

Cáncer del tiroides

Dr. Oscar Rodríguez Grimán

Miembro Correspondiente Nacional

El cáncer (Ca) del tiroides es una afección controvertida y controversial. Así comenzaba hace 31 años una revisión del tema (1). La frase sigue teniendo vigencia. Es una afección poco frecuente y no justificaría el interés académico que despierta. A mi modo de ver este interés se debe:

1. Al comportamiento bizarro de sus variedades clínicas que incluye un grupo que da uniformemente buenos resultados cualquiera que sea el tratamiento empleado, con una letalidad a largo plazo alrededor del 10%.
 - a. Ca bien diferenciado 90%: Ca papilar: 75%.
Ca folicular 15%.
 - b. Un grupo que da uniformemente malos resultados con una sobrevida muy corta, con cualquier tratamiento: Ca anaplásicos: menos del 5%.
 - c. Y un grupo en el que la agresividad del tratamiento puede influenciar la sobrevida: Ca medular: mayor del 5%.
2. El hecho de que puede presentarse en jóvenes, y mujeres sobre todo, introduce un factor emocional en la toma de decisiones.
3. El hecho de que no es autónomo (escapa así a la clásica definición de Ewing de los tumores: masa celular autónoma con tendencia a persistir y a crecer), puede responder a manipulaciones hormonales y está en capacidad de captar radionucleidos como forma de tratamiento.
4. Es un cáncer tratado por cirujanos generales y cirujanos en formación. Aquí conviene señalar la observación de Beahrs (2), de que las recomendaciones son hechas por los expertos para su aplicación por cirujanos en formación o que no manejan el problema con frecuencia, por lo que someten a los pacientes a un riesgo mayor.

Añadimos nosotros que los expertos hacen recomendaciones para ser aplicadas con la disponibilidad de máximos recursos. En nuestros países tercermundistas con un 80% de pobreza crítica este no es el caso, ni siquiera en EE.UU. donde cerca del 20% de la población vive en situación de pobreza.

Epidemiología

Ya hemos señalado que es un cáncer poco frecuente. Para 1981 la incidencia estimada por el Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) era de 9 000 casos con 1 000 muertes (11,1%) (3). Para el año 1997 hubo 16 100 casos nuevos con 1 230 muertes (letalidad de 7,7%) (4). Para el año 2 000 ocupan el 10° lugar entre los cánceres femeninos más frecuentes. Se estiman 18 400 casos nuevos con 1 200 muertes (6,5%). La sobrevida a los 5 años ha pasado de 92% (entre 1974-1976) a 95% (entre 1989 y 1995), una diferencia estadísticamente significativa (5).

En Connecticut, New York y Minnesota la incidencia se duplicó entre 1940 y 1960 con una tendencia más marcada en pacientes menores de 50 años. Esto quiere decir que su frecuencia va en aumento en EE.UU.

En Italia, la mortalidad está en decrecimiento y la incidencia en aumento en las últimas tres décadas (6).

En Rusia, 533 casos de Ca de tiroides tratados tenían patología tiroidea asociada. El tratamiento de esta patología asociada aumenta la incidencia y disminuye la mortalidad, así como el tratamiento de lesiones pequeñas (7).

La incidencia está en aumento pero sin poder atribuirlo a un factor único sino a múltiples factores:

geográficos, genéticos, patología asociada: bocio endémico, exceso de yodo en la dieta y radiaciones (diagnóstica, terapéutica y ambiental) (8).

En California examinaron los aspectos epidemiológicos en el Ca del tiroides diagnosticado entre los residentes del condado de Los Angeles desde 1972 hasta 1995. Se escogieron 8 820 casos y el análisis mostró los siguientes resultados:

1. Para todas las etnias combinadas las tasas de incidencia ajustadas por edad fueron: 2,5/100 000 hombres y 6,0/100 000 mujeres.
2. En relación con las etnias los filipinos mostraron las tasas de incidencia más altas 4,4/100 000 hombres y 11,3/100 000 mujeres.
3. En ese período de 23 años la incidencia anual aumentó, tanto para hombres como para mujeres.
4. En cuanto a histología los Ca papilares aumentaron y el Ca folicular disminuyó.
5. Algunas ocupaciones parecen expuestas a mayor riesgo, sobre todo los técnicos radiólogos y los empleados de oficina (9).

Un estudio canadiense también confirma el riesgo ocupacional. Analizaron la historia laboral de 1 272 casos de Ca del tiroides y 2 666 controles y encontraron riesgos estadísticamente significativos en las siguientes ocupaciones: 1. procesamiento de madera y pulpa y fábricas de papel. 2. empleados en venta y servicios. 3. empleados de oficina. La exposición a radiación ionizante o campos electromagnéticos no afecta el riesgo; ni el nivel socioeconómico (10).

En Latinoamérica, en Montevideo, también aumenta la incidencia y disminuye la mortalidad (11). En Nicaragua en un análisis de biopsias en un servicio de anatomía patológica durante 13 años (1980-1992) encontraron 1 255 neoplasias malignas. Del total el tiroides representó el 2,48% (8º lugar) y en las mujeres el 3,8% (6º lugar) (González A, JM, documento no publicado).

Su detección en series de autopsias cuidadosas es de 2,8% en EE.UU (12) y de 2,3% en Suiza (13).

En lesiones de importancia clínica su frecuencia corresponde al 1% de los cánceres diagnosticados.

En Venezuela según cifras del Registro Central de Cáncer del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y del Anuario de Epidemiología y Estadística

Vital del año 1992, el Ca del tiroides aparece en décimo tercer sitio entre las quince primeras localizaciones anatómicas por incidencia, en mujeres, sin figurar entre los varones. Tampoco figura entre las 15 primeras causas de muerte por cáncer ni en hombres ni en mujeres. En el Cuadro 1 figuran la incidencia y mortalidad por Ca del tiroides según género desde 1982 a 1992 según las mismas fuentes (14). No parece haber entre nosotros tendencia al aumento ya que las cifras de mortalidad para 1999 (último anuario publicado) son similares a las de 1992: 26 varones y 45 hembras.

Cuadro 1

Mortalidad e incidencia por cáncer de tiroides según género. Venezuela 1982-1992

Años	Casos varones	Muertes varones	Casos hembras	Muertes hembras
1982	40(0,50)	13(0,16)	82(1,04)	24(0,30)
1983	65(0,78)	21(0,25)	122(1,50)	36(0,44)
1984	40(0,47)	13(0,15)	78(0,94)	26(0,31)
1985	37(0,42)	15(0,17)	78(0,87)	25(0,29)
1986	41(0,46)	23(0,26)	72(0,81)	32(0,36)
1987	43(0,47)	14(0,15)	43(0,47)	30(0,33)
1988	40(0,42)	13(0,14)	116(1,24)	34(0,37)
1989	22(0,23)	07(0,07)	116(1,23)	34(0,36)
1990	43(0,43)	14(0,14)	105(1,08)	31(0,32)
1991	50(0,48)	16(0,15)	125(1,22)	37(0,36)
1992	60(0,59)	19(0,19)	182(1,799)	45(0,44)

Nota: cifras entre paréntesis corresponden a las tasas específicas por 100 000 habitantes.

Fuente: Registro Central de Cáncer. MSAS.

Se ha analizado el riesgo de cáncer papilar del tiroides en las mujeres que fuman y beben y parece ser que estos hábitos parecen tener un efecto protector (15).

La relación entre el consumo de yodo y Ca del tiroides no está clara. Así, en Corea encontraron que la ingesta de yodo y la excreción del mismo son mayores en los pacientes con patología tiroidea que en los sujetos normales. Asimismo la ingesta y la excreción de yodo son mayores significativamente en los pacientes con Ca del tiroides que en los pacientes con enfermedades del tiroides (16).

En Polonia, en la baja Silesia, Sudeten, en un área moderadamente endémica de bocio se ha notado un aumento en la incidencia de Ca tiroideo en niños con bocio nodular durante los últimos 12 años (17).

En Arequipa (Perú) encontraron que a medida que aumenta el grado de deficiencia en yodo el Ca del tiroides se torna más agresivo (Rodríguez Ch, GH, documento no publicado).

En Venezuela, se encontró también una mayor incidencia de carcinoma indiferenciado y papilar en las zonas endémicas, con diferencias estadísticamente significativas (18).

Para Franceschi el bocio y los nódulos benignos (adenomas) son los factores de riesgo más fuertes de Ca de tiroides si exceptuamos la radiación en la infancia. Casi podríamos decir que el tejido tiroideo es carcinogénico puesto que hay varios casos publicados de malignización de tejido tiroideo en teratomas ováricos (19).

Por esto, como la tiroiditis auto inmune se asocia frecuentemente a la hepatitis C, durante el tratamiento con interferón, se estudiaron los pacientes con hepatitis C y nódulos tiroideos mediante biopsia por aspiración con aguja fina. De 29 pacientes, 3 mostraron Ca papilar. La prevalencia de Ca tiroideo entre los pacientes con infección por hepatitis C fue significativamente mayor que en los controles (Antonelli A, Ferri C, Fallohi P. Universidad de Pisa (Italia), documento no publicado).

Cáncer del tiroides y radiaciones

Es un hecho aceptado que el uso de radioterapia externa para tratar niños y adolescentes con patología no tiroidea en cabeza y cuello, aumenta el riesgo de desarrollar Ca papilar de tiroides años después de la exposición a la irradiación.

También se acepta que hay un riesgo aumentado en sobrevivientes a las bombas atómicas en Japón, así como en los residentes de las islas Marshall expuestos a irradiación durante las pruebas de las bombas de hidrógeno; más recientemente la exposición a la irradiación por el accidente de Chernobyl ha causado un enorme aumento en la incidencia de cáncer del tiroides en los niños, en Bielorrusia, Ucrania y en menor proporción en la Federación Rusa. Estas lesiones son menos dependientes del género, casi siempre papilares (variantes sólida y folicular) más agresivas y más frecuentemente

asociadas con tiroiditis autoinmune.

La mutación del proto-oncogén RET y menos frecuentemente el TRK son las causantes del Ca papilar. La activación del RET al oncogén RET-PTC se encontró en 70% de los pacientes que desarrollaron carcinoma papilar. Hay 3 variantes del RET-PTC: RET-PTC 1,2,3.

Los re-ordenamientos observados en los tumores que aparecen muchos años después de radiaciones externas son RET-PTC1, y la histología es de la variedad clásica y la esclerosante difusa. Los re-ordenamientos que aparecen pocos años después de Chernobyl son del tipo RET-PTC3 y las variedades histológicas son del tipo sólido y folicular (20).

