



Consideraciones actuales sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer tiroideo

Current considerations on diagnosis, and treatment of thyroid cancer

Ramiro Julio Bejerano García^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3224-6796>

Héctor Manuel Camué Ciria² <https://orcid.org/0000-0002-1551-7841>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Dr. Ambrosio Grillo". Santiago de Cuba, Cuba.

²Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado (CNEA). Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ramiro.bejerano@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Desde los inicios de este siglo se ha producido un notable incremento mundial de la tasa de incidencia del cáncer de tiroides, el cual generalmente tiene un curso larvado y asintomático.

Objetivo: Profundizar en el conocimiento de los aspectos novedosos del diagnóstico oportuno y tratamiento personalizado del cáncer tiroideo.

Desarrollo: El cáncer tiroideo es la enfermedad maligna más frecuente del sistema endocrino. En las últimas décadas, su incidencia se ha incrementado aceleradamente, aunque la mortalidad se ha mantenido baja. El descubrimiento y desarrollo de nuevas técnicas de imágenes, inmunológicas y moleculares, han permitido estudiar en profundidad la neoplasia de la tiroides. Esto ha favorecido avanzar en los aspectos que más han modificado la nueva actitud respecto al diagnóstico oportuno y su tratamiento.

Conclusiones: En años recientes, los avances de las investigaciones básicas, clínicas y traslacionales (aplicación real de los conocimientos básicos en la práctica clínica), han transformado antiguos conceptos relacionados con el cáncer tiroideo y han dotado de nuevas herramientas para el diagnóstico oportuno y tratamiento personalizado.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



Palabras clave: nódulo tiroideo; bocio; neoplasia; ultrasonografía; técnicas citológicas; oncogenes; tiroidectomía; espera vigilante.

ABSTRACT

Introduction: Since the beginning of this century there has been a notable increase worldwide in the incidence rate of thyroid cancer, which generally has a latent and asymptomatic course.

Objectives: To deepen the knowledge of the novel aspects of timely diagnosis and treatment of thyroid cancer.

Development: Thyroid cancer is the most frequent malignant disease of the endocrine system. In recent decades, its incidence has increased rapidly, although mortality has remained low. The discovery and development of new imaging, immunological and molecular techniques have made it possible to study thyroid neoplasm in depth. This has favored advancing in the aspects that have most modified the new attitude regarding timely diagnosis and its treatment.

Conclusions: In recent years, advances in basic, clinical and translational research have transformed old concepts related to thyroid cancer and have equipped with new tools for timely diagnosis and personalized treatment.

Keywords: thyroid nodule; goiter; neoplasm; ultrasonography; watchful waiting; cytological techniques; oncogenes; thyroidectomy.

Recibido: 28/04/2022

Aprobado: 18/07/2022



INTRODUCCIÓN

Novedad epidemiológica

El registro más importante de la epidemiología del cáncer de tiroides durante los primeros años del siglo XXI ha sido el incremento de su tasa de incidencia, que es notable y global.⁽¹⁾ Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de tiroides ocupa la décima posición en el listado de tumores más frecuentes en el mundo. En 2020, la tasa de incidencia estandarizada por edad en el mundo, según este registro, era de 6,6 casos por 100 000 habitantes.⁽¹⁾

Esta elevada incidencia responde al amplio uso de las pruebas de imágenes, citológicas y la creciente toma de conciencia de los médicos.^(2,3,4) La detección incidental de nódulos (incidentalomas) en estudios imagenológicos, por otras indicaciones, ajenas al tiroides se encuentran entre el 20 % y 67 %, con ecografía; 15 % con tomografía axial computadorizada o resonancia magnética nuclear y 1 % al 2 % con tomografía con emisión de positrones (PET), utilizando F18-fluorodesoxiglucosa. Aunque la mayoría de los nódulos son de etiología benigna, entre un 5 % y 15 % corresponden a cáncer de tiroides.^(4,5)

Desde principios de 1990, ha aumentado exponencialmente el diagnóstico de nuevos casos de cáncer de tiroides (más que cualquier otro tipo de cáncer) con un promedio anual de 5,5 %. Sin embargo, la mortalidad por esta enfermedad continúa siendo invariablemente baja, con una tasa de mortalidad entre 0,4 y 0,8 por 100 000 habitantes al año. Los tumores menos agresivos, como el papilar, son los que más han incrementado su incidencia, sin embargo, los agresivos se han mantenido sin cambios importantes. Existen claras evidencias de que se está realizando un sobrediagnóstico y un sobretratamiento de los enfermos en un estado subclínico y asintomático.^(6,7,8,9)

En los EE.UU. se reportan 52 070 nuevos casos de cáncer tiroideo (5,5 %) en 2019, con predominio del sexo femenino de 37 810 casos (4 %) y la mortalidad por esta causa fue de 2,1 % para ambos sexos.⁽⁹⁾

En Corea del Sur, los datos epidemiológicos en el 2015 muestran una incidencia de 25 029 casos, o sea, el 11,7 % de todos los cánceres, sin incremento de la mortalidad, la cual se mantuvo en 0,4 %.

