, mientras que fue negativa en los carcinomas medulares y anaplásicos, confirmando su utilidad para el diagnóstico diferencial de los tumores diferenciados de tiroides.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) normalmente es negativo en los tumores no medulares como se demuestra en nuestros datos, en los que ha sido negativo para los tumores papilares y anaplásicos en los que se analizó. La proteína S-100 según la literatura demuestra positividad para el 100% de los carcinomas papilares y el 75% de los foliculares<sup>20</sup>, pero en nuestro estudio solamente fue determinada en 4 muestras, obteniendo positividad en un anaplásico, por lo que no se pueden extraer conclusiones de este dato.

Durante las últimas décadas, la investigación de los mecanismos implicados en la génesis de los CT se ha incrementado exponencialmente y, en consecuencia, nuestro conocimiento de su patogénesis, que ha permitido el desarrollo de nuevas dianas moleculares para el tratamiento de estadios avanzados de la enfermedad.

Como ya se ha comentado anteriormente, los tumores diferenciados de tiroides derivan de las células foliculares, y éstas necesitan captar yodo para la producción hormonal. Nosotros podemos utilizar esta capacidad para el tratamiento oncológico. Para ello se utiliza el radioyodo, una terapéutica clásica en los tumores diferenciados. Sin embargo, <10% de ellos son resistentes al yodo radiactivo de forma adquirida o heredada, por lo que no podemos utilizarlo de la forma convencional y, además, estos subtipos suelen ser los precursores de los carcinomas anaplásicos. De ahí la importancia de diseñar estrategias para radio-sensibilizar a estos tumores.

Una estrategia para abordar los carcinomas resistentes al yodo es utilizar dianas específicas de las vías de señalización que se encuentren alteradas. Un ejemplo es el VEGF, secretado de forma anormalmente elevada en las células tumorales con el fin de aumentar la angiogénesis, que se asocia con peor pronóstico. Se han ensayado varios inhibidores de VEGFR (como el sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, axitinib, lenvatinib y cabozantinib) en pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides, con resultados prometedores en términos de inducción de respuesta clínica. Destacan 3 en cuanto a sus resultados en la supervivencia libre de enfermedad frente a placebo: vandetanib, sorafenib y lenvatinib. Actualmente se están realizando estudios con un agente que atrapa el VEGF circulante, el aflibercept. La eficacia del tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF, bevacizumab, no ha sido todavía establecida. Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos que han demostrado el potencial terapéutico de los inhibidores de VEGFR en la supervivencia libre de enfermedad con buenos resultados, no así en la supervivencia global, que no se ha visto modificada respecto a los grupos con placebo.

Recientemente el sorafenib y lenvatinib han sido aprobados en la Unión Europea y EEUU para su uso en pacientes con recurrencias locales o metástasis en tumores resistentes al radioyodo, convirtiéndose en un estándar de tratamiento en caso de metástasis sintomáticas y que amenacen la vida del paciente a corto plazo<sup>22</sup>.

Se están explorando los efectos de otros inhibidores de quinasas y vías de señalización más específicos. Estos agentes incluyen a aquellos que se dirigen selectivamente a las mutaciones de *BRAF* o MEK quinasas, ya que la mayoría (>65%) de las alteraciones genéticas en los carcinomas diferenciados de tiroides se encuentran en *BRAF* (mutación V600E), *RAS* y *RET-PTC*, que resultan en una activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK<sup>23</sup>.

Las mutaciones de *RAS* son la segunda alteración más frecuente en los carcinomas diferenciados de tiroides (después de las de *BRAF*), y se presentan en el 22-55% de los tumores poco diferenciados y anaplásicos<sup>24</sup>. Los inhibidores de la farnesil transferasa pueden ser útiles como bloqueadores del proceso enzimático necesario para la localización de RAS en la membrana, inhibiendo selectivamente el crecimiento de las líneas celulares mutadas para HRAS<sup>25</sup>.

La mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> es frecuente en carcinomas papilares avanzados. Por lo tanto, fármacos como el vemurafenib o dabrafenib podrían ser efectivos, aunque no hay suficientes estudios en tumores de tiroides que los avalen, ni comparaciones con los inhibidores de VEGFR<sup>26</sup>.

Otra forma de abordar molecularmente a estos tumores puede ser a través del sistema inmune. El tiroides es una glándula muy inmunogénica, siendo la tiroiditis la patología que más coexiste con los carcinomas<sup>27</sup>. Por ello se están estudiando los anticuerpos monoclonales ipilimumab (anti-CTLA-4) y nivolumab (anti-PD-1).

Tras la identificación de los reordenamientos de *ALK* en tumores de pulmón no células pequeñas, se está investigando la eficacia del inhibidor *ALK/MET*, crizotinib, con resultados prometedores en la regresión tumoral. Las translocaciones de *ALK* son poco frecuentes en los carcinomas diferenciados (1,6%), pero se encuentran en el 9% de los carcinomas pobremente diferenciados y en el 4% de los anaplásicos<sup>28</sup>.

La mutación de *RET* está presente tanto en los carcinomas medulares esporádicos como en los familiares, por lo tanto, puede ser una diana terapéutica. Se ha demostrado que sus inhibidores (vandetanib y cabozantinib) aumentan la supervivencia libre de enfermedad en casos

de progresión y metástasis, convirtiéndose en el estándar de tratamiento en pacientes con carcinoma medular metastásico, sintomático y rápidamente progresivo<sup>29</sup>.

