



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO

IMPORTANCIA DE LA MUTACIÓN *BRAF* EN LA
CIRUGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES

IMPORTANCE OF THE *BRAF* MUTATION IN
THYROID CANCER SURGERY

Autora: Ana María Ferrer Martí

Director: Dr. Dieter José Morales García

Codirector: Dr. Íñigo Casafont Parra

Santander, Junio de 2018

ÍNDICE

1. Anexo	
1.1. Abreviaturas	1
2. Resumen	3
3. Justificación	4
4. Introducción	4
4.1. La glándula tiroides: anatomía, histología y fisiología	4
4.2. Cáncer de tiroides	8
4.2.1. Epidemiología	8
4.2.2. Características histológicas del cáncer diferenciado de tiroides	8
4.2.2.1. Variantes histológicas del cáncer papilar de tiroides	8
4.2.2.2. Características histológicas del cáncer folicular	9
4.2.3. Características histológicas del cáncer anaplásico	11
4.2.4. Etiología del cáncer de tiroides	11
4.2.4.1. Factores genéticos	11
4.2.4.1.1. Vía MAPK	12
4.2.4.1.2. Vía PI3K-AKT	13
4.2.4.1.3. Mutación BRAF	13
4.2.4.1.4. Reordenamientos RET/PTC	15
4.2.4.1.5. Mutación RAS	15
4.2.4.1.6. PAX8/PPAR γ	16
4.2.4.1.7. Promotor del gen TERT	16
4.2.4.1.8. Reordenamiento NTRK1 o TRK	16
4.2.3.2. Otros factores de riesgo	17
4.2.4.2.1. Ingesta de yodo	17
4.2.4.2.2. Radiaciones ionizantes	17
4.2.4.2.3. Sexo y edad	17
4.2.5. Presentación clínica	17
4.2.6. Valoración diagnóstica	18
4.2.6.1. Determinación de tirotrópina sérica (TSH)	19
4.2.6.2. Pruebas de imagen	19
4.2.6.2.1. Ecografía tiroidea	19
4.2.6.2.2. Gammagrafía tiroidea	22
4.2.6.2.3. Otras pruebas de imagen	22
4.2.6.3. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)	22
4.2.6.4. Nuevas perspectivas	27
4.2.7. Tratamiento	27
4.2.7.1. Evaluación diagnóstica preoperatoria	27
4.2.7.2. Tratamiento quirúrgico	28
4.2.7.2.1. Lobectomía	28
4.2.7.2.2. Tiroidectomía casi total	28
4.2.7.2.3. Tiroidectomía total	29
4.2.7.2.4. Cirugía ganglionar	29
4.2.7.2.5. Tiroidectomía en dos tiempos	29
4.2.7.3. Ablación con I-131	31
4.2.7.4. Tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras	32
4.2.8. Pronóstico del cáncer papilar de tiroides	32

4.2.8.1. Afectación ganglionar en el pronóstico del cáncer papilar de tiroides	32
4.2.8.2. Riesgo de recidiva	33
5. Materiales y métodos	36
6. Discusión	37
7. Conclusiones	41
8. Bibliografía	42
9. Agradecimientos	49

1. ANEXO

1.1. ABREVIATURAS

MAPK: Mitogen activated protein Kinases

CPT: Carcinoma Papilar de tiroides

CDT: Carcinoma Diferenciado de tiroides

CFT: Carcinoma Folicular de tiroides

CAT: Carcinoma Anaplásico de tiroides

NIS: Simportador de sodio y yoduro

TPO: Enzima peroxidasa tiroidea

MIT: Monoyodotirosina

DIT: Diyodotirosina

TBG: Tiroglobulina

TRH: Hormona liberadora de tirotropina

TSH: Hormona tiroestimulante

ECM: matriz extracelular

PI3K: fosfatidilinositol-3 quinasa

MEN-2: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2

TERT: telomerasa transcriptasa inversa

ATA: American Thyroid Association

ETA: European Thyroid Association

AACE/AME: American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi.

TC: Tomografía computarizada

RM: Resonancia Magnética

PET: Tomografía por emisión de positrones

PAAF: Punción aspiración con aguja fina.

AUS/FLUS: Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance

FN/SFN: Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm

NIFTP: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

SMC: suspicious for malignant cells

PCM: Positive for Malignant Cells

DFS: disease- free survival.

DSS: disease –specific survival.

2. RESUMEN

Introducción: El cáncer papilar de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más común y representa el 85-90% de todos los cánceres de tiroides. La mutación BRAF es la que se encuentra con mayor frecuencia en los carcinomas papilares, concretamente BRAF V600E. El hecho de que esta mutación no se haya descrito en lesiones benignas, se considera un marcador pronóstico en la estratificación del riesgo en el cáncer tiroideo, por lo que su análisis molecular en el estudio preoperatorio puede aumentar la precisión diagnóstica y en caso de citologías indeterminadas, reducir la tasa de cirugías diagnósticas innecesarias.

Objetivo: Valorar la función de la mutación BRAF como un marcador pronóstico y del abordaje del tratamiento quirúrgico más adecuado en los pacientes con cáncer de tiroides.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de revistas científicas consultando las bases de datos de UpToDate y Pub Med, con la introducción de los siguientes términos de búsqueda: *BRAF mutation, papillary thyroid carcinoma, (MAPK) mitogen activated protein kinases, RET/PTC, RAS, fine needle aspiration*. Las variables que se han considerado para valorar su relación con la mutación BRAF han sido: género, edad, multifocalidad, extensión extratiroidea (EET), tamaño del tumor, metástasis ganglionares, invasión vascular y extracapsular.

Conclusión: BRAF es un biomarcador de mal pronóstico, que implica persistencia de enfermedad y menor supervivencia. Aunque se han visto resultados prometedores, actualmente solo puede ser considerado asociado con diferentes variables y factores de riesgo ya que no existen evidencias científicas suficientes que avalen la utilidad de este marcador de manera independiente, lo que hace necesaria una investigación más exhaustiva.

Palabras clave: mutación *BRAF*, cáncer papilar de tiroides, proteínas cinasas activadas por mitógenos (*MAPK*), *RET/PTC*, *RAS*, punción aspiración con aguja fina.

2. ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid cancer is the most common endocrine malignancy and accounts for 85-90% of all thyroid cancers. The *BRAF* mutation is the one most frequently found in papillary carcinomas, specifically *BRAF V600E*. The fact that this mutation has not been described in benign lesions is considered a prognostic marker in risk stratification in thyroid cancer, so that its molecular analysis in the preoperative study can increase the diagnostic accuracy and in the case of indeterminate cytologies, reduce the rate of unnecessary diagnostic surgeries.

Objective: To assess the function of the *BRAF* mutation as a prognostic marker and to approach the most appropriate surgical treatment in patients with thyroid cancer.

Material and methods: A literature review of scientific journal articles was made by consulting the databases of UpToDate and Pub Med, with the introduction of the following search terms: *BRAF* mutation, papillary thyroid carcinoma, (*MAPK*) mitogen activated protein kinases, *RET / PTC, RAS*, fine needle aspiration. The variables that have been considered to assess their relationship with the *BRAF* mutation have been: gender, age, multifocality, extrathyroidal extension (TSE), tumor size, lymph node metastasis, vascular and extracapsular invasion.

Conclusion: *BRAF* is a biomarker of poor prognosis, which implies persistence of disease and lower survival. Although promising results have been seen, currently it can only be considered associated

with different variables and risk factors since there is not enough scientific evidence to support the utility of this marker independently, which makes a more exhaustive investigation necessary.

Keywords: *BRAF* mutation, papillary thyroid carcinoma, (*MAPK*) mitogen activated protein kinases, *RET / PTC*, *RAS*, fine needle aspiration

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia más frecuente del sistema endocrino y es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres, siendo el cáncer papilar de tiroides el más común, representando del 85 al 90% de todos los cánceres de tiroides. Nuevos biomarcadores moleculares están demostrando su utilidad en la prevención, detección y tratamiento de diferentes tipos de cáncer, facilitando el diagnóstico y mejorando la tasa de morbilidad, además de conseguir un índice más bajo de recurrencias. Por todo ello, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la mutación *V600E* del gen *BRAF* de cara a la toma de decisiones quirúrgicas y el seguimiento posterior.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. LA GLÁNDULA TIROIDES: ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA

4.1.1. DESCRIPCIÓN ANATÓMICA

El tiroides es uno de los órganos endocrinos de mayor tamaño, con un peso de entre 15 y 20 gramos y con una gran capacidad de crecimiento. Suele estar formada por dos lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe que están unidos por una pequeña banda de tejido conocida como istmo. Cada lóbulo mide entre 2 y 4 cm, aunque el derecho suele estar más vascularizado y ser de mayor tamaño.

Existen cuatro anomalías de desarrollo consideradas variantes normales que se encuentran con mayor o menor frecuencia:

- Un lóbulo piramidal persistente que parte del istmo en dirección craneal (con una frecuencia de hasta el 50%)
- Porciones dispersas de la glándula tiroides (cerca del 5%)
- Falta de fusión del istmo con ambos lóbulos en la línea media durante el desarrollo embrionario (raramente)
- Falta de porciones de los lóbulos, sobre todo caudales (raramente)

En cuanto a la vascularización, la glándula recibe sangre fundamentalmente de dos arterias, la arteria tiroidea superior, que es rama de la arteria carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, que se origina en la arteria subclavia. Ocasionalmente, la arteria tiroidea media, rama del tronco braquiocefálico, también puede estar involucrada. El volumen de irrigación del tiroides es muy alto, estimado en torno a 46 ml/minuto por gramo de tejido, lo que equivale aproximadamente 5 veces su peso. Referente a la circulación venosa, las venas tiroideas inferior y medias dirigen la sangre de las zonas superiores del tiroides hacia la vena yugular interna. En los polos inferiores del tiroides y el istmo se encuentra un plexo venoso pretraqueal que drena la sangre de la zona caudal del tiroides por la vena tiroidea inferior hacia la vena braquiocefálica.

En cuanto al drenaje linfático se refiere, el tiroides y las glándulas paratiroides tienen su propio sistema linfático, drenan en los ganglios linfáticos tiroideos y desde allí se dirigen hacia los ganglios cervicales profundos y laterales. Cinco ganglios linfáticos forman un grupo situado por encima y por debajo del istmo, por delante del cricoides y mediales a un lóbulo piramidal. Estos suelen estar afectados cuando hay un carcinoma de tiroides o una tiroiditis de Hashimoto. Existen otros ganglios linfáticos en posición pretraqueal, a lo largo de las venas próximas y del nervio laríngeo recurrente, así como en la fosa supraclavicular. Tiene especial importancia el nódulo de Virchow, en la desembocadura del conducto torácico en la vena subclavia.

El tiroides está muy inervado. Las fibras nerviosas proceden del nervio vago (nervio laríngeo superior e inferior o recurrente) y del tercer ganglio cervical del simpático o ganglio cervicotorácico. Respecto a las relaciones anatómicas de la glándula, merecen citarse las que se establecen con los nervios recurrentes y con las glándulas paratiroides, las cuales el cirujano debe conocer con precisión para evitar su lesión.

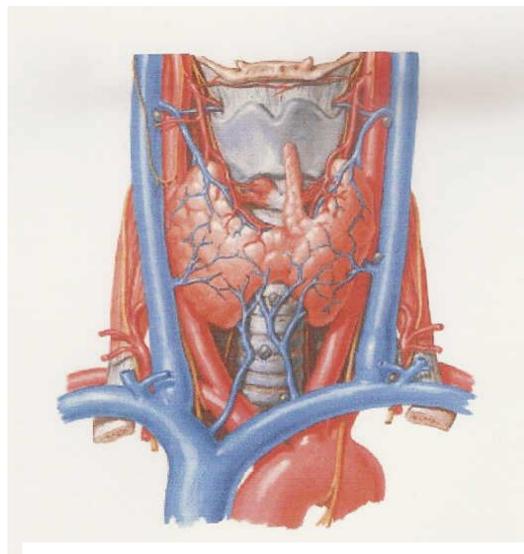


Figura 1. Anatomía del tiroides.

Tomado de Netter. Atlas de Anatomía Humana.

4.1.2. HISTOLOGÍA

A nivel histológico, las unidades funcionales de la glándula tiroides son los folículos. Éstos tienen un aspecto quístico más o menos esférico con una pared, que es el epitelio folicular. Centenares de miles de folículos forman casi toda la masa de la glándula. El centro hueco de cada folículo está lleno de una mezcla espesa de glucoproteínas llamada coloide. En un corte transversal, el tiroides está formado por un conjunto de estructuras anulares estrechamente agrupadas y formadas cada una de ellas, por una sola capa de células foliculares que presentan características comunes con otros tipos de células secretoras, con una zona apical, repleta de microvellosidades que contactan con la matriz coloide, donde se lleva a cabo la yodación, la exocitosis y la fase inicial de la secreción de hormonas tiroideas.

Entre las células del epitelio folicular o en el intersticio tiroideo, se encuentran las células C o parafoliculares, que secretan calcitonina, hormona que regula el metabolismo del calcio. Estas células C pertenecen al sistema neuroendocrino, por tanto, tienen una regulación diferente a las células foliculares y pueden ser el origen de tumores de comportamiento muy diferente.

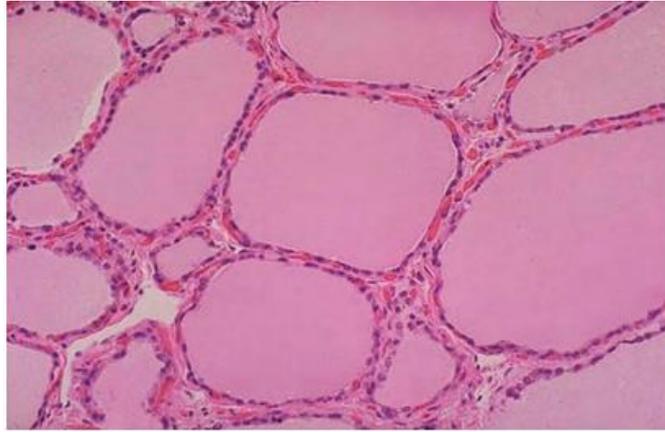


Figura 2. Histología de la glándula tiroides. Histológicamente está compuesto por folículos, que constituyen la unidad funcional del tiroides, formados por células cuboidales con núcleos con cromatina fina. Los folículos contienen coloide con tiroglobulina, que es una sustancia homogénea basofílica en H/E y PAS positiva.

Tomado de Robins y Cotran. Atlas de Anatomía Patológica.

4.1.3. FISIOLÓGÍA

La principal función del tiroides es la producción de hormona tiroidea en cantidad suficiente para cubrir la demanda de los tejidos periféricos. La síntesis de las hormonas tiroideas tiene lugar en los folículos tiroideos. El coloide mantiene una reserva de 2-3 meses de hormonas tiroideas.

Los folículos tiroideos transportan activamente yoduro a través del epitelio, utilizando el cotransportador simportador de sodio y yoduro (NIS). La captación del yodo y su transporte a través del NIS esta estimulada por la hormona estimulante del tiroides o TSH. A medida que el I^- entra en el coloide, la enzima peroxidasa tiroidea (TPO), retira un electrón del ion. Otras enzimas agregan entonces el yodo a la tirosina. El agregado de un yodo a la tirosina crea monoyodotirosina (MIT); el agregado de un segundo átomo de yodo crea diyodotirosina (DIT). MIT y DIT sufren luego reacciones de acoplamiento. Una MIT y una DIT se combinan para crear T_3 . Dos DIT se acoplan para formar T_4 . Como T_3 y T_4 son moléculas lipófilas, tienen solubilidad limitada en el plasma, razón por la que las hormonas tiroideas se unen a las proteínas plasmáticas, como la globulina ligadora de hormonas tiroideas (TGB) la prealbúmina o la albúmina.

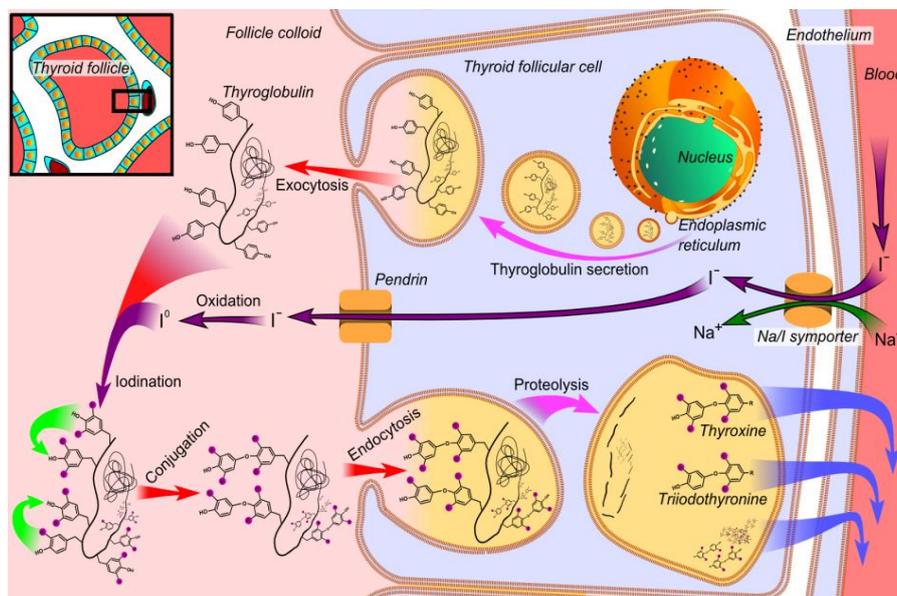


Figura 3. Síntesis de hormona tiroidea

Tomada de Häggström, Mikael (2014). Medical gallery of Mikael Häggström 2014. WikiJournal of Medicine

La mayor parte de las hormonas tiroideas en el plasma se encuentran en forma de T_4 . Sin embargo, ahora se sabe que T_3 es de tres a cinco veces más activa biológicamente, y es la hormona activa en las células diana. Aproximadamente el 85% de la T_3 activa se elabora en las células diana por la eliminación enzimática de un átomo de yodo de la T_4 . La activación tisular de la hormona agrega otra etapa de control, porque la regulación de la enzima tisular desyodasa permite que los tejidos diana controlen su exposición a la hormona tiroidea activa. Los receptores tiroideos, con múltiples isoformas, se encuentran en el núcleo de las células diana. De modo que la unión de la hormona inicia la transcripción, la traducción y la síntesis de nuevas proteínas.

En la circulación, el 70% de las hormonas tiroideas van unidas a la TBG y menos del 0.5% se encuentra en forma libre, siendo esta pequeña fracción la que determina la actividad de dichas hormonas a nivel periférico. La mayor parte de hormona liberada es T_4 , solo un 10% de T_3 y una pequeña cantidad de rT_3 o T_3 reversa que es biológicamente inactiva. En cualquier caso, la T_4 debe ser desyodada a T_3 en los tejidos periféricos para ejercer su acción.