Cáncer del tiroides e hipertiroidismo

En los primeros estudios sobre este tema se consideró que la tirotoxicosis era un seguro contra el cáncer ya que Beahrs (21), reportó una incidencia de carcinoma de 0,5% en la enfermedad de Basedow y Sokal (22) una incidencia de sólo 0,15%. Desde que Shapiro encontró una incidencia de 9% (3), numerosas publicaciones sobre el tema han mostrado discrepancia en la incidencia, que ha variado desde 0,0% al 9,8%. También se ha señalado una mayor agresividad del Ca de tiroides en pacientes con enfermedad de Graves y se ha señalado que niveles elevados de triyodotironina y tiroxina antes del tratamiento se ven en los pacientes que desarrollan metástasis (23). Sin embargo, en este mismo estudio se encontró que los tumores concurrentes con hipertiroidismo en su mayoría son menores de 1 cm, lo que los hace de mejor pronóstico y exigen cirugía menos agresiva y menor uso de la ablación con radio-yodo.

Diagnóstico

Aunque el Ca del tiroides es poco usual la patología tiroidea es muy frecuente. Se ha estimado la prevalencia de la patología nodular en EE.UU en 4% (24). Menos del 5% de estos nódulos son malignos.

Semiológicamente un nódulo tiroideo es una alteración en la consistencia de la glándula tiroides y puede corresponder a: quistes, adenomas, nódulos coloideos, áreas de tiroiditis de diversas causas, enfermedad de Plummer y Ca primarios o metastásicos.

Como regla general un aumento difuso del tiroides prácticamente nunca es neoplásico a no ser que represente el período final de un carcinoma anaplásico o un linfoma. En tiroides multinodulares, nunca todos los nódulos son malignos aunque cualquiera de ellos pueden serlo. Esta posibilidad varía de 3,6% al 17,1%. Un nódulo tiroideo solitario debe ser considerado como maligno hasta que no se demuestre lo contrario.

Un alto índice de sospecha y un examen cuidadoso del tiroides en todos los enfermos son fundamentales para el diagnóstico del Ca, sin embargo, Mortensen y col. (25) encontraron un 49,5% de nódulos solitarios o múltiples a la autopsia en sujetos con tiroides clínicamente normales, de los que un 4% presentaban carcinomas ocultos.

Para entender mejor la historia natural de los nódulos tiroideos Kuma y col. (26), revisaron una serie de 140 pacientes con nódulos tiroideos no tratados, seguidos por un período de 15 años (media). Un 40% de los nódulos desaparecieron espontáneamente. La mayoría de los restantes disminuyeron su tamaño. Sólo un 13% aumentó de tamaño. Al usar la citología obtenida por aspiración con aguja fina, demostraron que el riesgo de cáncer en los nódulos que disminuyen de tamaño se puede ignorar. En los que permanecen iguales el riesgo es de un 6% y en los que aumentan de tamaño el riesgo es de un 26%.

Procedimientos diagnósticos

Diagnósticos por imágenes

La captación del I^{131} como método para explorar la función tiroidea ha caído en desuso desde que se puede dosificar la T_3 y la T_4 así como el TSH; asimismo la gammagrafía tiroidea ya no es el procedimiento de elección inicial para el estudio de los nódulos tiroideos. Sólo nos permite separar los nódulos en funcionales y no funcionales. El Ca del tiroides está mayoritariamente asociado a los nódulos fríos, aunque la mayoría de estos son benignos. En un estudio de más de 2 000 nódulos solitarios se encontró el cáncer presente en el 2,1% de nódulos hiperfuncionantes, 4% de nódulos "tibios" y en 19,8% de nódulos "fríos" (27). Sólo en una serie del Hospital Universitario de Caracas la presencia de cáncer en nódulos fríos llega al 33%, pero fue en los comienzos de la aplicación del procedimiento y debió tratarse de una muestra seleccionada (28).

En una serie más reciente (1977-1986) del Hospital "Miguel Pérez Carreño" sólo se encontró un 10% de cáncer en los nódulos fríos (29).

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

La BAAF es el procedimiento inicial en el diagnóstico de los nódulos tiroideos por lo que el ultrasonido y la gammagrafía son innecesarios en la mayoría de los pacientes. Esta técnica ha aumentado la precisión diagnóstica y reducido el número de cirugías innecesarias (30). Para que este procedimiento dé resultados satisfactorios las muestras deben ser adecuadas y revisadas por un patólogo experto. Es un procedimiento seguro, poco costoso, poco invasivo y muy preciso, según lo encontraron Gharib y Goellner (31), en una revisión de la literatura (4 series numerosas con un total de 18 183 muestras).

Los citodiagnósticos se dividieron en 4 categorías: benigno (negativo) 69%; sugestivos (indeterminados) 10%; malignos (positivos) 4%; no diagnósticos 17%.

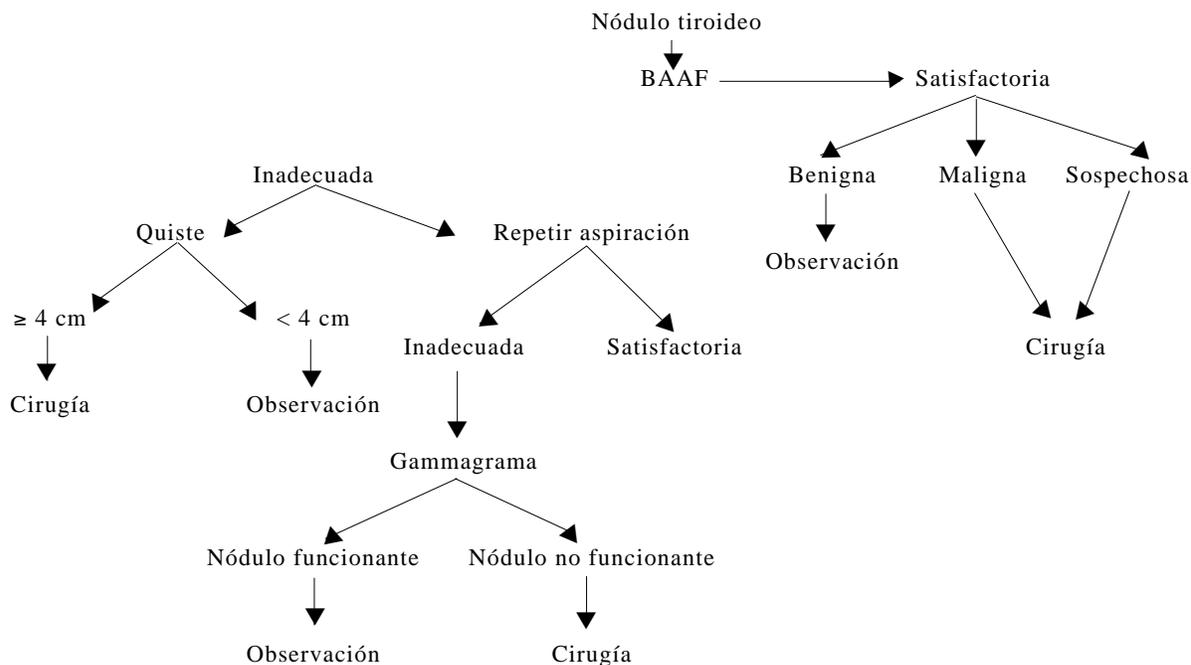
Aunque el número de aspirados inadecuados decrece con la experiencia, está claro que aun con aspiraciones repetidas, un 10% de los extendidos son inadecuados para diagnóstico. Sin embargo el diagnóstico definitivo de benigno o maligno se hace en un 75% de los casos. Un 17% de los casos fueron referidos para cirugía y de estos un 32% resultaron positivos. El promedio de falsos negativos fue de 5,2%.

Los indeterminados comprenden los casos de neoplasia folicular (en los que sólo la invasión capsular o vascular pueden hacer el diagnóstico de malignidad), en los que un 25% resultan malignas; así que todos deben ser explorados, como también aquellos quistes que han sido aspirados varias veces. En los casos benignos se recomienda repetir la aspiración en 1 año, a no ser que los nódulos aumenten de tamaño, en los que la reaspiración debe ser más frecuente, y en los que no responden a la terapia supresiva. Los autores presentan un algoritmo para guiar la conducta.

Con el objeto de mejorar la obtención en las muestras se ha propuesto hacer la punción en las lesiones pequeñas bajo control por ultrasonido. También se ha sugerido el ultrasonido como un procedimiento de pesquisa.

CÁNCER DEL TIROIDES

ALGORITMO



Corte congelado

La precisión diagnóstica del corte congelado ha sido evaluada. Santini (32), al analizar 1 680 tiroidectomías encontró una especificidad del 100% y una sensibilidad de sólo el 70%. De Souza en una serie de 1 224 tiroidectomías (en un período de 15 años) encontró que 11% de los diagnósticos al corte congelado fueron diferidos y en un 5,6% de los casos diagnosticados como benignos, hubo un cambio de diagnóstico, en los cortes permanentes, hacia cáncer (33).

McHenry (34) analiza una serie de 225 casos a los que se les practicó BAAF y luego corte congelado; de acuerdo a la BAAF, 78 resultaron malignos, 135 celulares y 12 benignos. Al corte congelado, sólo 4 de los malignos resultaron adenomas; de los celulares, 75 resultaron positivos y 60 neoplasmas foliculares.

De los doce pacientes diagnosticados como benignos, fueron falsos negativos para ambos procedimientos, 6 con Ca papilar, 4 con Ca medular y 2 con Ca folicular.

Los problemas inherentes al diagnóstico al corte

congelado de las neoplasias foliculares fueron analizados por Kingston (35), en una serie de 395 pacientes (Vancouver General Hospital). Un diagnóstico histológico final de carcinoma folicular se hizo en 152 (38%). Los resultados del corte congelado fueron correctos en un 79% de los casos (sensibilidad 52%, especificidad 100%) y se diferencian adenomas de carcinomas. El valor predictivo positivo del corte congelado para el diagnóstico de carcinoma fue del 100% y el valor predictivo negativo fue del 73%. Un diagnóstico incorrecto de lesión benigna se hizo en 21% de los pacientes en los que el diagnóstico final fue carcinoma.

Para tratar de aclarar la importancia del análisis de la citometría del ADN nuclear en los tumores foliculares en relación con los hallazgos histopatológicos y la evolución clínica, en el Hospital de Estocolmo, realizaron un estudio prospectivo con el material de tiroidectomías desde 1985 a 1990. Las láminas fueron reexaminadas por un patólogo y aquellas con el diagnóstico de Ca papilar fueron incluidas en el estudio. El contenido de ADN nuclear de 169 tumores foliculares fue medido por citometría

de imágenes o de flujo o con ambas. El contenido de ADN nuclear no pudo discriminar entre lesiones foliculares benignas y malignas y fue de valor limitado para el pronóstico de los Ca foliculares (36).

A las mismas conclusiones llegaron en nuestro medio Uribe y col., que analizaron 20 casos de cáncer diferenciado del tiroides y midieron el contenido celular de ADN por citometría de flujo: 14 pacientes con contenido de ADN diploide, y 4 con contenido de ADN aneuploide. No se encontró correlación entre la ploidia y la sobrevida (37).

En un estudio similar para la investigar si la citometría de imagen del ADN pudiera ser de valor en la identificación de células neoplásicas en muestras citológicas obtenidas por BAAF se concluyó que el procedimiento puede ser útil en la identificación específica de células neoplásicas foliculares ayudando a seleccionar los pacientes con nódulos tiroideos con indicación quirúrgica. Un ADN euploide excluye la presencia de neoplasias o malignidad (38).

