

Epidemiología y diagnóstico del cáncer de tiroides

M. GARCÍA FERRÓN

Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, y es más frecuente en las mujeres. En las últimas décadas se ha incrementado exponencialmente su incidencia, que podría deberse al aumento del diagnóstico de tumores pequeños y de bajo riesgo. Hay otros factores como la mayor exposición a la radiación y el estilo de vida que también podrían influir. Su manifestación clínica habitual es el nódulo tiroideo único. La importancia del estudio del nódulo tiroideo radica en excluir que su origen sea un cáncer de tiroides, cuya frecuencia puede llegar a ser del 5 al 6,5% en los nódulos solitarios. Las variantes más frecuentes de cáncer tiroideo son el carcinoma papilar, folicular y medular. El estudio del nódulo tiroideo se basa en técnicas de imagen (ecografía y gammagrafía) y fundamentalmente en la obtención de muestras para estudio anatomopatológico. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es el método más selectivo para determinar qué pacientes son subsidiarios de remitirse a cirugía.

PALABRAS CLAVE: Nódulo tiroideo. Ecografía. Gammagrafía. PAAF.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Supone el 90% de todos los tumores endocrinos. Es más frecuente en mujeres que en hombres, concretamente en España la incidencia en hombres frente a mujeres es de 3 frente a 11,2 por 100 000 habitantes. En 2018 se registraron unos 7,1 casos por 100 000 habitantes,

ABSTRACT

Thyroid carcinoma is the most common endocrine neoplasm, is most common in women. Thyroid carcinoma has increased exponentially last decades. It could be because an increasing number of small, low risk tumours. There are other factors as radiation exposure and environmental exposures that may be contributing to the observed increase. The thyroid nodule clinical importance is primarily related to the need to exclude thyroid cancer, which accounts for 5 to 6.5 percent of all thyroid nodules. Three are the most frequent variants of thyroid cancer: papillar, follicular and medullary thyroid carcinoma. The evaluation of thyroid nodule involves imaging techniques (ultrasonography, scintigraphy) but specially biopsy methods. The fine needle aspiration is the most accurate method for selecting patients needing thyroid surgery.

KEY WORDS: *Thyroid nodule. Ultrasonography. Scintigraphy. Fine needle aspiration.*

con una tasa de mortalidad de 0,3 por 100 000 habitantes en España (1). La edad media de diagnóstico está entre los 45 y los 64 años (2) (Fig. 1). La gran mayoría se diagnostican en estadios iniciales y pueden ser localizados (67%) y con afectación regional (27%) (Fig. 2). En estos estadios tiene en torno al 98% de supervivencia a los 5 años. En líneas generales, podemos decir que tiene un buen pronóstico comparándose con otro tipo de tumores.

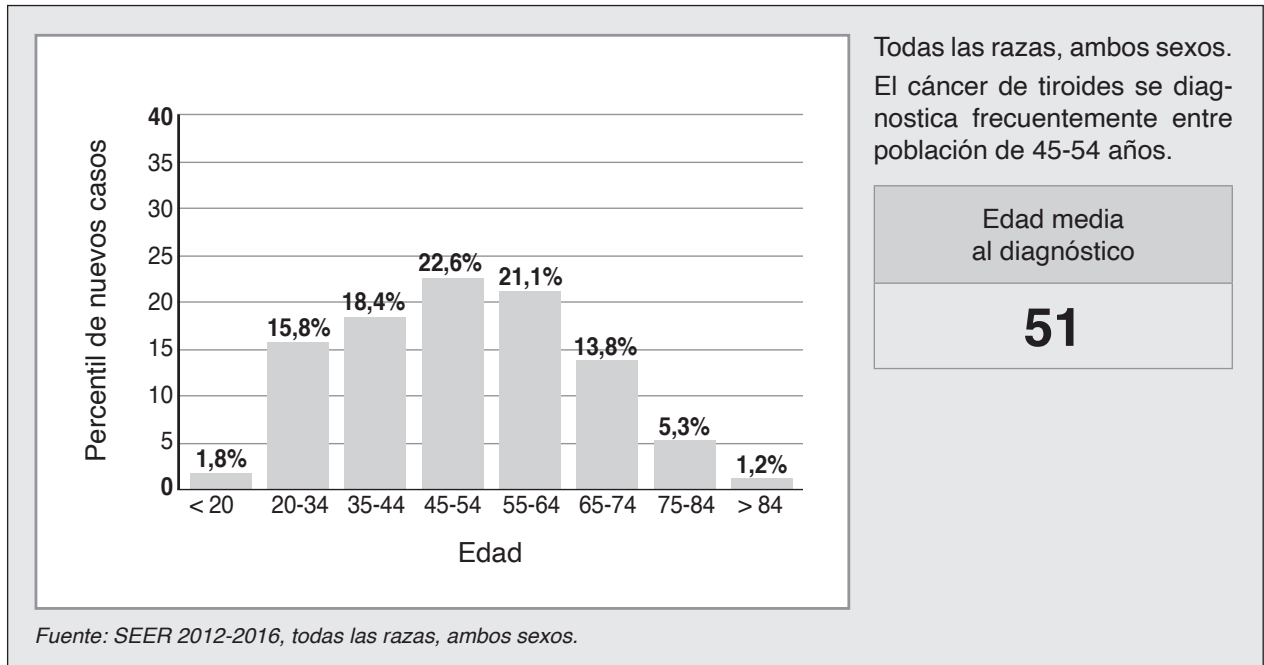


Fig. 1. Porcentaje de nuevos casos distribuidos en función de la edad.