Esta T_3 actúa sobre prácticamente todas las células del organismo, y entre sus principales acciones se encuentran: la regulación del metabolismo basal, un efecto inotrópico y cronotrópico sobre el corazón, un papel fundamental en el desarrollo fetal especialmente en el desarrollo cerebral, el desarrollo esquelético durante la infancia y la regulación del remodelado y mineralización óseos.

4.1.3.1. Regulación de la glándula tiroidea

La función del tiroides está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo que forma un mecanismo de control por retroalimentación. Además, existe una relación inversa entre el nivel de yodo presente en la glándula y la velocidad de la producción hormonal.

El hipotálamo estimula la secreción de hormona tiroestimulante (TSH) en el lóbulo anterior de la hipófisis mediante la secreción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH). En este caso, el desencadenante no es tanto la concentración periférica de hormonas tiroideas (T_3 y T_4), sino p. ej.; la exposición al frío intenso.

La TSH, regula todos los procesos metabólicos que tienen lugar en él, su función consiste en: la síntesis y secreción de T_3 y T_4 , aumento del riego sanguíneo del tiroides, mejorar la absorción de yodo y estimular el crecimiento y metabolismo de las células del epitelio folicular.

Por otra parte, existe una relación inversa entre la concentración de T_4 libre en el suero y la TSH, de modo que la TSH es un indicador muy sensible del estado tiroideo en los pacientes que conservan el eje hipotálamo-hipofisario sin alteraciones en su regulación. Otro factor que puede influir en la producción de TSH es la somatostatina, producida también en el hipotálamo, la cual disminuye la secreción de TSH a través de una proteína G inhibidora (2).

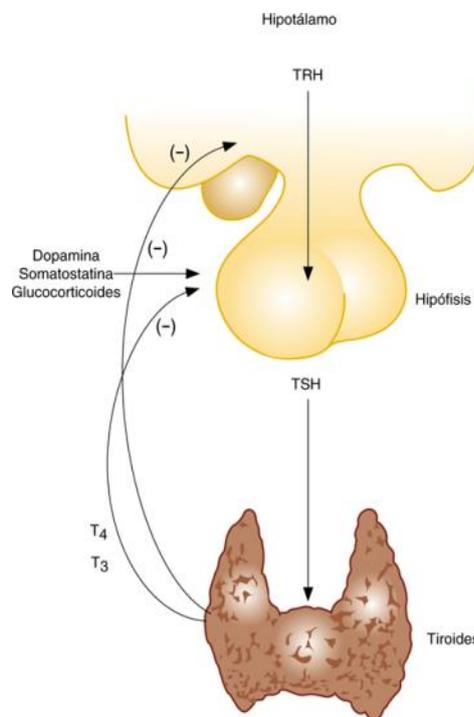


Figura 4. Eje hipotálamo hipófisis tiroides

Tomado de Hershel Raff, Michael Levitzky. *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas.*

4.2. CÁNCER DE TIROIDES

4.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de tiroides supone solo un 1% de todos los tumores que puede presentar el ser humano, lo que corresponde a un 0.5% en hombres y un 1.5% en mujeres ⁽⁴⁾, sin embargo, es la neoplasia endocrina más frecuente. La prevalencia del nódulo tiroideo ronda entre el 20 y el 50% en la población general y de ellos entre un 7-15% son malignos, pero en su mayoría, son de escasa relevancia clínica (microcarcinomas papilares) ⁽⁵⁾.

La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado. En España se diagnostican 2.1 casos por 100.000 habitantes, triplicándose la cifra en mujeres. Este incremento se atribuye sobre todo a la detección de microcarcinomas, debido a una mejora en el diagnóstico de la enfermedad subclínica.

Como ya se ha explicado anteriormente, dos tipos celulares están implicados en la producción hormonal y componen el tejido tiroideo; las células foliculares y las células parafoliculares o células C, de ahí que exista una gran variedad de tumores de diferente estirpe. El 3% de los casos afecta a las células C o parafoliculares y da lugar a un carcinoma neuroendocrino, el carcinoma medular. Sin embargo, la gran mayoría se engloba en el término carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) con dos formas principales, el folicular (15%) y el papilar (CPT) (80%). Asimismo, los tumores de estirpe folicular se dividen habitualmente en bien diferenciados, pobremente diferenciados o indiferenciados.

Aquellos que están bien diferenciados, incluyen el carcinoma papilar de tiroides (CPT) y el carcinoma folicular (CFT). Estos dos tipos de tumor bien diferenciados pueden progresar hacia pobremente diferenciados e incluso acabar desdiferenciándose, convirtiéndose en carcinoma anaplasico (CAT) que corresponde a un 2% de los casos.

4.2.2. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.

4.2.2.1. Variantes histológicas del CPT

Se han descrito diversas variantes histológicas de carcinoma papilar de tiroides. La clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004 estandariza las siguientes variantes:

- Variante folicular.
- Variante macrofolicular.
- Variante oncocítica.
- Variante de células claras.
- Variante esclerosante difusa.
- Microcarcinoma papilar.
- Variante de células altas.
- Variante de células columnares.
- Variante sólida.
- Carcinoma papilar con carcinoma mucoepidermoide o de células escamosas.
- Carcinoma papilar con carcinoma de células fusiformes y células gigantes.
- Variante cribiforme-morular.
- Variante con estroma de tipo fascitis.
- Variante con componente insular focal.
- Carcinoma combinado papilar y medular.

El carcinoma papilar de tiroides es el más frecuente en nuestra población (90% de todas las neoplasias diferenciadas de tiroides), suele ser multifocal y metastatiza normalmente a los ganglios linfáticos regionales (8).

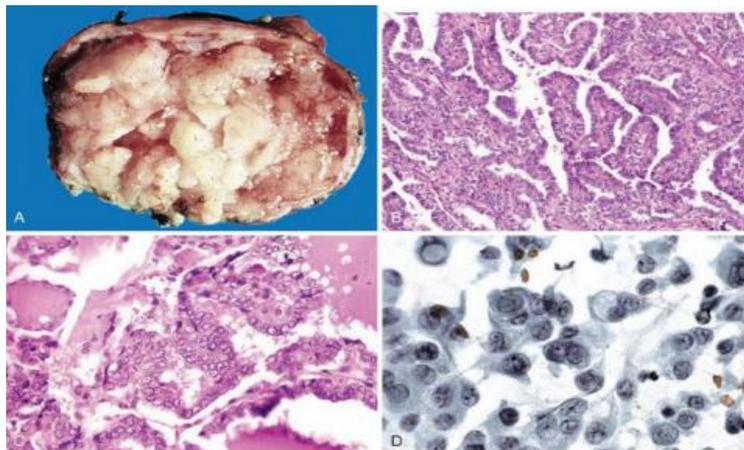


Figura 5. Carcinoma Papilar. A. Aspecto macroscópico de un carcinoma papilar con estructuras papilares distinguibles a la vista. B. Papilas bien formadas. C. Células, a mayor aumento, con núcleos de aspecto vacío característicos. D. Células obtenidas mediante PAAF de un carcinoma papilar. En alguna de las células aspiradas se observan inclusiones intranucleares características.

Adaptado de Robbins y Cotran. Patología estructural

Los carcinomas papilares son lesiones solitarias o múltiples. Algunos están bien circunscritos e incluso encapsulados y otros infiltran el parénquima adyacente con bordes poco delimitados. Los tumores pueden contener zonas de fibrosis y calcificación y a menudo son quísticas. La superficie de corte muestra a veces focos papilares que facilitan el diagnóstico. Las características histológicas de las neoplasias papilares son:

- Los carcinomas papilares pueden tener papilas ramificadas con un tallo fibrovascular, cubierto por una o varias capas de células epiteliales cúbicas. En la mayoría de los cánceres, el epitelio que cubre las papilas está formado por células cubicas ordenadas, uniformes y bien diferenciadas, aunque en el otro extremo hay cánceres con un epitelio anaplásico con bastante variación en la morfología celular y nuclear. Cuando están presentes las papilas del carcinoma anaplásico difieren de las observadas en zonas de hiperplasia porque son más complejas y tienen un eje fibrovascular más denso.
- Los núcleos de las células del carcinoma papilar tienen cromatina dispersa que produce un aspecto óptico claro o vacío responsable de la denominación de vidrio esmerilado o núcleos con “*ojo de la huérfana Annie*”. Además, las invaginaciones del citoplasma pueden aparecer como inclusiones o surcos intranucleares. El diagnóstico de carcinoma papilar se puede basar en estas características nucleares, incluso en ausencia de una arquitectura papilar.
- A menudo hay estructuras con calcificación concéntrica denominadas “*cuerpos de psamoma*”, por lo general en el eje de las papilas. Estas estructuras no están presentes casi nunca en los carcinomas foliculares y medulares, por lo que su presencia en el material de aspiración con aguja fina es un signo fiable de carcinoma papilar.
- Son frecuentes los focos de invasión linfática por el tumor, aunque la invasión de los vasos sanguíneos es relativamente infrecuente,

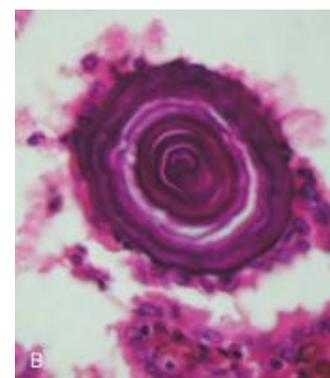


Figura 6. Cuerpo de Psamoma. Tomado de Robbins y Cotran. Atlas de Anatomía Patológica

sobre todo en las lesiones pequeñas. Hasta la mitad de los pacientes presentan metástasis en los ganglios linfáticos cervicales.

A continuación, se describen las variantes más representativas del CPT:

- **Variante folicular:** predominan las estructuras foliculares sobre las papilares. Muestra los núcleos característicos del carcinoma papilar, pero su arquitectura es folicular casi totalmente. La variante folicular del carcinoma papilar puede estar encapsulada o estar mal circunscrita y ser infiltrante. La variante folicular encapsulada de dicho carcinoma tiene un pronóstico en general, favorable, mientras que las lesiones mal circunscritas e infiltrantes deben tratarse más agresivamente. Macroscópicamente, el tumor puede ser encapsulado y focalmente pueden verse cuerpos de "psamoma". Estas variantes foliculares aún se comportan biológicamente como carcinomas papilares en tanto en cuanto cumplan los criterios nucleares para el diagnóstico de cánceres papilares.
- **Variante esclerosante difusa:** afecta más frecuentemente a las personas jóvenes e incluso niños. El tumor tiene un patrón de crecimiento papilar prominente entremezclado con zonas solidas que contienen nidos de metaplasia escamosa. Como su nombre indica, existe una fibrosis extensa y difusa de la glándula tiroidea asociada a menudo a un infiltrado linfocítico prominente que simula una tiroiditis de Hashimoto. Casi todos los pacientes tienen metástasis linfáticas ganglionares. Los carcinomas de la variante esclerosante difusa carecen de mutaciones *BRAF*, pero la mitad tienen translocaciones *RET/PTC*.
- **Microcarcinoma papilar:** se define como un carcinoma papilar, por lo demás convencional, inferior a 1cm de tamaño. Estas lesiones se suelen detectar como hallazgo accidental en pacientes sometidos a cirugía, y pueden ser precursoras de carcinomas papilares típicos.
- **Variante de células altas** se caracteriza por células cilíndricas altas con citoplasma muy eosinófilo que tapizan las estructuras papilares. Estos tumores tienden a afectar a personas mayores y tienen una frecuencia más alta de invasión vascular, extensión extratiroidea y metástasis cervicales y a distancia que el carcinoma papilar tiroideo convencional. La mayoría de estas variantes son portadoras de mutaciones *BRAF* y a menudo contienen la translocación *RET/PTC*. La presencia simultánea de estas dos aberraciones puede potenciar sinérgicamente la señalización de *MAPK*, contribuyendo al comportamiento agresivo de esta variante.

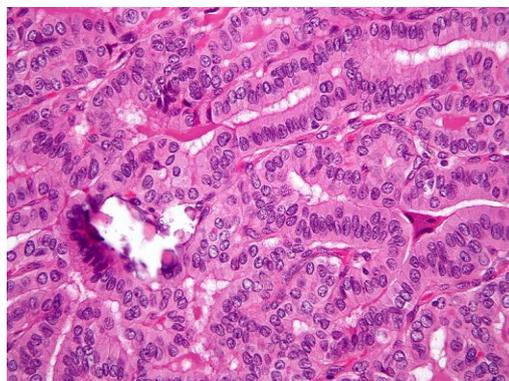


Figura 7. Carcinoma papilar, variante de células altas.
Tomado de Robins y Cotran. Patología estructural.

- **Variante de células columnares** cuando encontramos núcleos estratificados y células altas.

Las dos últimas variantes parecen ser las más agresivas.

4.2.2.2. Características histológicas del carcinoma folicular

Referente a los carcinomas foliculares, éstos contienen células bastante uniformes que forman folículos pequeños con coloide, muy similares al tiroides normal. Aunque en algunos pacientes, la diferenciación folicular puede ser menos aparente y puede objetivarse la presencia de nidos o láminas de células sin coloide. En algunos tumores predominan las células con citoplasma eosinófilo granular abundante (célula de Hürthle o variante oncocítica de carcinoma folicular). En los carcinomas foliculares, no se observa la presencia de cuerpos de psamoma.

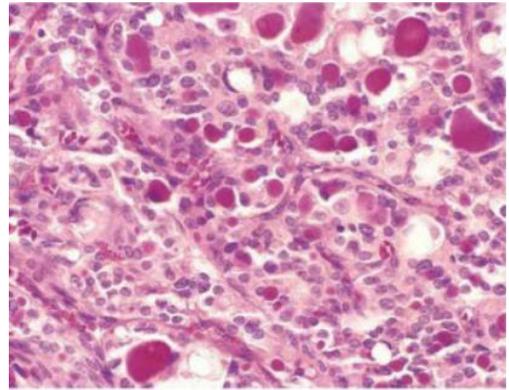


Figura 8. Carcinoma folicular
Adaptado de Robbins y Cotran. Patología estructural

Aunque las características nucleares (núcleos ópticamente vacíos, hendiduras nucleares) ayudan a distinguir las neoplasias foliculares y papilares, no existe una diferencia citológica clara que distinga los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares mínimamente invasivos.

4.2.3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMA ANAPLÁSICO

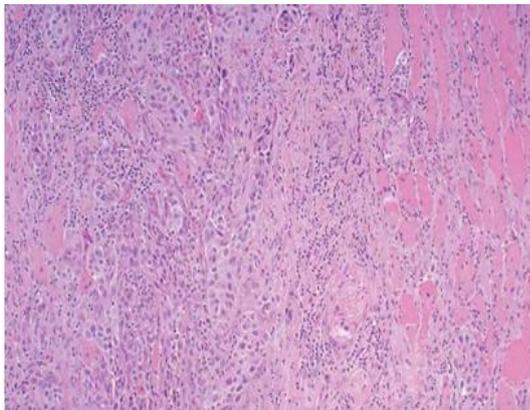


Figura 9. Imagen de carcinoma anaplásico
Tomado de Robbins y Cotran. Atlas de Anatomía Patológica.

Por su parte, el carcinoma anaplásico, a nivel microscópico, está formado por células con morfología muy variable, como: 1) células gigantes pleomorfas grandes con algunas células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos, 2) células fusiformes con aspecto sarcomatoso y 3) células fusiformes y gigantes mixtas. Algunos tumores tienen focos de diferenciación folicular o papilar que indican el origen de un carcinoma más diferenciado. Las células neoplásicas expresan marcadores epiteliales como citoqueratina, pero no suelen presentar marcadores de diferenciación tiroidea como tiroglobulina.

4.2.4. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES

Se han identificado múltiples factores genéticos y ambientales implicados en la génesis de esta patología. Sin embargo, el papel específico de cada uno de ellos todavía no está claro, sobre todo en el CPT.

4.2.4.1. Factores genéticos

En el cáncer de tiroides, las mutaciones puntuales y los reordenamientos cromosómicos constituyen los mecanismos moleculares que dan lugar a las alteraciones mutacionales y afectan fundamentalmente a dos vías, la vía *MAPK* (Mitogen-Activated Protein Kinases) y la vía *PI3K-AKT*

(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B), potenciando la función de sus componentes y por tanto, una activación constitutiva de las mismas. (10)

4.2.4.1.1. Vía MAPK

La vía de las quinasas activadas por mitógeno es una ruta de señalización intracelular de gran importancia en la regulación de múltiples procesos celulares (diferenciación, proliferación o migración celular). Comienza con la activación de un receptor de membrana que en ocasiones es de tipo tirosin-quinasa y en otras ocasiones, asociado a proteínas G. La cascada de señales se inicia mediante la unión de la proteína *RAS* a un GTP, pasando de su forma inactiva a su forma activa. La forma activa produce, a su vez, la activación de *RAF*, que fosforila a *MEK*. Finalmente, *MEK* activa a la MAPquinasa o *ERK*, que se transloca al núcleo y activa mediante fosforilación, sustratos como c-Myc.