Diagnóstico intraoperatorio

Se hizo un estudio en la Universidad de Columbia para evaluar, en pacientes con lesiones clínicas unilaterales, la presencia de multicentricidad o bilateralidad durante la exploración quirúrgica. Se exploraban ambos lóbulos y el cirujano determinaba si había o no enfermedad multicéntrica y/o bilateral. A continuación se practicaba una tiroidectomía total y se comparaban los diagnósticos quirúrgicos con los diagnósticos finales histopatológicos. En la serie de 14 pacientes con Ca capilar en quienes se diagnosticó histológicamente enfermedad bilateral, ésta fue confirmada en 13; un caso de enfermedad bilateral microscópica no fue reconocida por el cirujano. En 17 pacientes se hizo el diagnóstico de enfermedad multicéntrica unilateral: 15 casos fueron confirmados palpatoriamente. Es poco probable que haya enfermedad contralateral en los pacientes en los que no hay multicentricidad ipsilateral.

La incidencia de enfermedad bilateral es del 32% y la multicentricidad es del 50% y los cirujanos fueron precisos, al evaluar palpatoriamente (39).

Pronóstico y tratamiento del carcinoma diferenciado del tiroides

Es un intento de racionalizar el tratamiento del Ca del tiroides se ha tratado de establecer índices

pronósticos para individualizar el tratamiento del Ca diferenciado. Así la organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC) presentó un índice pronóstico en 1977.

Los factores que fueron considerados importantes fueron: edad (para el diagnóstico), tipo celular predominante, desdiferenciación (ploidismo), tamaño del tumor, metástasis, género.

Al aplicar estos criterios Andry (40) en una serie de 152 casos (1955 a 1981) con Ca folicular o papilar, calculó el índice pronóstico para cada paciente y encontró una clara diferencia, si el índice es mayor o menor de 50. Así para las lesiones unilaterales con índice menor de 50 propone una cirugía conservadora, que indica tiroidectomía total en los otros casos. Tampoco considera justificado la terapia con I¹³¹ para pacientes de bajo riesgo en los que el tumor ha sido completamente removido.

A conclusiones similares llega Shah (41) al analizar una serie de casos apareados tratados en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. No encontraron diferencias en la sobrevida después de los 20 años en los dos grupos tratados por lobectomía o tiroidectomía total en la serie de 146 casos. Cuando los pacientes de tiroidectomía total fueron evaluados aisladamente, su sobrevida fue menos satisfactoria, puesto que este tipo de tratamiento se destinó a tumores más agresivos y más extensos. Es de hacer notar que pocos de estos pacientes recibieron terapia ablativa con I¹³¹ posoperatoria y los partidarios de la tiroidectomía total como tratamiento de elección usan la terapia ablativa con yodo radioactivo como tratamiento de las micrometástasis. Esos mismos autores (42), analizaron una serie de 931 pacientes de Ca diferenciado del tiroides tratados de 1930 a 1980 y encontraron como factores de pronóstico favorable el género femenino y sorpresivamente tumores primarios multifocales y la presencia de ganglios regionales.

Como factores desfavorables: edad (mayores de 45 años), histología folicular, extensión extra-tiroidea, tamaño (mayor de 4 cm) y metástasis a distancia.

Para el Instituto Curie (43) los factores pronósticos son: género, edad, histología, tamaño y metástasis.

Grant (44) de la Clínica Mayo desarrolló un índice pronóstico para el Ca papilar que incluye edad, grado histológico, extensión y tamaño, para analizar el papel de distintos tipos de tratamiento en

la aparición de recidivas locales. En pacientes sometidos a lobectomía (15%), lobectomía bilateral subtotal o casi total (69%) o tiroidectomías totales (16%), en una serie de 963 casos tratados entre 1946 y 1975, hubo 866 pacientes con índice pronóstico menor de 4 y 97 pacientes con índice mayor de 4 (de alto riesgo). En ninguno de estos grupos hubo diferencias en cuanto a recidivas locales entre tiroidectomía total vs tiroidectomía subtotal o casi total, aunque si hubo una diferencia (sin significación estadística) entre la cirugía unilateral y bilateral. La mortalidad 30 años después de una recidiva local fue de 48%, siendo mayor el riesgo de muerte para las recidivas extratiroides que para las del remanente tiroideo. De los 52 pacientes con recidiva tiroidea seguidos hasta por 41 años ninguno murió de Ca de tiroides. El porcentaje de recidivas locales fue de 5,4% de la serie total, comparable al encontrado por Tollefsen (45) de 3,7% en una serie de 164 casos de carcinoma papilar tratados por lobectomía y seguidos por un promedio de 5 años.

Hay (46) en un artículo donde analiza la sobrevida encontró que en el grupo de bajo riesgo la extensión de la cirugía más allá de la lobectomía no mejoraba la sobrevida, aunque en el grupo de alto riesgo la extensión a ambos lóbulos si la mejoraba. En ninguno de los dos grupos la sobrevida mejoraba con la tiroidectomía total.

Al analizar los factores pronósticos en los pacientes que mueren por Ca diferenciado del tiroides en una serie de 135 casos tratados inicialmente en el servicio de cabeza y cuello del M.D. Anderson, Beenken (47) encontró que 16 pacientes (11,9%) mueren en un período de control entre 10 y 20 años.

Los factores significativos fueron: edad (mayores de 40 años, primario mayor de 2,5 cm, características invasivas del tumor y metástasis a distancia.

Una mortalidad igual del 11% aparece en la serie más numerosa de la misma institución de 1 599 pacientes (42). Es significativo que en una institución donde se practica la terapéutica más agresiva la letalidad el Ca del tiroides sea 11,9% confirmando lo que señalábamos inicialmente.

Cobun y Wanebo (49) analizaron una serie de 108 pacientes (edad media 54 años) con ganglios metastásicos en la 1ª consulta, sin encontrar diferencias significativas en las recidivas entre pacientes con ganglios positivos o negativos. Sin embargo, definieron un subgrupo de alto riesgo cuando además de los ganglios positivos hay un tumor más invasivo,

edad mayor de 45 años y ganglios mediastinales positivos. Ya anteriormente Wanebo (50) había señalado que la disección de cuello electiva no tenía valor y en presencia de ganglios palpables recomendaba la disección modificada.

Hay (51) y col. siguieron un numeroso grupo de pacientes con microcarcinoma papilar del tiroides (aquellos menores de 1 cm) por un período de 50 años y encontraron que 32% tenían ganglios positivos en la 1ª consulta. El porcentaje de recidivas a los 20 años fue del 6% y es más frecuente en los pacientes con ganglios positivos o después de lobectomía. Sin embargo, ni la tiroidectomía total ni el uso de I¹³¹ posoperatorio afectaron el índice de recidivas. Concluyeron que el mejor tratamiento para el microorganismo papilar es la resección bilobar con preservación de pequeños remanentes en ambos lóbulos.

McHenry (52) de la clínica de tumores endocrinos del Hospital Mt. Sinai (Toronto) encuentran resultados similares en una serie de 227 pacientes consecutivos de Ca diferenciado del tiroides; 113 papilares, 37 foliculares y 17 de células de Hunthle; mayor recidiva local en los 70 pacientes con ganglios positivos, que en los 157 pacientes con ganglios negativos. Asimismo la presencia de ganglios positivos fue un marcador para enfermedad sistémica isocrona (4 de 5 casos) o metácrona (9 de 10 casos). Sólo 4 pacientes (2%) murieron, todos con ganglios positivos (3 con extensión extratiroides y uno con enfermedad sistémica al inicio del tratamiento). Aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos para la sobrevida, los autores encuentran justificación para recomendar el muestreo ganglionar rutinario para diagnóstico y el vaciamiento de cuello modificado con terapia de I¹³¹ adyuvante para el tratamiento, ya que los 15 pacientes con metástasis a distancia (6,5%), en 13 había ganglios positivos.

Esto confirma los hallazgos anteriores de Rosen (53) sobre la utilidad del muestreo ganglionar rutinario cuando encontró positividad de un 36% en 33 casos.

Sellers (54) del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alabama, también señala como factor negativo para el pronóstico, la presencia de ganglios metastásicos, así como una edad igual o mayor de 50 años y un tumor mayor de 3 cm y metástasis a distancia, sobre todo en pacientes con ganglios palpables y en mayores de 50 años.

Por todo lo anteriormente expuesto es lógico que se haya ideado el índice pronóstico AMES en sustitución del AGES en que la M significa metástasis.

En una conferencia de consenso en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Montreal, los expertos recomiendan el uso de los factores de riesgo (AGES y AMES) para seleccionar el grupo de pacientes que se beneficiarían con una cirugía más extensa, y que para que estos pacientes puedan ser tratados por cirujanos generales, es necesario, que los programas de entrenamiento los capaciten debidamente. Consideran además como de alto riesgo los pacientes con ganglios positivos, variantes agresivas del tumor, cáncer multifocal o contralateral e historia de irradiación previa del cuello (55).

Desde luego que hay numerosas series quirúrgicas en manos expertas sin mortalidad operatoria y con poca morbilidad. Así De Souza (56) trató las neoplasias foliculares en 742 pacientes con tiroidectomías subtotales sin complicaciones permanentes ni de hipocalcemia o lesión recurrencial. Hines (57) presenta una serie de 208 tiroidectomías realizadas en 10 años por un mismo cirujano: 85 tiroidectomías totales y 119 lobectomías, también sin hipotiroidismo o lesiones recurrenciales permanentes.

No es así en todas partes, en el Instituto Médico Superior de Bulgaria, en 129 pacientes de los que 90 fueron tratados por tiroidectomía total, 21 por tiroidectomía subtotal y 15 por lobectomía, hubo complicaciones posoperatorias en 56, de las que 5 fueron permanentes y 51 transitorias, la mayoría en los casos de tiroidectomía total. Las complicaciones fueron hipoparatiroidismo permanente en 3, hipocalcemia transitoria en 37, lesiones recurrenciales en 11, de los que 4 requirieron traqueostomía temporal y lesión del esófago en 1 caso. No hubo mortalidad operatoria (58). En España, en la Universidad Autónoma de Madrid en 145 pacientes sometidos a cirugía del tiroides hubo hipocalcemia permanente en 3,3% y lesión recurrencial unilateral en 2,2% y mortalidad operatoria de 0,7% (59). En México en 100 pacientes sometidos a tiroidectomía total hubo 2 hipocalcemias permanentes y 2 lesiones recurrenciales permanentes (60). En Argentina en 100 casos de tiroidectomía total hubo 2 casos de hipoparatiroidismo permanente y 2 casos de lesión recurrencial definitiva (61).