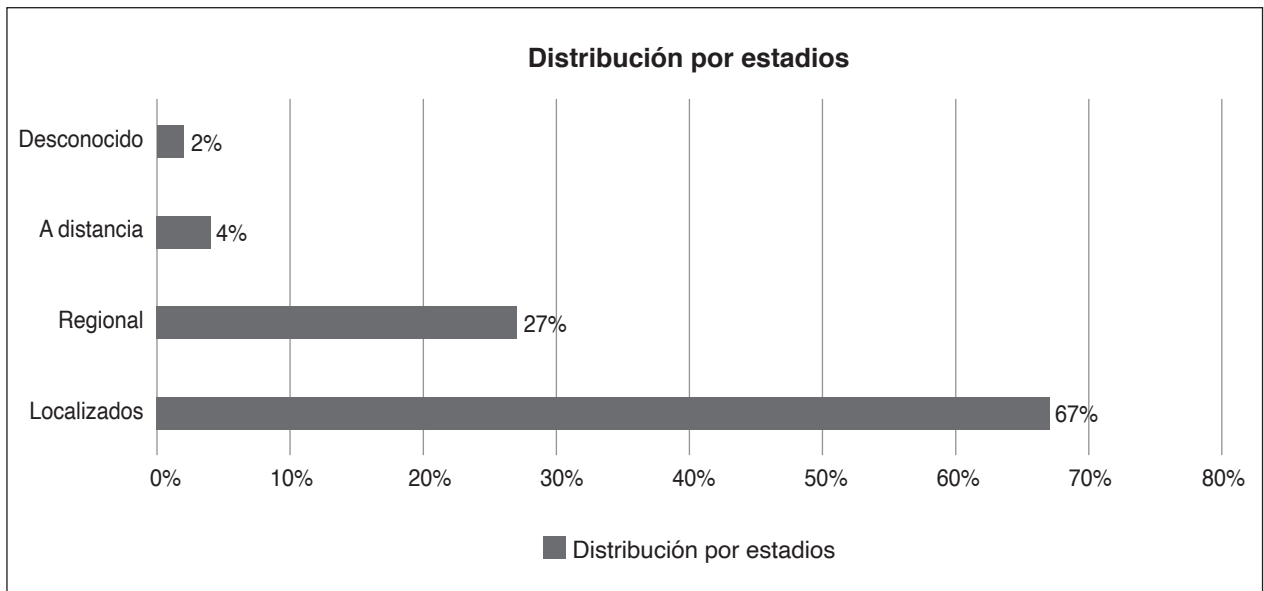


Fig. 2. Distribución por estadios al diagnóstico (modificada de: Institute NC. SEER cancer stat facts: thyroid cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Accessed March, 2020).

La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado un 300% en las últimas tres décadas (Fig. 3), debido fundamentalmente a un incremento en el cáncer papilar de tiroides. Hay un gran debate sobre si se debe a un aumento real o si es más por un “sobrediagnóstico” del cáncer papilar indolente que no habría dado síntomas ni requerido tratamiento (3). Es decir, si gracias al avance de todas las técnicas diagnósticas, estamos diagnós-

ticando tumores pequeños y de bajo riesgo que nunca habrían sido descubiertos ni dado síntomas.

Los nódulos son lesiones en la glándula tiroides vistas en las pruebas de imagen que pueden ser benignas o malignas. La gran mayoría de nódulos tiroideos suelen ser benignos, con una tasa de malignidad en pacientes no expuestos a la radiación del 5% (4). El *screening* habitual es la exploración física, con lo que se reportan entre un