En España, en el año 2021, la incidencia del cáncer tiroideo fue de 5 431 nuevos casos, predomina en el sexo femenino, con 4 277 casos nuevos, respecto al sexo masculino (1 154).⁽¹¹⁾ A pesar de que estos



países reportan la mitad de los nuevos casos, la última incidencia estimada en Colombia es de 16,0 y de 0,7 por 100 000 en mujeres y hombres, respectivamente.⁽¹²⁾

En Cuba, también ha habido un incremento en la incidencia de cáncer de tiroides, por varios años consecutivos, más frecuente en el sexo femenino, con una tasa bruta de 8 x 100 000 habitantes, mientras la mortalidad oscila entre 0,36 y 0,39.⁽¹³⁾

Se realizó una revisión bibliográfica de investigaciones sobre este tema, utilizando el buscador Google académico y las bases de datos Pubmed, Lilacs y Medline en los últimos 5 años (2017 - 2021) con los descriptores: “ultrasonografía”; “técnicas citológicas”; “oncogenes”; “tiroidectomía”; y en inglés: “ultrasonography”; “cytological techniques”; “oncogenes”; “thyroidectomy”. Se limitó la búsqueda a resultados que incluyeran el vínculo a “resumen” y a “texto completo”, exclusivamente en población adulta > 19 años e independientemente del género.

Se recuperaron 1 531 artículos relacionados con el tema (artículos originales, revisiones bibliográficas y sistemáticas), todas con un nivel elevado de evidencia científica, según los criterios de la *Agency for Health Care Research and Quality*,⁽¹⁴⁾ que se enfocarán en los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Se excluyeron los artículos que no mostraban el texto completo y que no publicados en revistas con revisión por pares. Fueron seleccionados 51 artículos (investigaciones originales, de revisión bibliográfica y metaanálisis).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es profundizar en el conocimiento de los aspectos novedosos del diagnóstico oportuno y tratamiento personalizado del cáncer tiroideo.

DESARROLLO

Fisiopatología

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) controla el crecimiento y la función de la tiroides. Las concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica humana (HCG) son capaces de activar la tiroides y el déficit de yodo, aún en ausencia de TSH; es capaz de provocar una oleada de divisiones celulares. Las hormonas tiroideas controlan el crecimiento de la glándula; la hormona del crecimiento (GH), quizás a través de los factores de crecimiento insulínico (IGF) y el péptido intestinal vasoactivo inducen su



crecimiento, pero sin aumentar la función de la tiroides. Además, se conoce que la somastostatina inhibe el crecimiento glandular.⁽¹⁵⁾

La HCG, la GH, y la TSH, comparten la misma subunidad, por lo que el estímulo de crecimiento de las células tiroideas pudiera producirse a través del receptor de la TSH. Las condiciones dietéticas, o de otro origen, que provocan déficit de yodo o que impiden la captación, producen elevación de la TSH, con lo que se origina una hiperplasia del tejido tiroideo, seguida de múltiples lesiones no encapsuladas (nódulos), posteriormente encapsuladas (adenomas) y ocasionalmente se desarrollan carcinomas.^(6,15)

En la patogenia del nódulo tiroideo, es necesario tener en cuenta su origen clonal, el efecto de factores (diferentes de la TSH) que estimulan o inhiben el crecimiento de la célula folicular tiroidea, la capacidad intrínseca de crecimiento de la célula folicular, la heterogeneidad existente entre crecimiento, la función entre diferentes áreas de un bocio y entre bocios de diferentes individuos. También otros factores ejercen su influencia, entre los cuales están: déficit de yodo, bociógenos, radiación, genética y oncogenes.⁽¹⁵⁾

El desarrollo de la inmunología, ha permitido conocer diversas inmunoglobulinas dirigidas contra el receptor tiroideo de TSH. Estas pueden estimular el crecimiento (TSI) o inhibirlo (TBII). Las células tiroideas (tirocitos), también responden a factores de crecimiento, que pueden ser producidos por ellas (autocrinas) u otras células (paracrinas y yuxtacrinas). Entre estas se encuentran el factor de crecimiento epidérmico, el factor transformador, el factor del crecimiento del fibroblasto, el factor del crecimiento insulínico, el factor del crecimiento derivado de plaquetas, interleucina 1, interferón gamma, transferrina y prostaglandina E.⁽¹⁶⁾

La síntesis hormonal y el crecimiento tiroideo, también están controlados por los elementos que pueden estimularlos o inhibirlos, llamados protooncogenes, mediante mutaciones. Estos se transforman en oncogenes, los cuales influyen en el crecimiento. Estos oncogenes y sus productos pueden reemplazar o inducir receptores que originen señales de transducción o factores de transcripción.⁽¹⁶⁾