Podemos estimar que la tiroidectomía total tiene un riesgo mínimo de 2% hipoparatiroidismo permanente y un 2% de lesión recurrencial. Al analizar

una serie de 50 pacientes mayores de 70 años, Har el Sidi (62) señala que estos pacientes consultan en un período más avanzado de la enfermedad que los grupos etarios inferiores, el comportamiento biológico de las lesiones es más agresivo y tiene una tasa de mortalidad mayor. Esto es atribuido a una mayor incidencia de carcinoma indiferenciado y a la naturaleza más agresiva de los bien diferenciados, en este grupo.

Hay tres series numerosas que vale la pena mencionar:

1. La de la Universidad de Utah (63) en la que analizan los casos de cancer del tiroides denunciados al *Rocky Mountains Cancer Data Systems* entre 1973 y 1983 y concluyen:
 - a. Mayor mortalidad en los mayores de 50 años.
 - b. No hay mayor mortalidad en pacientes jóvenes con cáncer diferenciado.
 - c. Peor pronóstico en los hombres que en las mujeres de la misma edad en todos los tipos histológicos en los primeros 5 años.
 - d. La ausencia de influencia del género en la mortalidad después de los primeros 5 años, tanto en los diferenciados como en los indiferenciados.
 - e. El excelente pronóstico en los pacientes con cáncer bien diferenciado (y medular) localizados.
 - f. La necesidad de combinar cirugía y radiaciones en cáncer medular regional.
 - g. El peor pronóstico del linfoma localizado al tiroides que el linfoma tiroideo regional.
 - h. La mayor mortalidad en pacientes con cáncer diferenciado mayores de 79 años.
2. La de la *American Cancer Society* con 2 282 pacientes con cáncer diferenciado del tiroides con 10 años de seguimiento analizada utilizando el método de Cox de riesgos proporcionales, en relación con estadio, edad, raza, género, morfología, historia de exposición a las radiaciones, ganglios positivos, tratamiento quirúrgico inicial, terapia posoperatoria con I¹³¹ y tratamiento hormonal supresivo – reconstitutivo.

Los factores significativos de pronóstico favorable para sobrevida fueron: estadio bajo I y II (TNM), jóvenes (menores de 50 años), blancos, género femenino y administración posoperatoria bien sea de I¹³¹ u hormona tiroidea.

Los factores que no influenciaron el pronóstico fueron: status ganglionar, modalidad de tratamiento quirúrgico inicial e historia de irradiación previa.

3. La del Departamento de Radioterapia del Princess Margaret, Hospital, en Toronto (64) donde analizan 1 578 pacientes (1 074 con Ca papilar y 504 con Ca folicular) seguidos entre 4 y 24 años. Aunque se trata de un centro de referencia donde reciben una muestra seleccionada de casos avanzados, en mayor proporción, encontraron para todo el grupo (excluyendo el tratamiento) como factores significativos en orden decreciente: status posoperatorio, edad al diagnóstico, invasión extratiroidea, metástasis a distancia, ganglios positivos, grado de diferenciación, género, tamaño del tumor y variedad histológica.

Para el momento del tratamiento inicial en los casos de Ca papilar aparecen como factores importantes de pronóstico: edad, invasión extratiroidea y grado de diferenciación histológica. Y para los foliculares: invasión extratiroidea, metástasis a distancia, tamaño del tumor, ganglios positivos y edad.

Vemos como en esta serie dan importancia al grado de diferenciación histológica entre sus factores pronósticos para el carcinoma papilar, basándose en atipias nucleares, necrosis tumoral e invasión vascular (65). Sin embargo, no toma en cuenta las variedades histológicas de los subtipos de Ca papilar: bien diferenciado (clásico), folicular, esclerosis difusa, de células altas, sólido y pobremente diferenciado.

Los criterios morfológicos para el diagnóstico de estas distintas variedades han sido descritos por Carcangiu (66) y Chan (67).

La importancia de los subtipos histológicos en el pronóstico ha sido señalada por Isaac en Argentina (68) y por Sebastián en España (69). Para este autor las variantes clásica, folicular y la esclerosante difusa no muestran diferencias en el pronóstico, aunque otros autores señalan un período libre de enfermedad más corto y una mayor mortalidad para la variante esclerosante difusa. Las variantes que muestran el peor pronóstico son las de células altas, las pobremente diferenciadas y la "sólido" aunque para otros autores ésta no difiere en cuanto a pronóstico de la bien diferenciada.

Metástasis a distancia

Las metástasis a distancia son un factor pronóstico muy importante. Hay (70) de la Clínica Mayo ha diseñado un nuevo índice pronóstico basándose en un estudio de 1 779 pacientes con Ca papilar del tiroides: MACIS. Incorpora la Mt. a distancia (M) que ya aparecían en el AMES y añade un factor nuevo: la extensión de la resección quirúrgica (C). Los pacientes se dividen en 5 grupos y la sobrevida decrece al aumentar el índice.

La importancia del cirujano mismo como un factor pronóstico parece estar tomando cuerpo (71).

En la serie del Hospital General de Padua, Italia, de 1457 pacientes de Ca diferenciado del tiroides (1967-1987) encontraron 214 pacientes (14,7%) con metástasis a distancia. Después de un seguimiento promedio de 7,3 años, 36,5% estaban con enfermedad no controlada, 37,3% había muerto de su enfermedad (72). Desde luego que esta es una muestra seleccionada por ser ese un centro de referencia para enfermos avanzados.

En la serie de la Clínica Mayo (73) de 988 pacientes (1946-1970) con CA diferenciado de tiroides 85 desarrollan Mt. mientras vivieron. Hay 12 sobrevivientes (14%) con un seguimiento promedio de 23 años. La mortalidad a los 5 años fue de 65% y a los 10 años de 75%. Murieron de su cáncer un 78% y de estos un 82% en los primeros 5 años. Sólo la edad para el momento del diagnóstico de las metástasis a distancia y la enfermedad diseminada a múltiples órganos pudieron asociarse a la mortalidad por cáncer. La terapéutica con I^{131} no tuvo significación estadística en la sobrevida.

En la serie del Hospital de Radium Noruego (Oslo) (74) en que analizan 731 pacientes con carcinoma papilar, 91 (12,45%) tenían Mt. a distancia de ellas 73 intra torácicas. La mortalidad en el primer año del diagnóstico excede el 50%. La aparición de metástasis está en relación al género masculino, edad avanzada y enfermedad local extensa.

En la serie del Royal Marsden Hospital (Londres) (75) de 235 pacientes tratados por Ca diferenciado de tiroides (1949-1981) 18% desarrollan Mt a distancia y fueron tratados con I^{131} . En los enfermos con metástasis pulmonares 54% estaban vivos y libres de enfermedad a los 10 años. Ningún paciente con Mt óseas sobrevivió 10 años.

Casara y col. (76) (en la Universidad de Padua) revisó un grupo de 134 pacientes con metástasis pulmonares de Ca diferenciado del tiroides tratados

de una manera similar: tiroidectomía total o casi total, terapia con I^{131} y terapia hormonal con L-tiroxina; encontró que 96% de los pacientes con gammagramas torácicos positivos (metástasis funcionantes) y radio de tórax negativa sobrevivieron a los 10 años y sólo un 11% de los que tenían radio de tórax positiva y gammagramas torácicos negativos.

Estos buenos resultados obtenidos en Mt pulmonares deben ser contrastados con aquellos pacientes que para su momento de ingreso presentan enfermedad miliar metastásica y sobreviven hasta 30 años sin tratamiento. Hemos visto estos casos y hay un caso reciente en la literatura (77).

Conviene señalar que las metástasis a distancia en estos hospitales de referencia lucen aumentadas. Ya hacíamos notar que en la serie de Mc Henry del Hospital Monte Sinal en Toronto de 227 pacientes consecutivos de Ca diferenciado sólo hubo 15 pacientes con Mt a distancia (6,5%), 5 en la primera consulta y 10 en los controles sucesivos.

En resumen: los factores de importancia son:

1. Edad: la clasificación TNM divide a los pacientes en 2 grupos: menores de 45 años y 45 o más años (78). Otros autores trazan la línea a los 40 ó 60 años.
2. Metástasis a distancia.
3. Tamaño del tumor. La clasificación TNM señala: menores de 1 cm microcarcinomas. De 1-4 cm y mayores de 4 cm. Rodríguez-Cuevas (79) señala el límite como 5 cm y Strong (42) como de 3 cm.
4. La extensión extracapsular.
5. Género.
6. La diferenciación celular y más aún el subtipo histológico para los papilares. La ploidia no tiene valor pronóstico.

La presencia de ganglios cervicales no ensombrese el pronóstico *per se*. La histología folicular, en ausencia de invasión vascular no es de mal pronóstico.

Las formas mutantes del gen supresor p 53 no influyen en la carcinogénesis del tiroides, pero puede influenciar la agresividad del mismo (80). Sin embargo, hay resultados que sugieren que mutaciones en los codones 167 y 183 en el p53 son importantes en la patogénesis de un subgrupo (21%) de carcinoma papilar tiroideo inducido por radiaciones, en Bielo-Rusia (81).

Tratamiento

La tiroidectomía total es el tratamiento de elección para los Ca diferenciados en la literatura reciente (30,82), siendo los argumentos para esta proposición la multicentricidad de las lesiones (y bilateralidad) y el uso posoperatorio de yodo radioactivo para tratar las metástasis a distancia.

La multicentricidad aparece en la serie de Katoh (83) en un 78% de 105 casos sometidos a tiroidectomía total, con por lo menos un foco adicional de carcinoma y un 61% de focos contralaterales. Pasiaka (84) encuentra tumor contralateral en 43% de 47 pacientes operados, y ese hallazgo es más frecuente en presencia de multicentricidad en el lóbulo con la afección primaria. El argumento no es nuevo, Russel (85) en 1963 presentó una serie de 80 casos con secciones completas de la glándula con carcinoma papilar con una incidencia de 87% de bilateralidad. Ese mismo año Tollefsen y De Cosse (45) presentaron su serie en la que encontraron 30% de bilateralidad pero sólo 4% de recidivas, y sugirieron que mucho de esos focos carecen de agresividad biológica. Ya hemos señalado que Shah (41) no encontró diferencia significativa estadísticamente en la sobrevida en 2 grupos tratados por lobectomía o tiroidectomía total.

Hemos señalado que las metástasis a distancia son menos del 20% para carcinomas foliculares y menos del 10% para carcinomas papilares y en la serie de Mc Henry las Mt a distancia son el 6,5%. Si practicamos la tiroidectomía total sistemática en esta serie sólo beneficiaríamos a 7 de cada 100 pacientes si se añade la morbilidad del 2% de lesión recurrencial y 2% hipoparatiroidismo. Para Winship (86) el hipoparatiroidismo permanente puede ser peor enfermedad que el carcinoma papilar.

El hipotiroidismo no ofrecería problema puesto que los pacientes son sometidos a tratamiento con L-tiroxina para disminuir la hormona estimulante tiroidea (TSH), desde que Sir Thomas Dunhill (87) en 1937 obtuvo la regresión de 2 casos de carcinoma papilar bajo tratamiento con tiroides desecado. Aunque ambos pacientes presentaban metástasis pulmonares, sobrevivieron sin enfermedad más de 20 años. Se han reportado casos de mal absorción de la L-tiroxina que exigen la administración parenteral de la misma (88).