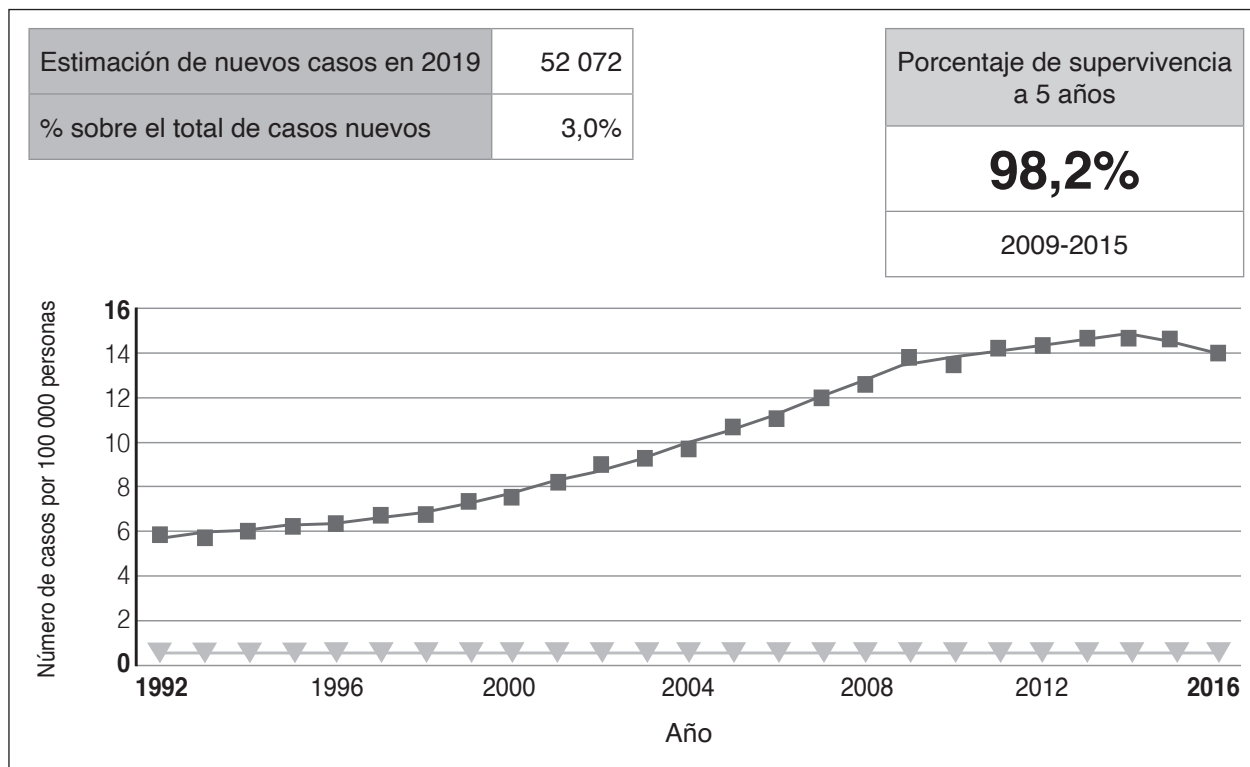


Fig. 3. Evolución de la incidencia del cáncer de tiroides en las últimas décadas (modificada de: Institute NC. SEER cancer statistics: thyroid cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Accessed March, 2020).

4 y un 7%. Si usamos el *screening* con ultrasonidos, la incidencia aumenta radicalmente. Ezzat y cols. (5) realizaron un estudio prospectivo de 100 pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea. Describen que con la exploración física encontraron 21 pacientes en los que se diagnosticaron nódulos tiroideos, mientras que con la ecográfica fueron 67. Demostraron, junto a otros estudios, la baja sensibilidad de la exploración (6). Con la mejoría de las técnicas de imagen ha aumentado la sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de tiroides. Los nódulos tiroideos son identificados de forma incidental en más de un 67% con ecografías de cuello (7), 16% en TC y RMN que incluyen el cuello (8), 9% con Doppler de carótidas (9) y un 2% en FDG- PET (10). El manejo de los nódulos tiroideos supone un reto porque pueden ser o de bajo riesgo o malignos (rangos de 1,6% a 12,5%) (11). Los estudios de autopsias muestran que el 50% o más de los adultos tienen nódulos tiroideos. Los cánceres papilares de tiroides se identifican hasta en un 35% de los adultos mayores de 60 años (12), por lo que tenemos un grupo importante de pacientes con nódulos tiroideos y cánceres indolentes (la mayoría de ellos menores a 1 cm).

Se han publicado varios estudios, como el de 2006 de Davis y Welch (13) o el de Kent y cols. (14), en los que concluían que el aumento de cánceres de tiroides se debía principalmente al aumento de cánceres papilar de tiroides inferior a los 2 cm sin relevancia clínica. En Corea del Sur se estableció el *screening* ecográfico cervical po-

blacional (15), lo que incrementó 15 veces el diagnóstico desde 1993 a 2011. Sin embargo, en el mismo periodo la tasa de mortalidad secundaria al cáncer de tiroides no aumentó ni disminuyó, de lo que podríamos deducir que el aumento del *screening* solo aumenta el diagnóstico de cánceres indolentes. Esto ha llevado a cambiar la actitud de Corea del Sur, que ha suprimido el *screening* ecográfico del cáncer de tiroides y habrá que ver qué supone con los datos que aporten una vez pase el tiempo (16).

Si bien, el sobre diagnóstico no justifica completamente el incremento de casos en los últimos años, quedaría en torno a un 20-50% de casos sin justificar. Efectivamente, aunque la mayor parte del incremento de diagnósticos es a expensas de tumores localizados, también se ha apreciado un incremento progresivo de los casos de tumores metastásicos. Así, en el estudio de Lim y cols. se describe que en EE. UU., durante el periodo 1974-2013, la incidencia global de cáncer de tiroides aumentó a un ritmo anual del 3,6% y que este aumento se apreció no solo en los tumores localizados, que crecieron a un ritmo de un 4,3%, sino también en los metastásicos, que crecieron un 2,4% anualmente. Esto se reflejó en un aumento de la mortalidad por cáncer de tiroides que creció un 1,1% anualmente en el periodo 1994-2013 (17,18). Concluyen que habría que estudiar más los posibles factores medioambientales y fijarse en aquellos pacientes con más riesgo para intentar identificar mejor la causa de este aumento.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

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

Carcinoma papilar de tiroides

Es el tipo más frecuente, representa entre el 80 y el 90 % de los casos. Se origina a partir de las células foliculares del tiroides. Se presenta como un nódulo tiroideo solitario, aunque en el 35-45% de los casos se puede asociar a metástasis de los ganglios linfáticos (19). Su incidencia es mayor en la mujer y en pacientes con antecedentes de irradiación cervical. Solo en fases avanzadas, después de años de evolución, suele producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia, y es muy rara su diseminación por la sangre (a los pulmones).