Debido a la desdiferenciación de los carcinomas anaplásicos y la pérdida de las características típicas de las células foliculares, el tratamiento de éstos no es equivalente al de los carcinomas diferenciados. No responden al radioyodo y raramente a los inhibidores de tirosin quinasa. En estos casos tiene mejor rendimiento la quimioterapia a base de taxanos y antraciclinas. A pesar de ello, la respuesta es breve. Se están ensayando fármacos que actúen de forma sinérgica con la quimioterapia como la efatutazona (agonista PPAR $\gamma$ ) y el inhibidor de quinasa pazopanib, asociados a paclitaxel y a agentes antimicrotúbulos como los alcaloides de la vinca y taxanos, respectivamente.

Actualmente hay pocos datos sobre el tratamiento dirigido sobre las mutaciones de *BRAF*<sup>V600E</sup>, *ALK* o *mTOR* en carcinomas anaplásicos de tiroides. Hay resultados prometedores en ensayos preclínicos sobre el metabolismo lipídico de estos tumores. La sobreexpresión de la esteroil-CoA desaturasa tipo 1 podría ser útil como diana terapéutica, asociada a inhibidores del proteosoma, afectando el crecimiento tumoral<sup>30</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

1. Los datos clínicos de nuestra serie coinciden con lo descrito hasta el momento en otros estudios publicados en la literatura.
2. Los carcinomas papilares de tiroides son tumores con un pronóstico excelente a largo plazo (95% de supervivencia a los 5 años). Los carcinomas foliculares tienen un pronóstico menos favorable (55% de supervivencia a los 5 años)
3. La clasificación de Bethesda permite un diagnóstico muy fiable de los carcinomas papilares; sin embargo existe una elevada tasa de incertidumbre en el diagnóstico de carcinoma folicular mediante PAAF
4. Los estudios de biología molecular deberían ir dirigidos a mejorar la precisión diagnóstica de los carcinomas foliculares y a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que puedan ser utilizadas en el tratamiento de aquellos carcinomas papilares y foliculares de mal pronóstico y refractarios a los tratamientos estandar
5. El VEGFR y los oncogén BRAF, ALK y mTOR son potenciales marcadores pronósticos y dianas terapéuticas de los CT

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W. eds. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute 2012
3. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 2010;6:1771-1779
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Thyroid tumors. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 10<sup>a</sup> ed. Wolters Kluwer (2015). Págs. 1175-1188.
5. Nagataki S, Nystrom E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002;12:889-896
6. Mimi I. Hu, Peter Ahn, and Jeffrey P. Lamont. Thyroid and parathyroid cancers. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 12<sup>a</sup> ed. Cmp Media (2010) Págs. 1–17.
7. Trigo JM, Capdevila J, Grande E, Grau J, Lianes P; Spanish Society for Medical Oncology. Thyroid cancer: SEOM clinical guidelines. *Clin Transl Oncol* 2014;16:1035-1042
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, *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
10. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803
11. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313-319
12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144:646-674

13. Fernández M. Neoplasias de glándula tiroides. Patología y Cirugía de las Glándulas Tiroides y Paratiroides. Ponencia oficial SEORL 2015. 1ªed. Madrid. Cyan (2015). Págs. 123-230.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159:676-690
15. Fnais N, Soobiah C, Al-Qahtani K, Hamid JS, Perrier L, Straus SE, *et al.* Diagnostic value of fine needle aspiration BRAFV600E mutation analysis in papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol* 2015;46:1443-1454
16. Patel KN. Genetic mutations, molecular markers and future directions in research. *Oral Oncol* 2013;49:711-721
17. Zolotov S. Genetic testing in differentiated thyroid carcinoma: indications and clinical implications. *Rambam Maimonides Med J* 2016;7(1)
18. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006;126:700-708
19. Nga ME, Lim GS, Soh CH, Kumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2008;36:550-556
20. Rey Nodar S. Patología molecular e inmunohistoquímica de las lesiones benignas y malignas del tiroides. Patología de la glándula tiroides. Bubok Publishing. 2012. pp. 111-122
21. Gerdes, J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin Cancer Biol* 1990; 1:199-206
22. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY, *et al.* Thyroid carcinoma, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1671–1680
23. Brat, D. J. *et al.* Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 159, 676–690 (2014).
24. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, *et al.* Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69:4885–4893

25. Chen X, Makarewicz JM, Knauf JA, Johnson LK, Fagin JA. Transformation by HrasG12V is consistently associated with mutant allele copy gains and is reversed by farnesyl transferase inhibition. *Oncogene* 2014;33:5442–5449
26. Bible KC, Ryder M. Evolving molecularly targeted therapies for advanced-stage thyroid cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:403-416
27. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, *et al.* Clinical relationship between Hashimoto’s thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol* 2011;50:, 1228–1234
28. Kelly LM, Barila G, Liu P, Evdokimova VN, Trivedi S, Panebianco F, *et al.* Identification of the transforming STRN–ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:4233–4238
29. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, *et al.* Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the american thyroid association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25,:567–610
30. von Roemeling CA, Marlow LA, Pinkerton AB, Crist A, Miller J, Tun HW, *et al.* Aberrant lipid metabolism in anaplastic thyroid carcinoma reveals stearyl CoA desaturase 1 as a novel therapeutic target. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:697–709
31. Suárez C., Gil-Carcedo L.M., Marco J., Medina J.E., Ortega P., Trinidad J. Patología de los tumores de tiroides. Tumores de paratiroides. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana (2009). Pp. 3751-3806.