Recientemente ha sido señalada una nueva secuela de la tiroidectomía total seguida del tratamiento

hormonal. Se elimina la secreción de calcitonina en respuesta al calcio, lo que disminuye la masa ósea; lo propio hace la tiroxina. Los estudios de González (89) revelan que las mujeres tiroidectomizadas tienen una masa ósea disminuida después de la menopausia, sólo si la función paratiroidea es normal, sin poder precisar que proporción es debida al déficit de calcitonina o a la tiroxina exógena. Análogos resultados informa Scheneider (90).

Por estas complicaciones de la tiroidectomía total creemos que no pueden aplicarse como tratamiento rutinario a todos los pacientes. Hay que separar los pacientes de alto riesgo de los de bajo riesgo y aplicar la cirugía más extensa a los de alto riesgo. Aquí es donde los sistemas de evaluación pronóstico juegan un papel (AGES, AMES, TNM, MACIS y otros) para los carcinomas papilares.

Para los carcinomas foliculares se han descrito 2 sistemas: 1. Edad mayor de 50 años, invasión vascular, y metástasis a distancia, 2. Edad, tamaño del tumor, metástasis a distancia y citología de células de Hunthle (91).

El procedimiento terapéutico mínimo es la lobectomía + istmectomía que puede ser extendida a subtotal contralateral. Muchos de estos casos llevan un diagnóstico obtenido por BAAF, que no es necesario confirmar al corte congelado.

En enfermedad localmente avanzada, si esta infiltra el recurrente no es necesario sacrificarlo (92), si hay invasión de la vía aérea superior se puede, si la invasión es limitada, "afeitar" la lesión y confiar en el tratamiento complementario (radiación externa, radioyodo); si la lesión es más extensa o invade la mucosa traqueal hay que hacer resección traqueal y reconstrucción inmediata (93). Si el esófago está invadido se hace una resección en cuña y se repara el defecto.

Tratamiento del cuello. Aunque la presencia de ganglios cervicales no altera el pronóstico, ellos deben ser removidos. En presencia de ganglios clínicamente palpables o comprobados por BAAF una disección de cuello modificada con conservación del músculo esternocleidomastoideo, el nervio espinal y la glándula submaxilar debe realizarse a través de una incisión de Attie (94).

En ausencia de ganglios palpables debe hacerse un muestreo que debe comprender una disección central que incluya ambas cadenas paratraqueales y el mediastino superior.

Se ha propuesto la tiroidectomía total para los

tiroides multinodulares en ausencia de un diagnóstico positivo de cáncer, porque un 10% de los bocios multinodulares presentan un cáncer en cualquiera de los nódulos. Es mi opinión nunca una lesión benigna debe ser tratada por una tiroidectomía total extracapsular.

En aquellos casos en que los que el informe definitivo trae un diagnóstico y el corte congelado no fue diagnóstico y se ha practicado una cirugía unilateral, la decisión sobre que hacer depende de los sistemas pronósticos. Si la lesión es de alto riesgo sería necesario completar la tiroidectomía total. Si es de bajo riesgo basta la observación clínica y el tratamiento con L-tiroxina. Estas reoperaciones son seguras, para completar la tiroidectomía por sospecha de tumor residual, persistente o recurrente y se pueden hacer con morbilidad mínima (95).

Lesiones del istmo. Se le ha atribuido un peor pronóstico a lesiones localizadas en el istmo pero ese no es el caso. Sugenoja (96) ha analizado 19 casos de carcinomas diferenciados del istmo encontrado diseminación intraglandular en 16%. No encontró una modalidad de diseminación ganglionar definida. Recomienda como tratamiento la istmectomía ampliada. Nosotros sugerimos que sea hasta la membrana de Berry para proteger los recurrentes y eventualmente una subtotal bilateral.

Lesiones del conducto tirogloso. Los carcinomas del conducto tirogloso son poco frecuentes. Desde 1985 se han reportado alrededor de 100 casos. En la serie del MD Anderson (97) en una revisión de 51 casos de quistes tiroglosos tratados en esa institución (1950-1990) encontraron 10 casos malignos (una proporción insospechadamente elevada que no es la experiencia usual), nueve mujeres y un hombre. Todos habían sido tratados por el método de Sistrunk; (9 papilares y 1 folicular) cinco pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total, 3 de ellos con disección de cuello. Sólo se encontró un foco microscópico de carcinoma en el tiroides en 2 casos. Los ganglios fueron negativos. Se concluye que la operación de Sistrunk es el tratamiento adecuado para las lesiones malignas de los quistes tiroglosos. Hemos visto tres casos de carcinoma del conducto tirogloso en el Hospital Universitario de Caracas. Si se piensa en esta posibilidad puede hacerse el diagnóstico en un 53% de los casos con BAAF. Se estima que el cáncer aparece en no más del 1% de los quistes tiroglosos.

Se ha descrito un caso de carcinoma papilar en la

base de la lengua originándose en un tiroides ectópico lingual, en un paciente de 66 años que consultó por disfagia y sangrado oral (98).

Quistes branquiales: sólo se han descrito 2 casos de Ca papilar originándose en un quiste branquial (99). Cabe la duda si esto no correspondería a una metástasis ganglionar de contenido líquido.

Terapéutica complementaria y seguimiento

Se ha recomendado el uso sistemático del I¹³¹ para erradicar el tejido tiroideo residual. Otros no consideran justificado su uso. En los pacientes de bajo riesgo su utilidad ha sido puesta en duda. Su uso estaría justificado en pacientes con enfermedad metastásica regional o a distancia, con extensión extraglandular, lesiones grandes (mayores de 2, de 3, de 4 cm), o con enfermedad residual poscirugía y en los tumores foliculares con invasión capsular extensa o con invasión vascular.

También se recomienda para destruir el tejido tiroideo residual poscirugía. Aún se le ha recomendado para destruir el lóbulo remanente en casos de lobectomía, lo que supondría el uso de una cantidad apreciable en dosis repetidas, lo que aumentaría las posibilidades de efectos secundarios.

La dosis de radio actividad liberada por el I¹³¹ en el tejido tiroideo se debe esencialmente a la emisión de rayos β y depende de la captación que existe en el tejido o tumor y de su período efectivo en el mismo. La irradiación a otros tejidos está en relación con los rayos gamma emitidos por I¹³¹ concentrados en el tiroides y por los rayos gamma y β del I¹³¹ circulante o concentrado localmente: (vejiga, estómago, glándulas salivales y colon). La radiación recibida en vejiga, estómago y glándulas salivales es unas 10 veces mayor que en otros órganos.

Los efectos adversos a corto plazo son gastrointestinales, sialoadenitis y pérdida del gusto. Se han descrito parálisis recurrenciales y parálisis facial periférica. Los efectos adversos a largo plazo son la aparición de segundos primarios, depresión de la médula ósea y leucemias. Estos efectos están en relación con las dosis administradas.

En relación con la fecundidad se le recomienda a las pacientes no salir embarazadas por lo menos hasta 1 año después del último tratamiento y no recibir tratamiento hasta no tener seguridad que no están embarazadas.

Hasta recientemente (abril de 1995) era necesario dejar a los pacientes hipotiroideos por 4 a 6 semanas

antes de hacer los estudios diagnósticos después de la tiroidectomía total, además de una dieta baja de yodo, lo que ocasionaba morbilidad y malestar a los pacientes. Una serie de estudios clínicos multicéntricos han establecido la eficacia, seguridad y la carencia de efectos antigénicos de la hormona estimulante del tiroides (TSH) recombinante (rh TSH Thyrogen, tiotropina a, Genzyme Corporation, Cambridge Mass EE.UU) que es obtenida por tecnología recombinante de ADN y utilizan el gen TSH beta (humano), clonado en células mamíferas (células ováricas de hamster chino), aunque la sensibilidad de los gammagrama obtenidos después de la administración de rh TSH es más baja (10-13%) que los obtenidos después de la supresión de la hormona tiroidea. Esto exige un equipo apropiado y mejor atención a la técnica. Debe usarse una actividad diagnóstico de 4 o más mC 148 MBq (100). Su uso es también de mucho valor en el seguimiento de los pacientes puesto que permite los gammagramas de control y la dosificación de la tiroglobulina sérica sin retirar la terapéutica supresiva con hormona tiroidea; su uso es indispensable en los casos de hipopituitarismo. Las dosis ablativas de I¹³¹ varían de acuerdo a la extensión de la enfermedad entre 30 y 200 mC.

El valor de la radioterapia externa no está bien establecido. Philips (101) revisó una serie de pacientes tratados con radioterapia externa después de la tiroidectomía y comparó las que recibieron I¹³¹ + radioterapia externa vs sólo I¹³¹, no hubo diferencias en la sobrevida. Sin embargo, para los que recibieron radioterapia externa complementaria hubo mejoría en el porcentaje de recidivas (3% vs 21%) a pesar de que los que recibieron el tratamiento combinado tenían tumor residual. El radioyodo no es tan efectivo en el control de enfermedad residual importante como lo es en el control de enfermedad residual importante como lo es en el control de enfermedad microscópica. En una serie de M.D. Anderson de 1 599 pacientes con Ca bien diferenciado (1948-1989) de los que un 7% recibieron radioterapia externa después de cirugía y I¹³¹ concluyen que no se obtuvo beneficio con radioterapia externa (48).

La mayoría de los pacientes se someten a terapia supresora con hormona tiroidea para disminuir la TSH circulante y eliminar su efecto sobre la enfermedad residual ya que el Ca diferenciado de tiroides es hormono dependiente. El uso excesivo de levo-tiroxina es reponsable de cambios cardiovasculares (arritmia, hipertrofia ventricular) y de

pérdida de la masa ósea, así que el grado de supresión se adecúa al riesgo de la lesión. En los pacientes de alto riesgo se trata de eliminar la producción de TSH; en los de bajo riesgo se trata de obtener valores por debajo de lo normal (82).

Tiroglobulina

La tiroglobulina es sintetizada únicamente por el tejido tiroideo. En ausencia de tejido tiroideo normal (tiroidectomía total + ablación con I ¹³¹) es un marcador sensitivo y específico para el cáncer tiroideo, su producción es en parte dependiente de la TSH y los resultados pueden ser alterados por la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina; se deben determinar sus niveles básicos antes de la terapia ablativa.

Sus ventajas para el seguimiento de los pacientes son: mayor sensibilidad que los gammagramas, no hay falsos positivos, simplicidad del procedimiento, rapidez, bajo costo, precisión y disponibilidad

Desde que se puede analizar sin suspender la terapia hormonal supresiva, se ha hecho mucho mejor. Sin embargo, puede haber enfermos sin elevación de la tiroglobulina en ausencia de anticuerpos anti tiroglobulina y con evidencia clínica de enfermedad. Asimismo, la elevación de la tiro globulina no es un factor pronóstico para menor sobrevida en pacientes de carcinoma papilar de bajo riesgo (102).