Carcinoma folicular de tiroides

Representa entre el 5 y el 10 % de los tumores de tiroides, su comportamiento es más agresivo que el del carcinoma papilar, que puede metastatizar hasta en el 30% de los casos (20,21). Los lugares más frecuentes son pulmón y hueso (22). Es también más frecuente en mujeres (2-3:1). La edad de aparición es un poco más alta y es típico de lugares donde existe bocio endémico. Con frecuencia es difícil de distinguir del tiroides normal y una vez que se ha extirpado la mitad del tiroides y se ha analizado, se puede saber con certeza que es un tumor maligno y en ocasiones es necesario reintervenir para quitar todo el tiroides. Clínicamente se presenta de forma similar al papilar, como un nódulo tiroideo indoloro sobre una glándula sana o sobre un bocio multinodular.

Carcinoma medular de tiroides

Supone alrededor del 5 % de los tumores de tiroides. Es un tumor neuroendocrino que deriva de las células C, productoras de calcitonina. Esta hormona se encarga de la regulación de los niveles de calcio en sangre. El 80% son esporádicos, sin embargo, un 20% de los tumores de este tipo se asocian a un síndrome hereditario que está relacionado con otros tumores endocrinos (neoplasia endocrina múltiple o MEN 2) (23). Los casos esporádicos suelen presentarse en la quinta-sexta década de la vida, con un discreto predominio femenino. Su forma de presentación más común es como nódulo solitario tiroideo. En la mayoría de los pacientes con carcinoma medular de tiroides (CMT), la enfermedad ya se ha diseminado en el momento del diagnóstico (24). El 50% de los casos presenta signos clínicos de afectación linfática cervical y el 5% presenta enfermedad diseminada

multifocal. Los síntomas son causados por la secreción de calcitonina y otras sustancias. Esto puede provocar diarrea, *flushing* (enrojecimiento facial) y en ocasiones puede producir un cuadro endocrino más complejo denominado síndrome de Cushing.

Carcinoma anaplásico de tiroides

Es el subtipo más raro y se asocia a mal pronóstico y rápida evolución. Es el más agresivo de todos los tumores tiroideos. Ocurre con una frecuencia del 5-10% de todas las neoplasias tiroideas y menos del 10% de los pacientes tratados sobreviven a largo plazo. Aparece entre la séptima y la octava década de la vida y es extremadamente raro en menores de 20 años. Es más frecuente en mujeres, con una proporción 3:1. Clínicamente se caracteriza por una masa en la región anterior del cuello de rápido crecimiento acompañado de síntomas de compresión de las vías digestivas y aéreas superiores, que produce dolor cervical, disfonía y disfagia por invasión tumoral difusa de estas estructuras. Esta invasión limita el papel de la cirugía, que suele ser paliativa, reductora de masa y casi nunca radical. Se considera estadio IV (avanzado) desde el diagnóstico basado en su histología y comportamiento biológico. Poseen capacidad de diseminación por todas las vías; presentan metástasis ganglionares cervicales y metástasis a distancia entre el 18 y 50% de los casos al diagnóstico. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los pulmones (90%), el hueso (15%) y el cerebro (15%). Son características las metástasis cutáneas, que aparecen frecuentemente en el cuero cabelludo. Es un tumor con nula o escasa respuesta al tratamiento, pero en aquellos pacientes en los que sea posible la resección quirúrgica se debe realizar (tiroidectomía total y linfadenectomía).

FACTORES DE RIESGO

La única causa bien establecida de carcinogénesis en tiroides son las radiaciones ionizantes y el aumento de exploraciones radiológicas podría desempeñar algún papel en este incremento. Otros factores que se han implicado son la obesidad e insulinoresistencia resultante (25), carcinógenos ambientales surgidos de accidentes nucleares o actividad volcánica (26) y aumento de autoinmunidad tiroidea (27). También existe un componente genético, pero se necesitan más estudios que nos puedan aportar más luz a este respecto.

Radiaciones ionizantes

Es el factor etiológico más reconocido. El tiroides es especialmente radiosensible a la exposición durante la infancia. Se ha observado tras la exposición con fines terapéuticos (radioterapia) (28) o por cercanía de fuen-

tes radiactivas exógenas medioambientales (accidentes nucleares) (29). Tanto las pruebas con armas nucleares como en la explosión del reactor nuclear de Chernóbil nos han mostrado un claro aumento de la incidencia. Las personas que han recibido radioterapia en la cabeza o en el cuello, incluso décadas antes, tienen un riesgo aumentado de cáncer de tiroides hasta 50 veces superior al de la población general. Esto se suele ver en algunas pacientes curadas de cáncer de mama o de linfomas tratadas años antes con radioterapia. La exposición a radiodiagnóstico ha aumentado exponencialmente, ya sea por exploraciones médicas u odontológicas. Un metaanálisis reciente que incluía 9 estudios que investigaban la asociación entre exposición a radiaciones ionizantes por el diagnóstico de imagen y el riesgo de cáncer de tiroides demostró que la exposición a rayos X secundarias a TC y pruebas odontológicas se asocia a un incremento del riesgo de cáncer de tiroides con un *odds ratio* de 1,52 (intervalo de confianza 95% 1,13-2,04) (30). Esto también puede justificar el incremento de esta patología.