Los oncogenes estimulan el crecimiento tiroideo, mientras que el factor beta transformador del crecimiento lo inhibe probablemente mediante regulación de la producción de IGF. Los estrógenos también pueden influir en el crecimiento de las células tiroideas, este hecho pudiera explicar el mayor riesgo del sexo femenino para desarrollar neoplasias tiroideas. También se ha descrito la disminución del



crecimiento en respuestas a sustancias exógenas, como la bromocriptina, el octreotide y el tamoxifeno. Muchas de estas sustancias también actúan sobre las células endoteliales y los fibroblastos.^(16,17)

Se conocen otros oncogenes de interés en la glándula tiroidea, como los que actúan sobre la fusión genética del factor de transcripción tiroideo (PAX8/PPARG), la presencia del gen en el cromosoma 7 (BRAF), el receptor de membrana TSHr; el gen TERT que aporta componentes para la enzima telomerasa; la proteína G monomérica, una GTPasa con actividad reguladora GTP-hidrolasa RAS (*rat sarcoma virus*) K-RAS, H-RAS, N-RAS; la tirosina quinasa (RET/PCT, el *tropomyosin receptor kinase* (TRK); y el receptor del factor de crecimiento epidérmico, con las proteínas c-erbB2/neu y c-erb B.^(17,18)

Los genes involucrados en la carcinogénesis tiroidea son: en el papilar, los oncogenes que codifican el receptor de la tirosina quinasa ret/PTC, trk, met, c-myc, c-fos, c-ras, c-erb, ntrk1, o en la serina/treonina cinasa BRAF, la cual se sitúa en la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK).⁽¹⁸⁾ En los foliculares están el ras, 11q13 y gsp; en el anaplásico están las mutaciones BRAF^{V600E} y RAS (HRAS, NRAS, y KRAS); además de las mutaciones E1FIAX, PTEN y PIK3CA y las alteraciones de los genes supresores tumorales (TP53, NF1, NF2, RB1, ATM, y MEN1. En el medular, la mutación prontooncogen ret caracterizada por la inversión periconcéntrica del cromosoma 10, con cambios en los codones 611, 618, 620, 634 y 804 que produce reorganización del genoma.^(17,18,19,20)

Otro proceso que juega un papel crítico en la génesis tumoral es la desregulación de la expresión génica por los microARNs (miRNAs). Los miRNAs son moléculas pequeñas de ARN no codificantes que contienen aproximadamente 22 nucleótidos. Estos funcionan en la regulación postranscripcional de la expresión génica, apareándose por complementariedad con los ARN mensajeros (ARNm) que se traducirán en proteínas. Como consecuencia, el ARNm es degradado o se impide la traducción, dando como resultado una menor síntesis proteica. Entre los genes supresores tumorales se han descrito el p53 y el RB (retinoblastoma).^(14,17,18,19,20)

Evaluación clínica

Aunque los nódulos tiroideos generalmente son asintomáticos y predominan los benignos, se ha incrementado la incidencia de los tumores malignos de pequeño tamaño, en particular los tumores papilares de diámetro igual o inferior a 1 cm, conocidos como microcarcinomas papilares y los localizados, es decir, sin metástasis ganglionares.^(6,19)



Entre los factores de riesgo asociados al cáncer tiroideo se encuentran: edad menor de 14 años o mayor de 70 años, sexo masculino, antecedente familiar de primer grado de carcinoma tiroideo, antecedente familiar de enfermedad endocrina múltiple 2 (MEN2) o carcinoma medular de la tiroides, historia de radioterapia o radiación accidental de cabeza y cuello en la infancia-adolescencia, radiación corporal total pretrasplante de médula ósea, historia de bocio, consistencia firme o dura, fijación a estructuras vecinas, disfonía, disfagia o disnea persistente, parálisis de cuerdas vocales, adenopatías cervicales patológicas, rápido crecimiento nodular o crecimiento lento pero progresivo, tiroidectomía previa con hallazgo de carcinoma tiroideo, nódulo con captación patológica focal en PET, síndromes de Gardner, de Cowden, de Werner, complejo de Carney, etc. y la descendencia asiática.^(20,21,22,23)

Estudios imagenológicos

La gammagrafía tiroidea, es un método de medicina nuclear que genera una representación funcional de la glándula tiroides. Esta técnica se basa en el grado de absorción de diferentes radionúclidos. Actualmente, se utiliza la gammagrafía con tecnecio ($^{99m}\text{Tc}04$) ya que por consideraciones dosimétricas (dosis de radiación elevada), el uso de yodo (I^{131}) no se aconseja.⁽²⁴⁾

Sin embargo, el papel actual de la gammagrafía en la valoración del nódulo tiroideo está prácticamente limitado a pacientes con hipertiroidismo clínico o subclínico con TSH suprimida. En estos pacientes, el algoritmo diagnóstico se ve modificado, pues se recomienda la realización de gammagrafía previa a valorar la indicación de la citología por aspiración con aguja fina (CAAF). Si se corresponde a una zona hipercaptante en la gammagrafía, no es necesaria la CAAF, ya que el riesgo de malignidad asociado es muy bajo, salvo que existan características clínicas y ecográficas que orienten a malignidad.^(21,23)