Análogos de la somatostatina

La terapéutica con el octeoturo (Octeotride: Sandostatine *Lar Depot Novartis Pharmaceutical East Hanover N.J*), un análogo de la somatostatina puede cambiar la actividad metabólica de las metástasis del carcinoma tiroideo que tiene receptores para la somatostatina en el hueso (103).

En resumen el carcinoma bien diferenciado del tiroides es uno de los más curables de los cánceres. Sin embargo, del 5-20% de los sobrevivientes desarrollan recidivas locales o regionales y 5-10% metástasis, generalmente en los primeros años de seguimiento, pero algunas veces después de muchos años. Los resultados en los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica dependen del tamaño y la extensión de los focos tumorales al ser detectados. El seguimiento es de por vida y los métodos empleados deben ser muy sensitivos (104). Sin embargo, en el grupo de bajo riesgo sólo 5% tienen recidivas y solo 2% mueren de su enfermedad. Por

eso hay que adecuar el seguimiento a los grupos de riesgo:

1. Pacientes jóvenes con lesiones papilares pequeñas (< 1 cm) y micro-cánceres incidentales a cirugía benigna pueden ser seguidos clínicamente en un régimen de supresión hormonal.
2. Pacientes de más alto riesgo pueden ser seguidos con determinaciones de tiro globulina cada 6 meses por los primeros 3 años y luego anualmente. Debe hacerse rastreo corporal total anualmente por 3 años y cuando aumente la tiro globulina, utilizar el rh TSH, en lugar de suspender la L-tiroxina. Se puede añadir una radio de tórax anualmente y una gammagrafía ósea si hay dolor óseo.

El uso de ultrasonido, TAC o RMN en el control del cuello es practicado en algunos centros. No se ha determinado todavía que la detección de pequeñas recidivas, no aparentes clínicamente, mejore la sobrevida.

Tratamiento de las metástasis a distancia

Las metástasis óseas responden mal a la terapia con I ¹³¹ y aquí la radioterapia externa tiene su mejor indicación. De persistir la enfermedad puede considerarse el tratamiento quirúrgico bien sea por dolor o por fracturas.

Hay algunas características diferenciales entre las formas de Ca tiroideo bien diferenciado que hemos agrupado conjuntamente por el buen resultado que ofrece a las medidas terapéuticas que pasamos a señalar.

Tamaño. El pronóstico en los casos de carcinoma papilar se ensombrece a partir de 1 cm. Hay (70) encontró que el riesgo relativo de muerte por carcinoma papilar aumenta 1,4 veces por cada cm de aumento en el tamaño del tumor primario. Recordemos que aun los microcarciomas (tumores de 1 cm, pueden ocasionar metástasis y muerte) (51).

En cuanto a los carcinomas foliculares el tamaño del tumor sobre el cual aumenta el riesgo ha sido reportado como 4 cm o 6 cm (105).

Multicentricidad. La multicentricidad en el carcinoma papilar puede ser tan alta como 86% (85) ó 78% (83) en cortes totales de la glándula. En un muestro rutinario microscópico del tiroides, Carcangiu (106) encontró multicentricidad en un 22%.

Su efecto en la sobrevida es dudoso. En el carcinoma folicular se encuentra multicentricidad en un 8% de los casos.

Metástasis cervicales. En el carcinoma papilar, cuando se hacen disecciones de cuello electivas, la presencia de Mt cervicales se encuentra en más del 80% de los casos. En la consulta inicial o en el acto quirúrgico se puede encontrar entre 11% y 44% de los casos. En el carcinoma folicular se encuentran ganglios cervicales en la primera consulta entre 3% y 12%.

Metástasis a distancia. En el carcinoma papilar se encuentra en la 1ª consulta entre 2% y 14% de los casos, y la rata más frecuente es alrededor del 6% (66). En el carcinoma folicular se encuentran entre 13-33% de los casos (30).

Es de señalar que en la serie más reciente de la clínica Lahey la presencia de Mt a distancia para los cánceres diferenciados ha disminuido de 9% (1931-1960) a 0,6% (1981-1990) (82).

Carcinoma de células de Hürthle

Los carcinomas foliculares compuestos principalmente o completamente de oncocitos (células grandes con abundante citoplasma eosinofílico) son llamados oxifílicos o de células de Hürthle. Se han hecho pocos estudios estadísticos formales para comparar el pronóstico entre las variantes oxifílicas y no oxifílicas del carcinoma folicular y los resultados no han sido concluyentes. Sin embargo, algunos lo consideran como un factor pronóstico independiente, sobre todo para las recidivas. El comportamiento maligno se observa sólo en presencia de invasión capsular o vascular.

Otra de las variantes del carcinoma folicular a la que se le ha atribuido peor pronóstico es la que muestra un componente, sólido o trabecular importante, (más del 25%) que no forma folículos. A esta variante se la ha llamado carcinoma insular (106). No está bien establecido el que esta variante tenga peor pronóstico, bien sea en sobrevida o en recidivas.

La actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud reconoce una variante oxifílica del carcinoma papilar que exhibe la arquitectura clásica papilar, pero no los aspectos citológicos usuales del carcinoma papilar (107). La serie más numerosa ha sido reportada de la Clínica Mayo, 22 casos en un período de 32 años. Estos tumores difieren poco en su comportamiento biológico de los carcinomas foliculares oxifílicos y no deberían

ser considerados como variantes del carcinoma papilar.

Carcinoma medular

El carcinoma medular es poco frecuente; constituye algo más del 5% de los cánceres tiroideos. Se deriva de las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroidea, que son células neuroendocrinas responsables de la producción de calcitonina. Fue descrito por Hazard (108) en 1959 separándolo del grupo de los anaplásicos (carcinoma sólido con estroma amiloide).

Un 75% de los casos son esporádicos y un 25 son familiares, y aparecen en uno de 3 bien definidos síndromes. 1. Carcinoma medular familiar; 2. Men 2A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A: en asociación con feocromocitomas (y ocasionalmente con hiperparatiroidismo); 3. Men 2 B: hay además numerosos neuromas, una constitución marfanoide, trastornos oftálmicos o ganglioneuromatosis del tracto gastrointestinal.

Ambas formas, familiar o esporádica, han sido asociadas a mutaciones germinales somáticas del proto-oncogén RET. La puesta en evidencia de estas mutaciones juega un importante papel en el diagnóstico precoz y tratamiento de las personas a riesgo de una forma familiar de carcinoma medular (109).

Con procedimientos de análisis y pesquisa más sofisticados, muchos casos considerados como esporádicos son ahora familiares. Se le deben practicar exámenes a todos los familiares de primer grado por consanguinidad de un paciente con Ca medular determinándoles tanto los niveles de calcitonina basales como los estimulados por pentagastrina. El beneficio obvio de la pesquisa es que las posibilidades de curación aumenta cuando la lesión se detecta preclínicamente. Cuando consultan por un nódulo palpable su pronóstico es peor.

Los pacientes que consultan con síntomas sistémicos (diarrea, dolores óseos o enrojecimiento de la cara) tienen enfermedad metastásica diseminada y un tercio de estas pacientes mueren dentro de los primeros 5 años (110). La sobrevida global de los pacientes con la forma medular es de 70% a los 5 años y 55% a los 10 años. El tratamiento de estas lesiones es quirúrgico: tiroidectomía total con vaciamiento de cuello ipsilateral. Se recomienda la tiroidectomía profiláctica en los individuos de más de 5 años, con mutaciones germinales del RET.

La terapia con radioyodo, radioterapia externa y quimioterapia aparecen como de utilidad limitada (111); se ha usado una combinación de lanreotido de acción prolongada (un análogo de la somatostatina) en combinación con interferón alfa 2B en el tratamiento sintomático de los casos avanzados.

El factor pronóstico más importante es la presencia o no de ganglios positivos en la primera operación. Hay ganglios positivos en un porcentaje elevado para el momento del diagnóstico, 68% de los sintomáticos y 40% de los pesquisados.

Los pacientes con ganglios positivos en la cirugía inicial tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia: 43% a los 20 años (con sólo 3% en los pacientes con ganglios negativos) lo que naturalmente ensombre el pronóstico.

Son también signos de mal pronóstico: una edad mayor de 40 años, metástasis ganglionar mediastinal, extirpación incompleta del tumor, extensión extraganglionar y niveles de calcitonina persistentemente elevados.

Los niveles de calcitonina están elevados prácticamente en todos los pacientes, con una correlación entre la elevación y la extensión de la enfermedad. Un descenso a lo normal dentro de las 72 horas de la tiroidectomía está asociado a un buen pronóstico. La mayoría de las recidivas ocurren en los pacientes con niveles de calcitonina persistentemente elevados. Los niveles normales son de menos de 10 pico gramos por mililitros. Valores pre-operatorios menores de 50 pq/ml parecen ser predictores de normalización de la calcitonina en el posoperatorio.

La estadificación clínica cualquiera que sea el sistema usado es un factor predictivo muy importante. Sólo la edad y estadio son considerados como factores pronósticos independientes después de un análisis multivariado (110).

En aquellos pacientes con elevación de la calcitonina en que se sospecha metástasis oculta o recidiva que escapa al examen físico o a la imagenología convencional, se ha utilizado la inmunocentelleografía y la cirugía radioinmunoguiada, pudiéndose encontrar y remover lesiones menores de 360 miligramos reveladas por la primera y menores de 15 mg con la segunda (112).

Carcinoma anaplásico

El carcinoma anaplásico o carcinoma indiferenciado del tiroides es uno de los cánceres más

letales, con sobrevida media de 2-7 meses; afortunadamente su incidencia ha disminuido y parece ser menor al 5% de los cánceres tiroideos. Es una enfermedad de la 3ª edad: la edad promedio al diagnóstico es de 65 años y es rara en pacientes menores de 40 años. El motivo de consulta es una masa cervical de crecimiento rápido. La mayoría de estos pacientes tienen historia de enfermedad tiroidea; un bocio, o un carcinoma diferenciado del tiroides. Se encuentran casos concurrentes con Ca folicular o papilar. De allí la teoría que los carcinomas anaplásicos aparecen por desdiferenciación de un carcinoma diferenciado preexistente conocido o no.

Pueden consultar presentando disnea, disfagia y disfonía. La disnea está asociada a un peor pronóstico. Los subtipos histológicos más frecuentes son los de células fusiformes y los de células gigantes, que pueden aparecer en combinación. Los de células pequeñas deben ser muy bien diferenciados de los linfomas, o de los carcinomas insulares y aun de los medulares. La variedad escamoide es difícil de diferenciar de los verdaderos carcinomas escamosos. La sobrevida a los 5 años es escasa; puede ser menor al 10% al año y en algunas series los pacientes mueren todos antes de los 2 1/2 años. El estado clínico es un factor determinante y los tumores menores de 6 cm de un pronóstico mejor. La mejor sobrevida ocurre cuando hay focos de carcinoma anaplásico en un carcinoma diferenciado.