Factores genéticos

Antecedentes familiares de primer grado o una historia familiar de cáncer de tiroides incrementan las posibilidades de que un nódulo tiroideo sea maligno por 10 (31). Los tumores no medulares aparecen asociados a determinados síndromes hereditarios como la enfermedad de Cowden y la poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Gardner.

Existe un tipo de cáncer de tiroides, el carcinoma medular, que presenta una forma familiar en un 25% de los casos. No obstante, este es el tipo más raro de cáncer de tiroides.

Dieta baja en yodo

El bajo consumo de yodo provoca una estimulación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), por lo tanto aumenta el estímulo de crecimiento para las células del tiroides y, por tanto, una mayor probabilidad de cánceres de tiroides. Esto se ha demostrado en experimentos animales, pero no se ha podido demostrar en humanos residentes en zonas con bajo aporte de yodo (32). Lo que sí parece influir es en la distribución de la histología y son más frecuentes los tumores foliculares. Cuando se corrige el déficit de yodo, se normaliza la TSH y parece que incrementa el carcinoma papilar respecto al folicular (33,34).

Tiroiditis autoinmune

Cabría pensar que la tiroiditis autoinmune por la presencia de autoanticuerpos está asociada a un incremento

del cáncer tiroides. Sin embargo, solo se asocia cuando la TSH está alta. Si se corrige la TSH, el riesgo de cáncer ya no se incrementa al tener la enfermedad autoinmune (35).

Peso, resistencia a la insulina, estilo de vida

Se ha establecido una fuerte correlación entre la obesidad y el riesgo y mortalidad de múltiples neoplasias. Un estudio que incluye cinco estudios prospectivos indica que también el riesgo de cáncer de tiroides aumenta en pacientes obesos (36). No está clara la causa, algunos estudios apuntan a la resistencia a la insulina más que al trastorno metabólico (37). En un estudio de casos y controles se observó que la resistencia a la insulina se encontraba en el 50% de los pacientes con cáncer de tiroides frente al 10% de los controles (38). Estas décadas se caracterizan por una epidemia de obesidad que quizás está contribuyendo al aumento de casos, si bien, no está claramente establecido el mecanismo subyacente.

La influencia de la dieta y del estilo de vida no está bien estudiada. El posible efecto perjudicial de los nutrientes, la comida, la contaminación sobre el cáncer de tiroides es controvertido. Se ha visto, por ejemplo, que un aumento de los niveles de nitrato en el agua se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de tiroides (39). Curiosamente el consumo de tabaco y de alcohol parece tener una relación inversa con el cáncer de tiroides (40). Es muy difícil obtener datos debido a los múltiples factores implicados y lo complicado de establecer claramente la causa efecto.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDES

El síntoma más frecuente del cáncer de tiroides es la aparición de un bulto en la parte anterior del cuello, que puede ser visible o palpable. También pueden debutar con dificultad para tragar, dolor, ronquera, etc. No obstante, lo más frecuente es que sean asintomáticos. La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, pero la única forma de tener certeza es analizando sus células.

La sospecha de un cáncer de tiroides comienza con el descubrimiento de un nódulo en el tiroides. En este caso se deben hacer las siguientes exploraciones: ecografía tiroidea y análisis de TSH, T4 y T3. El estudio hormonal y la ecografía van a ser lo primero que nos permita acercarnos al diagnóstico del nódulo tiroideo.

Hormona estimulante de la tiroides

La TSH es la hormona estimulante del tiroides. La alta concentración de TSH en plasma es un factor independiente de malignidad en el estudio de un nódulo tiroideo.

En un estudio de 1500 pacientes la prevalencia de malignidad fue: 2,8, 3,7, 8,3, 12,3 y 29,7% para pacientes con TSH < 0,4 mU/l, 0,4 a 0,9 mU/l, 1 a 1,7 mU/l, 1,8 a 5,5 mU/l, y > 5,5 mU/l, respectivamente (41). Hay otros estudios que también han mostrado que cifras más altas de TSH se asocian a estadios más avanzados del cáncer.

Es la primera determinación que nos va a orientar en el diagnóstico:

- Si la TSH está por debajo de lo normal, indica un posible hipertiroidismo subclínico. Es decir, la producción autónoma de hormona tiroidea por parte de un nódulo tiroideo o del propio tiroides. La probabilidad de que el nódulo en estudio sea hiperfuncionante es alta. En este caso, deberíamos hacer una gammagrafía tiroidea. Nos va a orientar si es funcionante o no funcionante. Si el nódulo es no funcionante y cumple criterios ecográficos, hay que realizar una punción con aguja fina. Si el nódulo es funcionante y tenemos la T3 y la T4 libre normales o bajas, probablemente se trate de un hipertiroidismo subclínico y simplemente vigilaríamos al paciente. Si la T3 o la T4 son altas, se trataría de hipertiroidismo y lo que deberíamos hacer es tratarlo (42).
- Si la concentración de TSH es normal o elevada y el nódulo cumple criterios ecográficos de malignidad, está indicado realizar una punción aspiración con aguja fina (Fig. 4).