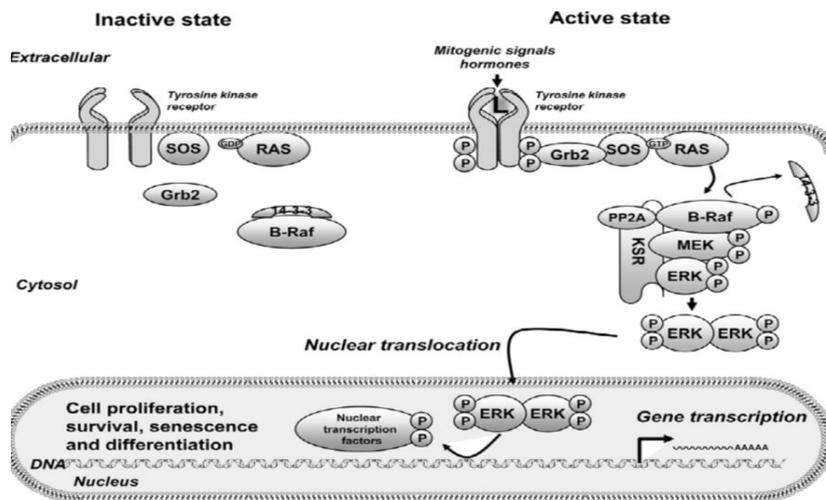


Figura 10. Vía de transducción de señal MAPK en condiciones fisiológicas.
Tomada de Kam-Tsun K y Chen-Hsen C./2010

Estos sustratos ponen en marcha procesos de diferenciación, proliferación o migración celular, cuya alteración puede dar lugar a la dediferenciación, crecimiento descontrolado o invasión de otros tejidos por células malignas. Se ha observado que la alteración de esta vía está implicada en la carcinogénesis de numerosos tumores humanos, incluido el cáncer diferenciado de tiroides. De hecho, muchas de sus proteínas efectoras se identificaron inicialmente como protooncogenes, ya que su activación aberrante es un hallazgo muy frecuente en las células tumorales (11)

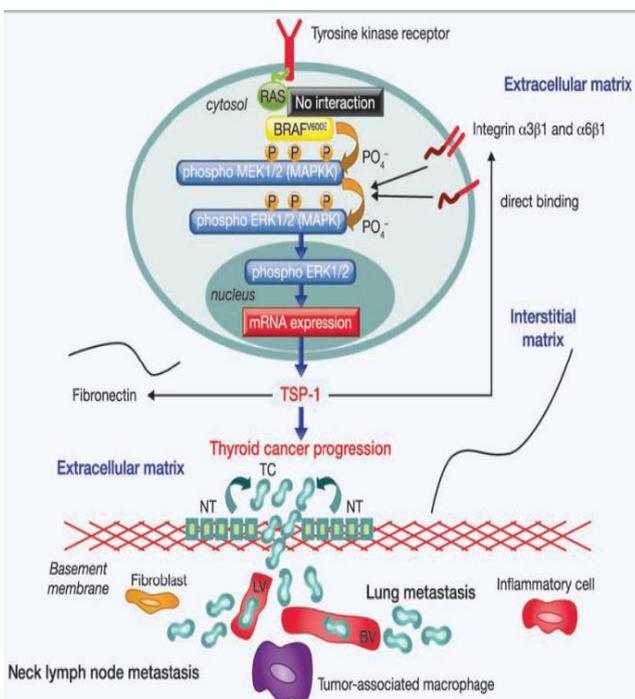


Figura 11. La oncoproteína BRAFV600E activa la vía de señalización fosfo-ERK1 / 2 y regula la expresión de los componentes no celulares de la ECM, además provoca, de forma espectacular, una mayor actividad de la cinasa y activa el fosfo-ERK1 / 2.

Tomado de American Association for Cancer Research, Nucera et al; 2011.

4.2.4.1.2. Vía PI3K-AKT

La vía de las fosfatidilinositol-3 quinasas constituye una familia de quinasas que se caracterizan por su habilidad para fosforilar el grupo hidroxilo de la posición 3' del inositol en los fosfolípidos. La clase I de *PI3Ks* son heterodímeros compuestos por una subunidad catalítica y otra adaptadora o reguladora, y además se divide en otras dos subclases, la IA que se activa por proteínas con actividad tirosin-quinasa, y la IB que se activa por receptores acoplados a proteínas G.

La activación tiene lugar por la unión de *PI3K* con el receptor mediante uno o dos puentes disulfuro en la subunidad adaptadora, lo que produce una activación alostérica de la subunidad catalítica que fosforila los residuos de tirosina, activando el resto de la cascada a través de proteínas efectoras, entre las que se encuentra la *AKT*.

AKT también es conocida como *PKB* o proteína quinasa B. Hasta la fecha se han identificado tres miembros de esta familia: *AKT1 (PKB)*, *AKT2 (PKB)* y *AKT3 (PKB)*. Cuando se activa la vía, *AKT* interacciona con los fosfolípidos producidos por la unión de *PI3K* con el receptor y se produce una translocación a la cara interna de la membrana, donde *AKT* sufre cambios conformacionales que exponen sus dos principales dominios de fosforilación. Una vez que ocurre esto, *AKT* interacciona con otra proteína efectora, *PKD1*, fosforilándose y activándose. La *AKT* activada es translocada por mecanismos que no son bien conocidos hasta el núcleo, donde se localizan gran parte de sus sustratos, implicados en la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular y el crecimiento celular.

Los genes mutados en estas vías codifican el receptor de membrana con actividad tirosinquinasa *RET* (presente en el 30% de carcinomas papilares), también el receptor *NTRK1* y otros transductores intracelulares como *BRAF* (presente en el 40% de los carcinomas papilares) o *RAS* (en el 15% de los CPT de variante folicular) ⁽⁸⁾

En estudios más recientes se han encontrado otros oncogenes importantes como el promotor *TERT*, cuya asociación con *BRAF* está cobrando importancia como marcador de un pronóstico más desfavorable en el CPT ⁽⁴⁾. En el caso de los carcinomas foliculares la mutación *RAS* también es relevante y *PAX8/PPARγ* se ha descrito en el 50-80% de los CFT ^{(8),(4),(10)}. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la mutación *RAS* también puede identificarse en los adenomas foliculares benignos, y su papel en la progresión a carcinoma folicular aún no está clara ⁽⁷⁾. Por otra parte, en el carcinoma anaplásico, la mutación del *p53* es la más importante. Finalmente, cabe destacar que, en el carcinoma medular, el principal factor de riesgo genético es la mutación del proto-oncogen *RET*, cuya identificación es muy importante en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2) ⁽⁸⁾

4.2.4.1.3. Mutación BRAF

El gen *BRAF* codifica una quinasa serina/treonina citoplasmática de la familia *RAF*, que al igual que *RAS*, *RET* y *TRK* es miembro esencial de la ruta de señalización de proteínas quinasas activadas por mitógenos (*MAPK*). La activación de esta vía produce la fosforilación de *BRAF* que activa constitutivamente *ERK*, iniciándose así un gran número de mecanismos celulares implicados en la carcinogénesis.

Se han identificado tres genes *RAF*, llamados *A-RAF*, *B-RAF* y *RAF-1* (o *C-RAF*). En las células foliculares del tiroides, la isoforma *B-RAF* es la predominante. *Ras* se encuentra en la membrana y puede ser activado por factores de crecimiento, hormonas y citocinas.

Más de 40 mutaciones oncogénicas de estos genes se han detectado en un gran número de cánceres humanos, entre los que destacan; el melanoma, el adenocarcinoma de colon, el carcinoma de ovario y el CPT. En este último, la mutación de *BRAF* más frecuente es la *V600E* que, a causa de un cambio de timidina por adenosina en el nucleótido 1799, hace que la posición sea ocupada por ácido glutámico en lugar de valina. Este cambio produce una alteración en la conformación de la molécula de *B-RAF* que la convierte en una estructura activada. Así, la forma mutada muestra una actividad enzimática unas 460 veces superior que la molécula no mutada (15).

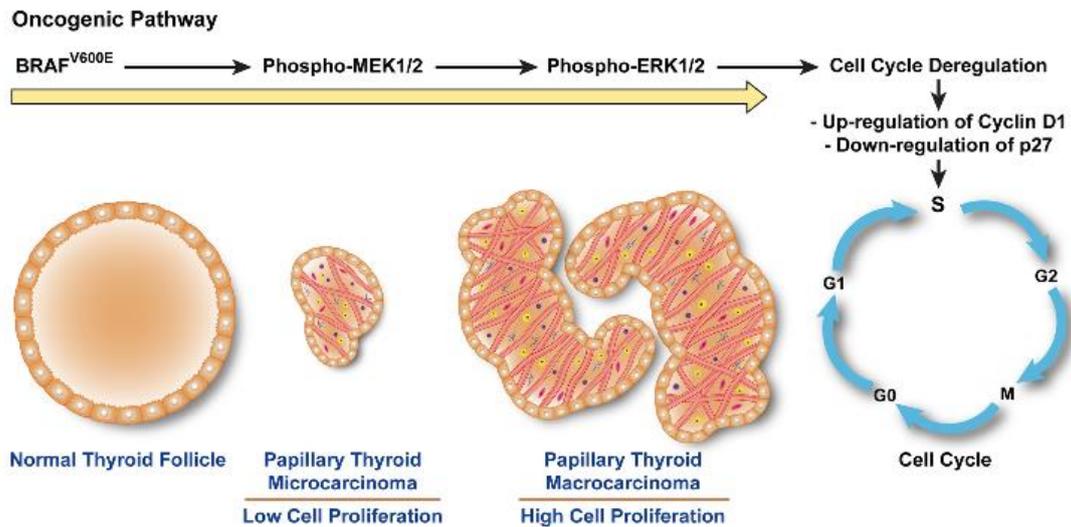


Figura 12. BRAFV600E desencadena una cascada que desencadena la proliferación del PTMC. La actividad quinasa constitutiva de BRAFV600E fosforila y activa MEK1/2. Phospho-MEK1 / 2 induce la hiperfosforilación de ERK1 / 2 que se transloca al núcleo, desencadenando la progresión del ciclo, y la proliferación celular anormal. La regulación positiva de las ciclinas conduce a la hiperproliferación de células papilares del microcarcinoma papilar de tiroides y al aumento del tamaño de las papilas.

Tomado de *Frontiers in Endocrinology*. Nucera et al; 2012

La mutación *V600E* de *BRAF* es específica del CPT y su prevalencia oscila entre el 35 y el 40% en la mayoría de los estudios, aunque en algunas series supera el 60%. También se ha relacionado con carcinomas anaplásicos que se originan a partir de la dediferenciación de un CPT. No se ha observado en carcinomas foliculares, medulares o neoplasias benignas. La coexistencia de mutaciones en el CPT entre *RET/PTC*, *RAS* y *BRAF* es excepcional, aunque, en el 70% de los casos se encuentra por lo menos una de ellas.

Por otra parte, se ha visto que hay asociación recíproca entre la edad y las mutaciones de *BRAF* y los reordenamientos del *RET/PTC* en el CPT, de forma que las primeras serían más frecuentes en individuos de mayor edad y los reordenamientos del *RET/PTC*, más prevalentes en la edad pediátrica. Además, se ha postulado que la radiación ionizante es uno de los factores causales de *RET/PTC*. Por el contrario, en la población adulta las mutaciones de *BRAF* son mucho más frecuentes, y no se ha hallado ninguna relación con las radiaciones. Sin embargo, no se ha aclarado todavía por qué las mutaciones de *BRAF* ocurren en edades más adultas.

Existen otras mutaciones de *BRAF* involucradas en la carcinogénesis, como la *K601E* o las que afectan al exón 11, pero que raramente se dan en el CPT. De manera excepcional, en algunos casos asociados a la exposición a radiaciones ionizantes, se ha observado una fusión del gen *BRAF* con el gen *AKAP9*, por una inversión paracentromérica del brazo largo del cromosoma 7, la cual resulta en un oncogén, *ACAP9-BRAF*, que también induce una activación constitutiva de la vía de la *MAPK*.

En los últimos cinco años se ha empezado a analizar la significación clínica de *BRAF*. El hecho de que se hayan observado mutaciones en las formas microscópicas de CPT indica, como en el caso de los receptores TK y de RAS, que la molécula se encuentra involucrada en las primeras fases de la carcinogénesis del CPT. De igual modo, la mutación se asocia a algunas variantes histológicas más agresivas del CPT, como la de células altas, y en cambio se encuentra con menor frecuencia en la variante folicular. Asimismo, la mutación de *BRAF* es más frecuente en las formas de CPT que sufren una desdiferenciación y evolucionan a carcinomas poco diferenciados y anaplásicos, contrariamente a lo que sucede en las formas poco diferenciadas, que evolucionan a partir de carcinomas foliculares. Por otro lado, varios estudios han investigado la utilidad de determinar la mutación de *BRAF* como factor pronóstico.

Finalmente, la exclusividad de la mutación de *BRAF* T1799A en el CPT ha hecho que se haya estudiado su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad a partir de muestras de citología obtenidas por punción con aguja fina. En todos los estudios, la especificidad y la sensibilidad para las muestras positivas para la mutación de *BRAF* han sido del 100%. Como la prevalencia de dicha mutación en estas series era del 44%, se puede afirmar que casi la mitad de los casos de CPT podría diagnosticarse preoperatoriamente mediante su análisis ⁽¹⁵⁾.

4.2.4.1.4. Reordenamientos RET/PTC

Consiste en un reordenamiento cromosómico por el que una porción del gen *RET* se fusiona con otro gen, dando lugar a diferentes tipos de genes quiméricos en los que se mantiene la porción de *RET* que codifica el dominio tirosin-quinasa intacto, fusionado al promotor activo de otro gen, dando lugar a la expresión y dimerización de la proteína *RET/PTC*. Esto produce una estimulación crónica de la vía de señalización de las *MAPK* que lleva a la aparición del cáncer de tiroides. Hay diferentes tipos de reordenamiento, los más comunes son el *RET/PTC1* y el *RET/PTC3* y su distribución es muy heterogénea.

Además, se ha comprobado que el reordenamiento *RET/PTC* puede estar presente en una gran proporción de células tumorales (clonal) o bien ocurrir solo en una pequeña fracción o incluso células aisladas (no clonal). El *RET/PTC* clonal ocurre en un 10-20% de los carcinomas papilares y es específico de este tumor, mientras que el *RET/PTC* no clonal se da con mayor prevalencia en los tumores papilares, pero también en otro tipo de lesiones tiroideas, incluso benignas. Esta es una de las posibles razones por la que la prevalencia varía entre diferentes series de pacientes ⁽¹⁰⁾.

4.2.4.1.5. Mutación RAS

Los genes *RAS* codifican proteínas G que transmiten información entre receptores tirosin-quinasa (TRK) y receptores acoplados a proteínas G relacionados con la vía de las *MAPK* y *PI3K-AKT*. Los codones más frecuentemente afectados de los genes *RAS* en el cáncer de tiroides son el 12, el 16 y el 61, dando lugar a mutaciones activadoras. Se han descrito mutaciones en los tres genes de Ras: *H-Ras*, *K-Ras* y *N-Ras*, todas ellas fueron las primeras en ser asociadas a carcinomas tiroideos y se han encontrado en distintos tipos histológicos, aunque no hay diferencias entre el tipo de mutación y el desarrollo de las distintas variantes o la evolución clínica.

Cabe destacar, que cuando la expresión de Ras es muy elevada, se produce una inhibición de los genes específicos del tiroides como *TTF1* y *PAX8*, dos factores de transcripción necesarios para mantener la diferenciación de las células foliculares tiroideas. La presencia de mutaciones de Ras en neoplasias benignas de tiroides y su mayor incidencia en el carcinoma folicular y en las variantes foliculares del CPT han limitado su uso como factor pronóstico. Sin embargo, algunos

autores han encontrado que la mutación del gen se asocia a estadios más avanzados del CPT. Así pues, se trata de una mutación muy poco frecuente en el CPT, y más característica de los carcinomas poco diferenciados.

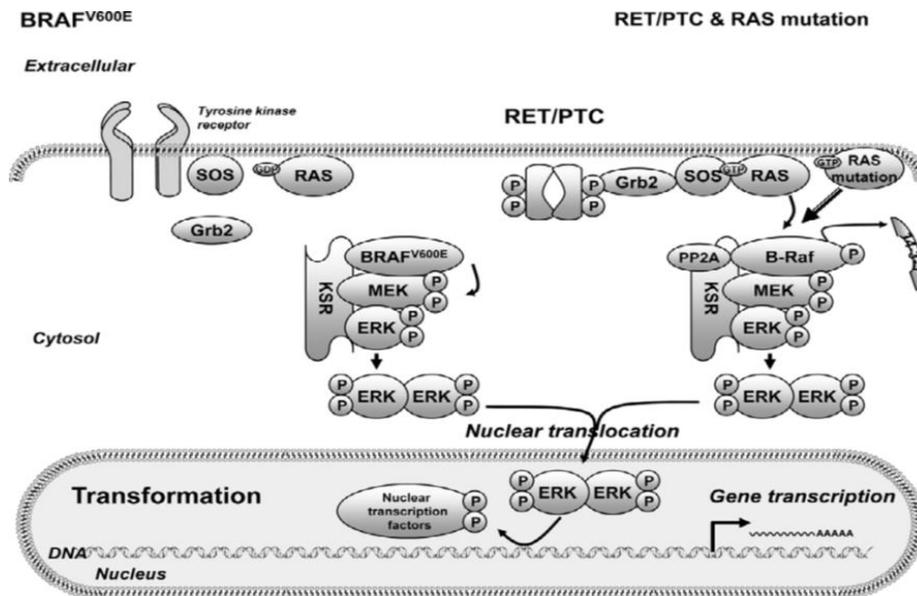


Figura 13. Activación de la ruta de señalización MAPK por mutaciones RAS, RET / PTC y BRAFV600E.

El mecanismo es similar al fisiológico según la condición descrita en la Figura 7, excepto que la señal se genera a través de mutaciones RAS, RET / PTC y BRAFV600E. La activación de la vía MAPK se convierte en constitutiva para inducir la transformación celular.

Tomada de Kam-Tsun, K y Chen- Hsen, C. (2010)

4.2.4.1.6. PAX8/PPAR γ

La fusión de los genes *PAX8* y *PPAR γ* conlleva una sobreexpresión de la proteína quimérica. Esta mutación es frecuente en el carcinoma folicular y también en la variante folicular del carcinoma papilar. No hay diferencias entre el tipo de mutación y el desarrollo de las distintas variantes o la evolución clínica. Sin embargo, no suele superponerse con las mutaciones puntuales de RAS, lo que sugiere que representan distintas vías patogénicas en el desarrollo de los carcinomas foliculares.

4.2.4.1.7. Promotor del gen TERT

TERT es la subunidad catalítica de la telomerasa, que juega un papel fundamental en la inmortalidad celular y la oncogénesis. En estudios recientes, se han encontrado mutaciones de este promotor en CPT y en los CFT, aunque con mayor prevalencia en tumores desdiferenciados. De especial interés resulta el hecho de que las mutaciones del promotor *TERT*, están asociadas con unas características más agresivas del tumor, su recurrencia y la mortalidad asociada. La coexistencia de las mutaciones de BRAFV600E y el promotor *TERT*, tienen un fuerte impacto sinérgico en la agresividad del PTC, incluyendo un aumento pronunciado de la agresividad del tumor y la mortalidad del paciente (Xing et al.2014) (5). Se han hallado mutaciones del gen *TERT* en melanoma, en cáncer de vejiga, glioblastoma y cáncer de tiroides.

4.2.4.1.8. Reordenamientos NTRK1 o TRK

El papel de la activación de enzimas con actividad TK, como paso inicial en el proceso de transformación neoplásica del CPT se vio reforzado en el momento en que se describió la implicación de un segundo *TRK*, el *NTRK1*. La implicación del *NTRK1* ha sido confirmada

experimentalmente en la génesis del CPT, aunque con menor frecuencia que el reordenamiento *RET/PTC*.

4.2.4.2. Otros factores de riesgo:

4.2.4.2.1. Ingesta de Yodo

El exceso de yodo en la dieta se relaciona con el carcinoma papilar, mientras que su defecto en la dieta podría tener relación con el carcinoma folicular ⁽¹⁹⁾. En áreas de bocio endémico por falta de yodo se ha encontrado un aumento de cánceres de tipo folicular probablemente asociado a estimulación crónica por TSH, descrito en estos tumores. Sin embargo, con el aumento del aporte de yodo y en áreas de exceso de consumo, se ha observado un aumento del CPT cuya fisiopatología esta por aclarar. Asimismo, en un estudio llevado a cabo en China, se ha demostrado que pacientes con carcinoma papilar procedentes de regiones en las que el agua tiene un alto contenido en yodo, existe una alta prevalencia de mutaciones puntuales de *BRAF*.

