



Cáncer del Tiroides

J. A. DE LA HOZ, MD, SCC.

Palabras claves: Glándula tiroides, Tiroglobulina, Carcinoma bien diferenciado del tiroides, Tiroidectomía, Yodo radiactivo.

Se presenta un análisis del nódulo tiroideo, y se insiste en que el primer paso por dar es aclarar si ese nódulo es o no un carcinoma. Desde el advenimiento y uso del diagnóstico citológico mediante la aspiración con aguja fina, se han reducido las intervenciones innecesarias y se han aumentado las resecciones por cáncer. De todos los otros procedimientos diagnósticos, la escintigrafía con isótopos y la ultrasonografía son útiles para hacer el seguimiento de nódulos pequeños o de quistes tiroideos, sobre todo cuando la punción con aguja fina no ha sido muy específica. Sobre la clasificación más aceptada de los carcinomas tiroideos, se discute el comportamiento biológico, los aspectos clínicos, la evolución y el tratamiento de los carcinomas denominados bien diferenciados (papilar, folicular y de células de Hürthle). Se subraya la importancia de los antecedentes de radiación a bajas dosis en la cara y el cuello en los primeros años de vida, como rasgo fundamental en la etiología de estos tumores bien diferenciados. Se consideran pertinentes las dos tendencias sobre la extensión de la resección quirúrgica en el tiroides (tiroidectomía total o casi total) en cuanto a los buenos resultados y la supervivencia. El seguimiento postoperatorio con la determinación de los niveles séricos de tiroglobulina; la ablación con yodo radiactivo de remanentes tiroideos y de enfermedad metastásica seguida con terapia supresora de TSH con hormona tiroidea, se consideran como la guía más acorde con la fisiopatología para lograr supervivencias prolongadas en los carcinomas bien diferenciados del tiroides.

DEFINICION CONCEPTUAL

El cáncer del tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino, con excepción del ovario. Los nódulos tiroideos son muy comunes en el mundo; sin embargo, la incidencia del carcinoma tiroideo es muy baja. Al reunir 50 casos de carcinoma, revisión de 6 años de

casuística del hospital San Juan de Dios de Bogotá, más la del que esto escribe, se desea puntualizar los últimos aspectos clínicos, diagnósticos y de conducta que hoy son objeto de sana discusión entre los expertos en el estudio y tratamiento de esta lesión. En la primera parte, se enfocan principalmente los carcinomas del tiroides bien diferenciados, dejando para una segunda oportunidad la discusión de los medulares y poco diferenciados. Los bien diferenciados son los más comunes; constituyen casi el 90% de las neoplasias malignas tiroideas, siendo el papilar el más frecuente de todos (80%), afortunadamente el más benigno en su comportamiento. Se insiste en la presentación clínica así como en la importancia de antecedentes de irradiación a bajas dosis para sospechar su existencia, sobre todo si es un nódulo único. En presencia de un nódulo solitario, el aspecto fundamental es establecer la diferenciación entre una lesión benigna y una maligna. En este marco, el surgimiento de la citología mediante punción con aguja fina, es el primero y más importante procedimiento diagnóstico. El lugar que ocupan la ultrasonografía y la escintigrafía, también se destacan como fundamentales en el seguimiento de lesiones consideradas como benignas en la citología por punción. La resonancia magnética y la tomografía computarizada para valorar la extensión más allá de la cápsula de la glándula y el compromiso tanto de los órganos vecinos como distantes, la tiroidectomía total o casi total, son los procedimientos quirúrgicos más aceptados, dependiendo del estado del tumor. Los controles mediante la determinación de los niveles séricos de tiroglobulina son un hecho importante en el seguimiento de estos pacientes. Es pertinente anotar que entre los factores de riesgo, la edad y el sexo, son piezas claves, más que el cuadro histológico, para hablar de pronóstico y mortalidad.

El cáncer del tiroides no es una enfermedad sino un espectro de neoplasias, desde el carcinoma más virulento y letal hasta el menos maligno de todos. Afortunadamente, el carcinoma papilar, el más común (80%), está generalmente asociado con un pronóstico excelente, particularmente en pacientes menores de 40 años. Aunque los nódulos tiroideos son muy comunes en todo el mundo y su incidencia aumenta con la edad, la frecuencia del carcinoma del tiroides es relativamente baja. A pesar de que su índice de mortalidad es bajo, es el más alto entre los cánceres que afectan las glándulas endocrinas, si se exceptúa el ovario. La glándula tiroides ocupa el vigésimo segundo lugar de los sitios anatómicos que dan origen a un cáncer.

Doctor Jaime A. De la Hoz, Prof. Emérito de la Fac. de Medicina de la Univ. Nal. de Colombia; Expresidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía, Bogotá, D.C. Colombia.

La diferenciación entre las lesiones benignas y malignas no es fácil y para ello se requiere habilidad. Ciertamente, la citología por aspiración con aguja fina, en la práctica clínica ha ayudado mucho a separar las lesiones benignas de las malignas, pero esta técnica no es siempre decisiva. Ella ha proporcionado la posibilidad de incrementar la extirpación de nódulos tiroideos carcinomatosos en un 50%. Pero existen peligrosos resultados falsos negativos y falsos positivos. El mayor factor de riesgo de cáncer del tiroides se plantea frente a un nódulo solitario con el antecedente de exposición a radiación en dosis bajas, especialmente en el cuello y la cabeza. Los nódulos simples son cuatro veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Después de la exposición de 2 a 5 Gy (200 a 500 rad) de radiación ionizante, particularmente durante la infancia o adolescencia, se desarrollan nuevos nódulos en un promedio del 2% anual, y alcanza el pico de incidencia de los 15 a los 25 años. Los nódulos son 10 veces más frecuentes cuando la glándula es examinada en autopsias, durante la cirugía o por ultrasonografía. La mitad de los tiroides así estudiados, tienen nódulos, la mayoría de los cuales son benignos. Los hallazgos físicos y de laboratorio que indican presunción de malignidad incluyen los nódulos firmes y fijos, adenopatías cervicales, citología sospechosa de malignidad practicada por aspiración con aguja fina, un nódulo frío a la escintigrafía o niveles incrementados de tiroglobulina en pacientes con historia de carcinoma papilar o folicular o aquellos con historia familiar de cáncer medular que durante la tamización de personas emparentadas, los niveles de calcitonina en el suero de éstas, resulten excesivamente elevados.

Los pacientes con diagnóstico citológico de benignidad, deben recibir hormona tiroidea para suprimir el crecimiento del nódulo; pero si éste se agranda, debe efectuarse otra biopsia por aspiración o la lesión debe ser extirpada. La ultrasonografía es útil para documentar los cambios de tamaño de los nódulos diagnosticados como benignos mediante la punción con aguja fina. La ultrasonografía clasifica como nódulos sólidos, quísticos o mixtos, con más del 90% de exactitud, y es el mejor método para determinar su volumen. Los nódulos benignos o malignos no se pueden diferenciar en forma confiable por este procedimiento. Es particularmente útil durante el seguimiento, ya que puede distinguir entre el crecimiento nodular y la hemorragia intranodular. Las lesiones quísticas del tiroides son generalmente benignas, pero se debe considerar la resección en aquellas lesiones complejas quístico-sólidas; en las quísticas con un diámetro mayor de 4 cm y en las que recurren después de tres intentos de aspiración, debido a que un cáncer es probable que esté presente en la glándula.

Aunque la incidencia del carcinoma tiroideo no varía en forma apreciable de un país a otro, se ha sugerido que es más alta en áreas de bocio endémico. Su baja incidencia, apreciada clínicamente, contrasta con la frecuencia encontrada en los estudios de autopsia, lo cual sugiere que el carcinoma microscópico rara vez es de importancia clínica. Los carcinomas papilares ocultos (< 1.5 cm) y los mínimos (1.0 cm), son con frecuencia hallazgos incidentales en la ultrasonografía o en las glándulas que han sido re-

secadas por una condición no neoplásica. El pronóstico es tan bueno para estos pacientes que las resecciones más extensas que una lobectomía con inclusión del istmo, no confieren una ventaja adicional.

Se ha planteado controversia en la literatura acerca de si la tiroidectomía total o una tiroidectomía casi total, sean la operación preferible para un carcinoma papilar intratiroideo mayor de 2 cm. Existe un consenso general en que la operación mínima para tales tumores es una lobectomía total con resección del istmo. Si se confirma la historia de previas irradiaciones del cuello y la cabeza, debe efectuarse la tiroidectomía total teniendo en cuenta la incidencia de neoplasia multicéntrica o multifocal. Un factor que influye en la extensión del procedimiento es la invasión de la neoplasia a través de la cápsula glandular y en estas circunstancias lo correcto es una tiroidectomía total. En los niños con carcinoma papilar, la enfermedad generalmente sólo es descubierta cuando múltiples ganglios cervicales están presentes. En pacientes hasta de 15 años de edad, más del 90% tienen metástasis cervicales y 20% tienen metástasis pulmonares en el momento de hacerse el diagnóstico. Además de la tiroidectomía total, todos ellos serán sometidos a disección regional o modificada del cuello y, rutinariamente, a extirpación de los ganglios mediastinales anteriores a través de la incisión cervical. Las metástasis pulmonares ocultas pueden ser detectadas y tratadas con I^{131} en el término de 6 semanas después de la operación.

El mejor método para reducir la recurrencia y mejorar la sobrevida es una tiroidectomía inicial adecuada con tratamiento postoperatorio con yodo radiactivo para producir la ablación de los tejidos restantes, y terapia supresiva de la hormona tiroestimulante. La disección profiláctica de los ganglios linfáticos para su extirpación cuando éstos no son palpables en la región lateral del cuello, no se recomienda. Una disección radical modificada del cuello, para ganglios metastásicos clínicamente palpables sí está indicada, debido a que el yodo radiactivo y la radiación externa terapéutica son con frecuencia inefectivos en la eliminación de tales ganglios metastásicos palpables.

Los niveles de tiroglobulina sérica son un método muy sensible para detectar recurrencia temprana después de la tiroidectomía total. Los pacientes con niveles elevados de tiroglobulina sérica, se les debe efectuar inicialmente un escintigrama; si éste es negativo, se deben solicitar estudios diagnósticos posteriores como tomografía computarizada (TC) o imágenes con resonancia magnética (RM).

Usualmente no es posible distinguir un adenoma folicular (sin invasión capsular ni vascular) y un carcinoma folicular, mediante punción con aguja fina. Es necesario examinar el espécimen resecado. Éstos son tumores solitarios, que se presentan por encima de los 30 años de edad asociados a veces con nódulos tiroideos benignos en áreas de deficiencia de yodo. Tienden a invadir por vía hematogénea, de modo que sus metástasis están en sitios distantes (pulmón, huesos, cerebro). Si un paciente es sospechoso de tener una neoplasia folicular por citología mediante punción con aguja (PAF), se debe efectuar lobectomía

diagnóstica y resección del istmo. Si se comprueba que existe un carcinoma folicular mayor de 1 cm de diámetro con angioinvasión y más que una mínima invasión capsular, se debe completar la resección con tiroidectomía total. El escanograma con isótopos y la ablación de cualquier área remanente que capte, es el procedimiento por seguir. La indicación para la tiroidectomía total en el carcinoma folicular, es esencialmente la misma que para el carcinoma papilar; el folicular tiene una incidencia más alta de metástasis a distancia y es más hormonodependiente, de tal manera que una tiroidectomía total facilita la ablación de todas esas lesiones con yodo radiactivo.

Se acepta generalmente que las células de Hürthle son una variante de las células foliculares y que el carcinoma de tales células es una forma poco común de neoplasia tiroidea; comprenden del 3 al 6% de todos los tumores diferenciados de la glándula. Desde el punto de vista clínico existen diferencias con los tumores foliculares; los de células de Hürthle rara vez captan yodo radiactivo, son a menudo multifocales y las metástasis a los ganglios cervicales son comunes; la citología por punción con aguja fina es útil para diagnosticar la presencia de células de Hürthle; no obstante, se requiere la presencia de invasión capsular o vascular para establecer la malignidad.

De acuerdo con los muchos factores estudiados para establecer el pronóstico en los cánceres tiroideos diferenciados, se ha constatado que ellos están altamente correlacionados con la edad y el sexo (grupo de riesgo), que constituyen los más importantes factores pronósticos. La tasa de mortalidad para pacientes con carcinoma folicular es aproximadamente dos veces la del carcinoma papilar. Sin embargo, esto es más bien el resultado del efecto de la edad del paciente que de la histología del tumor. Los pacientes más viejos tienden a tener más carcinomas foliculares que papilares. El tipo histológico parece tener menos efectos en la sobrevida que la edad y el sexo. Los tumores con invasión extraglandular, están asociados con una recurrencia significativa y una mortalidad más alta, principalmente en los pacientes más viejos. Los ganglios linfáticos regionales con comprobación histológica de metástasis, no afectan mucho la sobrevida.

Otros informes que identifican los factores pronósticos adicionales que pueden ayudar a definir los pacientes con riesgo de comportamiento agresivo del cáncer tiroideo, son los estudios del análisis del ploidie del DNA, la respuesta de la adenilciclase del tumor a la hormona estimulante del tiroides (TSH), el estado del receptor del factor de crecimiento epidérmico, la multifocalidad, la presencia de oncógenos y la mutación de genes supresores.

INTRODUCCION

Aunque el bocio ha sido reconocido como una enfermedad desde los primeros tiempos de la historia, los métodos coherentes de cirugía de la glándula tiroides, con pocas excepciones, datan de sólo 100 años atrás. Antes de ese lapso, unos pocos hombres intrépidos y osados intentaron

la resección de la glándula tiroides para aliviar la disnea o la disfagia. Muchos progresos se han hecho desde entonces en los conocimientos de la epidemiología, comportamiento biológico, diagnóstico, y biología molecular del carcinoma del tiroides bien diferenciado. El desarrollo de la aspiración con aguja fina (PAF) nos ha permitido separar pacientes que se beneficiarán de la tiroidectomía, de aquellos cuya condición puede ser tratada en forma no operatoria. En el futuro, cuando los principios de la oncogénesis sean desarrollados en el nivel molecular y aplicados en el nivel clínico, estaremos en mejores condiciones para diagnosticar y tratar pacientes con carcinomas tiroideos bien diferenciados.

Se cita que Albucasis, 1.000 años después de Cristo, efectuó exitosamente la resección de un bocio, operación que se repitió a lo largo del siglo XVI. En 1872, Kocher en Suiza, efectuó su primera tiroidectomía cuando Billroth ya había abandonado el procedimiento debido a la gran mortalidad por sepsis y hemorragia. En un principio (30 casos), Kocher realizaba una tiroidectomía total, pero debido a que en estos pacientes se desarrolló lo que se denominó "caquexia estrumipriva", evitó posteriormente la extirpación total, y en 1895 informó 900 casos de tiroidectomía con un índice de mortalidad operatoria del 1% en casos no causados por hipertiroidismo o carcinoma; pero para 1901, cuando incluía estas dos últimas entidades, ya había efectuado 2.000 intervenciones con una mortalidad global de 4.5% (7).

Por este tiempo se fueron desarrollando rápidamente investigaciones fisiológicas del tiroides y las paratiroides. Se observó experimentalmente que la muerte de los perros se evitaba después de la tiroidectomía total, si previamente se les practicaba un trasplante de tejido tiroideo. Se produjo tetania en animales (Bley en 1891 y Von Eiselberg 1892) al extirpar sólo las glándulas paratiroides. En este último año (1892), Horowitz empezó el uso clínico de extractos de tiroides. Halsted, discípulo de Kocher, en 1908 confirmó que la tetania producida experimentalmente en animales, puede ser aliviada por inyecciones de extractos de paratiroides y por trasplantes de la glándula paratiroides. Posteriormente, trabajando con Halsted en Johns Hopkins, Mac Cullum y Veogttin demostraron que las sales de calcio también aliviaban la tetania y en esa forma se estableció la relación de las paratiroides con el metabolismo del calcio.

El vínculo entre la radiación en la niñez de la glándula tiroides ocurrida inadvertidamente durante el tratamiento del acné, la hiperplasia linfoide, el agrandamiento tímico y, más tarde, el carcinoma tiroideo, fue primariamente informado por Duffy y asociados (35) en 1950, y ha sido bien documentado muchas veces desde entonces. Duffy escribió en sus conclusiones que "proponer una relación de causa y efecto entre irradiación tímica y el desarrollo de cáncer, puede ser demasiado injustificado sobre la base de datos a la mano y... relaciones como aquellas de irradiación tímica en la vida temprana y el desarrollo de tumores tímicos y tiroideos puede ser provechosamente explorada" (35).

A partir de ese momento, otros investigadores encontraron una conexión similar entre irradiación del cuello y subsecuentes cánceres tímicos y tiroideos (23, 105). Se han efectuado análisis críticos entre la relación de la terapia con radiación y neoplasias tiroideas, incluyendo la respuesta a la dosis y el impacto sobre la terapia de radiación para adultos, con estudios que comparan la incidencia de neoplasias tiroideas entre grandes poblaciones irradiadas y no irradiadas (86, 92).

Un hallazgo consistente en todos los estudios de irradiación en niños, es que el riesgo incrementado relativo de neoplasias tiroideas, es directamente proporcional en una forma lineal a la dosis de exposición a la irradiación (86, 92, 91). Estos estudios indican que la exposición a menos de 50 rads, constituye un incremento en la aparición de neoplasias tiroideas, así como el hecho de que tal exposición se haga a edad temprana. El período latente entre el tiempo de exposición a la radiación y la ocurrencia de neoplasias tiroideas, tanto benignas como malignas, se extiende más allá de los 40 años.

Otro aspecto que se ha estudiado con relación a la radiación y cáncer del tiroides, es el que tiene que ver con el tratamiento de enfermedades malignas, ya que la radioterapia continúa siendo un instrumento importante para el tratamiento regional de estas entidades. En las últimas décadas la terapia con radiación se ha convertido en parte de una multimodalidad de tratamiento de varias enfermedades malignas en la infancia, la cual ha conducido a curas por largo tiempo. También otras entidades que ocurren en la adolescencia o en adultos jóvenes, como los linfomas y otros cánceres, pueden ser tratados con radioterapia. Los estudios de Tucker y col (102), señalan que el relativo riesgo para cáncer del tiroides después de tratamiento para neuroblastomas y tumores de Wilms fue de 350 y 132, respectivamente; aunque la dosis de exposición fue sólo de 600 y 310 rads, el promedio de edad fue de 2 y 3 años. En este estudio, dosis altas de irradiación del tiroides en el curso del tratamiento del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, estuvieron asociadas con menos, aunque con significativo riesgo de incremento de cáncer del tiroides. Otros investigadores señalan que si bien es cierto que existe un relativo riesgo de desarrollar cáncer del tiroides después de dosis terapéuticas para tratar la enfermedad de Hodgkin, dicho riesgo es menor que en pacientes más jóvenes que recibieran una dosis igual para la misma enfermedad. Esta diferencia destaca, una vez más, la importancia de la edad en el momento de la exposición a la irradiación.

Una segunda categoría de exposición a irradiación, con fines médicos es la que tiene que ver con los compuestos de yodo radiactivo con propósitos diagnósticos o terapéuticos. El agente más usado con este fin es el I^{131} , el cual es tomado específicamente por el tiroides. El tratamiento con I^{131} en la enfermedad de Graves (6.000 a 10.000 rads), destruye la glándula tiroidea y evita así la aparición de cáncer de la misma. Por el contrario, una exposición a la medicina nuclear durante un escanograma diagnóstico, o sea, a una dosis equivalente a 50 rads, muestra sólo una ligera incidencia de cáncer del tiroides (64), anotándose

como crítica a tales estudios, que este grupo de población representa un conjunto altamente selectivo que está siendo estudiado mediante escanografía con radioisótopos para alguna enfermedad del tiroides.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de cáncer del tiroides son los familiares. Los pacientes con síndromes genéticos definidos como el de Gardner (poliposis familiar) y la enfermedad de Cowden (síndrome con múltiples hematomas) tienen un riesgo más alto de carcinoma tiroideo. En el síndrome de Gardner existen múltiples pólipos gastrointestinales y cáncer del colon, con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer papilar del tiroides (68, 9). La enfermedad de Cowden es un desorden autosómico dominante caracterizado por lesiones mucocutáneas y neoplasias internas malignas. Ellos desarrollan con frecuencia cáncer del seno y del colon, y condicionan patologías benignas o malignas del tiroides (68, 96). Esta enfermedad está asociada con bocio en el 40% de los pacientes y en el 10% con cáncer del tiroides.

El hecho de vivir en regiones de bocio endémico o de deficiencia de yodo, aumenta la frecuencia de carcinoma folicular o anaplásico del tiroides (19, 44, 99). Viviendo en áreas de dieta rica en yodo parece que incrementa la incidencia de carcinoma papilar (106). La deficiencia de yodo aumenta la respuesta de crecimiento del tejido tiroideo normal a la TSH. Se desconoce si el cáncer tiroideo actúa de manera más agresiva en pacientes de áreas de bocio endémico o si la mortalidad más alta se debe a retraso del diagnóstico, porque el bocio es más frecuente en esas regiones.

Estudios en seres humanos (42) y en animales (79) que han estado expuestos a irradiación, sugieren que el tratamiento con hormona tiroidea disminuye el riesgo de cáncer tiroideo.

Las nodulaciones que aparecen en el tiroides se conocen comúnmente como bocios. Los bocios nodulares o adenomatosos son de tres tipos: 1) bocio nodular parenquimatoso; 2) bocio coloide; y 3) bocio nodular mixto. El nódulo puede ser único o solitario o múltiple o multinodular (80, 81). Estos nódulos son demarcados pero no encapsulados. La neoplasia tiroidea benigna más común es el adenoma, que generalmente se presenta como un nódulo solitario o dominante en una glándula bociomatosa, y se distinguen precisamente de los bocios por su cápsula con un aspecto diferente del tejido tiroideo que lo rodea. Desde el punto de vista microscópico, a los adenomas se les clasifica como: foliculares, microfoliculares, de células de Hürthle y embrionarios.

El carcinoma del tiroides surge de las células foliculares y parafoliculares y del estroma. La clasificación más difundida es la siguiente:

1. Bien diferenciados (células foliculares):

Papilar (80%)

Folicular	(10%)
Células de Hürthle	(3%)

2. Cáncer medular (células parafoliculares) (4%)
3. Mal diferenciados (células foliculares y parafoliculares, de 2 a 11%)
4. Linfomas, sarcomas (del estroma)
5. Metástasis al tiroides

Nos ocuparemos preliminarmente de los bien diferenciados.

MATERIAL Y METODOS

En un período de 6 años (1988-1994), se intervinieron 67 pacientes con cáncer del tiroides en el Hospital de San Juan de Dios de Bogotá (HSJD). De éstos, sólo se pudo hacer un seguimiento en 36 casos, debido a que el resto de las historias no cumplían los requisitos para ser incluidas (5). A estos 36 pacientes, el autor agregó 14 de su caústica para completar 50 casos.

Se observa en otros informes un predominio del sexo femenino: 38 mujeres por 12 hombres. Por ser un hospital de atención para adultos, las edades oscilaron entre 15 y 72 años, con un promedio para el sexo femenino de 35 años y para hombres, de 48. Los resultados del estudio histológico de las piezas extirpadas indican que el carcinoma de tipo papilar sigue siendo el más frecuente, 34 casos, seguido por el carcinoma folicular en 11; células de Hürthle 2 y anaplásico 3. La mayoría de los pacientes proceden de Bogotá. La historia clínica, el examen físico, la escintigrafía y, en los cuatro últimos años, la punción con aguja fina, definieron los criterios para la intervención quirúrgica. En total se efectuaron 34 diagnósticos por citología por punción: papilar 26; neoplasia folicular 5; neoplasia de células de Hürthle 2, y anaplásico 1. Una masa en el lóbulo derecho de aspecto quístico fue informada después de lobectomía e istmectomía, como un carcinoma folicular. En 2 casos, una biopsia-extirpación en la región lateral del cuello de una masa ganglionar de más de 10 años de evolución sin que se palparan nódulos tiroideos, permitió hacer diagnóstico de carcinoma papilar. Las adenopatías clínicamente palpables se observaron en 15 casos, los cuales se trataron con limpieza ganglionar y tiroidectomía total. Este último procedimiento se efectuó en 24 casos, frente a 15 de tiroidectomía casi total y 7 lobectomías con istmectomía. Se registraron 3 casos de hipoparatiroidismo tratados con calcio y vitamina D3. A los 3 casos de carcinoma anaplásico no se les hizo tratamiento quirúrgico. El seguimiento se ha continuado con administración de hormona tiroidea, TSH y tiroglobulina y control gamagráfico. No se registró mortalidad operatoria. Dos pacientes, los de mayor edad (68 y 72 años), murieron después de 5 años por metástasis pulmonares.

DISCUSION

Hoy la mayoría de los enfermos con nódulos tiroideos pueden seleccionarse para tiroidectomía mediante el interrogatorio y datos clínicos, sumados a la citología por punción percutánea con aguja fina. La función tiroidea puede valorarse con precisión por medio de una prueba sensible de hormona estimulante del tiroides (TSH). Los pacientes también pueden separarse en grupos de riesgo bajo o alto, con base en la edad del individuo, el tipo y el grado histológico de la neoplasia o la extensión de la misma y su tamaño (60). Otros factores que pueden predecir si una neoplasia se comportará de manera agresiva incluyen: si el cáncer capta yodo radiactivo; si hay una respuesta aumentada de la adenilciclasa a la TSH; la ploidía o el contenido de DNA de la neoplasia, y si contiene receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF o FCE).

Sin embargo, no existe un consenso en cuanto a si se requiere o no tiroidectomía total o completa, para tratar el cáncer tiroideo bien diferenciado. La discusión radica en que algunos cirujanos experimentados recomiendan para determinados cánceres tiroideos unilaterales solitarios, la lobectomía con istmectomía y con disección modificada ipsilateral del cuello o sin ella; otros optan por la tiroidectomía casi total, y otro grupo, por la tiroidectomía total. En lo que sí se está de acuerdo es en que la tiroidectomía parcial o la extirpación de la masa palpable, es una operación inadecuada, salvo para cánceres encapsulados pequeños (1 cm) situados en el istmo. También hay acuerdo en que después de la tiroidectomía se recomienda usar dosis de hormona tiroidea supresora de TSH (20, 26, 75). La ablación postoperatoria de cualquier tejido tiroideo normal o anormal que persista, con yodo radioactivo, es la opinión de algunos, mientras otros son opuestos a tal proceder (8, 75).

Oncogenes y factores de crecimiento del tiroides

El crecimiento de la célula folicular tiroidea normal es regulado por factores de crecimiento extracelular e inhibidores, por medio de receptores de superficie y vías intracelulares de señales de transducción. Cada una de estas etapas es ajustada por ciertos genes y sus productos.

Los oncogenes virales son genes que fueron primeramente descritos en virus causantes de tumor y que estuvieron asociados con formación de tumores.

En la actualidad se han identificado muchos oncogenes estructural y funcionalmente distintos. Ellos pueden ocurrir en virus DNA o RNA. Estos oncogenes codificados por proteínas están incluidos en señales intracelulares de transducción (ras familiar), en la regulación de la transcripción genética (fos, jun, myc), factores de crecimiento (sis) y receptores de factores de crecimiento (erbB). Algunos de éstos juegan un papel en la patogénesis o progresión de tumores del tiroides, benignos o malignos.

Los oncogenes virales (v-onc) tienen una contraparte en la célula normal conocida como un protooncógeno (c-onc).

Los protooncogenes en la célula normal pueden codificar proteínas que funcionan como tirosina-quinasa (por ejemplo, *erbB* codifica una proteína derivada del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (33); como factores de crecimiento (sin oncogene codifica una proteína derivada del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (30); como proteínas ligadas a la guanidina nucleótido que modula señal de transducción (el ras familiar de oncogenes) (31); o como proteínas nucleares que activan o regulan la transcripción genética. Los oncogenes que codifican los factores de transcripción nuclear, pueden regular directamente el crecimiento y diferenciación celular (*C-myc/fos*, *jun* familiar) (53).

Se han encontrado niveles incrementados de *c-myc* mRNA en respuesta a la TSH exógena, como también ha ocurrido en células tiroideas normales. Basados en estos hallazgos se ha propuesto que la TSH en sí puede jugar un papel en la formación de tumores tiroideos. Esto fue descrito por Yamashita y asociados en el crecimiento de cuatro adenocarcinomas tiroideos humanos en cultivos de células (109). En otros estudios los niveles de *c-fos* se encontraron elevados en 21 de 22 adenomas tiroideos. La citoquina IL-1 estimula tanto la expresión de *C-myc* mRNA como el crecimiento de la célula tiroidea (97). La ocurrencia de expresión de oncogenes inducida por citoquinas en enfermedades autoinmunes del tiroides, puede contribuir a la alteración del crecimiento de células que conduzcan a la formación de bocio; esta hipótesis es sustentada por la reciente demostración de la expresión de *C-myc* en el tejido tiroideo de la enfermedad de Graves (97).

Por todo lo anterior, se puede concluir que la proliferación celular es regulada por protooncogenes que promueven el crecimiento (genes que son superproducidos o cuya mutación resulta en un producto proteínico no regulado) contrarrestados por genes supresores de crecimiento. La TSH liberada por la hipófisis anterior es el estimulador predominante del crecimiento del tiroides. Existen varios otros estimuladores e inhibidores del crecimiento tiroideo (Nomenclatura N° 1). Algunos de estos estimuladores (TSH, inmunoglobulina estimuladora del tiroides, polipéptido intestinal vasoactivo) actúan a través de la adenilciclase proteíno-quinasa, un sistema de señales de transducción; otros lo hacen por intermedio del sistema fosfoinositol-proteína-quinasa C, mientras que un tercer grupo trabaja por la vía de la tirosina-quinasa.

La unión de TSH al receptor de la superficie celular, induce a cambios que resultan en la activación del estimulador guanil-nucleótido (Gs); éste a su vez causa activación de la adenilciclase, una enzima que convierte el adenosinotriposfato (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). El AMP cíclico actúa como un segundo mensajero activando la proteína-quinasa A, la cual regula un número de proteínas intracelulares por la vía de la fosforilación.

Existen proteínas G inhibitorias, que cuando son estimuladas (Gi), pueden causar disminución de la adenilciclase.

Nomenclatura N° 1. Factores de crecimiento tiroideo.

Estimuladores	Inhibidores
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	Yodo
Inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI)	Somatostatina
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Adenosina
Factores de crecimiento 1 y 2, parecidos a la insulina (1 y 2 IGF)	Litio
Factor de crecimiento de fibroblastos (EGF)	Agentes alfa-adrenérgicos
Gonadotropina coriónica humana (HCG)	Factor beta de crecimiento transformante (TGF-B)
Hormona de crecimiento (GH)	Vitamina A
Deficiencia de yodo	
Interleuquina-1 (IL-1)	
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	
Prostaglandina E2 (PGE2)	
Péptido intestinal vasoactivo	
Vitamina C	

Investigaciones en relación con neoplasias tiroideas y niveles de cAMP, han demostrado que el crecimiento de las neoplasias puede ser guiado por niveles incrementados de cAMP intracelular. Este fenómeno ha sido bien documentado en membranas de células tiroideas obtenidas de pacientes que son sometidos a cirugía del tiroides, donde los niveles basales de producción de cAMP están aumentados en neoplasias tiroideas (93). En membranas de células tiroideas normales, la estimulación del receptor de TSH, vía adenilciclase por máxima estimulación mediante altas concentraciones de TSH, resulta en 2,5 veces incrementada la producida de cAMP. Esto contrasta con las neoplasias tiroideas que muestran tanto como 10 a 15 veces incrementada la producción de cAMP después de la estimulación con TSH. Cuatro sitios en las vías de señales de transducción han sido identificados como causantes de poder incrementar el cAMP intracelular: superexpresión de receptores de TSH, mutación en la tercera asa intracitoplasmática del receptor de TSH; superexpresión de la subunidad alfa de la proteína Gs, y una mutación de la proteína GS (osponcogene).

Es probable que ocurran para la tumorigénesis tiroidea expresiones anormales de otras proteínas señales como consecuencia de mutaciones somáticas. Cuatro proteínas estimuladoras del crecimiento (*ras*, *osp*, *ret* y *Trk*) y una proteína inhibitoria (*p⁵³*) han sido identificadas como blancos primarios para mutaciones en tumores tiroideos humanos (107).

Podemos resumir diciendo que la aparición de cáncer es un proceso complejo, de múltiples pasos, que comprende **oncogenes**, **antioncogenes** y efectos de éstos sobre productos de genes que afectan el crecimiento, la conducta y las respuestas inmunitarias de las neoplasias (45, 72).

Los antioncogenes codifican productos que suprimen la aparición de enfermedad maligna, y la supresión del funcionamiento del producto del antioncogene parece ser la clave en la aparición de enfermedades malignas. La función de esos productos se está descifrando, pero quizá actúan en células normales para suprimir la división celular (45).

Ciertos virus tumorales producen proteínas que pueden interactuar con antioncogenes e inactivarlos. Los oncogenes son genes que originan la aparición de cáncer o la exacerbación. Se han identificado más de 30 oncogenes diferentes (34). Pueden transportarse en muchos virus tumorales. Los virus también pueden generar un estado celular "transformado" al integrarse hacia el DNA huésped, de manera que pueden afectar el funcionamiento de genes del huésped. Los oncogenes, sean de origen viral o no, codifican productos que pueden actuar en el núcleo o el citoplasma (34). Estos oncogenes son variantes mutadas de genes celulares normales (protooncogenes), que participan en el control del crecimiento. Los productos de esos oncogenes pueden estimular el crecimiento celular por medio de diversos mecanismos tanto directos como indirectos, entre ellos inhibición de funciones antioncogenes. Además de productos que estimulan el crecimiento, los oncogenes estimulan otras funciones importantes para el cáncer (67, 72, 73). Algunos productos estimulan la angiogénesis. Otras proteasas y enzimas facilitan la invasividad y diseminación del cáncer hacia sitios locales o metastásicos. La extinción del funcionamiento antioncogene "inmortaliza" células, de modo que pueden dividirse fuera de control.

Esos avances están proporcionando una mejor comprensión de los mecanismos que participan en cánceres tiroideos, y dan pie a un mejor entendimiento de: 1) los factores de crecimiento que controlan la proliferación del tiroides; 2) los pasos potenciales en la aparición de nódulos y neoplasias tiroideas; 3) mutaciones particulares que puedan ocurrir conforme aparecen cánceres tiroideos; 4) oncogenes que se expresan en cánceres tiroideos; y 5) los defectos genéticos que originan las enfermedades malignas del tiroides en los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples. Las técnicas de biología molecular están contribuyendo a entender mejor los mecanismos de aparición de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, como en la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto.

El entendimiento de la función de los receptores para hormona tiroidea debe tener importancia clínica. Este conocimiento sugiere un medio para crear antagonistas de hormonas tiroideas que pueden usarse para aminorar con mayor rapidez los efectos del hipertiroidismo y podrían ser útiles en trastornos no tiroideos, como arritmias cardíacas.

El nódulo tiroideo

El nódulo tiroideo continúa siendo una fuente que concierne al clínico y al cirujano en la evaluación de pacientes con problemas tiroideos. La indicación más común para una operación en el tiroides, es un nódulo solitario con la

posibilidad de malignidad. El nódulo tiroideo produce preocupación debido a: 1) la posible presencia de carcinoma; 2) su gran tamaño produce problemas cosméticos o compresión de estructuras adyacentes; 3) función autónoma (potencial para hipertiroidismo); 4) recurrencia o aparición en tejido tiroideo residual de nódulos después de cirugía previa para lesiones benignas. El nódulo tiroideo se considera clínicamente significativo cuando se torna palpable por el médico y, particularmente, por el paciente. Cualquier enfermedad tiroidea puede aparecer como uno o más nódulos tiroideos, pero el diagnóstico diferencial comprende principalmente los desórdenes que se muestran en la Nomenclatura N° 2.

Nomenclatura N° 2. Causas de nódulos tiroideos solitarios, no funcionantes.

Adenoma

- Macrofolicular (coloide)
- Microfolicular (fetal)
- Embriionario (trabecular)
- Células de Hürthle (oxifílico, oncocítico)

Carcinoma

- Papilar
- Folicular
- Medular
- Anaplásico
- Linfoma

Quistes

- Simple
- Nódulos coloides hemorrágicos
- Cánceres papilares necróticos
- Adenomas hemorrágicos

Otros

- Enfermedades inflamatorias del tiroides (tiroiditis subaguda, tiroiditis linfocítica crónica).

Los nódulos coloides (adenomatosos) son nódulos dominantes dentro de una glándula que en el examen con radionúclidos, la ultrasonografía o cirugía, resultan ser multinodulares. La mayoría son hipofuncionantes, incompletamente encapsulados. Los estudios citológicos, generalmente revelan abundante coloide y células foliculares benignas.

Se ha creído que los adenomas foliculares son tumores monoclonales que surgen espontáneamente del epitelio folicular y tienden a ser lesiones simples con una cápsula fibrosa bien diferenciada y una estructura histológica uniforme, distinta del tejido tiroideo que los rodea (78). Se clasifican de acuerdo con su tamaño o presencia de folículos y grados de celularidad (Nomenclatura N° 2). Aunque la mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos, varios aspectos clínicos ayudan a identificar a pacientes con nódulos tiroideos con más probabilidad de ser carcinoma (Nomenclatura N° 3). El dolor o sensibilidad ocurre

en nódulos que se expanden rápidamente y puede indicar malignidad, pero también puede ocurrir en las tiroiditis o en un sangrado dentro del nódulo. Un agrandamiento rápido sugiere carcinoma y tal malignidad es más agresiva o anaplásica. Nódulos que crecen mientras el paciente está recibiendo terapia supresiva con hormona tiroidea, tienen más probabilidad de ser malignos. Un nódulo único en un hombre, tiene más posibilidad de ser maligno que en una mujer. Un nódulo tiroideo que ocurre en edades extremas, obliga a pensar en que es un carcinoma (76).

Nomenclatura N° 3. Características de los nódulos benignos y malignos.

Aspecto clínico	Benignos	Malignos	
Historia	Historia familiar de bocios	Cáncer tiroideo previo	
	Largo tiempo sin crecimiento	Historia familiar de Ca tiroideo	
	Bocio multinodular	Carcinoma medular del tiroides tipo familiar, MEN 2	
	Crecimiento difuso del tiroides sin nódulo	Síndrome de Gardner Enfermedad de Cowden Agrandamiento del nódulo durante el tratamiento con tiroides Exposición a dosis bajas de radiación Rápido crecimiento Nódulo por debajo de 14 años	
	Examen físico y de laborat.	Disminución del tamaño con hormona tiroidea	Ronquera Nódulo solitario fijo Adenopatía cervical ipsilateral
		Nódulo blando, móvil	Parálisis de cuerda vocal ipsilateral
		Benigno a la PAF	PAF: malignidad o sospechoso
		Quiste simple 4 cm por sonografía	Nódulo "frío" Nódulo solitario o quístico >4 cm
		Nódulo "caliente" con escintigrafía	Incremento de la tiroglobulina con una historia de Ca papilar o folicular.
		Altos niveles de anticuerpos antitiroides	
	Disminución del tamaño con hormona tiroidea.		

loración citológica. La biopsia por punción percutánea con aguja fina, es el único procedimiento diagnóstico que puede definir y probar un resultado patológico para un nódulo tiroideo determinado. Otros estudios suministran dirección y evidencias circunstanciales pero no tienen capacidad decisoria en definir la malignidad.

El segundo aspecto por valorar es el estado funcional. Aproximadamente del 5 al 10% de los nódulos tiroideos funcionan de manera autónoma. El reconocimiento de este dato es significativo ya que la benignidad del nódulo se puede casi asegurar y existe un potencial para el desarrollo de hipertiroidismo; el beneficio de un tratamiento supresivo con hormona tiroidea es improbable y puede, más bien, precipitar o agravar el hipertiroidismo. Esta información se puede obtener con un escintigrama del tiroides. Se debe efectuar un escanograma del tiroides en todos los nódulos clínicamente significativos. La mayoría de los pacientes con carcinoma del tiroides son eutiroideos. En la enfermedad de Graves o en las tiroiditis, puede haber una ligera tendencia al carcinoma.

Ya se ha comentado la importancia de la exposición a la irradiación externa como terapia para afecciones benignas de cabeza y cuello en las edades tempranas. Una historia familiar de carcinoma del tiroides bien diferenciado (papilar o folicular) o de carcinoma medular, aumentan las probabilidades de un carcinoma en un nódulo tiroideo. En el medular familiar, tiene un patrón hereditario autosómico dominante.

La consistencia del nódulo tiroideo tiene alguna relación con la presencia de carcinoma, aunque sólo en la mitad de los casos se ha probado que son firmes al examen clínico. La fijación de un bocio a las estructuras vecinas como tráquea, músculos, nervios, es mucho más orientadora debido a que esto ocurre más frecuentemente con un carcinoma y mucho más rara en el estruma de Riedel.

Aunque la presencia de parálisis unilateral de la cuerda vocal, secundaria a presión o invasión del nervio recurrente, se ha considerado como un indicador confiable de carcinoma; Cence y col (17), encontraron que cuatro de 10 pacientes con tal hallazgo, tenían una lesión tiroidea benigna.

La presencia de adenopatías cervicales unilaterales, es bastante sugestiva de carcinoma papilar. En personas jóvenes, frecuentemente la presentación inicial de esta enfermedad es uno o más ganglios linfáticos cervicales agrandados, a veces presentes por años, sin demostración clínica de nódulo en la glándula tiroidea.

Pruebas de laboratorio

La determinación de la concentración en el suero de la TSH, es con frecuencia, la sola prueba bioquímica necesaria en un paciente que no tiene manifestaciones clínicas de hiper o hipotiroidismo. En algunos pacientes seleccionados, un índice de T4 o T3 libre puede ser útil. Los niveles séricos de calcitonina se deben determinar solamente cuando se sospecha la presencia de un carcinoma medular (76).

Hay dos objetivos mayores por determinar en los caracteres básicos de un nódulo tiroideo. El primero es la va-

Biopsia por aspiración percutánea con aguja fina

La prueba diagnóstica de escogencia para la evaluación del nódulo tiroideo es la biopsia con PAF. Este procedimiento es fácil, seguro, no es costoso y lleva a una mejor selección de pacientes a cirugía que ninguna otra prueba. Ha disminuido la necesidad del ultrasonido y de la escintigrafía con isótopos. Su exactitud y utilidad clínica ha sido bien documentada por numerosas publicaciones (16, 47, 76). Una preocupación teórica temprana con la biopsia con aguja era el temor de implantar carcinoma tiroideo en el trayecto de la aguja, cuando ésta se usó de número grande. Durante el período de 25 años, en los cuales más de 20.000 biopsias con aguja se efectuaron en nódulos tiroideos palpables en el hospital de Karolinska, la implantación de células malignas no ocurrió (70).

Los resultados de grandes series muestran que los falsos negativos resultan en un 4%. Estos errores pueden reducirse por un experimentado citólogo. El carcinoma papilar, el medular y el anaplásico, todos tienen apariencia citológica típica. Los estudios citológicos no pueden diferenciar neoplasias foliculares benignas de las malignas o los de las células de Hürthle. Un diagnóstico definitivo de estos últimos, depende del examen histológico de la remoción completa de la lesión.

Casi un 5% de las aspiraciones con aguja fina producen en los especímenes, resultados insatisfactorios. Aunque este número puede ser reducido por repetidas aspiraciones, un porcentaje muy pequeño de nódulos no permitirá obtener material para el diagnóstico. Nódulos menores de 1 cm presentan dificultades para la biopsia.

El mayor dilema surge cuando el examen citológico es clasificado como "sospechoso" de ser canceroso. De éstos, un 20% son nódulos malignos (47), lo que refleja la dificultad de diferenciar tumores benignos de células de Hürthle y tumores foliculares altamente celulares de sus homólogos malignos.

Estudios con imágenes

Las modalidades de imágenes que son útiles para valorar los desórdenes tiroideos son: la ultrasonografía, el escanograma radiográfico fluorescente, la tomografía computarizada con emisión de positrones, la tomografía computarizada con fotones, la resonancia magnética y la escintigrafía con radioisótopos.

Radioisótopos

Las imágenes con radionúclidos juegan un papel muy importante en la evaluación de la glándula tiroidea. La visualización depende de su función. Las otras modalidades de imagen, se derivan de las características físicas de la glándula. Se utilizan rutinariamente tres radionúclidos. El tecnecio 99 m pernectato (Tc^{99m}), el yodo 123 (I^{123}) y el yodo 131 (I^{131}). El tecnecio emite rayos *gamma* y su molécula es atrapada por el tiroides, usando un mecanismo de transporte activo similar al yodo, pero no es organificado ni almacenado en el coloide, como éste último. El I^{131}

emite rayos X con cantidades despreciables de partículas beta y *gamma*. El I^{131} tiene el mismo comportamiento biológico que I^{123} , pero tiene una alta proporción de radiaciones beta. Es el trazador de escogencia en la búsqueda de metástasis funcionantes de tumores tiroideos. Es importante como agente terapéutico en el tratamiento de pacientes con hipertiroidismo y con metástasis funcionantes de carcinomas tiroideos debidos a los efectos destructivos de las radiaciones beta (8).

En la mayoría de los casos los resultados de la escintigrafía no son decisivos en determinar el tratamiento del nódulo tiroideo. Es necesario que el nódulo sea de 1 cm o más para ser visto en este examen.

Muchos pacientes son referidos para tratamiento quirúrgico después de que un escanograma ha demostrado un nódulo frío; éste puede representar un quiste, un bocio coloide, un adenoma no funcionante o un carcinoma. La mayoría de los nódulos fríos del tiroides son benignos. Es sólo cuando un nódulo está hiperfuncionando (caliente) que el escanograma con isótopo se convierte en específico. Muy raramente un nódulo tibio o caliente, es un carcinoma bien diferenciado. Cuando un escintigrama previo ha demostrado un nódulo hiperfuncionante, los estudios de función tiroidea pueden detectar excesiva producción de hormona tiroidea. Un nódulo tiroideo caliente de más de 3 cm puede causar tirotoxicosis, mientras que lesiones más pequeñas, raramente la producen. Los nódulos funcionantes son extirpados para el tratamiento del hipertiroidismo, mas no por la sospecha de un cáncer. Un escintigrama puede ser de valor cuando la glándula tiroidea no puede ser completamente palpable debido a su extensión subesternal o porque el cuello del paciente es muy grueso o musculoso. En estas circunstancias, un escanograma puede delinear nódulos fríos o calientes que, en otra forma, pueden escapar a la palpación.

Ultrasonografía

La ecografía suministra información anatómica de la glándula tiroides. Los nódulos específicos son generalmente descritos como quísticos, mezcla de quísticos y sólidos o sólidos puros. Las lesiones benignas eventualmente tienen un halo y son isoecoicas, homogéneas, bien definidas y no calcificadas. Las malignas son más hipoeicoicas, no tienen halo y pueden mostrar un componente quístico o calcificaciones (108). Sin embargo, el consenso general es que la ultrasonografía no tiene papel como diagnóstico primario para los nódulos tiroideos. Puede ser útil en pacientes que han tenido aspiración de un quiste tiroideo con un nódulo remanente palpable, que señala su caracterización anatómica, así como también para identificar ganglios linfáticos regionales no palpables. Desde la adopción de la biopsia por aspiración con aguja fina, la sonografía ha sido virtualmente abandonada en la evaluación de nódulos tiroideos palpables.

Las radiografías del tórax identifican desviación traqueal por una lesión grande o metástasis pulmonares. Un patrón de un fino moteado de calcificaciones dentro de la glándula tiroides en la radiografía del tórax o en la ultrasono-

grafía, sugiere la presencia de cuerpos de psamoma, que están presentes en aproximadamente en el 70% de los carcinomas papilares. La apariencia de calcificaciones en anillo o en cáscara de huevo, sugiere una lesión benigna. Calcificaciones bilaterales en la porción lateral y superior de la glándula tiroidea, obliga a pensar en el carcinoma medular, mientras que calcificaciones gruesas son propias de bocios multinodulares.

La CT o la MRI del cuello son útiles para determinar la extensión de la invasión local, metástasis regionales y extensión subesternal del tumor en pacientes con grandes tumores, cuando los límites del tumor no pueden ser delineados. Estos estudios son innecesarios, pero pueden ser útiles para pacientes con tumores grandes e invasores, ojalá antes de la intervención quirúrgica.

Terapia supresora con hormona tiroidea

Se ha sugerido que la supresión de TSH con la administración de hormona tiroidea causa, en el 50% de los nódulos benignos, su disminución en tamaño o su desaparición.

Por tal razón la hormona tiroidea ha sido usada con frecuencia, tanto como una maniobra diagnóstica como una forma de terapia de los nódulos tiroideos. Un nódulo ocasional puede presentar regresión en un lapso de 6 semanas con o sin tratamiento. La mayoría no son nódulos sólidos, sino quistes hemorrágicos que se desarrollan en forma aguda.

Estos deben ser observados por un tiempo razonable (6 semanas) o aspirados. La mayoría de los nódulos que desaparecen con tratamiento con hormona tiroidea, son lobulaciones de la glándula o agrandamiento difuso de un lóbulo asociado a una tiroiditis de Hashimoto o a un bocio coloide. Aunque un nódulo ocasional discreto, más grande de 1 a 2 cm puede disminuir en tamaño y aun desaparecer; esto ocurre en menos del 5% de los nódulos tiroideos solitarios no quísticos. Un cáncer tiroideo bien diferenciado, puede disminuir de tamaño después de supresión con TSH. Si el diagnóstico con supresión es rutinariamente usado, deben emplearse estrictos criterios de selección para la tiroidectomía. A menos que la lesión se resuelva completamente, el carcinoma no puede ser excluido con certeza (29, 48). En 1987, Gharib y col (48), informaron los resultados de un ensayo clínico controlado doble ciego con terapia supresora y placebo. La sonografía de alta resolución fue usada para documentar el tamaño de los nódulos coloides, antes y después de 6 meses de tratamiento con levotiroxina o placebo. Aunque la mayoría de los nódulos disminuyeron de tamaño en los pacientes tratados con levotiroxina, algunos nódulos en pacientes que recibieron placebos, también disminuyeron de tamaño, así que no se notó una diferencia significativa entre los dos grupos. Otros autores han confirmado los mismos resultados (29, 85). El crecimiento de los nódulos durante la terapia, es una indicación importante para la intervención quirúrgica (2). Los riesgos asociados con la terapia supresora incluyen tirotoxicosis subclínica, tirotoxicosis clínica en pacientes que han recibido sobredosis, efectos cardiovas-

culares colaterales y posible osteoporosis durante una supresión por largo tiempo (76).

Indicaciones para la operación

La tiroidectomía está indicada cuando un nódulo tiroideo tiene una probabilidad razonable de contener un cáncer. La indicación más obvia es cuando se establece un diagnóstico citológico de carcinoma mediante la aspiración con aguja fina. La mayoría de los pacientes que con este procedimiento tienen una citología "sospechosa", también se les debe operar. Un escintigrama que muestre un nódulo frío y la citología señale una neoplasia folicular o de células de Hürthle, es también una indicación, como lo es un nódulo tiroideo en pacientes con una historia de radiación en el cuello a dosis bajas.

Cuando una lesión quística continúa recurriendo después de por lo menos tres aspiraciones o tiene 4 cm o más de diámetro, es posible que ella represente un cáncer y, por lo tanto, debe ser extirpada. Otras indicaciones para una tiroidectomía son un nódulo único, duro y fijo con síntomas de compresión, disfagia, disfonía o con ganglios cervicales adyacentes. El paciente con historia familiar de carcinoma medular o MEN 2 y que tiene niveles séricos elevados de calcitonina, aun en ausencia de masa palpable (12), es candidato a cirugía, lo mismo que aquel otro cuyo nódulo se agranda, a pesar de la terapia supresora con hormona tiroidea.

Carcinoma papilar

El cáncer del tiroides es una neoplasia muy interesante debido a la tremenda variación de su agresividad. El cáncer papilar es, afortunadamente, la forma más común (60 a 75%) y la menos agresiva. Crile (28) ha comparado el cáncer papilar pequeño del tiroides con la endometriosis, es decir, esas neoplasias pueden invadir o dar metástasis, pero rara vez matan. Con todo, las neoplasias grandes (5 cm), las invasoras, las pocas diferenciadas y las que se encuentran en ancianos son considerablemente más agresivas (21, 60, 99). Hyrabayshi y Linsay (63) informaron que 19% de los enfermos con cáncer tiroideo morían de esta enfermedad (11% por cáncer papilar, 33% por folicular y 76% por anaplásico). Los carcinomas papilares han sido divididos en tres grupos, basados en el tamaño y extensión local del tumor primario: mínimo, intratiroideo y extratiroideo (invasión a través de la verdadera cápsula del tiroides). Estas categorías son clínicamente útiles como determinantes de pronóstico. En general, el carcinoma papilar es una neoplasia firme, no encapsulada, estrechamente circunscrita por el tejido tiroideo de alrededor. Puede ser multicéntrico en un 80% de los casos (89) y frecuentemente compromete ambos lóbulos (99). El carcinoma oculto esclerosante, aparece como una cicatriz blanca irregular dentro de una glándula normal o con bocio (tumor de Crile-Hazard). El carcinoma tiroideo mínimo se refiere a aquellos carcinomas papilares que tienen menos de 1 cm de diámetro, y el oculto al que mida menos de 1.5 cm. Estas lesiones son a menudo hallazgos incidentales a la ultrasonografía o en la glándula tiroidea que ha sido resecada por condiciones no neoplásicas. Los cánceres in-

tratiroides son más grandes de 1.5 cm, pero confinados a la glándula tiroidea; mientras que los carcinomas extratiroides, invaden los tejidos blandos del cuello y hacen metástasis a ganglios regionales o a distancia (99). En un alto porcentaje se difunden también por vía linfática a los ganglios regionales cervicales y del mediastino anterior los intratiroides. Las metástasis distantes se producen al pulmón y al hueso.

Se han descrito en estudios más recientes, unas variantes histológicas del carcinoma papilar, unas asociadas a un buen pronóstico y otras a uno malo (103). Las variantes de buen pronóstico son: la **micropapilar**, también llamada *oculta* o *pequeña*, de menos de 1.5 cm, incidentales, carecen de cápsula, con esclerosis incrementada y un patrón folicular prominente, asociada a un excelente pronóstico. Existe la variante **encapsulada**, cuando una pared fibrosa, bien definida, separa las células neoplásicas de los tejidos adyacentes. Tienen una incidencia muy baja de diseminación linfática. La variante **sólida**, se caracteriza porque los elementos sólidos comprenden más del 50% de la neoplasia.

En 1960, Lindsay (69) comentó acerca de un carcinoma folicular que contenía papilas ocasionales y que siguió un curso clínico indolente. Tumores con estos rasgos distintivos han sido clasificados como mixtos, lo que implica un pronóstico intermedio. Estudios posteriores (43) comparando las variantes mixtas con los tipos *puros*, concluyeron que ellas se comportan y dan metástasis como el carcinoma papilar y deben ser observadas como una de sus variantes. Histológicamente, la **variante folicular** está compuesta completamente de folículos, pero tiene como característica un aspecto vidrioso o núcleos claros. Sus bordes son infiltrados, carecen de cápsula y rara vez tienen cuerpos de psamoma que son calcificaciones laminadas que se encuentran, a menudo, en la región del tallo; su ausencia no excluye malignidad. Las metástasis pueden tener una formación mixta papilar y folicular. Estos tumores se deben distinguir de los verdaderos carcinomas foliculares, los cuales tienden a desarrollarse en personas de edad y se presentan bien encapsulados.

Entre las variantes del carcinoma papilar asociadas con pobre pronóstico están: las de células altas, de células columnares y de esclerosis difusa. Hazard (61), en 1968, describió un tipo usual de carcinoma papilar, cuyo cuadro histológico principal está constituido por células columnares altas y con un citoplasma intensamente eosinófilo. Estos tumores tienden a ser grandes, con extensión extratiroidea e invasión vascular prominente y constituyen entre el 10 y el 12% de los carcinomas papilares. Se desarrollan especialmente en personas de edad y están asociados a un pobre pronóstico con metástasis locales y distantes (pulmón, huesos). Estos tumores a veces son diagnosticados erróneamente como carcinomas de células de Hürthle o neoplasias oxifílicas.

Dos casos de cáncer papilar agresivo con epitelio columnar alto y estratificación nuclear marcada, fueron informados por Evans (37). Ambos pacientes murieron de la en-

fermedad a los 2 años. Histológicamente, recuerdan el endometrio secretorio temprano.

Una forma poco usual de carcinoma papilar fue descrita originalmente por Vickery y col (104), quienes notificaron que se desarrollaba más a menudo en niños y se asociaba a un pronóstico grave. Ambos lóbulos están comprometidos con fibrosis pronunciada, metaplasia escamosa, infiltración linfocitaria prominente y abundantes cuerpos de psamoma. Es la variedad de esclerosis difusa.

Las metástasis a los ganglios linfáticos laterales del compartimiento central o del mediastino anterior, se encuentran en un 30% de todos los pacientes con carcinoma papilar. La presencia de esos ganglios metastásicos, no se correlaciona tan estrechamente con el tamaño del tumor como con la edad del paciente. Entre más joven es éste, existe más probabilidad de metástasis a los ganglios. Casi todos los pacientes por debajo de 15 años, tienen metástasis a los ganglios linfáticos. La presencia o ausencia de éstos en pacientes con carcinoma papilar intratiroideo primario, no parece tener un efecto apreciable en la sobrevida a largo plazo si no existen metástasis distantes en el momento del tratamiento inicial. La extensión de un carcinoma papilar primario a través de la cápsula de la glándula, aun cuando no existan metástasis a los ganglios, es un signo de pobre pronóstico, lo cual indica una agresividad biológica del tumor.

Se han usado análisis multivariantes para definir el riesgo de factores de recurrencia y muerte relacionados con los carcinomas diferenciados del tiroides. En 1979 Cady y otros (13), de la Clínica Lahey, tomaron una serie de pacientes por 30 años. Crearon un marcador clínico simplificado que colocaba al paciente en grupos de riesgo con pronóstico diferente. La escala referida como AMES, se basó en la edad, metástasis distantes, extensión del tumor primario y su tamaño. Esto permitió separar casi el 90% de todos los pacientes en un grupo de bajo riesgo de muerte, de otro de alto riesgo en los carcinomas del tiroides bien diferenciados. Una escala similar fue desarrollada en la Clínica Mayo, después de identificar cuatro factores estadísticamente significativos mediante el uso del análisis de regresión variable que afecta el resultado final en el carcinoma papilar. La escala del marcador de la Clínica Mayo fue referida como AGES y se basó en la edad del paciente, el grado, la extensión y el tamaño del tumor primario (60). Ambos sistemas son usados para estimar el pronóstico e informar los resultados. De los factores que determinan bajo riesgo, la edad es el más importante. Los hombres por debajo de 40 años y las mujeres menores de 50, tienen bajo riesgo de muerte en los carcinomas bien diferenciados, si no existen metástasis a distancia en el momento de la intervención. Los tumores papilares a través de la cápsula, están asociados a un incremento del riesgo.

Los ploidies DNA, han sido evaluados recientemente en numerosos estudios. En los pacientes con carcinoma papilar que mueren de la enfermedad dentro de los 12 años siguientes, se demostró que tenían valores nucleares de

DNA aumentados (aneuploidicidad), mientras que los pacientes que permanecieron recuperados, al menos durante 10 años, tenían niveles diploides. Aunque algunos grupos están usando análisis de DNA para ayudar a tomar decisiones terapéuticas en pacientes con carcinoma del tiroides, el valor global de esta información permanece aún por establecerse. El análisis del DNA parece ser más útil en el pronóstico y en la decisión terapéutica.

Tratamiento del carcinoma papilar

Existe considerable controversia en la literatura y entre cirujanos con experiencia en cirugía del tiroides, de si la tiroidectomía total o menos que una total, es la operación preferible para pacientes con carcinoma papilar (52, 84). Los tres factores que estimulan la controversia son: el hecho de que el 80% de estos pacientes están bien, no importa el tipo de operación; una alta tasa de morbilidad está asociada con una resección tiroidea más extensa y no existen estudios prospectivos que comparen los diferentes métodos de tratamiento (41). Sin embargo, hay varias revisiones retrospectivas que han elogiado accesos selectivos para el carcinoma papilar, basados en la separación de pacientes en grupos de bajo y alto riesgo. Otros investigadores recomiendan tiroidectomía total o casi total para casi todos los pacientes con carcinoma papilar de tamaño mayor de 1.5 cm, cuando estas operaciones pueden ser efectuadas con seguridad (3, 56, 84). La principal razón para hacer tiroidectomía total en el cáncer tiroideo originado en células foliculares es que permite efectuar gammagrafía postoperatoria para buscar enfermedad metastásica. En la tiroidectomía total, también se elimina el nódulo tiroideo contralateral, que tiene hasta 87% de probabilidades de contener cáncer tiroideo, al menos microscópico (89). La tiroidectomía total disminuye el riesgo en alrededor de un 1% de que un cáncer diferenciado evolucione hacia un cáncer anaplásico (24), y aumenta la sensibilidad de la tiroglobulina sérica para detectar neoplasia persistente o recurrente. Los beneficios de la tiroidectomía total en tales casos, son los siguientes:

- Permite la gammagrafía postoperatoria y la ablación del cáncer tiroideo papilar y folicular metastásico.
- Elimina toda la neoplasia intratiroidea
- Permite la vigilancia mediante valoración de tiroglobulina sérica
- Disminuye la posibilidad del cáncer recurrente en la parte central del cuello
- Reduce la posibilidad de desdiferenciación de la neoplasia hacia una neoplasia indiferenciada.

Massin y col (74), así como Shlumberger y asociados (94), observaron tasas de recurrencia más bajas y la mejor supervivencia en pacientes tratados con tiroidectomía total seguida por ablación con yodo radiactivo y supresión de TSH. Ellos (74) informaron que entre 500 individuos con cáncer tiroideo papilar y folicular tratados al principio mediante tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo, hubo una mortalidad del 11%, en tanto que en personas tratadas mediante tiroidectomía incompleta sin yodo ra-

diactivo, la mortalidad fue del 30%. Otros investigadores (94) comparten ese mismo punto de vista.

La conclusión es que "los remanentes de tiroides disminuyen la capacidad de detección tanto del yodo radiactivo como de la tiroglobulina"; de ahí que se recomienda la ablación tiroidea, especialmente en individuos de alto riesgo. El principal punto es la importancia de la carga corporal de neoplasia. Es más fácil curar micrometástasis que paliar macronódulos. El objetivo debe ser detectar y tratar metástasis tan temprano como sea posible (94).

Los proponentes de una tiroidectomía menos que total, sugieren que debido a que el carcinoma papilar es un tumor indolente y los pacientes se sienten bien con lobectomía, istmectomía y lobectomía subtotal contralateral, el riesgo de injuria del nervio recurrente y de las glándulas paratiroides puede reducirse evitando la tiroidectomía total. Según Brooks y asociados (11), la tiroidectomía total aumenta la tasa de complicaciones y no disminuye la incidencia de recurrencia local o ganglionar, ni la mortalidad relacionada con la enfermedad. Por lo tanto, estos autores concluyen que la lobectomía es tan efectiva como la tiroidectomía total para el tratamiento quirúrgico del carcinoma papilar. Farrar y col (40), informaron una incidencia de 20.7% de hipoparatiroidismo y 3.4% de injuria del nervio recurrente en pacientes que fueron sometidos a tiroidectomía total. Esto se redujo a 1.6% de hipoparatiroidismo y a 0.5% de lesiones del nervio recurrente con la tiroidectomía parcial. Los que abogan por la lobectomía creen que si un foco contralateral se transforma en clínicamente significativo, completar la tiroidectomía puede ser relativamente fácil en una fecha posterior (11, 40). Ellos también creen que la posibilidad de transformación de cáncer papilar en cáncer neoplásico después de lobectomía ha sido exagerada (24, 90). Están de acuerdo en que al momento de la operación inicial, ambos lóbulos deben ser visualizados y palpados y, que cualquier tejido clínicamente sospechoso en el tiroides y en los ganglios cervicales, deben ser extirpados (24). Opinan que definitivamente, la tiroidectomía total no confiere ninguna ventaja sobre la lobectomía para un carcinoma papilar en personas del mismo sexo, con tumores de tamaño similar y con el mismo estado de los ganglios linfáticos en la cirugía inicial.

Thomas y asociados (98), recomiendan la tiroidectomía casi total para aumentar las probabilidades de extirpar todo el cáncer tiroideo y así disminuir el hipoparatiroidismo permanente. Esta técnica es útil cuando se efectúa por una razón específica, como es evitar la injuria del nervio recurrente y de las paratiroides, sobre todo cuando es efectuada por un cirujano de poca experiencia en cirugía del tiroides, caso en el cual la intervención debe acompañarse con la ablación, mediante yodo radiactivo del tejido remanente, máxime si el enfermo es de alto riesgo.

Debido a que las metástasis a los ganglios linfáticos aparecen primero en los pretraqueales, se debe hacer la disección en bloque de ellos en el procedimiento inicial. Todos los ganglios palpables deben extirparse. Las metástasis a los ganglios cervicales en pacientes con carcinoma papilar,

son clínicamente evidentes o se encuentran microscópicamente en más del 80% de los pacientes y su impacto en el pronóstico es controvertido (89). Varios estudios advierten una menor influencia adversa sobre el pronóstico. Un informe señala que cuando los pacientes con o sin ganglios metastásicos fueron igualados por edad y sexo, los positivos tenían un efecto adverso en la recurrencia y la sobrevida (57). Esto fue confirmado también por Sellers y col (95) quienes puntualizaron que individuos con ganglios positivos por encima de los 45 años, y mediastinales también positivos, tienen una enfermedad más agresiva. Un número de investigadores sugiere (27, 75) que la presencia de ganglios linfáticos positivos no afecta la sobrevida y Cady y col (14) sostienen que los pacientes con ganglios linfáticos metastásicos, pueden tener un mejor pronóstico. La variable que desconcierta en estos estudios puede ser la edad. Casi el 80% de los pacientes menores de 20 años de edad tienen ganglios metastásicos palpables en su presentación, mientras que en los pacientes más viejos, sólo un 20% los tienen clínicamente evidentes; el efecto adverso de tenerlos palpables, puede ser mitigado por el mejor pronóstico relacionado con la juventud (57).

Se recomienda que durante la resección del tiroides, también se deben resecar los ganglios linfáticos adyacentes al tumor y los mediales, incluyendo el delfiano, localizado en la membrana cricotiroidea. La disección profiláctica (esto es, resecar los ganglios no palpables en la región lateral, no se recomienda porque, a pesar del hecho de que el cáncer microscópico esté presente en dichos ganglios por lo menos en el 80% de estos pacientes, el desarrollo de una recurrencia es sólo del 8% (57, 66). La disección radical modificada del cuello para pacientes con ganglios cervicales metastásicos palpables (disección terapéutica), está indicada debido a que la terapia con yodo radiactivo o la radiación externa, con frecuencia son inefectivas para estas lesiones. Deben extirparse los paratraqueales ipsolaterales, los de la cadena de la vena yugular y los de la cadena del nervio espinal accesorio.

Para disminuir la morbilidad, se preserva el nervio espinal accesorio, la vena yugular y el músculo esternocleidomastoideo, a menos que estén invadidos por el tumor. La disección suprahioides rara vez es necesaria, los ganglios mediastinales superiores deben ser resecaos si son palpables.

Las metástasis a distancia en el carcinoma papilar se efectúan especialmente a los pulmones y a los huesos, con más rareza al cerebro y al hígado. La enfermedad recurrente casi siempre se ve como una enfermedad metastásica en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total, y ocurre durante los primeros 6 meses, pero puede aparecer 40 años más tarde después de la tiroidectomía (71), lo que indica que el seguimiento debe ser más intensivo durante los primeros años a partir de la tiroidectomía. Aquellos pacientes con metástasis, pueden ser tratados con algún éxito con yodo radiactivo o reoperación, especialmente cuando la enfermedad recurrente es focal o los depósitos metastásicos son pequeños. La reoperación consiste en completar la tiroidectomía o la disección del cuello o in-

cluso en algunos, la esternotomía media (15). La reoperación para completar la tiroidectomía o extirpar la neoplasia recurrente o persistente, tiene una tasa elevada de complicaciones (6, 109).

Las determinaciones de los niveles séricos de tiroglobulina es un método de mucha sensibilidad para documentar la enfermedad recurrente después de la tiroidectomía total. Los niveles altos están presentes en más del 95% de los individuos con cáncer papilar, folicular o de células de Hürthle metastásico. La captación de yodo radiactivo por las metástasis ocurre en el 75% de los pacientes con carcinoma folicular o papilar. Un escintigrama total del cuerpo negativo no excluye la presencia de enfermedad metastásica, especialmente en pacientes con niveles elevados de tiroglobulina; otras pruebas diagnósticas incluyen ultrasonido del cuello, CT o MRI del cuello y tórax, y otros radioisótopos como el talio.

Las metástasis óseas son a veces solitarias y dolorosas. Las lesiones focales deben ser resecaos quirúrgicamente y el paciente debe recibir una dosis grande de yodo radiactivo, en un intento de esterilizar el foco (71). La irradiación externa es recomendada para tratar grandes metástasis que no toman yodo radiactivo, debido a que alivia el dolor óseo y puede prevenir su posterior destrucción.

La totalidad de los estudios sugieren que todos los tumores incompletamente resecaos, tumores invasores, tumores más grandes de 5 cm o recurrentes, los pobremente diferenciados, tumores aneuploides, aquellos con metástasis al pulmón y huesos, los que fallan en captar yodo radiactivo y los que ocurren en personas de mayor edad, son tumores agresivos. Los que hacen metástasis a ganglios regionales cervicales, tumores multifocales con extensa angioinvasión, con una respuesta muy baja de la adeniliclasa a la TSH, tumores en pacientes de áreas con deficiencia de yodo, con mutaciones en genes supresores de tumor p 53 o mutaciones combinadas de oncogenes gsp y ras, todos son muy agresivos (46, 51, 93).

Se recomienda que después de la tiroidectomía total o casi total, el paciente debe ser tratado con hormona tiroidea, la cual es descontinuada cuatro semanas antes de la escanografía. Los niveles de TSH y tiroglobulina se determinan cuando el paciente es hipotiroideo en preparación para el escintigrama. Cuando los niveles de tiroglobulina están incrementados (> 10 ng/mL), casi siempre hay tejido tiroideo residual normal o enfermedad metastásica. Si los niveles de tiroglobulina, después de la tiroidectomía total, se encuentran por encima de 40 ng/mL, la mayoría de los pacientes tienen metástasis distantes (22).

La mejor manera de minimizar la recurrencia y mejorar la sobrevida es una tiroidectomía inicial adecuada, combinada con un tratamiento postoperatorio ablativo con yodo radiactivo y supresión de TSH con hormona tiroidea (22, 70, 75).

Carcinoma folicular

El carcinoma folicular del tiroides, es una malignidad relativamente poco común que ocurre en el 10% de los car-

son clínicamente evidentes o se encuentran microscópicamente en más del 80% de los pacientes y su impacto en el pronóstico es controvertido (89). Varios estudios advierten una menor influencia adversa sobre el pronóstico. Un informe señala que cuando los pacientes con o sin ganglios metastásicos fueron igualados por edad y sexo, los positivos tenían un efecto adverso en la recurrencia y la sobrevivencia (57). Esto fue confirmado también por Sellers y col (95) quienes puntualizaron que individuos con ganglios positivos por encima de los 45 años, y mediastinales también positivos, tienen una enfermedad más agresiva. Un número de investigadores sugiere (27, 75) que la presencia de ganglios linfáticos positivos no afecta la sobrevivencia y Cady y col (14) sostienen que los pacientes con ganglios linfáticos metastásicos, pueden tener un mejor pronóstico. La variable que desconcierta en estos estudios puede ser la edad. Casi el 80% de los pacientes menores de 20 años de edad tienen ganglios metastásicos palpables en su presentación, mientras que en los pacientes más viejos, sólo un 20% los tienen clínicamente evidentes; el efecto adverso de tenerlos palpables, puede ser mitigado por el mejor pronóstico relacionado con la juventud (57).

Se recomienda que durante la resección del tiroides, también se deben resecar los ganglios linfáticos adyacentes al tumor y los mediales, incluyendo el delfiano, localizado en la membrana cricotiroidea. La disección profiláctica (esto es, resecar los ganglios no palpables en la región lateral, no se recomienda porque, a pesar del hecho de que el cáncer microscópico esté presente en dichos ganglios por lo menos en el 80% de estos pacientes, el desarrollo de una recurrencia es sólo del 8% (57, 66). La disección radical modificada del cuello para pacientes con ganglios cervicales metastásicos palpables (disección terapéutica), está indicada debido a que la terapia con yodo radiactivo o la radiación externa, con frecuencia son inefectivas para estas lesiones. Deben extirparse los paratraqueales ipsolaterales, los de la cadena de la vena yugular y los de la cadena del nervio espinal accesorio.

Para disminuir la morbilidad, se preserva el nervio espinal accesorio, la vena yugular y el músculo esternocleidomastoideo, a menos que estén invadidos por el tumor. La disección suprahoidea rara vez es necesaria, los ganglios mediastinales superiores deben ser resecaos si son palpables.

Las metástasis a distancia en el carcinoma papilar se efectúan especialmente a los pulmones y a los huesos, con más rareza al cerebro y al hígado. La enfermedad recurrente casi siempre se ve como una enfermedad metastásica en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total, y ocurre durante los primeros 6 meses, pero puede aparecer 40 años más tarde después de la tiroidectomía (71), lo que indica que el seguimiento debe ser más intensivo durante los primeros años a partir de la tiroidectomía. Aquellos pacientes con metástasis, pueden ser tratados con algún éxito con yodo radiactivo o reoperación, especialmente cuando la enfermedad recurrente es focal o los depósitos metastásicos son pequeños. La reoperación consiste en completar la tiroidectomía o la disección del cuello o in-

cluso en algunos, la esternotomía media (15). La reoperación para completar la tiroidectomía o extirpar la neoplasia recurrente o persistente, tiene una tasa elevada de complicaciones (6, 109).

Las determinaciones de los niveles séricos de tiroglobulina es un método de mucha sensibilidad para documentar la enfermedad recurrente después de la tiroidectomía total. Los niveles altos están presentes en más del 95% de los individuos con cáncer papilar, folicular o de células de Hürthle metastásico. La captación de yodo radiactivo por las metástasis ocurre en el 75% de los pacientes con carcinoma folicular o papilar. Un escintigrama total del cuerpo negativo no excluye la presencia de enfermedad metastásica, especialmente en pacientes con niveles elevados de tiroglobulina; otras pruebas diagnósticas incluyen ultrasonido del cuello, CT o MRI del cuello y tórax, y otros radioisótopos como el talio.

Las metástasis óseas son a veces solitarias y dolorosas. Las lesiones focales deben ser resecaos quirúrgicamente y el paciente debe recibir una dosis grande de yodo radiactivo, en un intento de esterilizar el foco (71). La irradiación externa es recomendada para tratar grandes metástasis que no toman yodo radiactivo, debido a que alivia el dolor óseo y puede prevenir su posterior destrucción.

La totalidad de los estudios sugieren que todos los tumores incompletamente resecaos, tumores invasores, tumores más grandes de 5 cm o recurrentes, los pobremente diferenciados, tumores aneuploides, aquellos con metástasis al pulmón y huesos, los que fallan en captar yodo radiactivo y los que ocurren en personas de mayor edad, son tumores agresivos. Los que hacen metástasis a ganglios regionales cervicales, tumores multifocales con extensa angiointervención, con una respuesta muy baja de la adeniliclasa a la TSH, tumores en pacientes de áreas con deficiencia de yodo, con mutaciones en genes supresores de tumor p 53 o mutaciones combinadas de oncogenes gsp y ras, todos son muy agresivos (46, 51, 93).

Se recomienda que después de la tiroidectomía total o casi total, el paciente debe ser tratado con hormona tiroidea, la cual es discontinuada cuatro semanas antes de la escanografía. Los niveles de TSH y tiroglobulina se determinan cuando el paciente es hipotiroideo en preparación para el escintigrama. Cuando los niveles de tiroglobulina están incrementados (> 10 ng/mL), casi siempre hay tejido tiroideo residual normal o enfermedad metastásica. Si los niveles de tiroglobulina, después de la tiroidectomía total, se encuentran por encima de 40 ng/mL, la mayoría de los pacientes tienen metástasis distantes (22).

La mejor manera de minimizar la recurrencia y mejorar la sobrevivencia es una tiroidectomía inicial adecuada, combinada con un tratamiento postoperatorio ablativo con yodo radiactivo y supresión de TSH con hormona tiroidea (22, 70, 75).

Carcinoma folicular

El carcinoma folicular del tiroides, es una malignidad relativamente poco común que ocurre en el 10% de los car-

cinomas del tiroides (110). Aunque la mayoría de los cánceres del tiroides relacionados con la radiación, tienen una histología papilar, el folicular también ha sido asociado con esta exposición. Otros factores vinculados con el desarrollo del carcinoma folicular son una deficiencia relativa de yodo (76, 106) y bocio endémico, que sugiere un posible papel de la tirotrópina (TSH) como un promotor. Además, se han descrito varias instancias familiares (25), lo cual implica que factores genéticos pueden ser importantes. Debido a que la TSH puede estimular la expresión de oncogenes, esto es un mecanismo por el cual el carcinoma folicular resulta en conexión con deficiencia de yodo y bocio endémico. La radiación ionizante puede hacer otro tanto en la producción anormal de oncogenes. Una excesiva expresión de oncogenes normales o no, pueden disparar la proliferación celular de una manera pobremente definida, la cual a su vez se puede tornar en desordenada y carente de control de los mecanismos normales.

Aunque el carcinoma folicular puede ocurrir en cualquier edad, las personas con cáncer folicular son generalmente de 10 a 15 años más viejas que aquellas con carcinoma papilar. La mayoría están en su quinta o sexta década de la vida. Aproximadamente, 60% de los pacientes con carcinoma folicular tienen un nódulo tiroideo asintomático (36). Como en otros cánceres tiroideos, predomina en el sexo femenino. El folicular difiere del papilar en varias formas; el primero se presenta con frecuencia como un nódulo solitario, en oposición a la naturaleza multicéntrica del papilar. Muchos foliculares son descubiertos en asociación con nódulos tiroideos benignos o bocios multinodulares. El folicular tiende a invadir los vasos sanguíneos y hace metástasis vía hematogéna a sitios distantes (pulmón, huesos, cerebro). Los individuos con carcinoma folicular pueden tener metástasis distantes, antes de que el tumor primario se haga evidente (99). Aunque el carcinoma papilar oculto es común, la forma oculta folicular es rara. Esto induce a pensar que el carcinoma folicular comienza como adenomas foliculares. Es llamativo que los adenomas foliculares son comunes (20% de los nódulos tiroideos), mientras que los adenomas papilares son raros.

Una de las distinciones más difíciles en la patología tiroidea, es la diferenciación entre adenomas foliculares benignos y carcinomas foliculares encapsulados de bajo grado, también llamados **mínimamente invasores** (encapsulados) (62). Ambas neoplasias son encapsuladas y, por definición, ninguna se extiende a la glándula tiroidea que las rodea. Paradójicamente, la cápsula que rodea el carcinoma es más gruesa que la fina que circunscribe el adenoma (38). Ambos tipos de tumor, tienen grados variables de atipia celular, pero la gran diferenciación radica en la invasión de la cápsula, la cual, en el carcinoma, incluye penetración de nidos o nódulos del tumor dentro y a través de la cápsula. Los carcinomas foliculares con grandes grados de invasión capsular y vascular se diagnostican fácilmente y han sido llamados en forma amplia como carcinomas foliculares invasores. Tales tumores son menos diferenciados y exhiben cuadros típicos de malignidad, con necrosis del tumor, mitosis frecuentes e invasión de estructuras extratiroideas (62). Los cuerpos de psamoma no ocurren en el carcinoma folicular.

Los carcinomas foliculares pueden ser clasificados así: con macroinvasión y con microinvasión, bien de la cápsula o de los vasos del tumor. Otros términos usados para describir estos dos grupos son: alto grado angioinvasor, y carcinoma folicular encapsulado de bajo grado. Estos últimos rara vez están asociados con metástasis a distancia. Los angioinvasores, generalmente son grandes y muestran invasión venosa peritiroidea o a venas laterales, en el momento del diagnóstico; hacen metástasis distantes.

Aunque la biopsia por aspiración con aguja fina ha revolucionado el acceso al diagnóstico de la enfermedad nodular del tiroides, el impacto ha sido algo desalentador en el manejo de las lesiones foliculares. Esto no debe sorprender a la luz de las dificultades histológicas de distinguir adenomas foliculares de carcinomas encapsulados, como se describió arriba. Ya que el cuadro que separa las dos entidades nosológicamente es la presencia de invasión capsular, el examen citológico no puede reemplazar la cirugía en estas circunstancias.

Por lo tanto, la mayoría de los citopatólogos consideran a las neoplasias foliculares como sospechosas, aunque sólo en una pequeña minoría se compruebe su malignidad cuando la lesión extirpada es examinada histológicamente (83). El tratamiento de las neoplasias foliculares sospechosas es muy discutido. Mientras algunos prefieren cirugía para el diagnóstico, otros recomiendan un ensayo con hormona tiroidea supresora (87). Si el nódulo no disminuye su tamaño y por el contrario se agranda, la extirpación quirúrgica está indicada.

Los carcinomas foliculares del tiroides son tratados con tiroidectomía total. Si el resultado citológico con aguja fina es el de una neoplasia folicular y se ha efectuado con base en ese estudio una lobectomía e istmectomía solamente, y al analizar la lesión reseca se comprueba que en realidad se trata de un carcinoma, la práctica usual es completar la tiroidectomía. En caso de una enfermedad mínimamente invasora, la cual está asociada a un excelente pronóstico, independientemente de la intervención efectuada, se plantean varias alternativas, a saber: 1) completar la tiroidectomía con o sin la ablación del remanente con yodo radiactivo; 2) ablación del lóbulo contralateral con radioyodo, sin cirugía adicional; 3) no cirugía adicional o terapia con yodo radiactivo. Por supuesto, todos los pacientes requieren de terapia supresora de por vida. La razón para la tiroidectomía total en pacientes con carcinoma folicular, es esencialmente la misma que para el carcinoma papilar. La clave es que aunque el carcinoma folicular es solitario a diferencia de la naturaleza multicéntrica del papilar, tiene una alta incidencia de metástasis a distancia, especialmente al pulmón y a los huesos. La tiroidectomía total facilita la ablación con yodo radiactivo de cualquier metástasis distante, especialmente cuando las pequeñas metástasis ocurren en el pulmón (10).

Después de la cirugía, los pacientes son tratados con suficiente hormona tiroidea supresora de TSH, ya que esto parece reducir la tasa de recurrencia. El seguimiento y monitoría de los niveles de tiroglobulina sérica, como en pa-

cientes con carcinoma papilar, es un método sensible y específico para detectar enfermedad persistente o recurrente. Se insiste en que el momento más oportuno para determinar los niveles séricos de tiroglobulina, es cuando los de TSH están elevados y el paciente está hipotiroideo en preparación para el escanograma o para la terapia ablativa.

Carcinoma del tiroides de células de Hürthle

Las células de Hürthle (también conocidas como oncocitos, oxifílicas o células de Askanasy), son células grandes, poligonales con núcleo hiper cromático pleomórfico y citoplasma granular eosinófilo, que contienen abundantes mitocondrias con enzimas oxidativas (50, 58). Han transcurrido más de 60 años desde que Ewing (39) introdujo el término tumor de células de Hürthle, distinguiendo neoplasias benignas de las malignas de células de Hürthle, lo cual ha estimulado las controversias mucho más que en las formas de neoplasias foliculares puras. Debate que se ha prolongado por 35 años, desde que la Sociedad Americana del Cáncer reemplazó el término ya "obsoleto" de adenoma por el de "adenocarcinoma de células de Hürthle". Aunque la célula de Hürthle presumiblemente se deriva del epitelio tiroideo folicular y los tumores más malignos de células de Hürthle se consideran una variante del carcinoma folicular, ha sido descrita una rara forma de carcinoma papilar de célula de Hürthle (32, 50). Estos carcinomas de células de Hürthle comprenden del 3 al 6% de todos los tumores diferenciados del tiroides. Debido a que 3 de 26 pacientes con diagnóstico histológico de adenoma benigno de células de Hürthle, eventualmente mueren de carcinoma del tiroides, Thompson y col (101) han aconsejado descartar el término adenoma de células de Hürthle, y establecen que todas estas neoplasias deben ser consideradas malignas, sin tener en cuenta el tamaño, y han preconizado la tiroidectomía total para tales neoplasias.

El carcinoma de células de Hürthle es una enfermedad de adultos, y la mayoría de los casos se diagnostican entre la cuarta y la séptima década de la vida. La persona afectada se presenta, generalmente, con un nódulo frío palpable, pero puede ocurrir en el marco de un bocio multinodular o en un agrandamiento difuso del tiroides. Aunque la mayoría de los pacientes son eutiroideos, el hipertiroidismo ocasionalmente se encuentra presente, debido a la coexistencia con un bocio nodular tóxico o con la enfermedad de Graves (65). Las linfadenopatías cervicales no son frecuentes; sin embargo, las metástasis distantes al pulmón, hueso o cerebro están presentes en el 10 al 15% de las personas afectadas (65). La sobrevida es más corta para las mujeres, en quienes el tumor es más frecuente.

La histogénesis de los tumores de células de Hürthle es confusa, debido a que tienen características que sugieren que ellos pueden originarse de células foliculares o para-foliculares. El diagnóstico es difícil por varias razones. Las células de Hürthle se pueden encontrar en un número de desórdenes benignos del tiroides. La presencia de cápsula no es definitiva, ya que los agregados nodulares de células de Hürthle en lesiones benignas y tumores malignos, pueden no ser encapsulados (18). Ni la arquitectura atípica ni

los aspectos histológicos, son indicadores confiables de malignidad (18, 54, 65). El diagnóstico definitivo de carcinoma depende de la demostración de invasión vascular inequívoca o de invasión que penetra la cápsula engrosada (62).

Debido a las limitaciones inherentes al examen citológico, a la relativa naturaleza agresiva del carcinoma de células de Hürthle y a la carencia de una terapéutica no quirúrgica eficaz, se recomienda la resección quirúrgica de tales lesiones.

Como es el caso de los tumores foliculares bien diferenciados, los estudios ultraestructurales mediante el uso del microscopio electrónico, no han sido útiles en la separación de lesiones benignas de las malignas de células de Hürthle. Igualmente los marcadores inmunohistoquímicos han sido desalentadores en la detección del cáncer. Por ejemplo, tanto tumores benignos como malignos producen tiroglobulina y expresan antígeno carcinoembrionario y productos p 21 ras oncogenes (1).

La cirugía es el único tratamiento afectivo para el carcinoma de células de Hürthle. Debido a la dificultad en distinguir entre enfermedad benigna y maligna, algunos han adoptado un acceso quirúrgico agresivo, y recomiendan la tiroidectomía total para todos los tumores histológicamente malignos y para aquellos más grandes de 2 cm de diámetro.

Hay amplio desacuerdo con este enfoque; sin embargo, una tiroidectomía total o casi total se efectúa para los tumores que demuestren invasión histológica u otras características de franca malignidad.

En la mayoría de los centros, los pacientes con tumores aparentemente benignos son tratados con lobectomía e istmectomía y un cuidadoso seguimiento (4, 18, 54).

El yodo radiactivo (I^{131}) es generalmente inefectivo en el tratamiento de las metástasis del carcinoma de células de Hürthle, debido a que es un tumor que no capta el radioyodo. Este factor es importante para establecer un pobre pronóstico para la sobrevida de pacientes con este tumor relativamente agresivo, comparado con los tumores papilar y folicular.

Otras modalidades terapéuticas han sido frustrantes. La radiación externa ha producido resultados paliativos, pero no curativos (18, 101), y la quimioterapia no ha sido útil.

Tratamiento con yodo radiactivo

El yodo radiactivo se usa sólo en pacientes con carcinomas diferenciados del tiroides. No tiene valor en el tratamiento del paciente con carcinoma de células de Hürthle o carcinoma medular. Muchos carcinomas papilares son capaces de captar o tomar yodo radiactivo. Cerca del 20% de ellos no atrapan suficientemente el yodo; la variante papilar de células altas y la insular o células claras, no producen imágenes con I^{131} . Casi todos los carcinomas fo-

liculares tienen la habilidad de concentrar suficientemente este isótopo como para producir imágenes y permitir su tratamiento.

Considerables controversias rodean el uso del yodo radiactivo para escintigrafía o para la ablación del tejido tiroideo normal residual o en enfermedad metastásica en pacientes con carcinoma papilar o folicular. Algunas de estas discusiones se relacionan a si se cree que la tiroidectomía total o casi total es necesaria para el tratamiento de pacientes con carcinoma papilar, folicular y de células de Hürthle.

Aunque se puede destruir el tejido tiroideo normal con yodo radiactivo, es mejor reseca en la cirugía tanto tejido tiroideo cuanto sea posible, de tal modo que pueda usarse una dosis más pequeña de I^{131} para eliminar el tejido remanente. Esto es especialmente importante para pacientes que tienen enfermedad metastásica, en quienes para eliminar el tumor, frecuentemente se requieren grandes dosis del material radiactivo (77, 94).

Se practica un escintigrama con I^{131} , 6 semanas después de la tiroidectomía total, durante las cuales no se administra hormona tiroidea. Se determinan los niveles de TSH, los cuales están marcadamente elevados, especialmente en los últimos días del lapso anotado. De 2 a 5 mCi de I^{131} se administran para un escanograma estándar para estudio de metástasis. Si se localiza una captación de yodo, indica enfermedad metastásica y, por lo tanto, se administra una dosis terapéutica de yodo radiactivo. Cuando el estudio es positivo para enfermedad en ganglios linfáticos, se debe tomar una decisión de si éstos deben ser extirpados quirúrgicamente o ser tratados con la sustancia radiactiva. Se recomienda la extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos metastásicos, identificados por escanografía si éstos son palpables.

La administración de dosis terapéuticas del radioyodo requiere 2 o 3 días de aislamiento, después de los cuales se administran dosis de remplazo de levotiroxina de por vida (150 a 200 mcg/día). Un año después se hace un nuevo escintigrama. Si la enfermedad residual persiste, se administra una segunda dosis de yodo. Rara vez se requieren tres o cuatro dosis por enfermedad metastásica extensa en el pulmón, antes de que sea detenida la enfermedad.

Varios factores influyen la captación de yodo radiactivo dentro de los tumores tiroideos metastásicos. Estos incluyen la cantidad de tejido tiroideo normal residual, los niveles séricos de TSH, la concentración de yodo sérico, el tipo de tumor y su diferenciación y la edad del paciente. Se puede incrementar la captación dentro del tumor tiroideo, limitando la cantidad de tejido tiroideo normal, aumentando los niveles de TSH, dando más isótopo y dieta deficiente en yodo. Schlumberger y col (94), documentaron que la terapia con yodo radiactivo es más efectiva cuando se erradican focos pequeños de neoplasia tiroidea que cuando se hace la ablación de macrometástasis. Sugieren que, si es posible, el yodo radiactivo se debe usar en forma profiláctica (después de la tiroidectomía total

cuando el cáncer clínico no es aparente) más bien que con criterio terapéutico (cuando las metástasis del tumor son clínicamente documentadas). Algunos estudios han mostrado que aproximadamente el 80% de los pacientes con cánceres diferenciados del tiroides, tienen micrometástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la tiroidectomía y aproximadamente del 10 al 15% tienen metástasis ocultas pulmonares, a pesar de no existir evidencia clínica del tumor (59).

Las glándulas salivales, la vejiga, las células parietales del estómago, la médula ósea, las glándulas mamarias y el tiroides, están todos expuestos a una radiación significativa durante la ablación con yodo radiactivo. Se ha sugerido un ligero incremento en leucemias, cánceres del estómago, de las glándulas salivales, del riñón y las gonadas (58).

La sobrevida a largo plazo en pacientes en la categoría de buen riesgo con carcinoma tiroideo diferenciado es del 90% o más. Antes del uso de la tiroidectomía total y del I^{131} , la mortalidad global para el carcinoma papilar era del 12% al cabo de los 10 años. Esto ha mejorado al 98% en las dos últimas décadas. La supervivencia a 10 años del carcinoma folicular, ha mejorado también del 70 al 90%. No obstante, pacientes con carcinoma folicular angioinvasor, particularmente con metástasis a distancia, generalmente mueren de la enfermedad y muy raramente se curan con la terapia. Individuos con carcinomas papilares con variantes como de células altas, también tienen una mortalidad del 30 al 40% al final de los 5 años, así como los que han sido afectados por un carcinoma papilar extenso, incapaz de concentrar el yodo radiactivo.

En resumen, el yodo radiactivo es más efectivo si se da profilácticamente (antes de que el tumor sea clínicamente aparente) pero, afortunadamente, a veces es una terapéutica efectiva. Los ganglios cervicales palpables deben ser resecaos mediante disección radical modificada del cuello, y las metástasis aisladas pulmonares u óseas, también deben ser resecaas quirúrgicamente. El yodo radiactivo debe entonces ser administrado para destruir cualquier remanente de micrometástasis. Los niveles séricos de tiroglobulina son útiles (especialmente cuando el paciente es hipotiroideo) para documentar la presencia o persistencia de la enfermedad y sugerir que un escanograma con altas dosis de I^{131} , puede ser efectivo (82).

ABSTRACT

An analysis of thyroid nodules is presented, insisting that the first step to be taken is the determination of the nature (carcinogenic or not) of the nodule. Since the appearance of the cytologic diagnosis through the usage of fine needle aspiration, a great reduction of unnecessary surgical interventions and an increase of the surgical resections for thyroid cancer has been observed. From all of the other diagnostic methods, the most valuable for the follow-up of small thyroid nodules in which there is a non-specific conclusion from the fine needle aspiration are: scintigraphy with radioactive isotopes and ultrasonography. In relation

with the most accepted classification of thyroid carcinomas, the biological behavior, clinical aspects, evolution and treatment of the denominated well defined (papillary, follicular and Hürthle cell) is discussed. The importance of low dose radiation history of the face and neck during the earlier stages in life is underlined as an etiological factor in these well differentiated carcinomas. Both tendencies (total vs. almost total) in the surgical resection are

considered pertinent when analyzing good results and survival rates. Post-operative follow-up with the determination of the seric values of thyroglobulin, radioactive iodine ablation of thyroid remnants and of metastatic disease followed by suppressive therapy of the TSH with thyroid hormones is considered the most appropriate treatment protocol in order to obtain prolonged survival rates in these types of well differentiated thyroid tumors.

REFERENCIAS

- Albores-Saavedra J, Nadji M, Civantos F et al: Thyroglobulin carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1983; 14: 62-6
- Ashcraft M W, Van Herle A J: Management of thyroid nodules. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3: 297-322
- Attie J M, Moskowitz G S, Marquoueff D et al: Feasibility of total thyroidectomy in the treatment of the road carcinoma: Postoperative radioactive iodine evaluation of 140 cases. *Am J Surg* 1979; 138: 555-62
- Arganini M, Behar R, Wo T C et al: Hürthle cell tumors: A twenty-five years experience. *Surgery* 1986; 1108-12
- Barbosa C R, Figueredo E J: Cáncer del tiroides. Trabajo presentado para optar el título de Cirujano General. 1995; pp. 1-132
- Beahrs O H, Vandertoll D J: Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 535-9
- Becker W F: Presidential address. Pioneers in thyroid surgery. 1987; 102: 893-7
- Beierwaltes W H: The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 79-94
- Bell B, Mazzaferri E L: Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 185-190
- Brennan M D, Bergstrahl E J, Van Haarden J A, McConahey W M: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970; initial manifestations, pathologic finding, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 11-22
- Brooks J R, Starnes H F, Brooks D C et al: Surgical therapy for thyroid carcinoma: A review of 1,229 solitary thyroid nodules. *Surgery* 1988; 104: 940-6
- Brunt L M., Wells S Jr: Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 263-79
- Cady B, Rossi R: An expanded of risk-group definition in undifferentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-53
- Cady B, Sedgwick C E, Meissner W A, Bookwalter J R, Romagosa V, Werber J: Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: 541-53
- Calabro S, Lauguste L J, Attie J N: Morbidity of completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 1988; 10: 235-8
- Caruso D, Mazzaferri E: Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991; 1: 194-202
- Cense E J, Randall S, Ochsner A: Carcinoma of the thyroid and nontoxic nodular goiter. *Surgery* 1952; 31: 552-61
- Caplan R H, Abellera R M, Kiskin W A: Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *JAMA* 1981; 251: 3114-7
- Clark O H, Duh Q Y: Thyroid cancer. *Med Clin North Am* 1991; 75: 211-34
- Clark O H: TSH suppression of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 39-46
- Clark O H: Thyroid nodules and thyroid cancer; Surgical aspects. *West J Med* 1980; 133: 1-8
- Clark O H: Total thyroidectomy: The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982; 196: 361-70
- Clark D E: Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. *JAMA* 1955; 159: 1007-9
- Cohn K H, Backdahl M, Forslund G et al: Biologic considerations and operative strategy in papillary carcinoma. Arguments against the routine performance of total thyroidectomy. *Surgery* 1984; 96: 957-70
- Cooper D S, Axelrod L, DeGroot L J et al: Congenital goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodide: clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 294-301
- Crile G J: Endocrine dependency of papillary carcinoma of the thyroid. *JAMA* 1966; 195: 101-10
- Cunningham M P, Duda R B, Recant W, Chmiel J S, Sylvester J A, Fremgen A: Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1990; 160: 344-7
- Crile G Jr: Total Thyroidectomy and neck dissection should not be done routinely. In: Vauco R L, Delaney J P (eds). *Controversy in Surgery*. Philadelphia W.B. Saunders, 1976; pp. 165-70
- Cheung P S Y, Lee J M H, Boey J H: Thyroxine suppressive study. *World J Surg* 1989; 13: 818-22
- Devel T F, Huang S S et al: Expression of a platelet derived growth factor like protein in simian sarcoma virus transformed cells. *Science* 1983; 1348-52
- Dhar R, Ellis R W, Shih T Y et al: Nucleotide sequence of the p21 transforming proteins of Harvey murine sarcoma virus. *Science* 1982; 217: 934-8
- Dekersin G R, Vickery A L, Smith S B: Papillary carcinoma of the thyroid, oxyphil cell type, "clear cell" variant. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 501-5
- Downward J, Yarden Y, Mayes E et al: Close similarity of epidermal growth factor, receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307: 521-6
- Druker B J, Harvey J M, Roberts T M: Oncogenes growth factors, and signal transduction. *N Engl J Med* 1989; 321: 1383-7
- Duffy B J Jr, Fitzgerald P J: Thyroid cancer in childhood and adolescence: Report on 28 cases. *J Clin Endocrinol* 1950; 10: 1296-308
- Emerick G T, Duh Q Y, Siperstein A E, Burrow G N, Clark O H: Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 3287-95

with the most accepted classification of thyroid carcinomas, the biological behavior, clinical aspects, evolution and treatment of the denominated well defined (papillary, follicular and Hurthle cell) is discussed. The importance of low dose radiation history of the face and neck during the earlier stages in life is underlined as an ethiological factor in these well differentiated carcinomas. Both tendencies (total vs. almost total) in the surgical resection are

considered pertinent when analyzing good results and survival rates. Post-operative follow-up with the determination of the seric values of thyroglobulin, radioactive iodine ablation of thyroid remanents and of metastatic disease followed by suppressive therapy of the TSH with thyroid hormones is considered the most appropriate treatment protocol in order to obtain prolonged survival rates in these types of well differentiated thyroid tumors.

REFERENCIAS

- Albores-Saavedra J, Nadji M, Civantos F et al: Thyroglobulin carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1983; 14: 62-6
- Ashcraft M W, Van Herle A J: Management of thyroid nodules. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3: 297-322
- Attie J M, Moskowitz G S, Marquoueff D et al: Feasibility of total thyroidectomy in the treatment of the road carcinoma: Postoperative radioactive iodine evaluation of 140 cases. *Am J Surg* 1979; 138: 555-62
- Arganini M, Behar R, Wo T C et al: Hürthle cell tumors: A twenty-five years experience. *Surgery* 1986; 1108-12
- Barbosa C R, Figueredo E J: Cáncer del tiroides. Trabajo presentado para optar el título de Cirujano General, 1995; pp. 1-132
- Beahrs O H, Vandertoll D J: Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 535-9
- Becker W F: Presidential address. Pioneers in thyroid surgery, 1987; 102: 893-7
- Beierwaltes W H: The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 79-94
- Bell B, Mazzaferri E L: Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 185-190
- Brennan M D, Bergstralh E J, Van Haarden J A, McConahey W M: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970; initial manifestations, pathologic finding, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 11-22
- Brooks J R, Starnes H F, Brooks D C et al: Surgical therapy for thyroid carcinoma: A review of 1,229 solitary thyroid nodules. *Surgery* 1988; 104: 940-6
- Brunt L M., Wells S Jr: Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 263-79
- Cady B, Rossi R: An expanded of risk-group definition in undifferentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-53
- Cady B, Sedgwick C E, Meissner W A, Bookwalter J R, Romagosa V, Werber J: Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: 541-53
- Calabro S, Lauguste L J, Attie J N: Morbidity of completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 1988; 10: 235-8
- Caruso D, Mazzaferri E: Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991; 1: 194-202
- Cense E J, Randall S, Ochsner A: Carcinoma of the thyroid and nontoxic nodular goiter. *Surgery* 1952; 31: 552-61
- Caplan R H, Abellera R M, Kiskan W A: Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *JAMA* 1981; 251: 3114-7
- Clark O H, Duh Q Y: Thyroid cancer. *Med Clin North Am* 1991; 75: 211-34
- Clark O H: TSH suppression of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 39-46
- Clark O H: Thyroid nodules and thyroid cancer; Surgical aspects. *West J Med* 1980; 133: 1-8
- Clark O H: Total thyroidectomy: The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982; 196: 361-70
- Clark D E: Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. *JAMA* 1955; 159: 1007-9
- Cohn K H, Backdahl M, Forslund G et al: Biologic considerations and operative strategy in papillary carcinoma. Arguments against the routine performance of total thyroidectomy. *Surgery* 1984; 96: 957-70
- Cooper D S, Axelrod L, DeGroot L J et al: Congenital goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodide: clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 294-301
- Crile G J: Endocrine dependency of papillary carcinoma of the thyroid. *JAMA* 1966; 195: 101-10
- Cunningham M P, Duda R B, Recant W, Chmiel J S, Sylvester J A, Fremgen A: Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1990; 160: 344-7
- Crile G Jr: Total Thyroidectomy and neck dissection should not be done routinely. In: Vauco R L, Delaney J P (eds). *Controversy in Surgery*. Philadelphia W.B. Saunders, 1976; pp. 165-70
- Cheung P S Y, Lee J M H, Boey J H: Thyroxine suppressive study. *World J Surg* 1989; 13: 818-22
- Devel T F, Huang S S et al: Expression of a platelet derived growth factor like protein in simian sarcoma virus transformed cells. *Science* 1983; 1348-52
- Dhar R, Ellis R W, Shih T Y et al: Nucleotide sequence of the p21 transforming proteins of Harvey murine sarcoma virus. *Science* 1982; 217: 934-8
- Dekersin G R, Vickery A L, Smith S B: Papillary carcinoma of the thyroid, oxyphil cell type, "clear cell" variant. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 501-5
- Downward J, Yarden Y, Mayes E et al: Close similarity of epidermal growth factor, receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307: 521-6
- Druker B J, Harvey J M, Roberts T M: Oncogenes growth factors, and signal transduction. *N Engl J Med* 1989; 321: 1383-7
- Duffy B J Jr, Fitzgerald P J: Thyroid cancer in childhood and adolescence: Report on 28 cases. *J Clin Endocrinol* 1950; 10: 1296-308
- Emerick G T, Duh Q Y, Siperstein A E, Burrow G N, Clark O H: Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 3287-95

37. Evans H L: Columnar-cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 77-80
38. Evans H: Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 1984; 54: 535-9
39. Ewing J: *Neoplastic Disease*, 3th ed. Philadelphia, W.B Saunders, 1928
40. Farrar W B, Copperman M, James A G: Surgical management of papilar and follicular carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1980; 146: 423-9
42. Fogelfeld L, Wiviott M B T, Shore-Freedman E et al: Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in Childhood for benign conditions. *N Engl J Med* 1989; 320: 835-40
43. Franssila K O: Is the difference between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer* 1983; 32: 853-64
44. Fukunaga F H, Yatani R: Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975; 36: 1095-9
45. Friend S H, Dryja T P, Weinberg R A: Oncogenes and tumor suppressing genes. *N Engl J Med* 1988; 318: 618-24
46. Gaitán E, Dunn J T: Epidemiology of iodine deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 170-5
47. Gharib H: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effects. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44-9
48. Gharib H, Hames E M, Chabeueau J W et al: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317: 70-5
49. Gharib H, Goellner J R, Zinsmeister A R, Grant C S, Van Heerden J A: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984; 101: 25-8
50. González-Cámpora R, Herrero-Zapatero A, Lerma E: Hürthle cell and mitochondrion rich cell tumors. *Cancer* 1986; 57: 1154-8
51. Goretzki P E, Lyons J, Stacy P S et al: Mutational activation of RAS and GSP oncogenes in differentiated thyroid cancer and their biological implications. *World J Surg* 1992; 16: 576-82
52. Grant C S, Hay I D, Gough I R, Bergstralh E J, Goellner J R, McCanahey W M: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important?. *Surgery* 1988; 104: 954-62
53. Gonda T J, Metcalf D: Expression of *myb*, *myc* and *fos* protooncogenes during the differentiation of a murine myeloid leukemia. *Nature* 1984; 310: 249-53
54. Grant C S, Barr D, Goellner J R et al: Benign Hürthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? *World J Surg* 1988; 12: 488-91
55. Hancock S L, Cox R S, McDougall I R: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 599-605
56. Harness J K, Fung L, Thompson N W et al: Total thyroidectomy. Complications and technique. *World J Surg* 1986; 10: 781-6
57. Harwood J, Clark O H, Dunphy J E: Significance of lymphoid metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978; 136: 107-12
58. Hall P, Holm L E, Lundell G et al: Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 64: 159-63
59. Harness J K, Thompson N W, McLeod M K, Pasiaka J L, Fuchuchi A: Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg* 1992; 16: 547-54
60. Hay I D: Prognostic factors in thyroid carcinoma. *Thyroid Today* 1989; 12 (15): 1-9
61. Hazard J B: Nomenclature of thyroid tumors. In: Inman D R, Youngs (eds). *Thyroid neoplasias*. London: Academic Press 1968; 2: 22
62. Hedinger C: *Histological Typing of Thyroid Tumors*. Berlin, Springer-Verlag, 1988; p. 7
63. Hirabayashi R N, Linsay R L: Carcinoma of the thyroid gland: A statistical study of 390 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1596-610
64. Holm L E, Wiklund K E, Lundell G E et al: Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1132-8
65. Horn R C Jr: Hürthle cell tumors of the thyroid. *Cancer* 1954; 7: 234-7
66. Huter R, Frazell E, Foote F J: Elective radical neck dissection: A assessment of its use in the management of papillary thyroid cancer. *Cancer* 1970; 20: 87-94
67. Kenny A J, O'Hare M J, Gutterson B A: Cell-surface peptidases as modulators of growth and differentiation. *Lancet* 1989; 2: 785-9
68. Lee F I, Mackinnon M D: Papillary thyroid carcinoma associated with polyposis coli. A case of Gardner's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 138-40
69. Lindsay S: *Carcinoma of the Thyroid Gland*. Springfield, Illinois, Charles C Thomas 43, 1960
70. Lowhagen T, Granberg P O, Lundell G: Aspiration biopsy cytology (ABC₂) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 3-7
71. Marcocci C, Pacini F, Elisei R et al: Clinical and biologic behavior of bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1989; 106: 960-6
72. Marx J L: How cancer cells spread in the body. *Science* 1989; 244: 147-52
73. Marx J L: Many gene changes found in cancer. *Science* 1989; 246: 1386-91
74. Massin J P, Savoie J C, Garnier H et al: Pulmonary metastasis in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 982-92
75. Mazzaferri E L, Young R L, Oertel J E et al: Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977; 56: 171-96
76. Mazzaferri E L: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-9
77. Maxon H: The role of iodine-131 in the treatment of thyroid cancer. *Thyroid Today* 1993; 16: 19-23
78. Murray D: The thyroid gland. In: Kovacs K, Asa S L, eds. *Function endocrine pathology*. Cambridge, Mass Blackwell 1991; 293-374
79. Nichols C W Jr, Lindsey S, Sheline G E et al: Introduction of neoplasms in rat thyroid glands by x-irradiation of a simple lobe. *Arch Pathol* 1965; 80: 177-83
80. Patiño J F: Bocio nodular y nódulos tiroideos. En: *Bocio y Cáncer del tiroides*. Federación Panamericana de Asociación (de Facultades (Escuelas) de Medicina y Fondo Educativo Interamericano, S.A. Bogotá, 1976.
81. Patiño J F: Bocio nodular y nódulos Tiroideos. *Trib Méd* 1995; 92 (2): 101-12
82. Pacini F, Lippi F, Formica N et al: Therapeutic doses of iodine 131, reveal undiagnosed metastasis in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 1888-91
83. Ramacciotti C E, Pretorius H T, Chu E W et al: Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1169-72
84. Reeve T, Delbridge K: Thyroid cancer of follicular origin: the place of radical or limited surgery. *Progr Surg* 1988; 19: 78-88
85. Reverter J L, Lucas A, Salinas I, Audi L, Fo 2 M, Sanmartin A: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 25-8
86. Ron E, Modan B, Preston D et al: Thyroid neoplasia following low-dose-radiation in childhood. *Radial Res* 1989; 120: 516-31

87. Ron E, Kleinerman R A, Boice J D et al: A population-based case-control study of thyroid cancer. *JNCI* 1987; 79: 1-10
88. Roediger W E W: The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. *Cancer* 1975; 36: 1758-61
89. Russell W, Ibáñez M, Clark R: Thyroid carcinoma: Classification, Intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer* 1963; 11: 425-60
90. Schroder D M, Chambors A, France C J: Operative strategy for thyroid cancer: Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986; 58: 2320-8
91. Schneider A B, Recan W, Rinck S M et al: Radiation-induced thyroid carcinoma. Clinical course and results of therapy in 296 patients. *Ann Intern Med* 1986; 105: 405-12
92. Shore R E, Woodard E, Hildreth N et al: Thyroid tumors following thymus irradiation. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 1177-84
93. Levin K E, Clark O H: Adenylate cyclase activity as a predictor of thyroid tumor aggressiveness. *World J Surg* 1988; 12: 528-33
94. Schlumberger J, Tubiana M, De Vathaire F et al: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 66: 960-7
95. Sellers M, Beenken S, Blankenship A et al: Prognostic significance of cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164: 578-81
96. Sogol P B, Sugawara M, Gordon H E, Shellow W V, Hernández F, Hershman J M: Cowden's disease familiar goiter and skin hamartomas. A report of three cases. *West J Med* 1983; 139: 324-8
97. Terrier P, Sheng Z M, Schlumberger M et al: Structure and expression of *c-myc* and *c-fos* proto-oncogenes in thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 1988; 57: 43-5
98. Thomas C G: Comments on total thyroidectomy. *Ann Surg* 1982; 196: 368-70
99. Thompson N W, Nishiyama R H, Harness J K: Thyroid carcinoma: current controversies. *Curr Probl Surg* 1978; 15: 1-67
100. Thompson N W, Harness J K: Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 861-8
101. Thompson N W, Dunn E L, Batsakis J G et al: Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 555-60
102. Tucker M A, Jones P H M, Boice J D Jr et al: Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2885-8
103. Vickery A L Jr, Cargangiv M, Johannesen J V, Sobrinho-Simoes M: Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2: 90-100
104. Vickery A L Jr: Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 797-807
105. Winship T, Rosvoll R V: Thyroid carcinoma in childhood: Final report on a 200 years study *Clinical Proceedings, Children Hospital* 1970; 26: 327-48
106. Williams E D, Doniach I, Bjarnason O, Michie W: Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39: 215-22
107. Wynford-Thomas D: Molecular basis of epithelial tumorigenesis: the thyroid model. *Crit Rev Oncol* 1993; 4: 1-123
108. Watters D A, Ahuja A T, Evans R M et al: Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992; 164: 654-7
109. Yamashita S, Ong J, Fagin J A et al: Expression of the *c-myc* cellular proto-oncogene in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1170-5
110. Young R L, Mazzaferri E L, Rahe A J et al: Pure follicular thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1980; 21: 733-9