Ecografía tiroidea

Debe realizarse en todos los pacientes que tengan un nódulo tiroideo. La ecografía tiroidea nos ofrece un detalle anatómico que la gammagrafía tiroidea no aporta. La utilización de ecografías rutinarias como *screening* sin sospecha previa, como hemos dicho previamente, no está recomendada.

La ecografía tiroidea identifica características que nos orientan hacia mayor o menor benignidad. Estas características tienen una importante variabilidad, así como el personal que las interpreta. No podemos con la ecografía concluir si se trata de cáncer o no, pero sí podemos identificar a aquellos pacientes que se benefician de realizarles una punción aspiración con aguja fina (Tabla I).

Gammagrafía tiroidea

Consiste en la administración de una sustancia radiactiva (generalmente yodo-131, el tecnecio también se podría usar) por vía oral o intravenosa. Permite la diferenciación entre nódulos no funcionantes, llamados “fríos” y los funcionantes o “calientes”. Los nódulos funcionantes raramente son cáncer y por tanto no necesitan punción por aguja fina. Algunos nódulos malignos y potencialmente y todos los malignos concentran

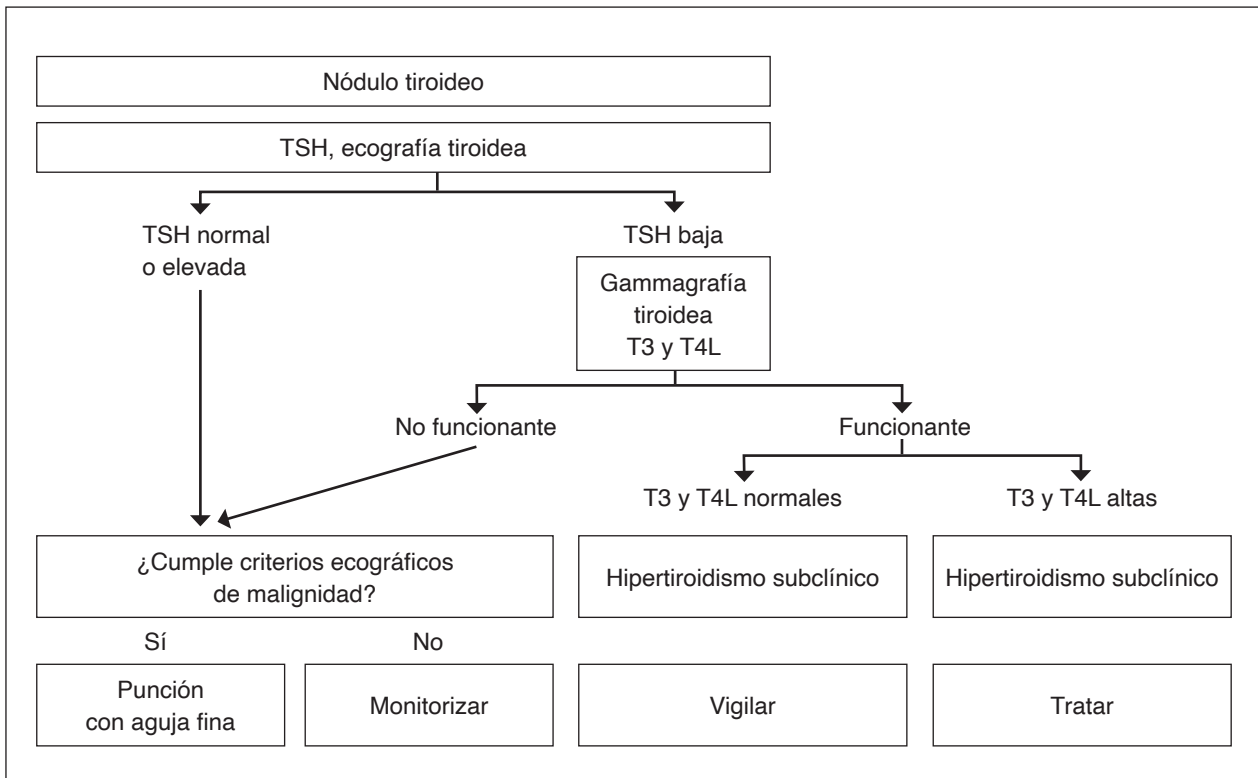


Fig. 4. Algoritmo diagnóstico en función de los diferentes hallazgos.

TABLA I
CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE ALTO
Y BAJO RIESGO DE MALIGNIDAD

<i>Criterios ultrasonográficos asociados a alto riesgo</i>
Hipoecogenicidad
Microcalcificaciones
Vascularización central
Márgenes irregulares
Halo incompleto
Más alto que ancho
Documentado aumento de un nódulo
<i>Criterios ultrasonográficos asociados a bajo riesgo</i>
Hiperecoico
Calcificaciones grandes y gruesas (excepto cáncer medular)
Vascularización periférica
Aspecto de hojaldre
Aspecto esponjoso
Aspecto de cola de cometa

los radioisótopos con mucha menos avidéz que el tejido tiroideo normal adyacente. Además, esta técnica no permite en pacientes con múltiples nódulos determinar cuáles son hipofuncionantes y por tanto debe realizarse una punción. Esta prueba no debe realizarse a embarazadas por la exposición a radionucleidos. Más que una idea anatómica, lo que nos permite es conocer el estado funcional del nódulo.