4.2.4.2.2. Radiaciones ionizantes

La exposición a la radiación es un factor de riesgo bien conocido para el cáncer de tiroides. Las fuentes de tal radiación incluyen la radioterapia o la exposición a fuentes radiactivas exógenas medioambientales.

Por tanto, los tratamientos de radiación dirigidos a la cabeza o cuello constituyen un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de tiroides, el riesgo es dosis dependiente y existe mayor susceptibilidad en edades tempranas.

Como se ha mencionado anteriormente, hay una alta asociación entre los reordenamientos cromosómicos específicos del carcinoma papilar y la exposición a la radiación ionizante. Por ejemplo, el reordenamiento *RET/PTC* está presente en más o menos el 80% de los sujetos con carcinoma papilar que además han estado sometidos a radiación ionizante. Este hecho se ha observado después del accidente de Chernóbil. Por el contrario, las mutaciones *BRAF* y *RAS*, son menos frecuentes en los tumores relacionados con la radiación.

Esta relación entre radiación ionizante y reordenamientos cromosómicos se ha podido reproducir in vitro y parece que podría estar relacionada con la localización de los genes en la arquitectura nuclear o con la fragilidad cromosómica ⁽¹⁰⁾

4.2.4.2.3. Sexo y edad

Por razones todavía no aclaradas, los cánceres tiroideos (al igual que casi todas las enfermedades del tiroides) ocurren alrededor de tres veces más en las mujeres que en los hombres.

Esta neoplasia puede desarrollarse a cualquier edad. Se sabe que, a mayor edad, la agresividad del tumor es mayor; encontrándose las mujeres entre la cuarta y sexta década de la vida en el momento del diagnóstico, y en los hombres en edades más avanzadas, generalmente entre los 60 y 79 años.

4.2.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer diferenciado de tiroides es una enfermedad indolora y potencialmente curable en la mayoría de los pacientes, que generalmente tiene buen pronóstico, asociado a una mortalidad

específica a los 10 años inferior al 10%. Sin embargo, un subgrupo de estos pacientes presenta un curso más agresivo, tanto clínica como histológicamente. En el momento del diagnóstico, el cáncer de tiroides se encuentra localizado en el 59% de los casos, diseminado a nódulos linfáticos regionales en el 34%, y con metástasis distantes en el 5% (21).

El carcinoma diferenciado de tiroides se suele presentar como un nódulo a nivel cervical, generalmente único, en muchas ocasiones detectado de forma incidental, y que según la histología el tamaño y su velocidad de crecimiento, puede estar acompañado de sintomatología como molestias cervicales, disnea, disfagia, disfonía por afectación del nervio laríngeo recurrente, dolor cervical anterior o compresión de otras estructuras vecinas vasculares en casos más graves. En función de la histología del tumor, la clínica suele variar:

- **Carcinoma papilar:** la mayoría de los carcinomas papilares convencionales son nódulos tiroideos asintomáticos, aunque la primera manifestación puede ser una masa en un ganglio linfático cervical. Suele ser multifocal, bilateral entre un 20-80% de los casos. Tienen un pronóstico excelente con una supervivencia a los 10 años superior al 95%. Entre el 5 y el 10% de los pacientes tienen recidivas locales o regionales, y entre el 10-15% metástasis a distancia. El pronóstico depende de varios factores como la edad (menos favorable en mayores de 40 años), presencia de extensión extratiroidea y de metástasis a distancia.
- **Carcinoma folicular:** Suele presentarse en edades más avanzadas que el papilar, con una edad media de 50 años. El carcinoma folicular crece como un nódulo indoloro. Tienen poca tendencia a la invasión linfática, aunque la diseminación hematógena es frecuente, con metástasis en hueso, pulmón e hígado. El pronóstico es muy dependiente del grado de invasión y del estadio en el momento del diagnóstico. Los carcinomas foliculares con invasión amplia presentan con frecuencia metástasis sistémicas en el momento del diagnóstico, y hasta la mitad de los pacientes mueren en el plazo de 10 años, a diferencia del carcinoma con invasión mínima, con una supervivencia a los 10 años superior al 90%.
- **Carcinoma anaplásico:** suele manifestarse como una masa cervical voluminosa que aumenta de tamaño con rapidez. En la mayoría de los pacientes, el cáncer ya está extendido más allá de la cápsula tiroidea en las estructuras cervicales o adyacentes o ha metastatizado al pulmón en el momento del diagnóstico. Son frecuentes los síntomas por compresión e invasión, como disnea, disfagia, ronquera y tos. Aunque las metástasis a distancia son frecuentes, la mayoría de los pacientes mueren en menos de un año por el crecimiento agresivo y el compromiso de estructuras cervicales vitales.

4.2.6. VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

El cáncer de tiroides suele debutar como un nódulo solitario, por ello, aunque solamente del 5 al 10% de los nódulos tiroideos, independientemente de su tamaño, son de origen maligno (40), por lo que se debe realizar un examen físico minucioso, determinar los niveles de TSH y realizar un estudio ecográfico y una PAAF, ésta última cuando esté indicada.

En La guía ATA publicada en 2015, en la que aparecen modificados los criterios de evaluación del nódulo tiroideo respecto a la guía anterior, se indica que los nódulos mayores de 1 cm deben de ser estudiados, sin embargo; los menores de 1 cm no necesitan ser analizados salvo hallazgos ecográficos sospechosos, adenopatías o factores clínicos de alto riesgo, en los cuales estaría indicado la realización de una PAAF como:

- Radioterapia de cabeza/cuello en la infancia o la adolescencia.

- Irradiación corporal total accidental o para trasplante de medula ósea en la infancia o en la adolescencia.
- Carcinoma tiroideo familiar.
- Síndromes que asocian carcinoma tiroideo (Cowden, Werner, poliposis adenomatosa familiar, complejo de Carney o síndrome DICER1).
- Crecimiento rápido de un nódulo y/o disnea.
- Parálisis de cuerdas vocales.
- Adenopatías cervicales.
- Fijación del nódulo a estructuras vecinas.

4.2.6.1. Determinación de tirotropina sérica (TSH)

De acuerdo con las Guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Nódulos Tiroideos (*American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi, AACE/AME; American Thyroid Association, ATA; European Thyroid Association, ETA*), la evaluación tiroidea inicial, en ausencia de sospecha clínica específica, requiere solamente la determinación del nivel sérico de TSH.

La determinación de calcitonina sérica está recomendada por la ETA en la evaluación inicial, sin embargo; la AACE/AME la recomienda sólo en caso de sospecha de carcinoma medular de tiroides tras examen citológico o por la historia familiar. Por su parte, la ATA no muestra argumentos a favor ni en contra de esta determinación ⁽²²⁾. La calcitonina es útil cuando se sospecha un tumor diferente al carcinoma papilar en la punción o en aquellos pacientes en los que a priori no se va a realizar una tiroidectomía total. Cuando la calcitonina es >500 pg/ml debemos sospechar de la presencia de enfermedad metastásica, por lo que se realizará un estudio de extensión que puede cambiar el procedimiento quirúrgico hacia una cirugía con intención paliativa. Por eso, medir la calcitonina de forma preoperatoria en el carcinoma medular es obligatorio ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾.

Una vez detectado un nódulo tiroideo >1-1,5 cm en cualquier diámetro, y realizada la determinación de TSH, si su concentración en suero es menor de la normal, debe realizarse una gammagrafía tiroidea, con objeto de valorar la funcionalidad del nódulo. Dado que los nódulos funcionantes rara vez son de carácter maligno, no es necesaria una evaluación citológica. En el caso de hipertiroidismo patente o subclínico, se continúa la evaluación con ecografía de tiroides ⁽²³⁾. Además, hay que tener en cuenta, que una TSH elevada o en el límite superior de la normalidad, se asocia con un mayor riesgo de malignidad y un estadio más avanzado ⁽²⁴⁾.

Otras determinaciones como la tiroglobulina no se consideran necesarias, ya que suele estar elevada en la mayoría de las patologías tiroideas y no es sensible ni específica para el diagnóstico del cáncer de tiroides ⁽²⁵⁾.

4.2.6.2. Pruebas de imagen:

4.2.6.2.1. Ecografía tiroidea

La ecografía es el método de elección para el estudio de un nódulo tiroideo y se debe realizar en todo sujeto en el que se sospeche o se haya confirmado la presencia de uno o más nódulos tiroideos, ya sea como resultado de la exploración física o de otras pruebas de imagen. La ecografía permite establecer con precisión el tamaño de un nódulo, revelar la existencia de nódulos adicionales de pequeño tamaño no detectados por palpación e identificar la presencia de adenopatías. Asimismo, la ecografía permite estimar el riesgo de malignidad del nódulo en función de la presencia o ausencia de determinadas características.

En los últimos años se ha propuesto el empleo de sistemas de clasificación estandarizados, que adjudican una categoría o riesgo de malignidad a cada nódulo en función del número de características ecográficas sospechosas de malignidad que presenta. Entre ellos, el TIRADS es el más extendido.

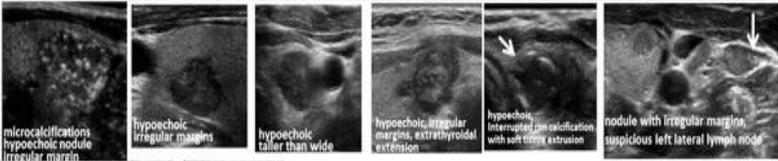
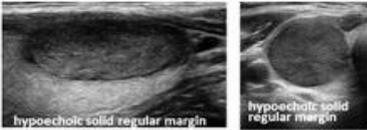
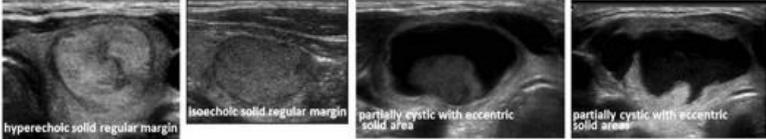
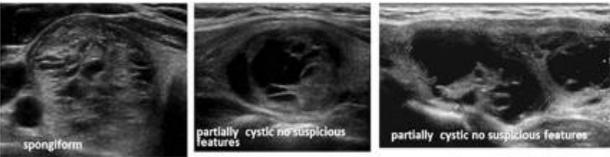
SOSPECHA DE MALIGNIDAD	ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO POR CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS	RIESGO	PAAF
ALTA	 <p>Sólido hipoeicoico, componente sólido hipoeicoico de un nódulo parcialmente quístico con una o más: márgenes irregulares (infiltrativo, microlobulado), microcalcificaciones, diámetro más alto que ancho, borde calcificado con extrusión a tejido circundante, extensión extratiroidea.</p>	70-90%	>1cm
INTERMEDIA	 <p>Sólido hipoeicoico con márgenes regulares, sin microcalcificaciones y no más alto que ancho.</p>	10-20%	>1cm
BAJA	 <p>Sólido isoecoico, hipereicoico o parcialmente quístico con área sólida excéntrica sin microcalcificaciones, ni más alto que ancho.</p>	5-10%	>1,5 cm
MUY BAJA	 <p>Espongiforme o parcialmente quístico.</p>	<3%	>2cm. Observación
BENIGNA	 <p>Totalmente quístico sin parte sólida.</p>	<1%	No biopsia

Tabla 1. Patrones ecográficos y riesgo de malignidad según la ATA.

Se han identificado una serie de rasgos con alta probabilidad de ser benignos como por ejemplo; un componente quístico predominante o una apariencia esponjiforme que en algunas series tiene un valor predictivo negativo de hasta el 98.5 %.

Por otra parte, hay otras características con una alta probabilidad de malignidad: las de mayor especificidad son las microcalcificaciones solas o acompañadas de macrocalcificaciones o calcificaciones periféricas aisladas, los márgenes irregulares, infiltrativos, microlobulados o espiculados y un aspecto más alto que ancho en el corte transversal. Otros de menor especificidad son la hipoecogenicidad del nódulo respecto al tejido tiroideo normal o el aumento de la vascularización intranodular. Ninguna de estas características por si solas, salvo la presencia de adenopatías sospechosas, tiene una sensibilidad o especificidad adecuada para identificar malignidad.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE DIVERSAS CARCATERÍSTICAS ECOGRÁFICAS PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE TIROIDES		
	SENSIBILIDAD (mediana)	ESPECIFICIDAD (mediana)
Microcalcificaciones	52%	83%
Ausencia de halo	66%	54%
Márgenes irregulares	55%	79%
Hipoecogenicidad	81%	53%
Flujo intranodular	67%	81%

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de diversas características ecográficas para la detección de cáncer de tiroides.

Modificada de Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008

Además, el estudio ecográfico también puede ser útil para diferenciar el carcinoma papilar del folicular de acuerdo a algunos datos: el papilar suele ser sólido, hipoecoico, con microcalcificaciones, con márgenes infiltrativos y aumento de la vascularidad intranodular; sin embargo, el folicular suele ser iso-hiperecogénico y suele tener un halo fino e irregular, pero sin microcalcificaciones (29).

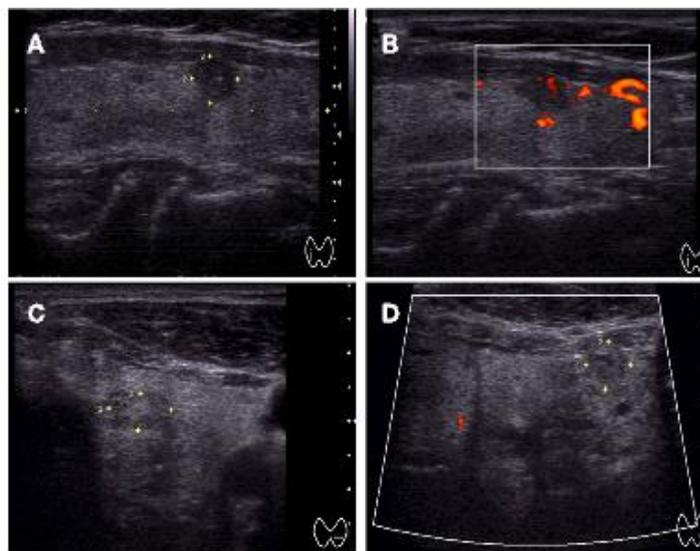
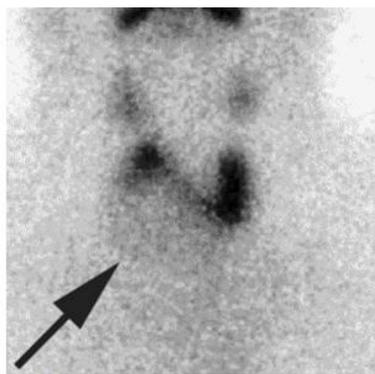


Figura 14. Imagen ecográfica de microcarcinoma papilar de tiroides **A-B:** nódulo de 5-8mm con patrón hipoecoico, microcalcificaciones, márgenes bien definidos, y vascularización intrínseca. **C-D:** nódulo de 6.3 mm isoecoico o mixto, elementos quísticos, márgenes irregulares e hipovascularización.

Tomado de Frontiers in Endocrinology. Nucera et al; 2012

4.2.6.2.2. Gammagrafía tiroidea



La gammagrafía tiroidea muestra los nódulos malignos como fríos o lesiones hipofuncionantes, aunque estos hallazgos no son específicos ni diagnósticos, motivo por el que se limita a aquellos pacientes con hipertiroidismo y nódulos de citología indeterminada.

Figura 15. Gammagrafía tiroidea donde se aprecia nódulo frío, que representa una menor captación del radioisótopo.

Tomado de la Guía de manejo del nódulo tiroideo. Asociación madrileña de otorrinolaringología

4.2.6.2.3. Otras pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) no son útiles en la valoración inicial de los nódulos tiroideos. Sin embargo, en casos de enfermedad extensa o de rápido crecimiento, en que se sospecha compromiso de tráquea, esófago o vasos cervicales, puede considerarse la estadificación preoperatoria con TC con contraste intravenoso o RM. En estos casos, el uso de la TC sola y combinada con ecografía se ha asociado a un discreto aumento de la sensibilidad para el diagnóstico de adenopatías.

Por otra parte, el PET (tomografía de emisión de positrones) F18-FDG, puede ser de utilidad como herramienta complementaria a la ecografía, ya que la captación focal de un nódulo confirmado por ecografía tiene un riesgo de malignidad del 33% y debe ser evaluado como un nódulo de alta sospecha ecográfica de malignidad, sin embargo, no está recomendada por la ATA en el estudio inicial de un nódulo de reciente aparición.

4.2.6.3. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

De acuerdo con los hallazgos ecográficos y el tamaño del nódulo (ver tabla 3), la ATA recomienda la realización de aspirado con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo (Recomendación grado A), por tanto, la PAAF del nódulo tiroideo es el método más fiable para el diagnóstico del cáncer de tiroides ⁽⁴¹⁾.

La biopsia aspiración con aguja fina (PAAF) ha permitido reducir el número de cirugías innecesarias mejorando la exactitud diagnóstica del cáncer de tiroides, y es el método más preciso y costo efectivo de evaluación de un nódulo tiroideo ⁽⁴²⁾. Tiene una sensibilidad media del 83% (65-98%), una especificidad media del 92% (72-100%), un valor predictivo positivo del 75% (50-96%), una tasa de falsos negativos y de falsos positivos del 5% ⁽³⁰⁾.

Es un procedimiento bien tolerado y con un riesgo bajo de complicaciones, entre ellas se encuentran: el sangrado intranodular, dolor local irradiado, y la formación de hematomas que se suelen resolver en poco tiempo. En ocasiones se puede presentar, inflamación aguda o desarrollo de una lesión quística. La complicación más grave es el sangrado intratiroideo con obstrucción de la vía aérea superior, si bien es una complicación poco frecuente.

La realización de una PAAF guiada por ecografía, reduce el número de muestras y de resultados falsos negativos ⁽⁴³⁾. Además, se reduce el riesgo de complicaciones, dado que se tiene una visión directa de la aguja, evitando así la lesión de tráquea, arteria carótida, vena yugular o nervio laríngeo ⁽¹⁴⁾.