El tumor primario debe ser completamente resecado, sobrevida de 5 años 60% versus 0% sobrevida de 2 años cuando no es resecado. La sobrevida es mucho peor cuando sólo se toma una biopsia que cuando se hace una tiroidectomía subtotal o total, aun una lobectomía. Estos pacientes deben recibir radioterapia externa y quimioterapia. El control local puede obtenerse con radiaciones en algunos casos. Los que obtienen una respuesta completa a la irradiación tienen una sobrevida media de 8 meses; los que tienen enfermedad residual sobreviven 1,6 meses (113). El control loco-regional en el cuello no es suficiente puesto que aun así pueden morir de metástasis a distancia, sobre todo en pulmones y huesos.

Carcinomas raros del tiroides

Carcinomas mucoepidermoides: son de bajo grado de malignidad y aunque pueden aparecer ganglios cervicales no hay ni enfermedad metastásica ni muertes atribuibles a esta lesión.

Carcinoma mucocoeoepidermoide esclerosante con eosinofilia; ha sido descrito asociado con la tiroiditis de Hashimoto. Es también de buen pronóstico. Se han presentado aislados de schwannoma maligno, tumores parecidos al de Whartin, hemangliopericitoma, angiosarcomas del tiroides y teratomas primarios del tiroides.

Se han descrito también casos de lesiones tiroideas que se han resultado ser metástasis de un cáncer de colon, de un adenocarcinoma de cuello uterino, de un cáncer de mama tratado 12 años antes, y de un cáncer de células claras del riñón tratado 17 años antes.

Linfomas del tiroides: los linfomas son raros y casi siempre ocurren en una tiroiditis linfocítica crónica (enfermedad de Hashimoto). La mayoría de los linfomas del tiroides se consideraban como de origen en las células del centro del folículo; ahora se considera que se originan en la zona marginal de los folículos linfoides (114). El principal problema es el diagnóstico con las tiroiditis de Hashimoto.

Ca. de tiroides en niños: para Winship (86) el 50-70% de los nódulos tiroideos en niños son malignos. Esto no es cierto. En la serie del *Georgetown Medical Center* en Washington (115) de 77 pacientes menores de 18 años (1963-1988) con nódulos solitarios fríos sólo 5 fueron malignos (19,9%). Consideran que la incidencia del cáncer del tiroides en pacientes pediátricos, no expuestos a los riesgos conocidos, parecen estar decreciendo.

La experiencia en *Royal Marsden* de Londres (116) comienza en 1917 con el primer niño tratado por Ca diferenciado del tiroides. Desde entonces se han tratado 30 pacientes menores de 16 años. El promedio del seguimiento es de 22,5 años (rango 1-66). La mediana para las recidivas fue de 7 años (rango 2-44). El riesgo de recidiva fue mayor en los niños menores de 10 años.

La terapéutica hormonal sustitutiva fue el único factor que influyó en el porcentaje de recidivas. El único factor pronóstico predictivo de una sobrevida disminuida fue la presencia de metástasis. Los pacientes que desarrollaron recidivas tienen mayor riesgo de muerte y una sobrevida promedio de 30 años. Ninguna intervención terapéutica influyó la sobrevida.

Recomiendan como tratamiento la tiroidectomía total o casi total para todos los pacientes con ablación con radioyodo para todos, excepto aquellos con lesiones pequeñas (T1 - T2) sin ganglios tomados,

mayores de 10 años. Disección de cuello modificada para los pacientes con ganglios palpables y terapéuticos supresiva de la TSH para todos. El seguimiento con dosificación de tiro-globulina debe ser de por vida.

Entre nosotros el cáncer del tiroides en la infancia es raro. Briceño Iragorry (117) sólo presenta 4 casos en el Hospital Universitario de Caracas. Propone como tratamiento la hemitiroidectomía con istmectomía, combinada con vaciamiento de cuello, modificado en presencia de ganglios positivos.

Se ha descrito un caso, el primero registrado según los autores, de un carcinoma tiroideo en un recién nacido (118).

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Grimán O. Cáncer del tiroides. *Acta Oncol Venez* 1969;2(2-3):59-70.
2. De Santo LW, Bearhs OH. Modified and complete neck dissection in the treatment of squamos cell carcinoma. *Surg Ginecol Obstet* 1988;167:267-269.
3. Shapiro SJ, Friedman NB, Pezik SL, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves disease. *Cancer* 1970;(26):1261-1270.
4. Parker S, Tong T, Boldens Wingo P. *Cancer statistics* 1997. *Ca* 1997;47(1):5-27.
5. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Statistics* 2000. *Ca* 2000;50(1):7-33.
6. Francheschi S, Boyli P, Maissonneuve P, La Vecchia C, Bruit AD, Kerr DT, Mac Farlane GJ. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncol* 1993;4(1):25-52.
7. Kamardin LM, Romanchischen AF. Aspectos clínicos morfológicos del cancer del tiroides, asociado al bocio y su tratamiento quirúrgico. *Vopr Onkol* 1990; 36(3):342-346.
8. Langsteger W, Roltringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G. The impact of geographical clinical dietary and radiation induced feactures in epidemiology of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1547-1553.
9. Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County 1972-1995. *Cancer causes control* 2000;11(2):163-170.
10. Fincham SM, Ugnat AM, Hill GB, Kreiger N, Mao Y. Is occupation a risk factor for thyroid cancer? *J Occup Environ Med* 2000;42(3):318-322.

CÁNCER DEL TIROIDES

11. El Ters I, Delgado E, Pereira B. Aspectos epidemiológicos del cancer del tiroides. *Cir Urug* 1996;66(13):155-164.
12. Mortensen JD, Bennett WA, Woolner LB. Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1 000 consecutive routine necropsies. *Surg Forum* 1954;5:659-662.
13. Schindler AM. Le carcinoma papillaire occulte de la thyroide Schweiz Med Worchenschr 1982; 112(101):339-344.
14. Capote Negrín L. Epidemiología del cáncer en Venezuela. En: Acquatella G, editor. Manual de quimioterapia antineoplásica. 3ª edición. Caracas: Ediciones BADAN; 1994.p.14-25.
15. Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology* 2000;11(1):49-54.
16. Kim JY, Klim KR. Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in patients with thyroid diseases. *Yonsei Med J* 2000;41(1):22-28.
17. Wasikowa R, Iwannicka Z, Lukieniczuk T, Sawicz-Birkowska K. Nodular goiter and thyroid carcinoma in children and adolescents in a moderate endemic area (lower Silesia-Sudeten) in the last twelve years. *J Pediat Endocrinol Metab* 1999;12(5):645-652.
18. Guzmán-Toro F, Molina JL, Reyes-Polanco J. Carcinoma de tiroides en un área endémica y no endémica de bocio: estudio comparativo de 88 casos en los Estados Trujillo y Zulia. *Rev Venez Oncol* 1996;8(2):56-62.
19. Francheschi S, Preston-Martin S, Dal M, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al. A pooled analysis of case control studies of thyroid cancer. *Cancer causes control* 1999;10(6):583-595.
20. De Vathaire F, Hazdiman C, Shamsalden A, Campbell S, Grimand E, Hankins M, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999;159:2713-2719.
21. Bearhs OH, Pemberton JDJ, Biack BM. Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol* 1951;11:1157-1165.
22. Sokal JE. Incidence of malignancy in toxic and toxic nodular goiter. *JAMA* 1954;154:1321-1325.
23. Chao TCH, Lin JD, Jeng LB, Chen MT. Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg* 1999; 134:130-134.
24. van Harle AJ, Rich P, Liung B ME, Ashcraft MW, Solomon DH, Keeler EB. The thyroid nodule. *Ann Inter Med* 1982;96:221.
25. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-1274.
26. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita H, Miyuchi A, et al. Outcome of long standing solitary nodules *World J Surg* 1992;16:583-588.
27. Ashcraft MW, van Herle AJ. Management of thyroid nodules II Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration: *Head Neck Surgery* 1988;3:297-301.
28. Rivero González M. Yodoradioactividad en el diagnóstico y tratamiento del cancer tiroideo. *Acta Med Venez* 1966;13:9-10.
29. MendezFerre J, Lugo Cruz J, Figuera-Rodriguez J, González-Sirit A. Incidencia de carcinoma tiroideo en el nódulo único hipocaptante. *Rev Venez Cir* 1987;40(1):32-37.
30. Sloan DA, Schwartz RW, Mc Grath PC, Kemady DE. Diagnosis and management of thyroid and para-thyroid hiperplasia and neoplasias. *Current Opinion in Oncology* 1995;7:47-55.
31. Gharib H, Goellner J. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. An appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-289.
32. Santini T, Ettore F, Raspaldo H, Denard F. Examen anatomopathologique extemporane du corps thiroide: valeur, limites et incidence pratique: a propos de 1680 thyroïdectomies. *Ann Otolaryngol Chir Cervico Fac* 1990;107(8):47-54.
33. DeSouza FM. Role of sub-total thyroidectomy in the management of the follicular neoplasm of the thyroid. *Laryngoscope* 1993;103:477-493.
34. Mc Henry C, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg* 1993;166:353-356.
35. Kingston G, Bugis S, Davis N. Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 1992;164:603-605.
36. Zedenius J, Aver G, Backdahl M, Falknar V, Grimelius L, Lindell G, Walling G. Follicular tumors of the thyroid gland. Diagnosis aspects and nuclear DNA analysis. *World J Surg* 1992;16:589-594.
37. Acosta J, Siveiro J, Mata JF, Uribe M, Kauski A. Cancer diferenciado del tiroides: valor pronóstico del contenido celular de ADN, diferenciado por citometría de flujo. *Rev Venez Oncol* 1995;7(2):78-88.
38. Nadijari B, Motherby H, Pooschke T, Pooschke S, Gabbert HE, Simon D, et al. DNA aneuploidy as a specific marker of neoplastic cells in FNAB of the thyroid. *An Quant Cytol Histol* 21(6):481-488.