- *No funcionantes*: aparecen como fríos, no captan el radioisótopo como el tejido adyacente. Estos deberían ser estudiados más a fondo con una punción con aguja fina.
- *Funcionantes/autónomos*: aparecen como calientes, captan con avidéz los radionucleidos. Muy pocos pacientes con nódulos tiroideos tienen cáncer (43-45). Y de ellos, muchos menos son agresivos, por lo que deberíamos vigilarlos, pero no haría falta seguir estudiándolos (46).
- *Indeterminados*: se trata de una prueba que genera una imagen en dos dimensiones, por lo que puede dar lugar a resultados equívocos. Además aquellos que son pequeños pueden ser difíciles de evaluar, por lo que el estudio tiene sus limitaciones. La mayoría de los nódulos indeterminados suelen no ser funcionantes, por lo que deberíamos proceder a la realización de una biopsia con aguja fina si es posible.

Todo ello debe ser integrado junto a la imagen ecográfica, que aporta más detalle anatómico.

Punción con aguja fina

Se trata de una punción que nos permite adquirir células del nódulo tiroideo para su posterior análisis. Cada vez hay más evidencia de que el criterio para realizarla no es tanto el tamaño como las características del nódulo (47). Es difícil realizarla en nódulos por debajo de 5 mm, por lo que habrá que discutir riesgo beneficio con el paciente. Si hay adenopatías se puede optar por pinchar las adenopatías.

Según las guías de la asociación americana del tiroides (ATA) (48) se debe realizar una punción con aguja fina:

- Independientemente del tamaño si:
 - Localización subcapsular cerca del nervio recurrente o la tráquea.
 - Extensión por fuera del tiroides.
 - Protrusión a través de los anillos laríngeos.
 - Asociación con adenopatías de características patológicas.
- Nódulos mayores de un centímetro (en su mayor diámetro) si son sólidos e hipoeogénicos o si tienen uno o más de los criterios de alto riesgo ecográfico:
 - Márgenes irregulares.
 - Microcalcificaciones.
 - Más altos que anchos.
 - Calcificaciones periféricas.

El riesgo de malignidad estimado para nódulos sólidos hipoeogénicos con uno o más criterios ecográficos de malignidad es más alto (70-90%) que aquellos sin factores de mal pronóstico ecográfico (10-20%). La mayoría de los nódulos subcentimétricos pueden ser observados (49). Hay que prestar especial atención y se plantearía hacer excepciones a aquellos pacientes con historia familiar o con exposición intensa a la radiación.

Nódulos con características ecográficas de buen pronóstico quizás deban ser biopsiados cuando son mayores de 1,5 cm o de 2 cm. Los nódulos con características espongiiformes se deben de biopsiar con 2 cm o más. Los nódulos que son fundamentalmente quísticos no hacen falta biopsiarlos.

A la hora de clasificar los nódulos tiroideos nos podemos basar en las guías americanas o las europeas. Las europeas establecen los criterios TIRADS y las americanas los criterios ATA. La sensibilidad es mayor con las americanas, criterios ATA, 90% frente a un 75% con los criterios europeos. La tasa de punciones negativas es más alta con los criterios ATA (52%) que con los TIRADS (25%) (50). En otro estudio se vio que los criterios TIRADS tienen menos falsos negativos (2,2%), por lo tanto más especificidad (51). De tal manera que podemos intuir que las guías americanas tienen más sensibilidad, mientras que las europeas consiguen mayor especificidad.

La evaluación posterior de los resultados obtenidos es complicada, ya que se trata de una citología. Se han

establecido seis grandes grupos en función de los resultados obtenidos a partir de una punción por aguja fina, se trata de la Gradación de Bethesda (Tabla II) (52). Los nódulos benignos de grado II de Bethesda no necesitarían cirugía. Lo que se debería hacer es un seguimiento, así como aquellos nódulos que se encuentren dentro de la clasificación Bethesda V y VI deberían remitirse a cirugía para resección.

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE BETHESDA

Bethesda	Diagnóstico	Riesgo de cáncer
I	No diagnóstico	5-10%
II	Benigno	0-3%
III	Atipia de significado incierto o lesiones foliculares de significado indeterminado	10-30%
IV	Neoplasia folicular (o sospecha de neoplasia folicular)	25-40%
V	Sospechoso de malignidad	50-75%
VI	Malignidad	97-99%

El dilema viene en aquellos casos que se sitúan en los grados III y IV. Estos deberían someterse a nueva biopsia en 6 o 12 semanas. Si esta no es concluyente, podríamos plantearnos realizar análisis moleculares (*BRAF*, *V600E*, *RET/PTC*, *RAS*, *PAX8/PPAR*) que nos podrían orientar el diagnóstico del nódulo tiroideo. En los casos de Bethesda I, habría que repetir la punción en 4 o 6 semanas. Si persiste sin diagnóstico, plantearemos seguimiento frente a cirugía en función de las características anatómicas del nódulo.

Biopsia

Algunas veces, las células que se obtienen por punción no son suficientes o definitivas para el diagnóstico y es necesaria una muestra más grande que consiste en la extirpación de la zona sospechosa para su posterior análisis. Es un procedimiento más complicado que requiere anestesia y produce más molestias, por lo que únicamente se realiza en casos difíciles de diagnosticar mediante otras técnicas.

Calcitonina

La determinación de calcitonina en plasma es controvertida. Se eleva fundamentalmente con el cáncer medular de tiroides, aunque excepcionalmente también se puede elevar con carcinoma papilar y folicular de tiroides. Para hacerse de manera correcta, debería realizarse tras estimulación con pentagastrina, pero no en todos los sitios se puede realizar, por lo que sus resultados no son exactos. Se pueden ver múltiples falsos negativos en pacientes con hipercalcemia, hipergastrinemia, tumores neuroendocrinos, tiroiditis autoinmunes, etc. Además, tratamientos como betabloqueantes, glucocorticoides u omeprazol pueden provocar aumento de la calcitonina. Se han descrito tumores raros medulares de tiroides que no secretan calcitonina

Tomografía computarizada

Una vez diagnosticado un cáncer de tiroides se completa el estudio de extensión con una TC cervicotoracoabdominal para descartar la posibilidad de metástasis, sobre todo a nivel pulmonar. En aquellos pacientes con dolores óseos se debe realizar una gammagrafía ósea que permite descartar metástasis óseas.

CORRESPONDENCIA:

María García Ferrón
Hospital Infanta Cristina
Avda. 9 de Junio, 2
28981 Parla, Madrid
e-mail: maria.garcia.ferron@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. The global cancer observatory, March 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/> [Accessed: March, 2020].
2. Institute NC. SEER cancer stat facts: thyroid cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> [Accessed: March, 2020].
3. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; August 18;375(7):614-7.
4. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121(2):197-202.
5. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838-40.
6. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181(3):683-7.
7. Cuello Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838-40.
8. Youserm D, Huang T, Loevner LA, et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(8):1423-8.

9. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, et al. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg* 2005;140(10):981-5.
10. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130(6):941-6.
11. Hoang JK, Grady AT, Nguyen XV. What to do with incidental thyroid nodules identified on imaging studies? Review of current evidence and recommendations. *Curr Opin Oncol* 2015; 27(1):8-14.
12. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56(3):531-8.
13. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
14. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *Can Med Assoc J* 2007; 177(11):1357-61.
15. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1765-7.
16. Ahn HS, Welch HG. South Korea's thyroid-cancer "epidemic"-turning the tide. *N Engl J Med* 2015;373(24):2389-90.
17. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017;317(13):1338-48.
18. Carolyn Dacey Seib et al. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019;48:23-35.
19. McConahey WM, Hay ID, Woolner LD, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978-96.
20. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol etabol Clin North Am* 1996;24:761-801.
21. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, et al. Invasive Hurtle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc* 1984;59:851-5.
22. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, et al. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:11-9.
23. Wohllk N, Cote GJ, Evans DB, et al. Applications of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:1-25.
24. Gharib H, McConahey WM, Tieg RD, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992;67:934-40.
25. Malaguamera R, Vella V, Nicolosi ML, et al. Insulin resistance: any role in the changing epidemiology of thyroid cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:314.
26. Malandrino P, Scollo C, Marturano I, et al. Descriptive epidemiology of human thyroid cancer: experience from a regional registry and the "volcanic factor". *Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:65.
27. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab* 2015;25(12):656-64.
28. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131 I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(10):724-32.
29. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2008;27(Suppl 2):S9-S18.
30. Han MA, Kim JH. Diagnostic x-ray exposure and thyroid cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2018;28(2):220-8.
31. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5307-12.
32. Dal Maso L, Bosetti C, la Vecchia C, et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *CCC* 2009;20(1):75-86.
33. Dijkstra B, Prichard RD, Lee A, et al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci.* 2007;176(2):87-90.
34. Harach HR, Escalante DA, Onativia A. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol* 1985;108(1):55-60.
35. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):231-9.
36. Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2011;20(3):464-72.
37. Almquist M, Johansen D, Borge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *CCC* 2001;22(5):743-51.
38. Rezz'Onico JN, Rezz'Onico M, Pusioli E, et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;(7):4:375-80.
39. Ward MH, Kilfoy BA, Weyer PJ, et al. Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology* 2010;21(3):389-95.
40. Kitahara CM, Linet MS, Freeman LEB, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *CCC* 2012; 23(10):1615-24.
41. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295.
42. Douglas S Ross, MD. Literature review current through: Jan 2020. | This topic last updated: Oct 03, 2019.
43. Nelson RL, Wahner HW, Gorman CA. Rectilinear thyroid scanning as a predictor of malignancy. *Ann Intern Med* 1978;88:41.
44. Miller JM. Re: thyroid carcinoma in an autonomously functioning nodule. *J Nucl Med* 1980;21:296.
45. Hoving J, Piers DA, Vermeij A, Oosterhuis JW. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med* 1981;6:131.
46. Hayes FJ, Sheahan K, Heffernan A, McKenna TJ. Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1996;134:366.
47. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1.
48. 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; 2015.
49. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid* 2016;26:144.
50. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:95.
51. Ha EJ, Na DG, Baek JH, et al. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology* 2018;287:893.
52. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341.