CARACTERÍSTICAS CLINICAS O ECOGRAFICAS	UMBRAL DE MEDIDA	RECOMENDACIÓN
Historia de alto riesgo		
<ul style="list-style-type: none"> Nódulo CON características ecográficas sospechosas 	>5mm	A
<ul style="list-style-type: none"> Nódulo SIN características ecográficas sospechosas 	>5mm	I
Adenopatía cervical sospechosa	Todos	A
Nódulo con microcalcificaciones	>= 1cm	B
Nódulo solido		
<ul style="list-style-type: none"> Si Hipoecoico 	> 1 cm	B
<ul style="list-style-type: none"> Si Iso o hiperecogenico 	>=1-1,5 cm	C
Nódulo mixto (solido-quístico)		
<ul style="list-style-type: none"> CON características ecográficas sospechosas 	>= 1,5-2 cm	B
<ul style="list-style-type: none"> SIN características ecográficas sospechosas 	>= 2 cm	C
Nódulo esponjiforme	>= 2 cm	C
Nódulo quístico	No indicado	E

Tabla 3. La tabla muestra las recomendaciones de la PAAF guiada por ecografía del nódulo tiroideo. Modificado de la guía ATA (2009)

Según la tabla anterior, se considera que el tamaño mínimo recomendado para la realización de la PAAF es de 10 mm. Se deben puncionar los nódulos de 5 o más mm siempre y cuando presenten patrones ecográficos de malignidad. Si el nódulo mide menos de 1 cm y no tiene características malignas, se debe sopesar el riesgo del procedimiento sobre el beneficio del paciente, puesto que la evidencia es insuficiente. En nódulos mayores a 4 cm, McCoy et al ⁽²⁴⁾ mostraron en su estudio que la tasa de falsos negativos en la PAAF es del 13%, y puede no diagnosticar lesiones foliculares en un 34%, por lo que consideran que la PAAF en estos nódulos no debe cambiar la conducta, que es la cirugía para nódulos mayores a 4 cm. El único caso en el que se contraindica la realización de PAAF es en los nódulos tiroideos con componente exclusivamente quístico.

En caso de detectarse un nódulo linfático, este nódulo debe ser aspirado. En tiroides con dos o más nódulos, el estudio de Frates et al. ⁽²⁶⁾ reporta que en la mayoría de los casos, el cáncer es unifocal, pero no siempre se encuentra en el nódulo dominante, lo que sugiere que la punción solamente

del nódulo dominante deja sin diagnosticar el cáncer hasta en un tercio de los pacientes. En pacientes con dos nódulos mayores de 10 mm, el 15% de los cánceres no se habrían diagnosticado si sólo se hubiese puncionado el nódulo dominante, y en el caso de pacientes con tres nódulos, el 50% de cánceres.

Actualmente, la recomendación de la ATA en el tiroides multinodular, indica la punción solamente de los nódulos que tengan características ecográficas sospechosas de malignidad (Recomendación grado B), y si ninguno de los nódulos tiene características ecográficas que sugieran malignidad, se debe puncionar únicamente el nódulo dominante (Recomendación grado C).

El estudio citológico mediante PAAF constituye la mejor aproximación diagnóstica, y su indicación se establece en función de las características del estudio ecográfico como se muestra en la tabla 1. Como puede observarse en dicha tabla, en nódulos menores de 1 cm en principio no está indicada la PAAF, salvo que haya evidencia de extensión extratiroidea o adenopatías sospechosas o según las preferencias del paciente ⁽⁵⁾.

Esta aproximación es útil en el carcinoma papilar, el anaplásico y el medular, pero no en el caso del folicular, pues tiene una rentabilidad sensiblemente menor, ya que el estudio citológico es insuficiente para diferenciar entre adenoma y carcinoma, para lo cual es necesario el estudio histológico de la pieza quirúrgica, ya que la forma de diferenciarlo es la presencia de invasión capsular o vascular, signos inequívocos de malignidad. Un análisis intraoperatorio de una muestra puede ser útil para confirmar la malignidad del tumor y elegir la mejor técnica quirúrgica ⁽⁶⁾. En caso de haber identificado adenopatías sospechosas en la ecografía, también deben puncionarse y determinar la tiroglobulina en el lavado de la aguja de punción independientemente del resultado de la citología nodular (en caso de sospechar carcinoma medular, se debe medir la calcitonina) ⁽⁵⁾.

Con la finalidad de homogeneizar el manejo de los pacientes estudiados por PAAF, se creó el sistema Bethesda, que asigna a cada paciente una categoría de riesgo:

- **I. No diagnóstica/insatisfactoria:** aquellas citologías que no reúnen los criterios específicos para el diagnóstico (presencia de al menos 6 grupos de células foliculares y que cada una contenga entre 10-15 células derivadas de al menos dos aspirados del nódulo).
- **II. Benigna:** compatible con nódulo folicular benigno, nódulo coloide, sugestivo de tiroiditis linfocitaria, granulomatosa o enfermedad de Graves.
- **III. Lesiones foliculares de significado incierto/atipia de significado indeterminado (AUS/FLUS):** tienen un riesgo de malignidad de entre el 5-10 %. Se refiere a aquellas lesiones que contienen células con atipia, pero no cumple criterios suficientes para clasificarla como maligna o sospechosa de malignidad. Se debería subdividir en atipia citológica (con mayor riesgo de malignidad) y atipia arquitectónica (con menor riesgo de malignidad).
- **IV. Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular/ neoplasia de células de Hürthle o sospechoso de neoplasia de células de Hürthle (FN/SFN):** tienen un riesgo de malignidad del 15-30 %. En este grupo es necesario especificar si son células de Hürthle. En esta categoría la OMS en 2017 incluye una nueva entidad dentro del grupo de tumores con histología límite, (NIFTP) que es una variante folicular encapsulada del PTC sin evidencia de invasión capsular o vascular. Los NIFTP pueden representar hasta el 20% de tumores previamente clasificados como PTC.

- **V. Sospechoso de malignidad (SMC):** en este caso el riesgo de malignidad es de un 50 a un 70 %.
- **VI. Maligno (PMC):** el riesgo de malignidad es del 95% y el estudio citológico sugiere carcinoma papilar, anaplásico, medular o linfoma, etc. (30).

Cuando el resultado citológico es indeterminado (categorías Bethesda III y IV), el paciente es sometido con frecuencia a una intervención quirúrgica con finalidad diagnóstica. En esta situación, hasta en tres cuartas partes de los pacientes, el diagnóstico final suele ser una lesión benigna (adenoma folicular o de células de Hürthle), pero aproximadamente en el 15 al 35% será un cáncer (folicular, variante folicular de cáncer papilar o de células de Hürthle). Por este motivo, se han buscado nuevas aproximaciones que pueden mejorar la rentabilidad de la citología en este tipo de lesiones.

Diagnostic Category	Risk of Malignancy (%)	Usual Management [†]
Nondiagnostic or Unsatisfactory	1-4	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0-3	Clinical follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~5-15 [‡]	Repeat FNA
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	15-30	Surgical lobectomy
Suspicious for Malignancy	60-75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy [§]
Malignant	97-99	Near-total thyroidectomy [§]

FNA, fine-needle aspiration.

[‡] Adapted with permission from Ali and Cibas.³

[†] Actual management may depend on other factors (eg, clinical, sonographic) besides the FNA interpretation.

[‡] Estimate extrapolated from histopathologic data from patients with "repeated atypicals."

[§] In the case of "Suspicious for metastatic tumor" or a "Malignant" interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated.

Tabla 4. Citopatología tiroidea según sistema Bethesda: Riesgo implícito de malignidad y manejo clínico recomendado.

Tomado de American Society for Clinical Pathology

El Dr. Edmund Cibas, del *Brigham and Women's Hospital*, y la *Harvard Medical School*, en Boston, Estados Unidos, y el Dr. Syed Z. Ali, de *Johns Hopkins Medical Institutions*, en Baltimore, Estados Unidos, han llevado a cabo la actualización del sistema Bethesda del 2017 que incluye cambios en el modo de estratificar el riesgo de malignidad en base a nuevos datos y descubrimientos.

Según el Dr. Harrell, el seguimiento a largo plazo de la neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares similares a las papilares (NIFTP), no parece experimentar recidiva o metástasis y, por tanto, no se comporta clínicamente como cáncer tiroideo. Las NIFTP presentan hallazgos citológicos atípicos correspondientes a categorías III, IV, o V, por lo que solo se podrá demostrar la ausencia de malignidad tras su resección completa, y el examen posterior de la pieza quirúrgica. Actualmente, el riesgo de malignidad en la categoría III del sistema Bethesda ahora pasa del 10% - 30% a 6% - 18% si se excluyen las neoplasias tiroideas foliculares no invasivas con características nucleares similares a las papilares.

Por tanto, cabe concluir que:

- Se ha incluido la opción de pruebas moleculares en el manejo estándar de atipia de importancia indeterminada /lesión folicular de importancia indeterminada, y neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular.

- Se han modificado la definición y los criterios diagnósticos para neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular. Ahora se incluyen los casos que muestran cambios nucleares leves relacionados con carcinoma papilar de tiroides.
- La definición y los criterios diagnósticos para el subgrupo de carcinoma papilar de tiroides de la categoría maligna recomiendan limitar el uso a casos con características "clásicas" del carcinoma papilar de tiroides.

Con el avance en el conocimiento de las bases moleculares de las neoplasias tiroideas, se ha apelado al uso de nuevos marcadores. Tres estrategias diferentes han sido propuestas con esta finalidad: el análisis de mutaciones *BRAF*, y los análisis de expresión génica y de microRNAs.

De especial relevancia es el hecho de que el estudio de la mutación *BRAF* mejora la precisión diagnóstica del CPT debido principalmente a la detección de falsos negativos en la citopatología, y puede ser útil en el análisis de los nódulos tiroideos con citologías de carácter indeterminado reduciendo la tasa de falsos negativos.⁽⁵⁴⁾

El análisis molecular es válido para mutaciones puntuales o para una batería de mutaciones. Las mutaciones *BRAF* que son positivas en un 15-40% de las citologías indeterminadas, parecen ser un buen marcador de cáncer en los nódulos tiroideos, indicando que el riesgo de malignidad es mayor del 99 %. Otros estudios han probado baterías de mutaciones incluyendo *BRAF* y mutaciones puntuales de *RAS*, así como reordenamientos de *RET/PTC* y *PAX8/PPAR γ* . Sus resultados sugieren que el hecho de encontrar cualquiera de estas mutaciones es un fuerte factor predictor de malignidad, especialmente ante la presencia de *BRAF*, *RET/PTC* o *PAX8/PPAR γ* , correlacionado este último con malignidad en el 100% de los casos.

El diagnóstico molecular también puede mejorar la aproximación quirúrgica en estos pacientes, evitando la necesidad de una segunda cirugía una vez se confirma la malignidad por el análisis histológico.

Por tanto, la conducta habitual ante un caso de atipia de significado indeterminado (AUS)/lesión folicular de significado indeterminado (FLUS), y neoplasia folicular (FN) / sospechoso de neoplasia folicular (SFN) actualmente, incorpora la opción de pruebas moleculares.

Como ya se ha hecho mención, los marcadores moleculares tiroideos son aquellas mutaciones genéticas que presentan las células tiroideas malignas y que pueden estudiarse en fragmentos de biopsia de tejido tiroideo obtenidos por PAAF mediante técnicas de biología molecular. La necesidad de su estudio, deriva de la dificultad en establecer un diagnóstico en las lesiones limítrofes.

Existen actualmente varios paneles moleculares que incluyen el diagnóstico de la mayoría de las mutaciones implicadas en el cáncer de tiroides. Entre ellos se encuentran Thyroseq1, ThyGenXTM, ThyraMIRTM, Afirma1 y RosettaGx Reveal. Incluyen las principales mutaciones (*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*) y reordenamientos genómicos (*RET/PTC1*, *RET/PTC3* y *PAX8/PPARg*), estudiando las mutaciones somáticas a partir de DNA y los reordenamientos a partir de mRNA extraído del material citológico. El análisis se realiza por secuenciación de nueva generación tras amplificación del DNA y mRNA por PCR en tiempo real y el uso de microarrays.

Dado que hasta en los 30% de los casos de PAAF realizadas durante el estudio de nódulos tiroideos, la citología es indeterminada, el problema se encuentra en diferenciar cuales de esos nódulos son benignos y en principio, solo requerirían seguimiento, y cuáles de ellos son malignos y

precisan cirugía. Por ello, en función del riesgo de malignidad del propio nódulo y de si buscamos confirmar una malignidad o descartarla, debemos escoger el test más adecuado.

En definitiva, el uso complementario de paneles moleculares junto con la citología ha sido, de momento, la única herramienta que parece ayudar en dilucidar el resultado citológico como indeterminado. Hasta la fecha, solo el panel molecular Afirma Gene Expression Classifier (GEC) ha podido probar su eficacia para clasificar nódulos con citología indeterminada como benignos y así evitar la cirugía.

Faltan a día de hoy estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos que estudien la utilidad real en la práctica clínica, en los costes y en la calidad de vida de los pacientes, así como recomendaciones acerca del seguimiento a largo plazo o la necesidad de reevaluación citológica/molecular de estos pacientes.

4.2.6.4. Nuevas perspectivas

Panka et al. llevaron a cabo un estudio basado en la detección de los niveles de BRAF circulante a través de RT-PCR aislando linfocitos de sangre periférica. Esta técnica supone un método menos invasivo para la estratificación de riesgo y la vigilancia de recurrencias por lo que podría utilizarse como complemento preoperatorio de la PAAF y guiar la extensión inicial de la cirugía. Sin embargo, una de las grandes limitaciones, es el hecho de no poder excluir la posibilidad de que altos niveles de BRAF V600E tengan origen en un tumor no diagnosticado, tales como el cáncer colorrectal o el melanoma.

4.2.7. TRATAMIENTO

4.2.7.1. Evaluación diagnóstica preoperatoria

El tratamiento de elección en el cáncer diferenciado de tiroides es la cirugía. Antes de la intervención, es necesario realizar un estudio preoperatorio para evitar el tratamiento excesivo y sobrediagnóstico en pacientes que presentan bajo riesgo, así como identificar a los pacientes con enfermedad avanzada o de alto riesgo que requieran un tratamiento más agresivo, lo que permitirá utilizar la técnica quirúrgica más apropiada en cada caso.

Para ello, ante la sospecha de un carcinoma diferenciado de tiroides, se debe realizar una PAAF, y si los resultados son indicativos o sospechosos de malignidad se deberá pautar la intervención quirúrgica para la evaluación histológica del nódulo tiroideo ⁽⁷⁾ ⁽¹⁰⁾.

Las nuevas guías de la ATA recomiendan realizar una ecografía cervical que incluya el examen de los compartimentos central y los laterales en todos los pacientes con una citología o estudio molecular sugestivo o sospechoso de malignidad. Por este motivo, la ecografía cervical se considera ineludible antes de la cirugía ante la sospecha de cáncer tiroideo.

En primer lugar, permite una evaluación morfológica completa del área cervical y la detección de posibles adenopatías centrales o bilaterales, situación relativamente frecuente en los carcinomas papilares ⁽²⁴⁾, ⁽²⁵⁾. En segundo lugar, la ecografía permite la evaluación del lóbulo tiroideo contralateral. Además, la evaluación de la presencia de adenopatías o nódulos tiroideos contralaterales aporta una información valiosa a la hora de programar el tipo de tratamiento quirúrgico. Cuando la ecografía detecta un ganglio linfático sospechoso de ser metastásico, puede

realizarse una punción aspiración con aguja fina del ganglio para confirmar la naturaleza benigna o maligna.

La cuantificación de tiroglobulina en el lavado de la aguja también es una técnica útil para detectar metástasis.

Es más discutible el empleo de otras pruebas de imágenes, tales como la tomografía axial computadorizada (TAC), las imágenes mediante resonancia magnética (RM) o la tomografía de emisión de positrones (PET). Estas pruebas pueden ser de utilidad ante la presencia de metástasis a distancia, tumores de crecimiento rápido o tumores invasivos.

4.2.7.2. Tratamiento quirúrgico.

Los objetivos que persigue el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides se resumen en:

- Extirpar el tumor primario y sus extensiones más allá de la cápsula tiroidea y en los ganglios linfáticos cervicales.
- Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento y la enfermedad.
- Permitir el estadiaje seguro de la enfermedad.
- Facilitar el tratamiento postoperatorio con radioyodo en los casos en que esté indicado.
- Permitir una vigilancia segura a largo plazo de posibles recidivas.
- Minimizar el riesgo de recidiva y extensión metastásica.

Actualmente, existe un consenso reflejado en las guías de práctica clínica en el que se propone la cirugía como tratamiento necesario e inicial en todos los tipos de carcinoma diferenciado de tiroides ^{(31), (32)}. Incluso los pacientes con metástasis a distancia, en la evaluación inicial, deben ser intervenidos quirúrgicamente dado que las metástasis pueden ser sensibles al tratamiento posterior con radioyodo.

La cirugía del cáncer de tiroides debe realizarse siempre por un equipo quirúrgico con experiencia, ya que, de este modo, la tasa de complicaciones; principalmente la lesión del nervio recurrente y el hipoparatiroidismo, será mínima.

Existen tres tipos de tratamiento quirúrgico aplicables en pacientes con sospecha de carcinoma diferenciado de tiroides: lobectomía, tiroidectomía casi total y tiroidectomía total.

4.2.7.2.1. Lobectomía

La lobectomía está indicada en los pacientes con un nódulo tiroideo solitario indeterminado. Este es el caso de pacientes con el hallazgo citológico sospechoso de neoplasia folicular, o con biopsias no diagnósticas. En estos pacientes el riesgo de presencia de carcinoma es limitado. La lobectomía se considera una intervención quirúrgica suficiente en el tratamiento de los carcinomas papilares intratiroideos, aislados, de bajo riesgo y de pequeño tamaño (menor de 1 cm), en ausencia de metástasis ganglionares cervicales ^{(33), (34)}.

4.2.7.2.2. Tiroidectomía casi total

Se entiende por tiroidectomía casi total, la extirpación de todo el tejido tiroideo visible macroscópicamente, dejando sólo una pequeña cantidad de tejido inferior a 1 gramo en la región adyacente a la inserción del nervio recurrente en el músculo cricotiroideo.

Este procedimiento quirúrgico está indicado en cualquiera de las siguientes circunstancias: carcinoma tiroideo primario de más de 1 cm, nódulos tiroideos contralaterales, metástasis regionales o a distancia, historia previa de radiación en cabeza y cuello, y antecedentes de carcinoma diferenciado de tiroides en familiares de primer grado.

La edad mayor de 55 años también puede ser un criterio de tiroidectomía total o casi total dado el mayor riesgo de recidiva en este grupo de edad ^{(35), (36)}.

4.2.7.2.3. Tiroidectomía total

La tiroidectomía total está indicada en los pacientes con tumores de más de 4 cm, atipia marcada en la biopsia, en los pacientes con biopsia sospechosa de carcinoma papilar, historia familiar de carcinoma de tiroides o con historia de radiación previa. También se puede practicar la tiroidectomía total en pacientes con enfermedad nodular bilateral o en los pacientes que prefieren una tiroidectomía total en un tiempo para evitar la posibilidad de someterse a una segunda cirugía en el lóbulo contralateral.