39. Gerfo AL, Chabot J, Gazetas P. The intraoperative incidence of detectable bilateral and multicentric disease in papillary cancer of the thyroid. *Surgery* 1990; 108(6):952-963.
40. Andry G, Chantrain G, van Glabbelle M, Dor P. Papillary and follicular carcinoma individualization of the treatment according to the prognosis of the disease. *Eur J Cancer Clin Oncology* 1988;24(10):1641-1646.
41. Shah JP, Loree TR, Dhaiker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: A matched pair analysis. *Am J Surg* 1993;166(4):331-335.
42. Shad J P, Loree TR, Dhaiker D, Strong EW, Begg C, Vlamis L. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658-661.
43. Hannequin P, Liean JL, Delisle MJ. Multifactorial analysis of survival in thyroid cancer. *Cancer* 1986;58(8):1749-1755.
44. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Mc Conahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma, is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988;104(6):954-962.
45. Tollefsen HR, De Cosse LL. Papillary thyroid carcinoma. Local recurrence in the thyroid gland after an initial surgical treatment. *Am J Surg* 1963;106:728-731.
46. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102(6):1088-1095.
47. Beenken S, Guillaumonddegui O, Shallenberger R, Knapp C, Ritter D, Goelfert H. Prognostic factors in patients dying of well differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaringol Head Neck Surg* 1989;115(3):326-330.
48. Samaan NA, Schultz PM, Heckey RC, Goepfert H, Havnie TP, Jhonston DA, Ordoñez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A retrospective review of 1 599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):714-720.
49. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastasis of thyroid gland cancer. *Ann J Surg* 1992;164:671-676.
50. Wanebo HJ, Andrews W, Kaiser DL. Thyroid cancer. Some basic considerations. *Cancer J Clin* 1983; 33(2):87-97.
51. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstrahl EJ. Papillary thyroid microcarcinoma. A study of 535 cases observed in a 50 years period. *Surg* 1992;112:1139-1147.
52. Mc Henry CK, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1991;162(4):353-356.
53. Rosen IB, Martland A. Changing the operative strategy for thyroid carcinoma by node sampling. *Am J Surg* 1983;146(4):504-508.
54. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong ST, Turbat-Herrera E, Urist M, Maddox W. Prognostic significance of cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992;164(6):578-581.
55. Pasiaka JL, Rotein LE. Consensus conference on well differentiated thyroid cancer: A summary. *Can J Surg* 1993;36(4):298-301.
56. De Souza FM. Role of sub-total thyroidectomy in the management of the follicular neoplasm of the thyroid. *Laryngoscope* 1993;103:477-493.
57. Hines J, Winchester D. Total lobectomy and total thyroidectomy in the management of thyroid lesions. *Arch Surg* 1993;128:1060-1064.
58. Mitov F, Dimov R, Outchikov P, Manchev I, Todozov A. A comparative analysis of the post operative complications of thyroid cancer surgery related to surgical approach. *Folia Med (Plovdiv)* 1999;41(3):34-39.
59. Primp MP, De Diego JL, Hardisson D, Gavilan J. Complicaciones tras la cirugía de los tumores malignos de la glándula tiroides. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999;50(7):535-537.
60. Piza Bernal R, Jurado Sierra López L. Complicaciones de la tiroidectomía total. *Cir Gen* 1993;15(3):121-123.
61. Caracocha M, Montesinos MR, Falco JE, Curotchet HP. Tiroidectomía total: análisis de las complicaciones post-operatorias. *Rev Argent Cir* 1997;73(1-2):1-5.
62. Har el Sidi J, Kahan E, Segal K, Abraham A. Thyroid cancer in patients 70 years or older. Retrospective study of 50 patients. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1987;96(4):403-410.
63. Jensen MH, Davis RK, Derrick L. Thyroid Cancer: A computer assisted review of 5 287 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102(1):51-65.
64. Simpson WJ, Mc Kinney SE, Carruthers JS, Gospondarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer prognostic factores in 1 578 patients. *Am J Med* 1987;83(3):479-488.
65. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:2680-2685.
66. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathological study of 241 cases treated at the University of Florence-Italy. *Cancer*

CÁNCER DEL TIROIDES

- 1985;55:805-858.
67. Chan J KC. Papillary carcinoma of thyroid classical and variants. *Histol Histopathol* 1990;5:241-257.
 68. Isaac G, Ronbecek M. Cáncer del tiroides. Experiencia hospitalaria en 20 años. *Medicina (B. Aires)* 1996;52(2):143-149.
 69. Sebastian SO. Papillary thyroid carcinoma, prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg* 2000;135(3):272-277.
 70. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant C S. Predicting outcome in PTC: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1 779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surg* 1993;114:1050-1058.
 71. Pasiaka JL. The surgeon as a prognostic factor in endocrine surgical diseases. *Surg Oncol Clin North Am* 2000;9(1):13-20.
 72. Casara D, Rubello D, Sladini G, Gallo V, Masarotto G, Busneldo B. Distant metastasis in differentiated thyroid cancer: Long term results and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. *Tumori* 1991;77(5):432-436.
 73. Ruegamer JJ, May ID, Bergstrahl EJ, Oxford KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3):501-508.
 74. Hoie J, Stenwig HE, Kullman G, Lindegaard M. Distant metastasis in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients *Cancer* 1988;61:1-6.
 75. Brow AP, Greening WP, Mc Cready VR, Shaw HJ, Harner CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer. The Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984;57:323-327.
 76. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli M E, Busnardo B. Different features of pulmonary metastasis in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Med* 1993;34:1626-1631.
 77. Mauyama M, Suganova A, Kobayashi S, Masuda H, Shimizu T, Lida F. A case of papillary carcinoma of the thyroid with more than 30 years long-time asymptomatic pulmonary metastases. *Clin Endocrinol Oxf* 1993, 38(3):331-336.
 78. Sobin LH, Wittekind Ch. UICC TNM. Classification of malignant tumors. 5ª edición. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
 79. Rodríguez-Cuevas S, Labastida-Almendares S, Reyes-Cardozo J, Rodríguez-Maya E. Papillary thyroid cancer in México: Review of 409 casos. *Head Neck* 1993;15:537-545.
 80. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama J, Machinami R. Over expression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1993;174:375-381.
 81. Pisarchik AV, Ermar G, Kartel NA, Figge J. Molecular alterations involving p53 codons 167 and 183 in papillary thyroid carcinoma from Chernobyl contaminate regions of Belarus. *Thyroid* 2000;10(1):25-30.
 82. Rossi RL, Majils S, Rossi RM. Thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80(2):571-580.
 83. Katoh R, Sasaki J, Kurimara H, Suzuki, Lida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1992;70:1585-1590.
 84. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992;16:711-717.
 85. Russel WO, Ibañez ML, Clark RL, White EL. Thyroid carcinoma: Classification, intraglandular dissemination and clinico-pathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer* 1963;16:425-429.
 86. Winship T. Tratamiento de los pacientes con cáncer del tiroides. *Cáncer* 2000;(11):1815-1818.
 87. Dunhill T. Surgery of thyroid gland Letfsonian lectures abstracts. *Bul M J* 1937;460:514-568.
 88. Jauk B, Mikosh P, Gallowitch HJ, Kresnik E, Molnar M, Gomez L, Lind P. Unusual mal-absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2000;10(1):93-95.
 89. González DC, Mautalen CA, Correa PH, el Tamer E, el Tamer S. Bone mass in totally thyroidectomized patients. Role of calcitonin deficiency and exogenous thyroid treatment. *Acta Endocrinol Copenh* 1991; 124(5):521-525.
 90. Schneider P, Berger P, Kruse K, Borner W. Effect of calcitonin deficiency on bone density and bone turn over in totally thyroidectomized patients. *J Endocrinol Invest* 1991;14(11):935-942.
 91. Treseler PA, Clark OH. Prognostic factors in thyroid carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1997;6(3):555-598.
 92. Nishida T, Nakao K, Kamaji M. Preservations of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1997;226:85-91.
 93. Grillo HC, Suen HC, Mathisen DJ, Wain JC. Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thorca Surg* 1992;54:3-10.
 94. Attie J N. Modified neck dissection in treatment of

- thyroid cancer a safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(2):315-324.
95. De Groot L J, Kaplan E L. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1991;110(6):936-940.
 96. Sugeno A, Shingo K, Kobayashi S, Masuda H, Takahashi S, Shimizu T, et al. Surgical strategies for differentiated carcinoma of the thyroid isthmus. *Head Neck* 1993;15(2):158-160.
 97. Fernández JF, Ordóñez NG, Schults PN, Samaan NA, Hickey RC. Thyroglossal duct carcinoma. *Surgery* 1991;110(6):928-935.
 98. Casella A, Posano R, Navarro-Cullar C, Llofis P, Malagray R, Lavorgna G. Papillary carcinoma of the base of the tongue. *Case Clinic Minerva Stomatol* 1999;48(11):535-538.
 99. Jadusing W, Shahdipak J, Shawhal C, Lyn Ch. Thyroid papillary carcinoma arising in a branchial cleft cyst. *West Indian Med J* 1996;45(4):122-124.
 100. Reiners C, Luster M, Lassaman M. Clinical experience with recombinant human-thyroid stimulating hormone (rh TSH) whole-body scanning with iodine-I¹³¹. *J Endocrinol Invest* 1999;22 (II Suppl):17-24.
 101. Philips P, Hanzen C, Andry G, van Houtte P, Frävling J. Post operative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999;19:399-404.
 102. Sisson JC, Thompson NW, Giordano TS, England BTG, Normolle DP. Serum thyroglobulin levels after thyroxine withdrawal in patients with low risk papillary carcinoma *Thyroid* 2000;10(2):165-169.
 103. Robbins RJ, Hill RH, Wang W, Macapinlac HH, Larson SM. Octreotide therapy of bone metastases in thyroid carcinoma. *Thyroid* 2000;10(2):177-183.
 104. Shlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(II Suppl):3-7.
 105. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131-1138.
 106. Carcangiu ML, Zampi R. Poorly differentiated (insular thyroid carcinoma): A reinterpretation of Zaghan "Wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol* 1984;8:655-658.
 107. Hedinger C, Williams ED, Sabin LH. Histological typing of thyroid tumors. 2ª edición. Berlin: Springer-Verlag; 1998.
 108. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Carcinoma medular (sólido) del tiroides: una entidad clínico-patológica. *J Clin Endocrinol* 19:152-161.
 109. Marsh DJ, Learoyd DC, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management update. *Thyroid* 1995;5:407-424.
 110. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duch QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88(5):1139-1148.
 111. Vitale G, Tagliaferri P, Caragua M, Rampone E, Ciccarelli A, Bianco AR, et al. Slow release lanreotide in combination with interferon alfa 2B in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983-988.
 112. De Labriolle-Vaylet C, Cattar P, Sarfati E, Wioland M, Billorey C, Brocherion C, et al. Successful surgical removal of occult metastasis of medullary thyroid carcinoma recurrences with the help of immunoscintigraphy and radio immunoguided surgery. *Clin Cancer Res* 2000;6(2):363-371.
 113. Levendag PC, De Porre PM, van Putten WL. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:125-128.
 114. Kossev P, Livosli V. Lymphoid lesions of the thyroid: Review in light of the revised European American Lymphoma Classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 1999;9(12):1273-1280.
 115. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents: A 35 year experience. *Home Res* 1999;52(1):15-18.
 116. Landau D, Vinil A'herns, Harmer C. Thyroid cancer in children: The Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000;36(2):214-220.
 117. Briceño Iragorry L, Cabrera de Baliachi C, Gutierrez E, Vega W, Díaz A. Carcinoma papilar del tiroides. *Bol Hosp Univ Caracas* 1988;18(24):31-34.
 118. Esteva Costa J, Gil da Costa MJ, Medina AM, Sobrinho-Simoes M. Thyroid carcinoma in a newborn: Clinical challenges in managing the first recorded case. *Med Pediat Oncol* 2000;34(4):290-292.
 107. Hedinger C, Williams ED, Sabin LH. Histological