La ecografía, se ha convertido en un instrumento imprescindible en las enfermedades tiroideas; constituye la herramienta principal para la orientación diagnóstica, el seguimiento y en ocasiones, también terapéutica, debido al fácil acceso a la tiroides y la alta calidad de imagen de los equipos ecográficos modernos. También tiene la mejor relación costo-beneficio, no es invasiva, es de fácil accesibilidad, no emite radiaciones ionizantes, no es dolorosa, es segura, reproducible, rápida y es una imagen en tiempo real, en correlación con el cuadro clínico del paciente.^(24,25,26)

Se han descrito características ultrasonográficas asociadas a malignidad a saber: forma redondeada o esférica, componente sólido o nódulo parcialmente quístico, con localización excéntrica del componente



líquido y lobulación del componente sólido; hipoecogenicidad; marcada hipoecogenicidad; márgenes irregulares, microlobulados o espiculados, microcalcificaciones, forma más alta que ancha, invasión del parénquima tiroideo perinodular y aumento de la vascularización intranodular o flujo Doppler con índice de resistencia bajo (ecografía Doppler). También se ha descrito el crecimiento nodular de más de 2 mm por año.^(22,26,27,28,29,30)

Esta diversidad ocasiona serias dificultades en la correcta catalogación. Con el objetivo de solucionar este problema, *Horvath* y otros⁽²⁷⁾ propusieron en el 2009 una clasificación denominada TI-RADS. Posteriormente *Kwak* y otros⁽²⁸⁾ añadieron un subtipo (el 4c).

Las características ecográficas sospechosas de malignidad en las adenopatías cervicales, incluyen: tamaño mayor de 1 cm, la forma redondeada, la ausencia de hilio vascular y de centro graso hiperecogénico, la ecoestructura heterogénea, hiperecogenicidad de la corteza, los cambios quísticos, las calcificaciones en la cortical del ganglio, presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares, y formación de conglomerados.^(22,27)

Desde hace algunos años, la elastografía se ha introducido para evaluar la dureza de forma objetiva, mejorar el rendimiento diagnóstico del examen de ultrasonido en escala de grises, en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos; y finalmente, para reducir las biopsias benignas innecesarias en los nódulos tiroideos. Esta nueva técnica, permite evaluar la elasticidad de los nódulos e identificar si son malignos o benignos.⁽²⁹⁾

Para la evaluación visual de los nódulos tiroideos, la escala de 4 puntos de elasticidad (ES 1-4), según *Asteria* y otros,⁽³⁰⁾ está bien definida. En esta escala, los nódulos tiroideos con puntuaciones 1 y 2 se consideran benignos, debido a que estos son más blandos, porque están compuestos principalmente de folículos y coloides.

Aquellos con puntuaciones 3 y 4, se clasifican como sospechosos de malignidad. Esto se debe a que las células cancerosas internas muestran un patrón de crecimiento papilar, con un grado de diferenciación variado y las sustancias intracelulares son ricas en fibra, vasos sanguíneos y cuerpos de psamoma.⁽³¹⁾

Para lograr una evaluación estandarizada y objetiva de la rigidez, se introdujo un parámetro numérico: el índice de deformación (*strain ratio*). Este índice es un análisis semicuantitativo, que compara la rigidez o tensión de 2 áreas diferentes dentro de la misma imagen: dos regiones de interés se aplican



manualmente en la pantalla, una en la lesión objetivo y la segunda en la tiroides normal de referencia, para permitir el cálculo de su relación de tensión, mediante el análisis inmediato de la máquina de ultrasonido en tiempo real.^(31,32)

La elastografía muestra sobre la imagen, en una escala de colores, que varía de los colores azul oscuro y azul claro (representan elasticidad suave) como negativo, colores verde y naranja (elasticidad intermedia) como equívoca y los colores rojos (elasticidad dura) como positivos.⁽³⁰⁾

Recientemente varios estudios han propuesto integrar la localización del nódulo dentro de la glándula tiroidea, para un sistema independiente de estratificación de riesgo. Según los estudios entre los mecanismos que contribuyen al gran riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos situados en los polos superiores se propone la acumulación de especies de reactivos de oxígenos. Estos inducen mutaciones cancerígenas, debido al trayecto tortuoso de los vasos venosos tiroideos superiores, en oposición con los nódulos situados en los polos inferiores, cuyo drenaje venoso es directo a la subclavia o al tronco braquiocefálico, por detrás del manubrio esternal.^(5,33)

En el istmo, la incidencia de cáncer tiroideo es baja en relación a los lóbulos. Sin embargo, el cáncer en esta localización tiende a un curso más agresivo e indica un mal pronóstico. Entre los factores que lo favorecen se plantean, en primer lugar, el poco volumen y estrechez del istmo lo cual facilita la invasión a los tejidos adyacentes.^(33,34)

Nuevos conceptos en la evaluación de la citología tiroidea

El método de clasificación de los hallazgos citológicos más extendido es el conocido como sistema de Bethesda (*System of Reporting Thyroid Cytopathology*) para la citopatología tiroidea, dado a conocer en 2009 y actualizado en 2017.⁽³⁵⁾ La última edición mantiene las 6 categorías diagnósticas de la edición previa, pero enfatiza en algunos criterios diagnósticos, principalmente en las categorías indeterminadas y revisa los riesgos de malignidad. Hoy se reconoce una entidad independiente no maligna: la neoplasia folicular tiroidea no invasiva, con características nucleares de tipo papilar.^(36,37) Debido a esto, muchas cirugías innecesarias han sido reducidas con la introducción de este sistema.