4.2.7.2.4. Cirugía ganglionar (linfadenectomía)

Las metástasis en ganglios linfáticos cervicales están presentes en un porcentaje no desdeñable de pacientes con carcinoma papilar en el momento del diagnóstico y en una menor proporción en pacientes con carcinoma folicular. En niños y jóvenes la afectación ganglionar es más frecuente. Hoy en día, se considera que la disección cervical del área central del cuello (área VI) está indicada en pacientes con carcinoma papilar y sospecha de carcinoma de Hürthle. La tiroidectomía total o casi total sin disección ganglionar central puede ser apropiada para el carcinoma folicular y puede ser una alternativa para el carcinoma papilar y el de células de Hürthle cuando se sigue de tratamiento ablativo con radioyodo ⁽³³⁾.

La disección ganglionar linfática del compartimento lateral del cuello está indicada en pacientes con metástasis ganglionares demostradas mediante biopsia y detectadas clínicamente o mediante pruebas de imagen, especialmente cuando existen probabilidades de fracaso de tratamiento con radioyodo; en función del tamaño de las adenopatías, su número o la histología agresiva del tumor primario.

4.2.7.2.5. Tiroidectomía en dos tiempos

La segunda intervención para completar la tiroidectomía es necesaria cuando se diagnostica un carcinoma tras una lobectomía por un nódulo con biopsia indeterminada o no diagnóstica, es decir, en todos los casos de carcinoma con la única excepción de los carcinomas papilares menores de 1 cm, intratiroideos, de bajo riesgo y sin metástasis ganglionares. El fundamento de completar la tiroidectomía se encuentra en la exéresis de enfermedad multifocal y de permitir tratamiento ablativo con radioyodo ^{(35), (36)}.

En los últimos años, también ha sido un tema muy discutido el vaciamiento ganglionar profiláctico. Se sabe que hay metástasis ganglionares regionales en el momento del diagnóstico en el 20 al 90% de los casos de carcinoma papilar, y en menor proporción en otros tipos histológicos ⁽³⁷⁾. No obstante, diversos estudios publicados refieren que las metástasis ganglionares del carcinoma papilar no tienen un efecto importante en la evolución de los pacientes con bajo riesgo, pero pueden empeorar la supervivencia en pacientes con otros factores de riesgo como la edad superior a 45 años, las metástasis a distancia o tumores de gran tamaño ⁽³⁸⁾.

También se ha comprobado que el riesgo de recidiva local es mayor en los pacientes con metástasis ganglionares, especialmente en los que tienen metástasis múltiples y/o extensión extracapsular (39).

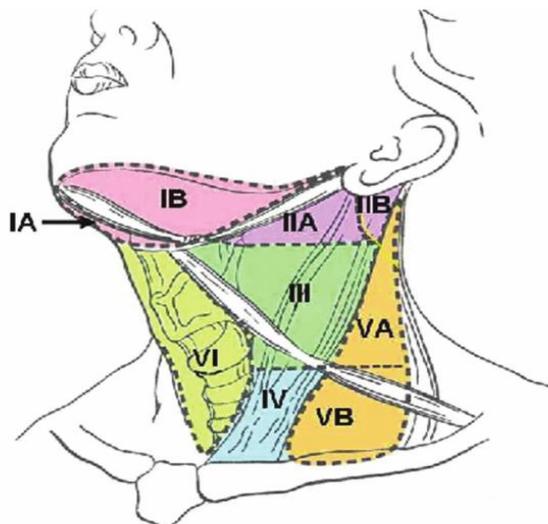


Figura 16. Diagrama del cuello mostrando los niveles y subniveles ganglionares
Tomado de *Thyroid cancer. In search of individualized treatment.*

COMPARTIMENTOS GANGLIONARES	
I	Ganglios submentoniano (Ia) y submandibular (Ib)
II	Grupo ganglionar yugular alto: por delante del nervio espinal (IIa); por detrás del nervio espinal (IIb)
III	Grupo ganglionar yugular medio
IV	Grupo ganglionar yugular bajo
V	Grupo ganglionar del triángulo posterior: ganglios ubicados por encima del plano que pasa por el borde inferior del anillo cricoideo anterior (Va) ganglios ubicados por debajo de dicho plano (v)
VI	Grupo ganglionar del compartimento anterior (prelaríngeos, paratraqueales, pretraqueal)

Tabla 5. Resumen de los diferentes compartimentos ganglionares.

La glándula tiroides está localizada en el nivel VI, donde también se incluyen los ganglios linfáticos limitados en su región superior por el hueso hioides, lateralmente por las vainas de las carótidas e inferiormente por el tronco braquiocefálico. El nivel I incluye los nódulos submentoniano y submandibular sobre el hioides. Por su parte, los niveles II, III y IV contienen nódulos localizados a lo largo de las venas yugulares en cada lado y están delimitados anteromedialmente por el nivel VI y lateralmente por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. Los nódulos del nivel III están limitados en su parte superior por el nivel del hueso hioides e inferiormente por el nivel del cartílago cricoideo, mientras que el nivel II está por encima del nivel III y el IV por debajo

del mismo. Finalmente, el nivel V corresponde al triangulo posterior del cuello, lateral al musculo esternocleidomastoideo ⁽³⁹⁾.

Según las últimas actualizaciones de la ATA, se recomienda realizar el vaciamiento del espacio central o nivel VI cuando se haya demostrado la presencia de adenopatías en el estudio preoperatorio o durante la cirugía.

En cuanto al vaciamiento profiláctico de dicho compartimento, ya sea ipsilateral o bilateral, está recomendado para pacientes con tumores localmente avanzados (T3 y T4), con adenopatías laterales clínicamente malignas o cuando la información de dicho vaciamiento se utiliza para la planificación del tratamiento, pero con un grado de recomendación y un grado de evidencia bajos. Se considera apropiada la tiroidectomía sin vaciamiento ganglionar central en pacientes con tumores pequeños (T1 y T2), no invasivos y sin hallazgos de adenopatías sospechosas. Por último, el vaciamiento del compartimento lateral se debe realizar solo en el caso de que haya adenopatías confirmadas como metástasis mediante biopsia ⁽⁵⁾

4.2.7.2.6. Complicaciones de la cirugía

La cirugía de tiroides no está exenta de complicaciones. La afectación del nervio laríngeo recurrente aparece en menos del 2% de los casos cuando la cirugía la practica un cirujano con experiencia, sin embargo, la disfunción vocal transitoria es más frecuente. En la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente en cuestión de 1 a 6 meses. Sin embargo, a veces los pacientes pueden necesitar terapia vocal o incluso cirugía en el caso de parálisis laríngea permanente ⁽⁶⁾. De hecho, se recomienda la valoración preoperatoria de la voz y sus posibles cambios, así como realizar una valoración preoperatoria por otorrinolaringología en aquellos pacientes que presentan alteraciones en la voz previas a la cirugía, historia de cirugía anterior en la zona o evidencia preoperatoria de extensión extratiroidea posterior o metástasis ganglionares centrales ⁽⁵⁾

Otra posible complicación es el hipoparatiroidismo posterior a la tiroidectomía total. En un tercio de los casos aparece hipocalcemia, pero solo persiste más de 3 meses en menos de un 2% de ellos. Por ese motivo, se debe medir el calcio sérico el día posterior a la cirugía y en el seguimiento, así como la hormona paratiroidea (PTH) en los casos límite. Se debe tratar con suplementos de calcio, con o sin derivados de la vitamina D, si es necesario.

4.2.7.3. Ablación con I- 131

Se trata de una terapia metabólica que consiste en la administración de I-131 posterior al tratamiento quirúrgico con el objetivo de eliminar el tejido tiroideo residual que se haya resecado, bien intencionadamente por el cirujano para evitar lesionar el nervio laríngeo recurrente o las paratiroides, o porque son focos inapreciables durante la intervención.

Este tratamiento está contraindicado durante el embarazo y la lactancia y la dosis que se administra oscila de 30-100mCi ⁽⁴⁷⁾.

Los pacientes candidatos a esta terapia complementaria son aquellos que cumplen los siguientes criterios: pacientes con microcarcinoma papilar menores de 45 años en estadio II (cualquier N, M1) y pacientes mayores de 45 años en estadio III (N1a, M0), estadio IVa (N1b, M0) y estadio IVc (cualquier N, M1) de acuerdo con la sexta edición de la clasificación TNM para cáncer de tiroides diferenciado.

Este tratamiento conlleva una serie de efectos secundarios como segundos tumores primarios (leucemia, mama, melanoma, cáncer de colon) y el riesgo es directamente proporcional a la dosis empleada.

Según la ETA, el tratamiento postquirúrgico con I-131 solo ha demostrado ser beneficioso disminuyendo la recurrencia y posiblemente alargando la supervivencia en aquellos pacientes con alto riesgo de persistencia de enfermedad.

La mutación del gen BRAF V600E, se relaciona con una mayor resistencia al tratamiento postquirúrgico con I-131. Esta resistencia es mediada fundamentalmente por BRAF al estimular la secreción de factor de crecimiento tumoral (TGF- β), lo que reprime la expresión del simportador sodio/yodo o NIS, necesario para la captación de yodo en la célula, además de promover cambios que favorecen la migración e invasión celular ⁽⁴⁹⁾, lo que conlleva refractariedad al tratamiento con I-131. En consecuencia, los CPT mutados presentan una disminución de la avidéz por I-131, motivo por el que sería razonable que, en este grupo de pacientes, la cirugía más agresiva sería la mejor opción terapéutica.

4.2.7.4. Tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras

Tras la tiroidectomía y para mantener la función tiroidea una vez dada la dosis ablativa, se debe instaurar un tratamiento con levotiroxina en dosis suprafisiológicas con dos objetivos claros: por un lado, sustituir el déficit hormonal y por otro, inhibir el crecimiento de las células tumorales que son TSH dependientes. El objetivo es mantener los niveles de TSH por debajo de 0,1mu/l, especialmente en los pacientes con riesgo alto o intermedio. La dosis necesaria de hormona tiroidea para lograrlo suele ser de 150-200 μ g/día.

El tratamiento con levotiroxina debe mantenerse durante toda la vida por lo que se deben monitorizar los niveles de LT4 para evitar los posibles efectos adversos, entre los cuales se incluyen alteraciones cardiológicas e incremento de la osteoporosis.

Cuando se evidencia curación o el riesgo de recurrencia es bajo, se debe disminuir la dosis de levotiroxina para mantener la TSH dentro de rangos normales (entre 0,5 y 1 mu/l).

Este tratamiento debe interrumpirse varias semanas antes de la realización de rastreos con radioyodo o tratamiento ablativo para permitir la captación del isótopo por las células malignas.

4.2.8. PRONÓSTICO DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

4.2.8.1. Afectación ganglionar en el pronóstico del CPT

El patrón de las metástasis cervicales en el CPT es generalmente secuencial, progresando primero a los ganglios del compartimiento central y secundariamente a los del compartimiento lateral, incluyendo los de la cadena yugulo-carotídea y el hueco supraclavicular.

En la estadificación por riesgo de mortalidad basada en el TNM, la presencia de metástasis ganglionares traslada un paciente > 45 años de un estadio I o II al estadio III. A su vez, se puede observar en este mismo grupo de pacientes cómo la metástasis ganglionar del compartimiento lateral clasifica al paciente en un estadio IVa. Sin embargo, de acuerdo con esta clasificación, en aquellos pacientes de menor edad, la presencia de metástasis ganglionares por sí sola no modifica el estadio y estos se mantienen en un estadio I, siempre que no presenten metástasis a distancia.

En general, los tumores de mayor tamaño, T3 o T4, tienen mayor probabilidad de presentar metástasis ganglionares. Sin embargo, varios estudios demuestran que tumores más pequeños, T1-T2, que suelen tener buen pronóstico, también tienen frecuentemente metástasis ganglionares ⁽⁵⁰⁾, no obstante, muchas veces, éstas son microscópicas y no son fácilmente identificadas al inicio del tratamiento. De esta clasificación surge el interrogante sobre la necesidad de realizar el vaciamiento ganglionar profiláctico para identificar aquellas metástasis microscópicas y lograr una estadificación más certera. Las diferentes clasificaciones de riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad propuestas por las guías internacionales de diferentes sociedades, como la ATA y la ETA, también incluyen el compromiso ganglionar como un factor de riesgo de recurrencia y persistencia de enfermedad ^{(51) (52)}.

En cuanto a la localización de las metástasis ganglionares, tradicionalmente se ha considerado que las metástasis del compartimento lateral son de peor pronóstico para la mortalidad, pero en cuanto a la recurrencia, esto continúa en debate.

Con respecto al tamaño ganglionar, varios estudios han demostrado que, a mayor tamaño ganglionar, existe mayor riesgo de recurrencia de enfermedad. El riesgo es aún más significativo si las metástasis son evidenciables clínicamente en el estudio prequirúrgico, a través de la palpación o ecografía cervical y/o durante la inspección intraoperatoria, de hecho, aquellas mayores de 3 cm pueden considerarse las de mayor importancia. Si bien, aún existe controversia respecto a las micrometástasis ganglionares (< 0,2 cm) identificables solo histológicamente, pues la mayoría de las evidencias no avalan una repercusión significativa de las mismas y, por lo tanto, no está justificado realizar el vaciamiento ganglionar profiláctico en pacientes de bajo riesgo. El mismo es de indicación ante el CPT mayor de 4 cm, cuando existe infiltración capsular o de estructuras vecinas (T3-T4), o frente a la presencia de variantes agresivas sospechadas en la citología.

En cuanto al número de ganglios, es posible considerar que cuando las metástasis ganglionares son más de cinco, el riesgo de recurrencia aumenta y cuando superan las diez metástasis ganglionares el riesgo aumenta aún más.

Por otro lado, son varios los trabajos que sustentan que la invasión extraganglionar es un factor de riesgo independiente en el pronóstico de recurrencia, y para algunos este es uno de los predictores de riesgo de mayor importancia y se incrementa cuando son más de tres ganglios con invasión extracapsular ⁽⁵³⁾. Cabe señalar que la mutación BRAF es capaz de predecir de forma independiente la aparición de metástasis ganglionares en el compartimento central en el análisis preoperatorio mediante PAAF, con un valor predictivo positivo del 47 % y un valor predictivo negativo del 91%, pero hay que tener en cuenta que la determinación de BRAF a día de hoy, por si solo es insuficiente para decidir una linfadenectomía central profiláctica en un paciente de bajo riesgo.

4.2.8.2. Riesgo de recidiva

Según la estadificación del riesgo de la ATA la pauta de actuación, el tratamiento y seguimiento, será más o menos agresiva. Esta estratificación del riesgo se basa en una serie de parámetros como son: la histología, el riesgo en función de la edad del paciente, la presencia o no de invasión capsular, la presencia o no de mutación del gen BRAF, los antecedentes familiares y el tiempo de esperanza de vida de la persona.

RIESGO DE RECIDIVA	ATA (2009)	ATA (2015). Propuestas: (1),(2)*
RIESGO BAJO (78-91% libre enfermedad)	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier T, N₀, M₀ intratiroideo • No ETE. • No invasión vascular • Resección completa • No formas agresivas • No captación extratiroidea I131. 	<ul style="list-style-type: none"> • Micrometástasis linfáticas (n≤5, <0,2 cm) • Folicular bien diferenciado con invasión capsular o vascular mínima (≤4 vasos) • Variante folicular del CPT (encapsulado) • Microcarcinoma. Papilar intratiroideo, uni o multifocal, incluyendo V600E BRAF mutados.
RIESGO INTERMEDIO (52-64% libre enfermedad)	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1 • ETE microscópica. • Histología agresiva. • Invasión vascular. • Captación extratiroidea. 	<ul style="list-style-type: none"> • N1 con adenopatías de ≤ 3cm. • Papilar de 1-4 cm, V600E BRAF mutado. • Microcarcinoma. Papilar multifocal con extensión extratiroidea y mutación V600E BRAF.
RIESGO ALTO (31-32% libre enfermedad)	<p>Cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resección incompleta • ETE macroscópica • M1 • Tgb inapropiadamente alta post-cirugía 	<p>N1 con al menos 1 adenopatía ≥ 3cm.</p> <p>Folicular con invasión vascular extensa (>4 focos)</p> <p>V600E BRAF mutado extratiroideo.</p>

Tabla 6. Riesgo de recidiva según sistema de estratificación de la ATA. *Tomado de la guía ATA 2015.*

(1) 2015 Pautas de manejo de la American Thyroid Association para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides ⁽⁵⁸⁾. (2) Implementación del sistema de estratificación de riesgo 2009 American Thyroid Association modificado en pacientes con cáncer de tiroides con riesgo de recurrencia bajo. ⁽⁵⁹⁾

Se considerarán pacientes de bajo riesgo de persistencia y recidiva los que cumplan todos los criterios siguientes: ausencia de metástasis locales o a distancia, resección completa macroscópica de todos los tumores, ausencia de invasión tumoral de estructuras o tejidos locorregionales, ausencia de histología agresiva (carcinoma papilar de células altas, columnares o variante esclerosante difusa, o elementos pobremente diferenciados) o de invasión vascular y, en el caso de que se haya administrado RI, ausencia de captación de RI fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal total después del tratamiento.

Esta categorización de los pacientes es útil desde el punto de vista clínico, ya que aquellos incluidos en la categoría de riesgo bajo de recidiva, la enfermedad reaparece en el 3%, mientras que este riesgo es del 21 y del 68% para los pacientes de riesgo intermedio o elevado, respectivamente ⁽⁶⁰⁾.

Además, existen algunos factores que pueden ensombrecer el pronóstico y que aumentan la probabilidad de persistencia o recidiva, por lo que es necesario considerar también algunos de estos factores modificantes del riesgo inicial, tales como: edad, sexo, tamaño tumoral, multifocalidad, afectación ganglionar, algunas mutaciones somáticas y la concentración de tiroglobulina (Tg) posquirúrgica.

Un metaanálisis de más de 4.000 pacientes con carcinoma papilar de tiroides (CPT) de ≤ 1cm demostró que el 28% de estos tumores tenían metástasis ganglionares, el 0,6% tenían metástasis a

distancia, el 3,3% experimentó recidiva de la enfermedad y la mortalidad relacionada con el tumor fue de un 0,3%⁽⁶¹⁾. Estos datos indican que la mayoría de los CDT clasificados como de riesgo bajo son inocuos y que solo unos pocos pueden tener un comportamiento agresivo.