La CAAF es actualmente el estándar de oro para estimar el riesgo de malignidad del nódulo tiroideo. Sin embargo, es un método diagnóstico invasivo que puede presentar complicaciones como: infecciones, hematomas, parálisis del nervio recurrente, reacciones vasovagales, hemorragia, diseminación del tumor



y perforación traqueal; entre otras. Además, puede presentar falsos negativos hasta en un 15 %, en pacientes con cáncer y requerir la repetición del procedimiento en caso de muestra insuficiente.^(5,29)

En los últimos años se han descrito 3 estrategias de caracterización molecular de la citología tiroidea: un clasificador de los ARN mensajeros micro-RNA (miRNA) de dichas proteínas mediante transcripción reversa asociada a la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), un clasificador de secuencia genómica y finalmente un análisis mutacional (ThyroSeq v3). Un gran porcentaje de muestras de citología con aspiración con aguja fina (Bethesda III), han sido clasificadas como benignas usando el clasificador de expresión de genes (Afirma GSC), comparado con el clasificador de secuencia genómica (Afirma GEC), específicamente entre muestras citológicas oncocíticas. El clasificador Afirma GSC, tiene un alto rango de benignidad, comparado con el clasificador con el Afirma GEC.^(38,39)

También se ha demostrado la utilidad de la fusión de receptor tirosina quinasa del linfoma anaplásico (ALK), en la identificación del cáncer tiroideo. La presencia de una fusión ALK, prácticamente descarta el diagnóstico de neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar.⁽⁴⁰⁾

En general, su rol actual es complementario a las técnicas clásicas de diagnóstico y seguimiento, ya que también tienen algunas limitaciones, especialmente en términos de especificidad y reproducibilidad. Algunos de estos marcadores son: fusión PAX8/PPAR γ , MUC-1, CD26, galectina-3, CD44 v6, fibronectina oncofetal, (RT-PCR), p53, telomerasa, BRAF^{V600E}, RAS (K-RAS, H-RAS, N-RAS), rearrreglo RET/PCT y varios paneles moleculares, entre los ya mencionados Thyroseqv3, ThyGenX, ThyraMIR, Afirma GEC (hoy Afirma GSC) y Rosetta Gx Revea.⁽⁴⁰⁾

Evaluación del riesgo

En 2017, aparece la 8ª edición del manual de estadificación del cáncer de la Unión Internacional para el Control del Cáncer y la *American Joint Committee on Cancer*. Se modifica el sistema tumor, ganglios linfáticos, metástasis (TNM), se reduce la estadificación de muchos pacientes a estadios inferiores y se brinda mayor precisión al menor riesgo de mortalidad por cáncer de tiroides.⁽⁴¹⁾

Tratamiento

La indicación quirúrgica lleva implícita una serie de morbilidades para el paciente, como: la anestesia general, mayor estancia hospitalaria, dolor e infecciones del campo quirúrgico, parálisis de las cuerdas



vocales por lesión del nervio recurrente, hipoparatiroidismo transitorio o definitivo, hemorragias, hematomas, etc.⁽⁴²⁾

Existen 2 vertientes del tratamiento. Algunos autores abogan por una cirugía conservadora, sobre todo si se trata de pacientes menores de 55 años, un tumor bien diferenciado (papilar o folicular) entre 1 cm y 4 cm, tumor limitado a un lóbulo, (T1-T2) previa palpación del lóbulo contralateral, sin extensión extratiroidea, sin evidencia de metástasis ganglionares (N0), sin enfermedad metastásica a distancia (M0), ausencia de antecedentes de irradiación en cabeza y cuello y en ausencia de cáncer diferenciado de tiroides familiar. Se podrá realizar la Hemitiroidectomía, más istmectomía, como procedimiento mínimo o tiroidectomía casi total de preferencia (hemitiroidectomía más lobectomía subtotal contralateral).^(22,39,41,42)

El resto de los casos, debe ser tratado con una tiroidectomía total y linfadenectomía cervical. Esta última puede ser mediante la disección radical modificada de cuello, la radical clásica o la disección funcional de cuello, según los tejidos involucrados y ganglios regionales afectados.⁽⁴³⁾ La terapia con I^{131} es usada en combinación con la tiroidectomía para completar la ablación del tejido tiroideo y posoperatoriamente para erradicar posible cáncer residual.⁽²⁰⁾

Como resultado de las posibles secuelas luego de la intervención quirúrgica, ha habido un incremento en el tratamiento de los nódulos tiroideos con técnicas menos invasivas y no quirúrgicas, tales como: ablación por láser, ablación por microondas y ablación por radiofrecuencia.⁽⁴⁴⁾

Asimismo, esto ha justificado que algunos autores consideren intervenciones mínimamente invasivas (video endoscopía desde zonas como la axila, areola mamaria, área pectoral, retroauricular, transoral o la combinación de estos) y por otro lado se encuentra la tiroidectomía video asistida, mínimamente invasiva.⁽⁴⁵⁾

Para personalizar el tratamiento según el riesgo individual de cada paciente surge la vigilancia activa, sobre todo en los incidentalomas, siguiendo al paciente con ecografías cervicales y solo operar si hay progreso de la enfermedad.^(46,47,48)

Recientemente se han aplicado al tratamiento del carcinoma diferenciado de la tiroides, fármacos que contribuyen a la seguridad y bienestar del paciente, ente estos se encuentran: la tirotropina sérica recombinante humana (rhTSH), los inhibidores de multincinasas de tirosina como el vandetanib



(Caprelsa), cabozantinib (Cometriq), lenvatinib (Lenvima) y el sorafenib (Nexavar), los inhibidores de los genes NTRK como el larotrectinib (Vitrakvi) y el entrectinib (Rozlytrek), los inhibidores RET como el selpercatinib (Retevmo) y el pralsetinib (Gavreto), inhibidores de BRAF y MEK1/2 como el dabrafenib (Tafinlar) y el trametinib (Mekinist).^(20,22,49) Otros inhibidores de kinasas estudiados en pacientes con cáncer de tiroides han sido anlotinib, axitinib, dovitinib, vemurafenib, pazopanib y sunitinib.^(20,22,49)

Hoy en día, se ha avanzado en la biología tumoral del cáncer tiroideo, sobre todo en el tipo folicular, a través del estudio de los receptores de las quimiocinas (chemokine CXCR4/CXCR7/CXCL12 axis).⁽⁵⁰⁾ Recientemente se ha empleado la inmunoterapia en el cáncer de tiroides, con el pembrolizumab en pacientes con expresión de PD-L1, así como la combinación de pembrolizumab con lenvatinib.⁽⁵¹⁾

Consideraciones finales

Actualmente, con los novedosos avances experimentados en el conocimiento de diferentes aspectos del cáncer tiroideo, se ha permitido replantear una nueva visión sobre la evaluación clínica precisa, la fisiopatología, el diagnóstico oportuno y la personalización terapéutica, según las características de cada paciente. La alta prevalencia de lesiones malignas de bajo riesgo, su curso larvado, asintomático y baja mortalidad, han permitido realizar una adecuada estratificación del riesgo, con vistas a adaptarse a cada paciente con un tumor y no al tumor en sí.

El sobrediagnóstico de pacientes con tumores de pequeño tamaño está claramente relacionado con el empleo más frecuente y extendido de pruebas diagnósticas, como la ecografía cervical, la elastografía, tomografía computarizada, resonancia magnética o tomografía de emisión de positrones, realizadas por otras indicaciones médicas (incidentalomas).

El sistema Bethesda ha unificado los criterios citopatológicos de diagnóstico y tratamiento. Las nuevas técnicas moleculares desarrolladas, han permitido conocer cómo los oncogenes influyen en la patogenia de esta enfermedad. A partir de esto, se han introducido novedosas terapias moleculares que han ayudado al tratamiento y pronóstico de esta enfermedad. El tratamiento se ha diversificado e incluye la vigilancia activa, el quirúrgico (con técnicas invasivas y no invasivas) y no quirúrgico (I^{131} , ablación con láser, microondas y radio frecuencias), medicamentoso (rhTSH, inhibidores de cinasas de tirosina e inmunoterapia).



La presente revisión bibliográfica, muestra como las recientes investigaciones imagenológicas, inmunológicas y moleculares han modificado de forma radical la visión de la biología y la clínica del cáncer de tiroides, al brindar novedosas herramientas para el diagnóstico oportuno y tratamiento personalizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144(8):1941-53. DOI: 10.1002/ijc.31937
2. Gómez Pérez AM, Fernández García JC, Pedro Iglesias, Díez JJ, Álvarez Escolá C, Lecumberri B; et al. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo en España. Resultados de una encuesta nacional. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020; 67(7):438-45. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.10.003
3. Rojo Quintero N, Suárez Sori BG, Rondón Martínez E, Durruthy Wilsom O, Valladares Lorenzo R. Enfermedad nodular de tiroides, incidencia y correlación citohistológica. *Rev AMC*. 2016 [acceso: 08/02/2022]; 20(3):299-308. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552016000300010&Ing=es
4. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, Verkauskiene R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaite A, et al. Factors associated with the prevalence of thyroid nodules and goiter in middle-aged euthyroid subjects. *Int J Endocrinol*. 2017: 20178401518. DOI: 10.1155/2017/8401518
5. Jasim S. Investigating the Effect of Thyroid Nodule Location on the Risk of Thyroid Cancer. *THYROID*. 2020; 30(3):401-7. DOI:10.1089/thy.2019.0478
6. Recio Córdova JM, Higuera Mínguez C, García Duque M, Alan Peinado JR, Iglesias López RA, Corrales Hernández JJ. Evaluación endocrinológica del paciente con enfermedad nodular tiroidea. *Rev ORL*. 2020; 11(3):265-72. DOI:10.14201/orl.21524
7. Mendoza Montoya LK, Solís Villanueva JE, Lazo Porrás MA, Cornejo Arenas S, García Ramos FE. Características clínicas, ecográficas y citohistológicas de nódulos tiroideos con sospecha de malignidad



en un servicio de endocrinología de un hospital público. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2019; 32(2):48-53. DOI: 10.36393/spmi.v32i2.217