FACTOR	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
Edad	Los pacientes <45 años tienen MCPT de mayor tamaño, más extensión extratiroidea y metástasis linfáticas y mayor probabilidad de recidiva	Malandrino et al., 2013 Pedrazzini et al., 2012
Sexo	Los varones tienen mayor probabilidad de metástasis linfáticas y recidiva tumoral	Kim et al., 2008 Zhang et al., 2012 ⁽⁶²⁾
Tamaño tumoral	7-10mm: mayor probabilidad de metástasis centrales, extensión extratiroidea y multifocalidad	Lee et al., 2011. Mercante et al., 2009. Malandrino et al., 2013. Zhang et al., 2012.
Multifocalidad	No se considera FRR si todos los focos son <10mm	Cooper et al., 2009 ⁽⁵¹⁾
Metástasis linfáticas	Se relaciona con la recidiva tumoral	Mercante et al. 2009, .Pedrazzini et al., 2012
Mutación <i>BRAF</i> ^{V600E}	Algunos estudios la asocian a metástasis linfáticas, extensión extratiroidea y recidiva (especialmente la coexistencia de mutación <i>BRAF</i> ^{V600E} con la mutación <i>TERT</i> ^{C228T})	Xing et al., 2013 Elisei et al., 2012 Xing et al., 2014 ⁽⁶³⁾
Tgb estimulada posquirúrgica	La concentración de Tgb estimulada posquirúrgica, antes de ARI, <2, de 2 a 10 y >10ng/ml se acompañan de un riesgo de recidiva del 1-3, 2-8 y >20%, respectivamente. Tgb si se dobla en un año el nivel.	Rosario PW et al, 2015 ⁽⁶⁴⁾ Miyachi et al 2011 ⁽⁶⁵⁾

ARI: ablación posquirúrgica con radioyodo; FRR: factor de riesgo de recidiva; MCPT: microcarcinoma papilar de tiroides; Tg: tiroglobulina.

Tabla 7. Factores modificantes del riesgo de recidiva en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides.

Aunque la mortalidad global del CDT es baja, no lo es su recurrencia, que puede afectar al 15-20% de los pacientes. La clasificación TNM no permite predecir la probabilidad de recurrencia de forma adecuada, por lo que la ATA y La ETA, proponen que independientemente del estadio TNM, es conveniente valorar la histología y los biomarcadores moleculares, dado que el tamaño tumoral no se correlaciona con la agresividad.

Riesgo estratificado por categorías	Riesgo estratificado por categorías	Probabilidad de recurrencia (%)
Riesgo Alto Extensión extratiroidea extensa Resección incompleta Metástasis a distancia	FTC invas. vasc. extensa	30-55
	pT4a. Amplia ETE	23-40
	pN1, cualquier LN > 3cm N1 clínico	27 22
Riesgo Intermedio Enfermedad N1 Extensión extratiroidea menor Invasión vascular Histología agresiva	BRAF mutado extratiroideo	11-40
	pN1, > 5 LN afectados	19
	PTC invas. vasc.	16-30
	BRAF mutado intratiroideo <4cm	8
	pT3 menor ETE	3-6
Riesgo Bajo CDT con enfermedad intratiroidea	pN1, todos LN < 2cm	5
	pN1, < 5 LN afectados	4
	PTC intratiroideo (2-4 cm)	5-6
	PMC multifocal	4-6
	FTC sin invas. vasc.	0-7
	BRAF wt intratiroideo, <1cm	<1
	BRAF mutado intratiroideo, unifocal	<1
	PTC intratiroideo encapsulado	1
PMC unifocal	1-2	

Figura 17. Riesgo de recurrencia de enfermedad estructural
Adaptado de Haugen BR et al. (48)

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica consultando las bases de datos UpToDate y Pub Med, con la introducción de los siguientes términos: *BRAF mutation, papillary thyroid carcinoma, (MAPK) mitogen activated protein kinases, RET/PTC, RAS, fine needle aspiration*. Posteriormente se hizo una revisión sistemática de los diferentes artículos encontrados, evaluando la asociación entre la mutación BRAF y las características clinicopatológicas de multifocalidad, extensión extratiroidea (EET), tamaño del tumor, metástasis ganglionares, invasión vascular y extracapsular del CPT, así como género y edad de los pacientes afectos.

A continuación, se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión en la selección del material necesario para delimitar la búsqueda y obtener las publicaciones que permitiesen el correcto desarrollo de esta revisión.

Criterios de inclusión:

- Revisiones de artículos científicos y metaanálisis.
- Los pacientes sometidos a estudio debían estar diagnosticados de CPT.
- Los estudios debían incluir el efecto de la mutación *BRAF* en CPT.
- Los estudios debían evaluar al menos una de las características clínico patológicas citadas anteriormente.
- Los artículos debían contener los términos básicos de la revisión.
- Artículos publicados en inglés o español.
- Disponibilidad de abstract y texto completo.

Criterios de exclusión:

- Estudios duplicados.

- Estudios no relacionados con la mutación *BRAF* en el cáncer de tiroides.
- Artículos con metodología no clara o detallada, o resultados no relevantes.
- Estudios sin datos originales (informes de casos o resúmenes)

Además, se han revisado las guías de buena práctica clínica de la ATA y la ETA.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual de referencias de artículos citados en los estudios incluidos, anteriormente comentados. También se realizó la búsqueda a través de otros recursos como libros de texto de anatomía, histología, fisiología, anatomía patológica y medicina interna.

6. DISCUSIÓN

El principal desafío clínico en el tratamiento del cáncer de tiroides es evitar el exceso de tratamiento y sobrediagnóstico en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, así como identificar a los pacientes con enfermedad más avanzada o de alto riesgo que requieren un tratamiento agresivo. Dado que en los últimos años los sistemas de estratificación han sido mejorados, ha aumentado el número de pacientes en las categorías de riesgo bajo e intermedio.

Por otra parte, los pacientes con enfermedad más avanzada o de alto riesgo tienen una cartera más amplia de opciones en términos de tratamiento y agentes terapéuticos, incluyendo inhibidores de tirosinquinasa, inhibidores de *BRAF* o *MEK*, más selectivos, y combinación de terapias e inmunoterapia.

En la edición de 2015, la ATA revisó su sistema para estratificar el riesgo de enfermedad recurrente en el que se incluyen: variante histopatológica, invasión vascular, número de ganglios linfáticos metastásicos, tamaño del ganglio y la presencia de extensión extranodal, así como sus características moleculares (estado mutacional de *BRAF* y Promotor *TERT*).

Aunque los primeros estudios que se realizaron para valorar la utilidad de la mutación *BRAF* como marcador pronóstico no fueron concluyentes, estudios posteriores han demostrado que la presencia de la mutación *BRAF* está relacionada con la recurrencia, mortalidad y con la edad avanzada, lo que permite realizar una estratificación del riesgo.

Dado que la mutación del gen *BRAF* es positiva en las categorías superiores de Bethesda y, por tanto, se correlaciona con un mayor tamaño tumoral, mayor incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos, así como una etapa más avanzada de la enfermedad, la categorización de los resultados de la PAAF en la clasificación Bethesda junto con las pruebas moleculares para detectar la mutación, podrían mejorar el diagnóstico.

Además, cabe destacar que la mutación *BRAF* V600E no se presenta en lesiones tiroideas benignas, por lo que ha sido propuesta para la mejor filiación de muestras citológicas indeterminadas obtenidas por punción-aspiración con aguja fina. Su detección preoperatoria también ha sido empleada para establecer el diagnóstico de carcinoma papilar en muestras citológicas indeterminadas.

En un metanálisis de 35 estudios con 17.732 pacientes, las mutaciones *BRAF* aumentaron significativamente el riesgo de recurrencia (RR = 1.63, IC 95% = 1.27-2.10) en aquellos pacientes con supervivencia libre de enfermedad (DFS), con una heterogenicidad del 76%. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con enfermedad específica (DSS) presentan un riesgo menor (RR = 1.41, IC 95% = 0.90- 2.23) con una heterogenicidad del 54%. En los análisis de subgrupos, la mutación *BRAF* solo mostró su valor pronóstico en el seguimiento a corto y medio plazo.

Reference	Country	Patients, <i>n</i>	Histology	Mutation frequency	Significant associations	Effect size
<i>BRAF</i>						
Li et al. [2015]	China	3,437 (meta-analysis; 19 studies)	mPTC	<i>BRAF</i> 47.48%	multifocality; ETE; LN metastasis; advanced stage	odds ratio
Liu X et al. [2014b]	China	14,170 (meta-analysis; 69 studies)	PTC	<i>BRAF</i> 56.3%	recurrence; LN metastasis; ETE; advanced stage; multifocality	odds ratio
Tufano et al. [2012]	USA	2,470 (meta-analysis; 14 studies)	PTC	<i>BRAF</i> 45.3%	recurrence; LN metastasis; ETE; advanced stage	risk ratio
Li et al. [2012]	USA	6,372 (meta-analysis; 32 studies)	PTC	<i>BRAF</i> 50.9%	LN metastasis; ETE; advanced stage; tumor size; multifocality; absence of capsule; more aggressive histology subtype	odds ratio
King [2007]	USA	3,028 (meta-analysis; 28 studies)	PTC	<i>BRAF</i> 50%	recurrence; LN metastasis; ETE; advanced stage	odds ratio
<i>TERT</i> and <i>BRAF</i>						
Shi et al. [2015]	USA, Japan	106	ATC	<i>TERT</i> 38.7% <i>BRAF</i> 15%	distant metastasis; older age; presence of <i>BRAF</i> mutation NA	odds ratio
George et al. [2015]	USA	256	TCDFC	<i>TERT</i> 31.8% <i>BRAF</i> 91.8%	male gender; age >45 years; recurrence; distant metastasis; death-disease-specific; metastasis in 3 LN or more; tumor size >1.5 cm; stage III/IV NA	<i>p</i> value
Muzza et al. [2015]	Italy	240	TCDFC 182 PTC (classic histology, FVPTC, oncocytic, sclerosant diffuse), 58 FTC (42 classic, 16 HCC)	<i>TERT</i> (12% PTC, 14% FTC) <i>BRAF</i> 35.2%	old age; poorer outcomes; more aggressive histological variants NA	<i>p</i> value
Qasem et al. [2015]	Saudi Arabia	265	TCDFC (conventional PTC, FVPTC, TCPTC, HCC, FTC, PDTC)	<i>TERT</i> 12.8% (6.5% classic PTC, 14% FVPTC, 30% TCPTC, 30% HCC, 20% FTC, 35.5% PDTC) <i>BRAF</i> 41.5%	age >45 years; size >4 cm; vascular invasion; stage III/IV; presence of mutated <i>BRAF</i> ; persistent or recurrent disease; non-classical histology PTC NA	<i>p</i> value
Gandolfi et al. [2015]	Italy	121	PTC (43 highly aggressive with distant metastasis; 78 without distant metastasis)	<i>TERT</i> 17% (33% PTC with distant metastasis; 9% in the group without metastasis) <i>BRAF</i> 44%	older age; tall cell variant on the more advanced stage; distant metastasis; poor outcome NA	<i>p</i> value
Melo et al. [2014]	Portugal, Spain	469	TCDFC (332 PTC, 70 FTC, 31 PDTC, 36 ATC)	<i>TERT</i> (9.3% TCDFC, 7.5% PTC, 17.1% FTC, 29% PDTC, 33% ATC)	advanced age; size; more advanced stage; radioiodine treatment; higher dose (activity) cumulative radioiodine; persistent disease; disease-specific mortality	hazard ratio
Xing et al. [2014]	USA	507	PTC	<i>TERT</i> 12% (12.3% PTC, 7.8% FVPTC, 26.3% TCPTC, 50% columnar) <i>BRAF</i> 38.3% (42.8% PTC, 14.6% FVPTC, 73.7% TCPTC, 50% columnar)	male gender; higher tumor size; stage III/IV; ETE; vascular invasion; LN metastasis; older age; distant metastasis male gender; higher tumor size; stage III/IV; ETE; vascular invasion; LN metastasis	hazard ratio
Liu X et al. [2014a]	China	430	TCDFC (PTC and FTC)	<i>TERT</i> (12.56% TCDFC, 11.3% PTC, 36.4% FTC) <i>BRAF</i> 61.27%	age; larger size; ETE; <i>BRAF</i> presence; stage III/IV areas with increased intake of iodine	
Landa et al. [2013]	USA, Japan	225	TCDFC	<i>TERT</i> 44% (22.5% PTC, 51% PDTC + ATC, 23.5% HCC widely invasive)	concomitant presence of mutated <i>BRAF</i> / <i>RAS</i>	<i>p</i> value

ATC, anaplastic thyroid carcinoma; ETE, extrathyroidal extension; FTC, follicular thyroid carcinoma; FVPTC, follicular variant of PTC; HCC, Hürthle cell carcinoma; LN, lymph node; mPTC, micro PTC; NA, no association; PDTC, poorly differentiated thyroid carcinoma; PTC, papillary thyroid carcinoma; TCDFC, thyroid carcinoma derived from follicular cells; TCPTC, tall cell PTC.

Tabla 8. Extracto de estudios recientes de las mutaciones *TERT* y *BRAF* y las asociaciones clinicopatológicas en el CPT.

Tomado de *Cytogenetic and Genome Research; Penna C.G.et.al.; 2016*

Los metaanálisis realizados por Haugen PR et al., 2016 y Vung et al. avalan que el estado mutacional del gen BRAF incrementa poco el valor pronóstico del sistema clínico-patológico clásico, por lo que la detección de BRAF no se recomienda rutinariamente (66) (67).

El uso de la mutación *BRAF* para la estadificación pronóstica del riesgo, debe considerarse con precaución. En el CPT, la mutación *BRAFV600E* muestra una fuerte asociación fenotipo-genotipo, siendo casi exclusivamente detectado en PTC con crecimiento papilar clásico o mixto (patrón papilar/ folicular) ambos conducen a un diagnóstico de CPT clásico. Tavares et al., 2016 afirman que su asociación se correlaciona con un aumento de la agresividad tumoral y mal pronóstico en el CPT. Actualmente, esta cuestión está en debate.

Asimismo, hay autores que apoyan que la recurrencia es una característica patológica asociada con esta mutación (69), (70), (71), (72).

Por el contrario, en la mayoría de las series que describen asociaciones entre la presencia de la mutación *BRAF V600E*, la enfermedad específica (DSS) y mortalidad, se demuestra que éstas son dependientes de las características clínicas y patológicas subyacentes (18), (73), (74), (75), (76), (77) corroborando estos hallazgos en un estudio que involucró a 508 pacientes con CPT en los que la mutación *BRAF* estaba presente en el 67%. Por tanto, la mutación *BRAF* fue predictiva de invasión capsular, afectación de los ganglios linfáticos e histología clásica de CPT, pero no hay relación con la supervivencia libre de recurrencia (DFS) o con la enfermedad específica (DSS), lo que indica que la mutación *BRAF* no es un predictor de recurrencia y supervivencia de CPT.

En un estudio previo (78) se demostró que la mutación *BRAF* no estaba asociada con multicentricidad tumoral, invasión vascular y linfática, extensión ganglionar o etapa avanzada (III y IV) en una cohorte de pacientes con CPT.

Los estudios de Henke et al. (2015) y George et al. (2015) demostraron que la mutación *BRAF* no es un predictor de recurrencia en pacientes que desarrollaron una segunda recurrencia. Sin embargo, según; Xing et al., 2015 parece estar asociada con recurrencia después de la enfermedad primaria. Estas discrepancias pueden explicarse, al menos en parte, por diferencias en el tiempo de seguimiento de la primera cirugía (media de 33 meses) en el estudio de Xing et al. (2013), en comparación con los de George et al. (2015) (9.3 años) y Henke et al. (2015) (8 años).

En un análisis univariado de 1.849 pacientes con CPT, la presencia de la mutación *BRAFV600E* se asoció con una mayor mortalidad específica de enfermedad, pero esta asociación pierde su importancia en el análisis multivariante de (Xing et al., 2013). En una revisión sistemática y meta análisis de 14 publicaciones que incluyeron 2.470 pacientes con CPT de 9 países diferentes, en pacientes con tumores que albergan la mutación *BRAFV600E*, se asoció mayor riesgo de recurrencia en comparación con los pacientes sin la mutación (24.9 vs. 12.6%, $p < 0.00001$, IC del 95%: 1.61-2.32), pero con un valor predictivo positivo de solo el 25% (73). En estos estudios de meta análisis (73), el riesgo de recurrencia en pacientes con la mutación *BRAFV600E* paso de ser del 11 al 40% (mediana 26.5%), mientras que el riesgo de recurrencia en pacientes sin esta mutación fue 2-35% (mediana 9,5%). Igualmente, demostraron que la mutación está estrechamente relacionada con las características histológicas de la agresividad (metástasis a ganglios linfáticos y extensión extratiroidea).

Es difícil determinar la proporción de riesgo que es atribuible a la mutación *BRAF* per se o a otros cambios clínico-patológicos (67). En base a los datos antes mencionados, parece que la mutación

BRAF aislada no es suficiente para contribuir a la estratificación del riesgo en la mayoría de los pacientes con CPT (67)

En la mayoría de estos metaanálisis, la recurrencia se asoció con metástasis ganglionares y extensión extratiroidea. Además de la mutación anterior (*BRAFV600E*), se detectaron otras mutaciones *BRAF* en PTC en las que la correlación genotipo-fenotipo parece existir también en esas alteraciones menos frecuentes: *BRAFK601E*, principalmente detectada en la variante folicular del CPT. (79), (72).

En otro metaanálisis de Zhang Q. et al del 2016 (80) se obtuvieron los siguientes resultados: de 25,241 casos con PTC, 15.290 (60,6%) fueron positivos para la mutación *BRAF* y 9.951 (39.4%) resultaron negativas para la mutación *BRAF*.

El estado negativo de la mutación *BRAFV600E* se asoció significativamente con el sexo (OR = 0,90; IC del 95% = 0,83-0,97) y con la tiroiditis por Hashimoto concomitante (OR = 0,53, IC del 95% = 0,43-0,64).

Por el contrario, el estado positivo de la mutación *BRAFV600E* fue un predictor significativo de multifocalidad (OR = 1.23; IC 95% = 1.14-1.32), extensión extratiroidea (OR = 2.23, IC 95% = 1.90-2.63), estadio TNM (OR = 1,67; IC 95% = 1.53-1.81), metástasis ganglionares (OR = 1.67, IC 95% = 1.45-1.93), invasión vascular (OR = 1,47; IC del 95% = 1,22-1,79) y recurrencia / persistencia (OR = 2,33; IC del 95% = 1.71-3.18).

Sin embargo, no hubo asociación significativa entre la mutación *BRAFV600E* y factores que incluyen edad > 45 (OR = 0,98, IC del 95% = 0,89-1,07), tamaño del tumor (OR = 0,84; IC del 95% = 0.64-1.09) y metástasis a distancia (OR = 1.23, IC 95% = 0.67-2.27).

Por tanto, este metaanálisis confirmó asociaciones significativas entre la mutación *BRAFV600E* y el sexo femenino, multifocalidad, ETE, LNM, estadio TNM, tiroiditis concomitante de Hashimoto, invasión vascular y recurrencia / persistencia, sugiriendo el valor predictivo de la mutación *BRAFV600* para CPT.

Clinicopathological features	OR (95% CI) ¹	<i>P</i> _{odds ratio}	<i>I</i> ²	<i>P</i> _{heterogeneity}	Ethnicity			<i>P</i> _{publication bias}
					Caucasians	Asians	African	
Gender	0.90 (0.83, 0.97)	0.004	33.60 %	0.004	0.91 (0.78, 1.05)	0.89 (0.81, 0.97)	1.18 (0.56, 2.50)	0.662
Age	0.98 (0.89, 1.07)	0.581	43.68 %	0.005	0.91 (0.78, 1.06)	1.01 (0.91, 1.13)	0.68 (0.20, 2.33)	0.124
Multifocality	1.23 (1.14, 1.32)	<.000	33.79 %	0.002	1.29 (1.14, 1.46)	1.20 (1.10, 1.31)	-	0.167
ETE ²	2.23 (1.90, 2.63)	<.000	74.70 %	<.000	2.61(1.96, 3.47)	2.03 (1.68, 2.44)	10.15 (3.71, 27.77)	0.125
LNM ³	1.67 (1.45, 1.93)	<.000	69.91 %	<.000	2.09 (1.64, 2.68)	1.40 (1.20, 1.63)	5.96 (2.77, 12.80)	0.343
TNM stage	1.67 (1.53, 1.81)	<.000	40.69 %	0.004	2.30 (1.93, 2.74)	1.52 (1.38, 1.67)	0.12 (0.01, 2.26)	0.151
Tumor size	0.84 (0.64, 1.09)	0.240	79.61 %	<.000	0.87 (0.63, 1.21)	0.86 (0.62, 1.20)	0.24 (0.06, 0.96)	0.993
Concomitant hashimoto thyroiditis	0.53 (0.43, 0.64)	<.000	44.97 %	0.048	0.21 (0.08, 0.56)	0.55 (0.45, 0.67)	-	0.368
Distant metastasis	1.23 (0.67, 2.27)	0.510	0.00 %	0.306	1.90 (0.51, 7.12)	1.09 (0.55, 2.18)	-	0.260
Vascular invasion	1.47 (1.21, 1.78)	0.000	0.00 %	0.559	1.49 (1.04, 2.14)	1.43 (1.13, 1.80)	2.47 (0.75, 8.17)	0.268
Recurrence/persistence	2.33 (1.71, 3.18)	<.000	21.28 %	0.468	2.71 (1.88, 3.92)	1.59 (0.89, 2.84)	-	0.339

Tabla 9. Metaanálisis de la asociación entre las características clinicopatológicas y la mutación *BRAFV600E*. 1. OR: odds ratio, CI: intervalos de confianza; 2.ETE: extensión extratiroidea; 3.LNM: metástasis ganglionar.

Tomado de *Cellular physiology and biochemistry*; Zhang Q. et al; 2016.

7. CONCLUSIONES

- El valor predictivo de la mutación *BRAF* en pieza quirúrgica tiene gran fuerza diagnóstica.
- *BRAF* es factor de mal pronóstico independiente para persistencia y menor supervivencia.
- *BRAF* se asocia a adenopatías, extensión extratiroidea, metástasis a distancia y mayor mortalidad, así como a una pérdida de avidéz por I-131.
- La presencia de mutación *BRAF* se asocia a una edad superior a 55 años.
- *BRAF* se asocia a más recurrencias.
- *BRAF* actúa como un marcador subrogado, pues las pruebas moleculares solo se aplican cuando se combina la clínica y los factores de riesgo ecográficos de malignidad.
- El uso de la mutación *BRAF* para estadificación pronóstica de riesgo debe considerarse con precaución.
- *BRAF* incrementa poco el valor pronóstico del sistema clínico-patológico, de ahí que la detección del *BRAF* no se recomiende de rutina. Es necesario la ampliación de análisis genéticos que deben de ser validados en combinación con *TERT*, *p53* *AKT1* y otros.
- La utilidad de *BRAF* en citologías como marcador de extensión de la cirugía, como diagnóstico de cáncer en la PAAF, es poco sensible, aunque es altamente específica, por lo que la mutación negativa no descarta malignidad.
- En estadios avanzados III-IV variará poco la actitud quirúrgica incluso siendo *BRAF* (+).
- Los microcarcinomas papilares de tiroides con *BRAF* (+) (17%), se asocian con extensión extratiroidea, más recurrencias, metástasis, con rotura capsular y peor comportamiento clínico.
- *BRAF* (+) es criterio quirúrgico, pero no debe marcar por si solo la extensión de la cirugía, se tendrá que sopesar los pros y contras de cirugías más agresivas a pesar de tener los criterios moleculares. La toma de decisiones quirúrgicas en base a las mutaciones se debe realizar conociendo previamente el % de las malignidades en cada centro.
- El conocimiento de la presencia de la mutación *BRAF* en la citología nos permitirá realizar una sola cirugía. También se podrá realizar el vaciamiento ganglionar central en el momento de la intervención, no precisando un segundo tiempo quirúrgico.
- La mutación *BRAF*, en relación con las citologías indeterminadas, sirve para evitar tiroidectomías innecesarias.
- Encontrar la mutación *BRAF* es indicativo de inicio de un CPT.
- Son necesarios más estudios para definir el papel de la mutación *BRAF*.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) F. Netter, Atlas de Anatomía Humana. Barcelona, Spain: Masson S.A, 1999
- (2) Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, and Larsen P, Williams Textbook of Endocrinology. Barcelona, Spain: Elsevier Spain, SL, 2009.
- (3) Owns, Beauchap, Evers, Mattox. Sabiston Textbook of Surgery. 18ª edición. Saunders, 2008.
- (4) Sherman S, "Thyroid carcinoma," Lancet, no. 361, pp. 501-11, 2003
- (5) Bryan R, E. K.A., K. C.B, and et al, "2015 american thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer," Thyroid, vol. 26, no. 1, 2016.
- (6) Pacini F, Schulemberger M, Henning D, Rossella E, Johannes S., Filmar W, and the European thyroid cancer taskforce, "European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium," Eur J Endocrinol, no. 157, pp. 787-803, 2006.
- (7) Chappelle A, de la and Jazdzewski K, "MicroRNA in thyroid cancer," J Clin Endocrinol Metab, vol. 96, no. 11, pp. 3326-3336, 2011.
- (8) Pallante P, Visone R, Croce C., and Fusco A, "Dysregulation of microRNA expression in follicular derived human thyroid carcinomas," Endocr Relat Cancer, vol. 17, no. 1, pp. 91-104, 2010.
- (9) Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Iliadou A, Kaprio J, and et al, "2000 environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from sweden, denmark, and finland.," N Engl J Med, no. 343, pp. 78-85, 2000.
- (10) Y. Nikiforov and M. Nikiforova, "Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer," Nat. Rev. Endocrinol, no. 7, pp. 569-580, 2011.
- (11) C. Zafon and G. Obiols, "Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. de las bases moleculares a la práctica clínica," Endocrinol Nutr, vol. 56, no. 4, pp. 176-186, 2009.
- (12) Kam-Tsun Tang^{1,3}, Chen-Hsen Lee^{2,3} BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma: Pathogenic Role and Clinical Implications. *J Chin Med Assoc* March 2010 • Vol 73 • No 3
- (13) Cañadas Garre M, López de la Torre Casares M, Becerra Massare P, López Nevot M, Villar Del Moral J, Muñoz Pérez N et al. Presencia de la mutación BRAF T1799A en el tumor primario como indicador de riesgo, recidiva o persistencia de carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinología y Nutrición*. 2011; 58(4):175-184.
- (14) Tavares C, Melo M, Cameselle-Teijeiro J, Soares P, and M. Sobrinho-Simoes, "Genetic predictors of thyroid cancer outcomes," Eur J Endocrinol., vol. 174, no. 4, pp. 117-126, 2016.
- (15) Zafon C Obiols G. Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56(4):176-186.

- (16) Nikiforova MN, Kimura ET, Ghandi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic and poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5399-404.
- (17) Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr. Relat Cancer.* 2000;12:245-62.
- (18) Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev.* 2007;28:742-62.
- (19) Marcello M, Malandrino P, Almeida J, Martins M, Cunha L, Bufalo N et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocrine Related Cancer.* 2014;21(5):T235-T254.
- (20). Seom.org. (2018). Cáncer de tiroides. Available at: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/tiroides?start=8>
- (21) Ries LAG, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. National Cancer Institute. Bethesda. MD . <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2005/>
- (22) Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules a review of ocurrent guidelines, practices, and prospets. *EUR J Endocrinol.* 2008; 159 (5) :493-505
- (23) Cooper DS et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009;19(37):4236-4242.
- (24) Boelaert K, Horacek J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(11):4295-4301
aspiration.," *J Clin Endo Metab*, no. 91, pp. 4295- 4301, 2006.
- (25) Moon W, Jung S, Lee J, Na D, Baek J, Lee Y et al. Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation. Multicenter Retrospective Study. *Radiology.* 2008; 247(3):762-770.
- (26) Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L et al. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(1):163-168.
- (27) Hahm J, Lee M, Min Y, Lee M, Kim K, Nam S et al. Routine Measurement of Serum Calcitonin is Useful for Early Detection of Medullary Thyroid Carcinoma in Patients with Nodular Thyroid Diseases. *Thyroid.* 2001; 11(1):73-80
- (28) Nam-Goong I, Kim H, Gong G, Lee H, Hong S, Kim W et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clinical Endocrinology.* 2004;60(1):21-28.
- (29). Jeh S, Jung S, Kim B, Lee Y. Evaluating the Degree of Conformity of Papillary Carcinoma and Follicular Carcinoma to the Reported Ultrasonographic Findings of Malignant Thyroid Tumor. *Korean Journal of Radiology.* 2007;8(3):192.
- (30). Shaw N. The sydpath post-bethesda experience: an audit of thyroid fine-needle aspiration biopsy reports from 2008–2013. *Pathology.* 2015;47:S58.

- (31) AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
- (32) Pacini, F.; Schlumberger, M.; Dralle, H.; Elisei, R.; Smit, J. W. A.; Wiersinga, W.; The 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.
- (33) Cooper, D. S.; Doherty, G. M.; Haugen, B. R.; Kloos, R. T.; Lee, S. L.; Mandel, S. J.; Mazzaferri, E. L.; McIver, B.; Sherman, S. I.; Tuttle, R. M.: «The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer». *Thyroid* 2006; 16: 109-142.
- (34) Hay, I. D.: «Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma». *Endocr Pract* 2007; 13: 521-533.
- (35) Hay, I. D.; Bergstralh, E. J.; Goellner, J. R.; Ebersold, J. R.; Grant, C. S.: «Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989». *Surgery* 1993; 114: 1050-1058.
- (36) Hay, I. D.; Thompson, G. B.; Grant, C. S.; Bergstralh, E. J.; Dvorak, C. E.; Gorman, C. A.; Maurer, M. S.; McIver, B.; Mullan, B. P.; Oberg, A. L.; Powell, C. C.; van Heerden, J. A.; Goellner, J. R.: «Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients». *World J Surg* 2002; 26: 879-885
- (37) Kouvaraki M, Shapiro S, Fornage B, Edeiken-Monro B, Sherman S, Vassilopoulou-Sellin R et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003; 134(6):946-954.
- (38) Podnos Y, Smith, D. Wagman L., and Ellenhorn J., "The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer," *Am Surg*, no. 71, pp. 731-734, 2005.
- (39) Leboulleux S., Rubino C. Baudin E., Caillou B., Hart D., and et al., "Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis," *J Clin Endocrinol Metab*, no. 90, pp. 5723-5729, 2005.
- (40) Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol* 38; *Metab*. 2006;2(7):384-394. doi:10.1038/ncpendmet0215.
- (41) Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid Incidentalomas: Epidemiology, Risk Stratification with Ultrasound and Workup. *Eur Thyroid J*. 2014;3(3):154-163. doi:10.1159/000365289.
- (42) Belfiore, A; Lucio La Rosa G. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):361-400.

- (43) Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a Thyroid Nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):229-238. doi:10.1016/j.otc.2010.01.002
- (44) Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):707-735.
- (45) Robbins KT, Clayman G, Levine P.A., Medina J, Sessions R, Shaha A: Neck dissection classification update: Revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128 (2002), pp. 751-758.
- (46) Carty S.E., Cooper D.S., Doherty G.M., Duh Q.Y., Kloos R.T., S.J. Mande Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer *Thyroid*, 19 (2009), pp. 1153-1158 <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0159>
- (47) Corrales Hernández J, Martín Iglesias D, Gómez Alfonso F. Microcarcinoma papilar de tiroides. ¿Es necesario el tratamiento con 131I tras la cirugía? Argumentos a favor. *Endocrinología y Nutrición.* 2006;53(6):390-398.
- (48) Haugen, B.R. Alexander, E.K. Bible, K.C. Doherty, G.M. Mandel, S.J. Nikiforov, Y.E. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26:1-133
- (49) Domínguez Ayala M, Expósito Rodríguez A, Bilbao González A, Mínguez Gabiña P, Gutiérrez Rodríguez T, Rodeño Ortiz de Zarate E et al. Mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides y su efecto en la terapia con yodo radiactivo (131 I) posquirúrgica: ¿deberíamos modificar nuestra estrategia terapéutica?. *Cirugía Española.* 2018;96(5):276-282
- (50) Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R et al. Increased Mortality in Patients With Differentiated Thyroid Cancer Associated With Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(3):1014-1021.
- (51) Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., S.L. Lee, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19 (2009), pp. 1167-1214
- (52) Pacini F., Schlumberger M, Dralle H., Elisei R. Smit J.V., Wiersinga V., European Thyroid Cancer Taskforce European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.*, 154 (2006), pp. 787-803.
- (53) Mac Dermott M, Gauna A, de Yampey J. Impacto del compromiso ganglionar en el pronóstico y la evolución del carcinoma papilar de tiroides. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2017;54(2):51-6
- (54) Cañadas-Garre M, Becerra-Massare P, de la Torre-Casares M, Villar-del Moral J, Céspedes-Mas S, Vílchez-Joya R et al. Reduction of False-Negative Papillary Thyroid Carcinomas by the Routine Analysis of BRAF T1799. A Mutation on Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens. *Annals of Surgery.* 2012; 255(5):98

- (55) Miguel Paja Fano, Aitziber Ugalde Olano, Elena Fuertes Thomas y Amelia Oleaga Alday. Detección inmunohistoquímica de la mutación BRAF V600E en el carcinoma papilar de tiroides. Evaluación frente a la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real-. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64(2):75-81
- (56) Robert L. Ferris, Zubair Baloch et al. American Thyroid Association Statement on surgical application of molecular Profiling. for Thyroid Nodules; Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid* Vol 25 Number 7, 2015.
- (57) Xing M, Alzahrani AS. et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):42-50.
- (58) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
- (59) Pitoia F, Jerkovich F, Urciuoli C, Schmidt A, Abelleira E, Bueno F, Cross G, Tuttle RM . Implementing the Modified 2009 American Thyroid Association Risk Stratification System in Thyroid Cancer Patients with Low and Intermediate Risk of Recurrence. *Thyroid.* 2015 Nov;25(11):1235-42
- (60) Juan José Díez, Amelia Oleaga^b, Cristina Álvarez-Escolá, Tomás Martín, Juan Carlos Galofré. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinol Nutr* 2015;62:e57-72.
- (61) .L. Mazzaferri Management of low-risk differentiated thyroid cancer *Endocr Pract*, 13 (2007), pp. 498-512 <http://dx.doi.org/10.4158/EP.13.5.498>
- (62) Zhang L et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1250-1257.
- (63) Xin et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer *JAMA*, 309 (2013), pp. 1493-1501
- (64) Rosario P., Furtado Mde S, Mourão GF, Calsolari M.(2015) Patients with Papillary Thyroid Carcinoma at Intermediate Risk of Recurrence According to American Thyroid Association Criteria Can Be Reclassified as Low Risk When the Postoperative Thyroglobulin Is Low. *Thyroid.* 2015 Nov; 25(11):1243-1248
- (65) Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid.* 2011 Jul;21(7):707-16.
- (66) Vuong HG, Duong UN, Altibi AM, Ngo HT, Pham TQ, Tran HM, Gandolfi G, Hassell L . A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect.* 2017 Apr;6(3):R8-R17.

- (67) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, 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* 26: 1–133 (2016). Henderson M, Simeon-Dubach D,
- (68) Gustavo C. Penna, Fernanda Vaisman, Mario Vaisman, Manuel Sobrinho-Simões, Paula Soares. *Molecular Markers Involved in Tumorigenesis of Thyroid Carcinoma: Focus on Aggressive Histotypes*. 2017 S. Karger AG, Basel.
- (69) Xing M: Prognostic utility of *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 321: 86–93 (2010).
- (70) Sancisi V, Nicoli D, Ragazzi M, Piana S, Ciarrocchi A: *BRAF*V600E mutation does not mean distant metastasis in thyroid papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E1745–E1749 (2012).
- (71) M, Soares P: Coexistence of *TERT* promoter and *BRAF* mutations in papillary thyroid carcinoma: added value in patient prognosis? *J Clin Oncol* 33: 667–668 (2015).
- (72) Tavares C, Melo M, Cameselle-Teijeiro JM, Soares P, Sobrinho-Simoes M: Endocrine tumours: genetic predictors of thyroid cancer outcome. *Eur J Endocrinol* 174:R117–126 (2016).
- (73) Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M: *BRAF* mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 91: 274–286 (2012).
- (74) Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, et al: Association between *BRAF* V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 309: 1493–1501 (2013)
- (75) Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, et al: Association between *BRAF* V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 33: 42–50 (2015).
- (76) Henke LE, Pfeifer JD, Ma C, Perkins SM, DeWeest T, et al: *BRAF* mutation is not predictive of long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Med* 4: 791–799 (2015).
- (77) George JR, Henderson YC, Williams MD, Roberts DB, Hei H, et al: Association of *TERT* promoter mutation, but not *BRAF* mutation, with increased mortality in PTC. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E1550–E1559 (2015).
- (78) Gouveia C, Can NT, Bostrom A, Grenert JP, van Zante A, Orloff LA: Lack of association of *BRAF* mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: the University of California, San Francisco, experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139: 1164–1170 (2013).
- (79) Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, et al: Type and prevalence of *BRAF* mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch* 446: 589–595 (2005).
- (80) Qing Zhang Shao-zheng Liu Qing Zhang Yan-xing Guan Qing-jie Chen Qin-yao Zhu. Meta-Analyses of Association Between *BRAF* V600E Mutation and Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2016;38:763-776

9. AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al director de este Trabajo Fin de Grado, Dr. Dieter Morales, por la orientación y apoyo brindado.

Gracias también al codirector, Dr. Íñigo Casafont, por su atención y colaboración.

A mis padres, a los que ya no puedo dedicar más palabras de gratitud.