8. Tala H, Díaz R, Domínguez Ruiz-Tagle JM, Sapunar Zenteno J, Pineda P, Arroyo Albala P, et al. Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no especialistas. Consenso SOCHED. *Rev Med Chile*. 2017; 145(8):1028-37. DOI: 10.4067/S003498872017000801028

9. Siegel R, Miller K, Jemal A. *Cancer Statistics 2019*. CA: *Cancer J Clin* 2019; 69(1):7-34. DOI: 10.3322/caac.21551

10. Kweon SS. Updates on Cancer Epidemiology in Korea. *Chonnam Med J*. 2018; 54:90-100. DOI: 10.4068/cmj.2018.54.2.90

11. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. SEOM; 2021. [acceso: 10/07/2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf

12. Áreas N, Guzmán E. Características clínicas del cáncer de tiroides en Manizales, Colombia, 2008-2015. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2020; 37(2):287-91. DOI: 10.17843/rpmesp.2020.372.4892

13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018 [acceso: 05/10/2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>

14. Reyes H. Artículos de Revisión. *Rev. méd. Chile*. 2020 [acceso: 10/07/2022]; 148(1):103-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000100103&lng=es

15. Forero S, Puerta J, Correa L. Interpretación de las pruebas de función tiroidea. *Medicina y Laboratorio*. 2020; 24(2):93-109. DOI: 10.36384/01232576.209

16. Zafon C, Díez JJ, Galofré JC, Cooper D. Nodular Thyroid Disease and Thyroid Cancer in the era of precision medicine. *Eur Thyroid J*. 2017; 6:65-74. DOI:10.1159/000457793

17. Yildirim SI, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract*. 2020; 29(1):1-5. DOI: 10.1159/000503575

18. Navarro-Venebra JA, Rios-Burgueño ER, Peraza-Garay FJ. Correlación entre diagnóstico citológico de biopsias por aspiración con aguja fina y el diagnóstico histopatológico en neoplasias



malignas de tiroides. Rev Med UAS. 2021 [acceso: 10/07/2022]; 11(1):48-55. Disponible en:

<http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v11/n1/tiroides.pdf>

19. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA. 2018; 319(9):914–24. DOI:

10.1001/jama.2018.0898

20. Quang N, Joo Lee E, Gingman Huang M, Khullar A, Plodkowski R. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. Am Health Drug Benefits. 2015 [acceso: 10/07/2022]; 8(1):30-40.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415174/>

21. Vera-Rivero Daniel Alejandro, Chirino-Sánchez Leonel, Pérez Morales José Miguel, Hernández Niebla Lumey. Factores asociados con malignidad en pacientes con nódulos de tiroides. Medcentro Electrónica. 2020 [acceso: 10/07/2022]; 24(1):4-18. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000100004&lng=es

22. Cubero Alpízar C, González Monge A. Factores de riesgo para cáncer de tiroides. Estudio de casos y controles. Horiz Sanitario. 2019; 18(2):167-75. DOI: 10.19136/hs.al8n2.2511

23. García Granados M, Gallegos Hernández Francisco, Quintero Rodríguez CE, Gurrola Machuca H, Cano Valdés AM, Maldonado Magos F, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo del tiroides y el carcinoma diferenciado del tiroides. Gac Mex de Oncol. 2019; 18:53-101.

DOI: 10.24875/j.gamo.M19000165

24. Pedrozo MG, Giménez G, Rojas T, Grossling B, Núñez J, Galván P. Determinación de las características funcionales de los nódulos tiroideos mediante imágenes de medicina nuclear en pacientes que acudieron al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud - UNA, en el periodo 2016-2019. Rev Salud Pública Parag. 2020; 10(1):59-65. DOI: 10.18004/rspp.2020.enero.59-65

25. Martín HT, Díaz SG, Torres CA, Navarro GE, Oleaga AA, Sambo SM, et al. Consensus statement for use and technical requirements of thyroid ultrasound in endocrinology units. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017; 64(51):23-30. DOI: 10.1016/j.endien.2016.10.003

26. Lobo M. Ecografía de tiroides. Rev Med Clin Condes. 2018; 29(4):440-49. DOI: 10.1016/j.rmclc.2018.06.002

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



27. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann P, Castro A, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *Clin Endocrinol Metab.* 2009; 90(5):1748–51. DOI: 10.1210/jc.2008-1724
28. Kwak KH, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011; 260:892-99. DOI: 10.1148/radiol.11110206
29. Paredes Manjarrez C, Magdalena Buitrago A, Meza Hernández G, Camacho Zarco E, Avelar Garnica FJ, Tanus Hajjb J, et al. Elastografía en la evaluación de nódulos tiroideos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017 [acceso: 09/09/2018]; 55(4):S402-7. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/download/2522/2883
30. Asteria GA, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid.* 2008; 18(5):523-31. DOI: 10.1089/thy.2007.0323
31. Díaz Lazo H, Gago F, Victorio Ávila C, Chávez H, Díaz C. Utilidad de la elastografía en la evaluación del nódulo tiroideo benigno y maligno. *Rev Per Radiol.* 2019 [acceso: 08/02/2022]; 19(2):48-54. Disponible en: <https://www.socpr.org.pe/docu/revistaMayo-Agosto.pdf#page=6>
32. Schenke S, Zimny M. Combination of Sonoelastography and TIRADS for the Diagnostic Assessment of Thyroid Nodules. *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2018; 44(3):575-83. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.017
33. Zhang F, Oluwo O, Castillo FB, Gangula P, Castillo M, Farag F, et al. Thyroid nodule location on ultrasonography as a predictor of malignancy. *Endocr Pract.* 2019; 25:131-7. DOI: 10.4158/EP-2018-0361
34. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, Ciotti L, Lomonaco C, Biffoni M, et al. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? *Ultrasonography.* 2019; 38(3):231-5. DOI:10.14366/usg.18050
35. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017; 27(11):1341-46. DOI: 10.1089/thy.2017.0500



36. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. *Pathology International*. 2018; 68:641. DOI: 10.1111/pin.12737
37. Pattnaik K, Dasnayak G, Kar A, Swain S, Sarangi CR. Implementation of the Bethesda system of reporting thyroid cytopathology in a referral center. *Oncol J India*. 2020 [acceso: 12/10/2021]; 4:13-8. Disponible en: <https://www.ojionline.org/text.asp?2020/4/1/13/282835>
38. Nishino M, Nikiforova M. Update on Molecular Testing for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(4):446-57. DOI: 10.5858/arpa.2017-0174-RA
39. Wei S, Veloski C, Sharda P, Ehya H. Performance of the Afirma Genomic Sequencing Classifier Versus Gene Expression Classifier: An Institutional Experience. *Cancer Cytopathol*. 2019; 127:720-24. DOI:10.1002/cncy.22188
40. Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, Kaya C, Yip L, Condello V, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocrine-Related Cancer*. 2019; 26:803-14. DOI:10.1530/ERC-19-0325
41. Amin M, Greene L, Edge B, Compton C, Gershenwald E, Brookland K, Meyer, et al. Thyroid-Differentiated and anaplastic carcinoma. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388
42. Ricci V, Repetto EM. Utilidad de los marcadores moleculares en el diagnóstico de nódulos tiroideos con citología indeterminada. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2019 [acceso: 21/09/2021]; 56(4):51-60. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1125843>
43. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30:1856-83. DOI:10.1093/annonc/mdz400
44. Sainz Sánchez I, Lesta Margarita M, Latorre Tomey R, Guirola JA, De Gregorio MA. Tratamiento ablativo de nódulos tiroideos benignos mediante ablación por microondas y radiofrecuencia. *Intervencionismo*. 2019; 19(2):67-76. DOI:10.30454/2530-1209.2019.2.3



45. Sivakumar T, Amizhthu RA. Transoral endoscopic total thyroidectomy vestibular approach: A case series and literature review. *J Min Access Surg.* 2018; 14(2):118-23. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_3_17
46. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2016; 34(30):3672-79. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.7419
47. Figueroa DM, Pinillos PC, Martínez JA, Casallas DC, León JJ, Ardila DA, et al. Microcarcinoma papilar de tiroides: ¿es adecuada la selección para protocolo de vigilancia activa? *Rev Colomb Cir.* 2021; 36(2):248-56. DOI:10.30944/20117582.838
48. Rodrigo-Gómez Lucía, Pardal-Refoyo José Luis, Batuecas-Caletrío Ángel. Prevalencia de tumores metastásicos en la glándula tiroides. Revisión sistemática y metanálisis. *Rev ORL.* 2021 [acceso: 11/07/2022]; 12(1):67-83. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862021000100007&lng=es
49. Agrawal V, Jodon G, Mushtaq R, Bowles D. Update on multikinase inhibitor therapy for differentiated thyroid cancer. *Drugs of today.* 2018; 54(9):535–45. DOI: 10.1358/dot.2018.54.9.2878150
50. Werner TA, Forster CM, Dizdar L, Verde PE, Raba K, Schott M, Knoefel WT, Krieg A. CXCR4/CXCR7/CXCL12-Axis in Follicular Thyroid Carcinoma. *J Cancer.* 2018; 9(6):929-40. DOI:10.7150/jca.23042
51. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, Aggarwal RR, Lin CC, Prawira A, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):196. DOI: 10.1186/s12885-019-5380-3

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses.