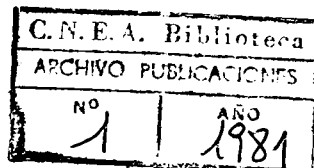


M E D I C I N A A L E M A N A

VOLUMEN XXII

SETIEMBRE 1981

Nº 9

DIAGNOSTICO TEMPRANO Y TRATAMIENTO
ACTUAL DEL CANCER DE TIROIDES *

Por los Profs. Dres. H. Pablo Curutchet, Boris Elsnér,
Osvaldo J. Degrossi, Horacio E. Oria, Marta Bellotti,
Carlos Casalnuovo y Tomás Watanabe

1ª Cátedra de Cirugía del Hospital de Clínicas José de San Martín
Facultad de Medicina (UBA) y División Medicina Nuclear de la
Dirección de Radioisótopos y Radiaciones de la
Comisión Nacional de Energía Atómica

I. — INTRODUCCION

Desde un punto de vista estrictamente estadístico, el cáncer de tiroides es considerado un problema de menor importancia ante otros tipos de carcinomas de mayor frecuencia. No obstante, por las dificultades clínicas en el diagnóstico temprano, su comportamiento, diversidad de aspectos morfológicos y su agresividad, el carcinoma de tiroides es un problema de real importancia.

En todas sus formas representa entre el 0,5 y el 1 % de todos los cánceres diagnosticados, lo que indica una incidencia de 25 pacientes cada 1×10^6 habitantes²², significando solamente el 0,4 % de todas las muertes por cáncer¹¹². Su trascendencia es superior desde el punto de vista clínico, dado que su mayor frecuencia diagnóstica²⁰,¹¹⁶, en los últimos años no se ha reflejado en los índices de mortalidad, posiblemente debido a su lenta evolutividad y a un diagnóstico más precoz, sumados a criterios terapéuticos más

adecuados¹²,¹⁷⁹,¹⁸⁰. Su incidencia aumenta considerablemente en las series que analizan material de necropsias de pacientes aparentemente libres de afección tiroidea, o en las provenientes del estudio de piezas quirúrgicas²⁵,¹²¹,¹⁶⁵,¹⁹¹, como nos referiremos al desarrollar los aspectos anatomopatológicos del problema.

El diagnóstico diferencial con otras tiroideopatías frecuentes, como el adenoma solitario, bocio multinodular, tiroiditis, etc.⁷⁵,¹¹²,¹²²,¹⁷⁹,¹⁹⁷,¹⁹⁹, requiere no sólo experiencia clínica, sino también un exhaustivo examen histológico.

La serie que presentamos reúne la experiencia de la 1ª Cátedra de Cirugía de la Universidad de Buenos Aires, en el Hospital de Clínicas "José de San Martín", en un período de 20 años (1959 a 1978).

En dicho lapso, numerosos han sido los progresos de la ciencia en el conocimiento del cáncer y, probablemente,

* La presente contribución no apareció en la edición original de la Deutsche Medizinische Wochenschrift.

sean los pacientes portadores de una neoplasia de tiroides quienes más se hayan favorecido ante la incorporación de nuevos elementos para el diagnóstico precoz, de cambios positivos en las tácticas quirúrgicas y de controles periódicos con seguimiento y terapéuticas eficaces, que han contribuido a un aumento de sobrevida y elevados índices de curación.

Es nuestro propósito, al reseñar esta casuística, ofrecer una visión dinámica en el tiempo, señalando las modificaciones en las conductas seguidas y comentando los que consideramos hitos importantes en el diagnóstico temprano y tratamiento actual del cáncer de tiroides^{7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 22, 24, 56, 67, 68, 102, 127, 138.}

II. — MATERIAL Y METODOS

a) Clínicoquirúrgicos

Como ya ha sido mencionado, de todas las tiroideopatías estudiadas en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires durante un período de 20 años, se seleccionaron, para su evaluación clínica, los carcinomas estudiados en el Laboratorio de Patología de la I^a Cátedra y que fueron tratados quirúrgicamente en dicho Servicio.

Las historias clínicas se revisaron individualmente analizándose en cada enfermo los síntomas y signos previos a la intervención, con especial atención a los hallazgos intraoperatorios correlacionados con la macroscopia de la glándula extirpada y a la evolución posoperatoria inmediata y alejada.

De todo el material se seleccionó un grupo de 162 pacientes que tuvieron un carcinoma tiroideo histológicamente comprobado y que, remitidos para su tratamiento quirúrgico, fueron operados y seguidos en su evolución.

Los enfermos fueron examinados por separado por lo menos por 2 de los autores. En el interrogatorio se prestó especial atención a ciertos puntos que guardan íntima relación con la patología que tratamos. Dentro de los antecedentes familiares se inquirió sobre afecciones tiroideas y/o de otras glándulas. En los antecedentes personales se averiguó cuidadosamente el lugar de

nacimiento y la aplicación de tratamientos radiantes en el cuello en los primeros años de vida. Se determinaron: tiempo de evolución, crecimiento de la tumoración, existencia de adenopatías, etcétera, así como exámenes y tratamientos previos^{154, 199.}

El plan de estudios comprendió la realización de análisis de rutina, radiografía de cuello simple y ocasionalmente, con contraste esofágico y radiografía de tórax. Los análisis específicos consistieron en determinación de yodo proteico y/o tiroxina, triyodotironina y tirotofina séricas por radioinmunoensayo (T¹-T³-TSH), anticuerpos a tiroglobulina y a fracción microsomal y, ocasionalmente, prueba de respuesta a la hormona liberadora de tirotofina (TRH)^{18, 19, 23, 30, 34, 35,} con el objeto de determinar la función tiroidea. El tipo de estudio de hormonas tiroideas en sangre dependió de la época en que se examinó al paciente, dado que las diversas técnicas se incorporaron al tiempo de su aparición.

La centellografía tiroidea, utilizando centellógrafo lineal o gammacámara como equipo, e I¹³¹ o Tc^{99m} como radio-nucleído, así como la captación tiroidea de I¹³¹, se realizaron en forma sistemática en todos los pacientes, adicionándose, cuando se consideró necesario, pruebas de inhibición o de estímulo^{4, 5, 35, 36, 37, 41, 111.}

El ultrasonido y la tomografía computada los hemos introducido como auxiliares diagnósticos en afecciones de la glándula tiroidea a partir de 1979; por lo tanto, los pacientes comprendidos en este estudio no disponen de dichos exámenes.

En los últimos años hemos utilizado, en casos seleccionados y no sistemáticamente, la punción-biopsia, a efectos de lograr un diagnóstico anatomopatológico preoperatorio y, por ende, mayor seguridad en la conducta ante dicho paciente. Utilizamos en un principio la aguja cilíndrica, que logra una buena toma para estudio histológico, pero preferimos en la actualidad la punción-aspiración con aguja fina -0,6 mm^{105, 117} y jeringa descartable montada en un dispositivo de sostén, que obtiene alta presión negativa trabajando con

una mano, en tanto la otra fija el nódulo. El material es extendido en un porta-objetos, fijado con polietilenglicol, alcohol y éter y luego coloreado para técnicas citológicas (Papanicolaou). Este método es rápido e inocuo, no requiere de un laboratorio complejo y en manos de citopatólogos entrenados da índices fidedignos de confiabilidad para un diagnóstico temprano.

Una vez decidida la conducta quirúrgica se completó el estudio con ECG y evaluación cardiológica, examen ginecológico, laringoscopia indirecta, investigación del signo de Chvostek y calceemia. Si el estado del enfermo o la magnitud de la intervención lo requería, efectuamos estudios funcionales respiratorios y determinación de gases en sangre, pre y posejercicio, al igual que exámenes hepáticos, renales, etcétera.

En los raros casos en que coexistió hiperfunción, el paciente fue llevado al eutiroidismo con antitiroideos (MMI, 40 a 80 mg/día), solución de Lugol 10 a 15 días antes de la operación y, ocasionalmente, propranolol (40 a 120 mg/día)³², medicación que se suspende previamente a la intervención.

Esta fue realizada bajo anestesia general, intubación endotraqueal e hiperextensión cervical, a través de una incisión transversa que podía prolongarse en forma ascendente hasta la mastoides en caso de disección ganglionar. Habitualmente no seccionamos los músculos pretiroideos.

El primer paso quirúrgico fue una completa semiología regional, que incluyó la glándula y los tejidos adyacentes. Se ubicaron el o los nódulos y eventuales adenomegalias, que se enviaron a congelación si eran sospechosas. Una vez decidida la táctica se comenzó la resección —investigando las glándulas paratiroides y el nervio laríngeo inferior sistemáticamente— mediante disección yuxtaglandular y ligadura de las ramas de los vasos tiroideos. La pieza fue sometida al examen histológico inmediato, decidiendo en base a dicho informe, la conducta ulterior, como será explicitada más adelante.

Finalizamos la intervención con cierre del rafe muscular, previa colocación

de drenajes de aspiración, siendo conducido el paciente a la sala de recuperación posanestésica para su control inmediato. Se le indicaron líquidos por boca, analgésicos y raramente antibióticos en forma profiláctica.

Los drenajes fueron retirados a las 48 h y las suturas dérmicas a las 72, siendo remplazadas por bandas adhesivas para un mejor resultado estético.

Todos los casos fueron fichados en el Registro de Tumores que lleva la Cátedra, con un sistema que permite su citación cada 3 meses a efectos de su seguimiento.

El control posoperatorio y/o administración terapéutica de I^{131} se realizó mediante las determinaciones hormonales en sangre ya descritas, y el rastreo corporal de metástasis o restos que concentraran yodo utilizando centellografo lineal y/o gammacámara y contador corporal total I^{41} , I^{79} , I^{81} . Este esquema se realizó a lapsos de 6 meses durante los 2 primeros años y anualmente hasta el quinto año, dependiendo luego de la evolución y sintomatología. Como complemento, estudios radiológicos de tórax y esqueleto y centellograma óseo³², 52 .

Para los fines del análisis clínico retrospectivo de los 162 casos de esta serie, se dividieron los pacientes en 2 grupos: los que tenían su enfermedad, estadio I clínico ($T_1N_0M_0$ de la clasificación internacional)¹, localizada a la glándula tiroides únicamente, sin fijeza a tejidos vecinos y menores de 4 cm de diámetro, denominados tumores "intratiroides", y en los que existe una diseminación local cervical o a distancia, mayores de 4 cm, y que representan un estadio más avanzado de la enfermedad —estadios II o III clínicos o $T_2N_1-2M_1$ de la clasificación internacional—, considerados como "extratiroides". Esto separa claramente 2 grupos muy distintos de cáncer tiroideo, con una evolución, tratamiento y pronóstico presumiblemente muy diferentes.

b) Anatomía patológica

Los protocolos macroscópicos, preparados histológicos, y en los casos más recientes diapositivas macroscópi-

cas, fueron revisados de acuerdo con un protocolo preestablecido, que indicaba una serie de parámetros comunes para cada tipo tumoral y otros específicos para determinadas variedades de neoplasias tiroideas. En casi todos los casos los preparados histológicos incluían muestras del tumor primitivo y de sus eventuales metástasis y, en los pocos pacientes en los que la extirpación del tumor primario fue realizada en otro Centro, se obtuvieron los preparados histológicos correspondientes para su revisión por los autores. Se examinaron también algunos casos de autopsias en todos los cuales (siempre carcinomas indiferenciados) el tumor tiroideo era causa de la muerte del enfermo.

La metodología aplicada en nuestro Laboratorio en el estudio de los carcinomas tiroideos es la siguiente:

Luego de pesar y medir la glándula, la misma es fijada en formol durante 24 horas. Se la corta en lonjas de un mm de espesor incluyéndose, en forma sistemática, en casos de cáncer, todo el tejido glandular haciéndose tantos tacos como fueren necesarios. Se investiga de tal manera la incidencia de multicentricidad y bilateralidad tumoral. La primera es definida como la existencia de múltiples focos neoplásicos en el mismo lóbulo asiento del tumor tiroideo mayor, macro o microscópicos, pero separados del mismo por tejido tiroideo sano y la segunda como la presencia de focos tumorales en el lóbulo tiroideo opuesto en los pacientes operados con tiroidectomía total o subtotal.

Los preparados histológicos fueron coloreados con hematoxilina eosina, técnica de Verhoeff para fibras elásticas, para la confirmación de invasión venosa neoplásica y con Thioflavina T y rojo Congo observado con microscopía de fluorescencia y polarización, respectivamente, en los casos de los carcinomas medulares para la observación de la sustancia amiloide.

Técnicas inmunohistoquímicas

En los carcinomas medulares se investigó la presencia de calcitonina y antígeno carcinoembrionario (ACE) en las células tumorales. Para ello se reali-

zaron cortes del material incluido en parafina el que era tratado con suero anticalcitonina obtenida en conejos (Calbiochem, La Jolla, California, U.S.A.) en una dilución de 1/20 y con ACE obtenido en el mismo animal (DAKO, Dinamarca) en una dilución de 1/200. Para la demostración de los antígenos tisulares se utilizó la técnica descrita por Sternberger y colaboradores¹⁵²; empleando como suero secundario antiinmunoglobulinas de conejo obtenidas en cerdos (DAKO, Dinamarca) y como suero terciario el complejo peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) obtenido en conejos (DAKO, Dinamarca). La reacción se reveló con 3' 3' diaminomencidina, dando un producto coloreado de color marrón. Junto con los carcinomas medulares se estudiaron 2 biopsias tiroideas obtenidas en pacientes con hipertiroidismo, en los que, de acuerdo con los estudios de Livoisi y colaboradores se halla una hiperplasia de células C¹⁵³.

Criterios diagnósticos

Fueron considerados como carcinomas papilares (CP) aquellos tumores formados exclusivamente por papilas o por una variable proporción de papilas, folículos, zonas sólidas, generalmente con núcleos en "vidrio esmerilado"^{154, 155}. Los CP fueron subdivididos en: CP ocultos¹⁵⁶, tumores de menos de 1,5 cm de diámetro, circunscritos a la glándula tiroidea, con fibrosis o sin ella, encapsulados o no; CP intratiroideos¹⁵⁶, lesiones de más de 1,5 cm de diámetro confinadas a la glándula tiroidea y CP extratiroideos, tumores que sobrepasaban la cápsula tiroidea e invadían estructuras cervicales vecinas.

Los carcinomas foliculares (CF) estaban compuestos por folículos con zonas trabeculadas o sólidas, pero sin encontrarse en ningún sector papilas. Fueron subclasificados como no invasores¹⁵⁷ aquellos tumores que presentaban un variable grado de atipia celular y actividad mitótica con una cápsula fibrosa no comprometida por la proliferación tumoral. Como CF poco invasores aquellos con evidencias de invasión focal de la cápsula, de los vasos linfáticos o venosos, pero no del parénquima glandular vecino.

TABLA 1. — Tipos histológicos de neoplasias tiroideas

	Casos	%
Carcinoma papilífero	86	52,7
Carcinoma folicular	36	22,3
Carcinoma indiferenciado	26	16,2
Carcinoma medular	10	6,2
Tumores metastásicos	3	1,9
Teratoma maligno	1	0,6

Los CF invasores eran lesiones con invasión capsular, venosa o linfática franca y frecuente y, además, compromiso del parénquima tiroideo no tumoral. Debe tenerse presente que tanto en la subdivisión de los CP como en la de los CF se evaluó el tumor tiroideo y su extensión local, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de metástasis ganglionares o distales. Los carcinomas indiferenciados (CI) fueron subdivididos en una variedad de grandes células y en otra de pequeñas células²¹. Los de grandes células comprendían a los denominados por otros autores carcinomas de células gigantes y fusiformes y podían tener sectores más diferenciados de carcinomas folicular o papilar. Los carcinomas medulares (CM) tenían una estructura trabecular o sólida con mayor o menor cantidad de sustancia amiloide y la presencia de calcitonina y ACE.

Se analizó, por último, otro grupo formado por 3 casos de tumores metastásicos en la tiroides, los que presentaban sintomatología y fueron operados como neoplasias tiroideas primitivas, y un caso de teratoma maligno tiroideo.

Clasificación utilizada

Fue aplicada para este trabajo la clasificación de tumores tiroideos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹, la que señala la división de los tumores malignos tiroideos en los tipos antes mencionados. No acepta esta nomenclatura la existencia de un tipo "mixto" foliculo-papilar, clasificando todos aquellos casos de carcinomas tiroideos con un componente papilar como carcinomas papilares.

Tampoco se han aceptado los denominados aún por algunos autores como adenomas papilares, clasificándose todos los tumores papilares como malignos. Los casos de CI con zonas de CF o CP fueron incluidos dentro de los primeros, separándose luego estas subvariedades para establecer su valor pronóstico. No se han hallado en nuestros casos otras neoplasias mencionadas en la clasificación de la OMS, como linfomas malignos tiroideos, hemangioendoteliomas, carcinomas epidermoides o sarcomas diversos.

III. — RESULTADOS

a) Características clínicas

Los distintos tipos de carcinoma tiroideo que se presentaron en los 162 enfermos de esta serie, se muestran en la tabla 1.

Edad y sexo

La distribución por edad y sexo muestra una clara preponderancia del sexo femenino (76,5 %) con una relación de 4,2 : 1 respecto del sexo masculino (Tabla 2). La misma se pone también

TABLA 2. — Distribución por edad y sexo de acuerdo con el tipo histológico

Tipo histológico	Sexo		Relación F. M	Edad promedio	
	Femenino	Masculino		Femenino	Masculino
Papilar	74	12	6,7 : 1	9 a 79 (43)	15 a 70 (44,2)
Folicular	26	10	2,6 : 1	23 a 72 (48,5)	20 a 64 (47,3)
Medular	5	5	1 : 1	29 a 74 (53)	16 a 71 (39,4)
Indiferenciado	17	9	1,8 : 1	36 a 91 (62,4)	53 a 72 (62,1)
Misceláneas	2	2	1 : 1	71 a 63	27 a 67
Total	124 (76,5 %)	38 (23,5 %)		9 a 91 (48,4)	15 a 72 (51,4)



Fig. 1. — Carcinoma folicular de tipo multinodular con diseminación extraglandular.

de manifiesto en los carcinomas más diferenciados y va desapareciendo en los tipos más inmaduros. Si se compara la relación del sexo con el estadio de la enfermedad, se observa una marcada mayoría femenina en las lesiones intratiroides respecto de las extratiroides (Tabla 3).

El promedio de edad es similar en las lesiones tumorales localizadas como en aquellas extratiroides, siendo la edad media de todos los pacientes de 48,4 años. Todos los tipos histológicos presentaban una distribución etaria pareja, a excepción de los CI que se observaban en pacientes de mayor edad.

También aquí parece haber una tendencia al aumento del promedio de edad a medida que el tumor se hace

más evidente clínicamente y más indiferenciado histológicamente (Tabla 2).

Forma de presentación

La presentación usual del cáncer de tiroides es el descubrimiento de un nódulo en la región cervical anterior notado por el paciente, un familiar o un examen médico por otra causa (Figuras 1 y 2). A veces, sin embargo, existe otra forma de presentación clínica y ello es, generalmente, debido a una expansión extratiroidea de la enfermedad. Ocasionalmente puede encontrarse una tumoración dolorosa o asociada a síntomas como la disfagia o disfonía. Otras veces el paciente es visto con nódulos metastásicos en el cuello, un

TABLA 3. — Distribución por edad y sexo de acuerdo con la extensión de la enfermedad

Estadio clínico	Sexo		Relación F/M	Edad promedio	
	Femenino	Masculino		Femenino	Masculino
Localizado a la glándula	68	17	4 : 1	18 a 74 (46,5)	20 a 72 (46,7)
Diseminación extraglandular	56	21	2,6 : 1	9 a 91 (50,8)	15 a 71 (50,3)
Total	124	38	3,3 : 1	9 a 91 (48,4)	15 a 72 (51,4)

Fig. 2. — Carcinoma papilar uninodular, con diseminación extratiroidea.



síndrome mediastinal, metástasis pulmonares o fracturas patológicas de vértebras o huesos largos.

Para los fines de este estudio se han considerado, como forma clínica de presentación localizada, sólo aquellos casos que tenían una glándula uni o multinodular y como metástasis los que tenían diseminación cervical ganglionar

clínica y/o demostración de una diseminación extracervical visceral, ósea, o ganglionar) de su cáncer tiroideo.

El estudio de las características clínicas de la glándula, en el momento de la primera consulta, como puede verse en la tabla 4, demostró que 111 pertenecían a la variedad de nódulo, frío o caliente (68,5 %). El tumor, sin embar-

TABLA 4. — Relación entre la configuración glandular clínica y la extensión de la enfermedad

Características glandulares	Localizado	Diseminado	Total	Patología benigna	Total
Nódulo único "frío"	61 (14,1 %)	44	105	327	432
Nódulo único "caliente"	4	2	6	31	37
Bocio multinodular	18 (5,8 %)	20	38	289	308
Agrandamiento difuso		11	11	—	11
Configuración normal	2		2	98	100
Total	85 (9,7)	77	162 (18,2 %)	745	888

TABLA 5. — Distribución de los distintos tipos histológicos de cáncer tiroideo de acuerdo con el estadio clínico de la enfermedad

Tipo histológico	ESTADIO I	ESTADIOS II y III	Total
	Clínicamente localizado a la glándula	Clínicamente con extensión extratiroidea	
Papilar	50 (58 %)	36	86
Folicular	24 (66 %)	12	36
Medular	3 (30 %)	7	10
Indiferenciado	7 (26.9 %)	19	26
Misceláneas	1	3	4
Total	85 (53 %)	77	162 (100 %)

go, no se halló en dicho nódulo en 11 casos y fueron una parte de los carcinomas considerados ocultos.

Los 85 pacientes que presentaban un carcinoma únicamente intratiroideo representan un 9,7 % de las tiroideopatías totales operadas en el mismo período de análisis, y expresan nuestra incidencia de carcinoma en todos los pacientes que son intervenidos por una afección tiroidea sospechosa o no de ser neoplásica sin evidencia de enfermedad extraglandular.

Si tomamos selectivamente los 61 casos que presentaban un nódulo único "frío" sin ninguna evidencia de enfermedad extratiroidea, la incidencia de cáncer en estos enfermos, considerados todos los casos intervenidos por esa patología, es de 14,1 %. Agregando los 44 pacientes que presentaban nódulo frío y diseminación extratiroidea, esa incidencia se eleva al 24,3 %. Esta frecuencia es menor que la de los carcinomas tiroideos en todas las tiroideopatías tratadas quirúrgicamente, que fue del 18,2 %. Consecuentemente, la incidencia de cáncer en los pacientes con bocio multinodular, en relación con el total de enfermos con esas características, es netamente inferior, siendo en los intratiroideos del 5,8 % y agregando los extratiroideos se eleva al 12,3 %.

Es evidente, también, que tanto en los tumores localizados como en los diseminados regional o sistemáticamente, la forma glandular macroscópica más común es la que presenta nódulos tiroi-

deos únicos fríos, 64,8 % (105 de 162 casos).

De los 11 casos que al examen eran portadores de glándulas de características normales, en ninguno pudo determinarse, en el estudio posterior, una patología asociada que se constituya en común denominador para la presencia de un carcinoma tiroideo. Todos ellos presentaban un carcinoma oculto de la glándula tiroidea uni o multicéntrico y la enfermedad se manifestó siempre por metástasis cervicales y en un enfermo por metástasis pulmonares. Es evidente que en estas situaciones la palpación cuidadosa de la tiroides no permitió sospechar la presencia del carcinoma y/o éste no pudo ser hallado preoperatoriamente.

Estadio

De la revisión cuidadosa de las historias clínicas se obtuvieron datos suficientes y completos para determinar la presentación clínica de los 162 enfermos y pudo observarse que 77 de ellos, es decir casi un 50 % presentaban, en el momento de la consulta, su enfermedad fuera de la glándula (Tabla 5). Esto señala una población especial de enfermos con un gran porcentaje de tumores avanzados, lo que habla de un diagnóstico tardío y de posibilidades terapéuticas mucho más difíciles para controlar la enfermedad. La separación de acuerdo con el tipo histológico muestra, como es de esperar, una mayor diseminación clínica extratiroidea del tumor en los casos con cáncer más indiferenciado.

TABLA 6. — Frecuencia de metástasis en los carcinomas diferenciados en el momento de su presentación clínica

Tipo histológico	METASTASIS			Extensión		Total
	Cervicales ganglionares	Extra-cervicales	Total	local	Localizado	
Folicular	7 (66 %)	4	11 (30 %)	1	24	36
Papilar	31 (94 %)	2	33 (38 %)	3	50	86
Total	38 (86 %)	6	44	4	74	122

Solamente un 28 % de los cánceres medulares y anaplásicos se presentaron inicialmente localizados a la glándula, siendo la mayoría de ellos localmente avanzados o diseminados. Como ellos representan una quinta parte de todos los tumores analizados inciden, considerablemente, en el total de casos. Si consideramos los carcinomas diferenciados únicamente, los que se presentan con extensión extratiroidea son una tercera parte de ellos (38 %) (Tabla 5).

Cuando se consideran los carcinomas localizados a la glándula únicamente, se observa que el 87 % está constituido por carcinomas diferenciados (folicular y papilar), mientras que en los que presentan infiltración o diseminación extratiroidea, ellos sólo representan el 60 %, aumentando la incidencia en los tumores más indiferenciados (medular y anaplásico).

Analizando los casos de acuerdo con estos conceptos y con la forma inicial de presentación clínica, el 53 % lo hizo como un nódulo único o múltiple. Esta proporción se mantiene dividiendo los distintos tipos histológicos en las variedades diferenciadas (folicular y papilar). Sin embargo, cuando el tumor es más indiferenciado las formas de invasión extratiroidea se hacen más evidentes y los enfermos presentan una sintomatología más florida (Tabla 6).

Los nódulos deben adquirir un tamaño aproximadamente de 0,5 a un cm de diámetro antes de que puedan ser palpables. Ellos tienden a crecer muy lentamente cuando son muy diferenciados. En los indiferenciados, los tumores pueden progresar rápidamente en sema-

nas o meses y hacerse francamente invasores. Más del 50 % de los tumores medulares y anaplásicos presentaban un estadio muy avanzado cuando concurren a la consulta. Es interesante que el 27 % de los enfermos se presentan con metástasis cervicales única o múltiple, que pueden confundir el origen del tumor primario cuando la glándula es normal al examen clínico. Esta forma de presentación corresponde a los carcinomas diferenciados en el 30 % de los casos. En el carcinoma medular las metástasis cervicales son más comunes habiéndose encontrado casi la mitad de los pacientes con ganglios clínicamente positivos.

Si consideramos la presentación clínica en conjunto de los 44 enfermos con carcinomas diferenciados (folicular y papilar) y cuya enfermedad había escapado a los límites clínicos de la glándula tiroidea, observamos que 38 de ellos presentaron metástasis ganglionares (86 %) y 6 diseminación extracervical. Es evidente que cuando se analizan las 2 variedades histológicas se nota una mayor incidencia de metástasis ganglionares regionales en los carcinomas papilares (94 %), que en los foliculares (66 %). Aunque el número de casos con diseminación extracervical no permite sacar conclusiones, ella fue más frecuente en los carcinomas foliculares (Tabla 6).

Función tiroidea

Relacionando los 162 enfermos con la función glandular (Tablas 7 y 8) en el momento de la consulta, se observó que el 5 % presentaba síntomas claros de hipertiroidismo. Ese fue el diagnós-

TABLA 7. — Forma inicial de presentación clínica de acuerdo con la variedad histológica

Presentación clínica	Diferenciado	Medular	Indiferenciado	Misceláneas	Total
Nódulo tiroideo (único o múltiple)	68	4	10	4	85(52,5%)
Adenopatías cervicales	38	4	2	—	44(27,1%)
Metástasis extracervicales	3	1	8	—	12(7,4%)
Síndrome mediastinal	1	—	1	—	2(1,3%)
Disfonía	5	—	4	—	9(5,5%)
Paraplejía	2	—	—	—	2(1,3%)
Hiperfunción tiroidea	6	1	1	—	8(4,9%)
Total	123	10	26	4	162(100%)

tico inicial que llevó al enfermo a la consulta en 8 de los 10 pacientes con dicha enfermedad: 1 de ellos presentaba una glándula difusamente agrandada y sin nódulos, 2 eran nódulos únicos autónomos y 5 multinodulares que correspondían en el centellograma a zonas de menor captación. En 3 de ellos el tumor pertenecía a los nódulos palpables; pero en los restantes, el carcinoma no tuvo relación con los nódulos presentes y en todos los casos su ubicación fue extranodular, considerándose como cáncer oculto.

De estos 8 enfermos, 6 tenían enfermedad de Graves y 2 nódulos "calientes" autónomos, 1 de ellos tratado previamente con I¹³¹. En ellos también el carcinoma fue extranodular, 1 en el mismo lóbulo donde se hallaba el nódulo y el otro en el lóbulo opuesto. En los otros 2 enfermos, el hipertiroidismo no fue el síntoma inicial, sino que se descubrió durante los estudios preoperatorios y, en estos casos, el nódulo fue

lo que llevó a la consulta y, por lo tanto a la internación.

Otras formas de presentación

Dos pacientes debutaron con paraplejas por metástasis en la columna dorsal. Ambos eran jóvenes y el carcinoma era del tipo folicular. A pesar de que la sospecha podría haberse dirigido en uno de ellos hacia la glándula tiroidea, ya que ésta presentaba un nódulo, el diagnóstico se efectuó por punción en un caso y abordaje quirúrgico en el otro, con la idea de descompresión medular. En ambos casos existían estudios mielográficos previos que complicaron posteriormente el tratamiento con radioyodo.

Los 2 enfermos con síndrome mediastinal padecían carcinoma papilar uno y otro carcinoma indiferenciado. En ambos casos no pudo realizarse la extirpación quirúrgica del tumor por lo avanzado de la enfermedad y su mal estado (Tabla 7).

TABLA 8. — Relación entre las características glandulares y la función tiroidea

Estado glandular	Función tiroidea		Total
	Hiperfunción	Normofunción	
Nódulo "único"	2	106	111
Bocio Multinodular	7	34	38
Agrandamiento difuso	1	1	2
Configuración normal	—	11	11
Total	10(6,1%)	152	162



Fig. 3a. — Nódulo centellográficamente "frío" en lóbulo derecho. Estudio realizado en centellografo lineal utilizando índices distintos de supresión de información para mejorar la interpretación de la imagen. Formación benigna.

Dos de los pacientes de esta serie desarrollaron por lo menos otro tumor maligno. Uno de ellos presentaba, al momento de la consulta, un tumor del labio inferior (carcinoma epidermoide), por lo que fue tratado quirúrgicamente; la biopsia de una adenopatía cervical submaxilar alertó sobre la presencia coincidente de un cáncer oculto de tiroides. El otro paciente, a los 4 años de una lobectomía con vaciamiento radical por carcinoma también de tipo oculto, desarrolló un síndrome de Cushing debido a un adenocarcinoma funcionante de la suprarrenal, que fue resecado con éxito. Dos años después fue por un adenocarcinoma semidiferen-

ciado de colon sigmoide con ganglios positivos (Dukes C), falleciendo 2 años más tarde debido a la intervención de una obstrucción intestinal por recidiva de dicho tumor. Durante toda su evolución no existió evidencia de progresión local o diseminación del carcinoma tiroideo y la necropsia reveló invasión intraabdominal con metástasis hepáticas de cáncer de colon, pero no había indicio de neoplasia tiroidea.

Exámenes auxiliares

Entre los carcinomas papilares, el 89 % presentaba tumoración tiroidea, de las que el 87 % era "fría" a la centellografía y los demás concentraban en igual proporción que el resto del tejido tiroideo (Figura 3). Es decir que el centellograma se constituyó en elemento de real importancia en la sospecha de la existencia de la atipia. Entre los carcinomas foliculares, también el nódulo "frío" a la centellografía fue el signo observado con mayor frecuencia: 84 % de los pacientes presentaba un nódulo tiroideo como primera manifestación, ocasionalmente acompañada por adenopatía cervical, entre los que el 85 % era "frío". Tres casos mostraron concentración del trazador en las adenopatías

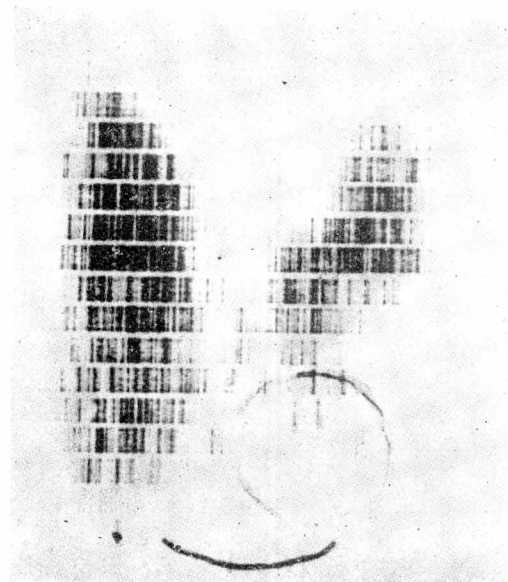
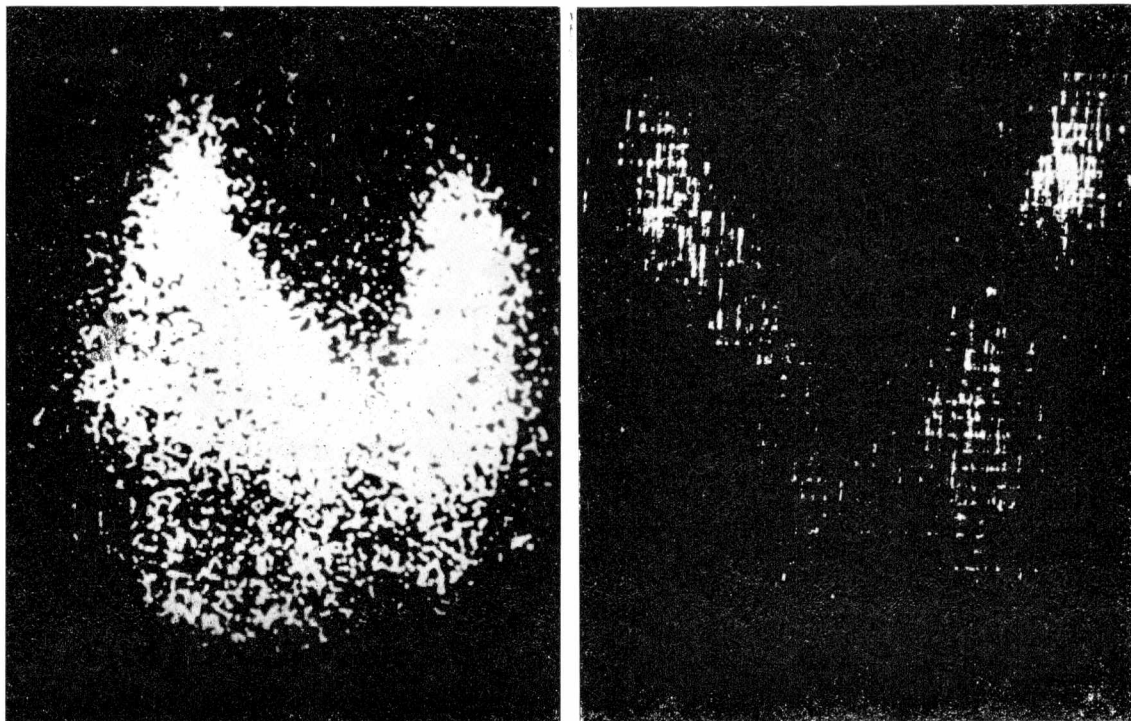


Fig. 3b. — Nódulo "frío" en lóbulo izquierdo. Estudio realizado en centellografo lineal utilizando ^{131}I . Adenocarcinoma papilífero.



Figs. 3c y 3d. — Arriba, centellograma realizado en gammacámara con $Tc-99m$. Nódulo "frío" en lóbulo izquierdo. Abajo, estudio realizado con I^{131} en centellógrafo lineal que muestra varios nódulos "fríos".

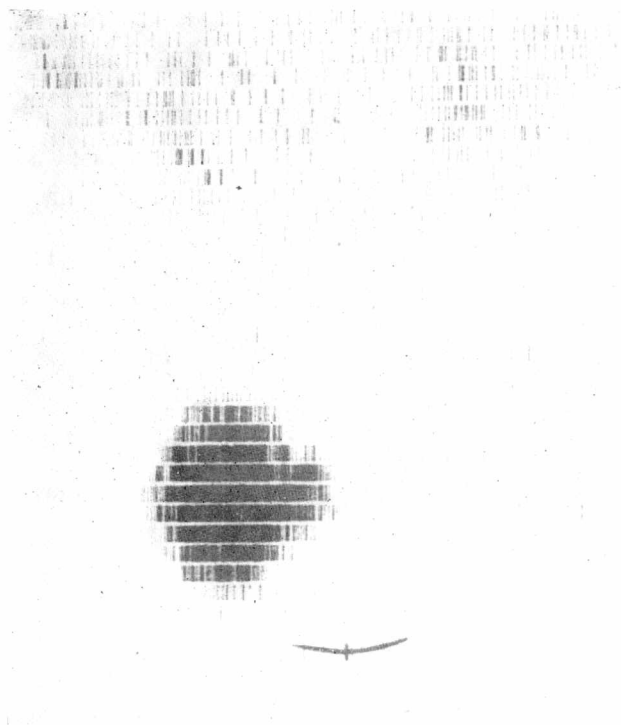


Fig. 4a. — Estudio realizado con $Tc-99m$. Nódulo "caliente" con inhibición del parénquima restante; obsérvese la concentración del trazador en glándulas salivares.



Fig. 4b. — Prueba de estímulo con tirotrófina. A la izquierda en nódulo caliente. A la derecha la respuesta al estímulo.

de cuello (uno de ellos en el mediastino simultáneamente); dos de estos casos presentaban nódulo tiroideo que concentraba el trazador y el tercero era carcinoma oculto (Figuras 1 y 5).

En todos los casos de carcinoma

medular en que se efectuó el estudio, el centellograma mostró un área "fría" correspondiente a la tumoración palpable tiroidea, como era de suponer dadas las características estructurales y biológicas de este tipo de tumor. Igual

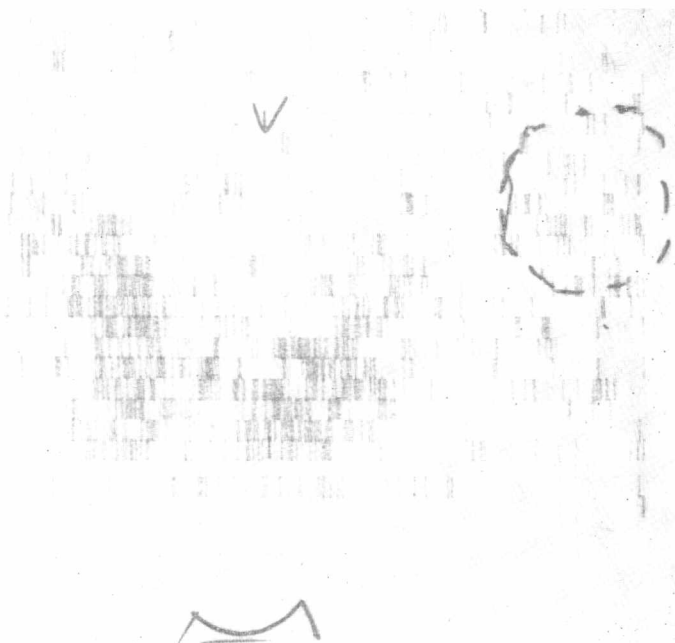


Fig. 5a. — Carcinoma oculto de tiroides, folicular. Concentración del trazador en adenopatía de cuello.

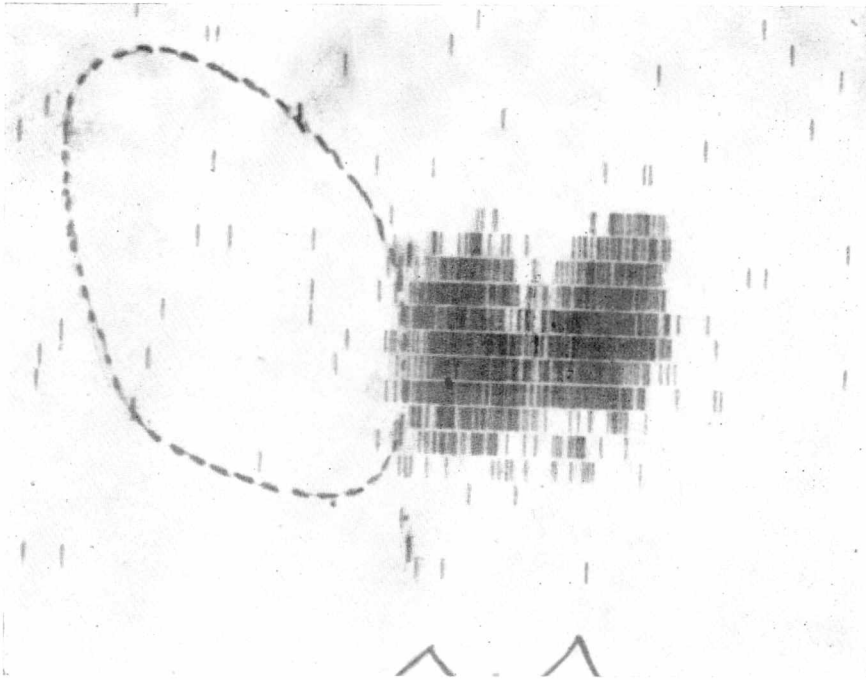


Fig. 5 b. — Adenopatía en cuello que desplaza la tiroides hacia la izquierda. Centellograma sin particularidades. Carcinoma oculto en lóbulo derecho.

observación es válida para los 23 de los 26 pacientes con carcinoma indiferenciado en que se efectuó el estudio centellográfico (examen no realizado

en los otros 3), así como en los pacientes con un tumor secundario.

Debemos consignar que 2 pacientes que, al estudio centellográfico mostraban nódulo solitario autónomo "caliente" con inhibición de la concentración de radioyodo en el resto del tejido tiroideo, presentaron al examen anatómopatológico carcinoma papilar, pero fuera de la ubicación del nódulo autónomo, uno en el mismo lóbulo y otro en el contralateral, constituyéndose en tumores ocultos (Figura 6). Este tipo de carcinoma oculto, presenta características especiales al diagnóstico centellográfico; de 28 casos incluidos en la presente casuística, en sólo 21 se efectuó el estudio previo o éste pudo ser recuperado. En el 29 % de los casos la revisión cuidadosa del gráfico o imagen centellográfica permitió determinar signos de la ubicación del tumor. Entre los casos de carcinoma oculto que manifestaban inicialmente adenopatía cervical como único signo de enfermedad, 5 sobre 7 presentaban centellogramas normales; otros 2 mostraban áreas de menor concentración del trazador radiactivo que coincidía con la ubicación del car-

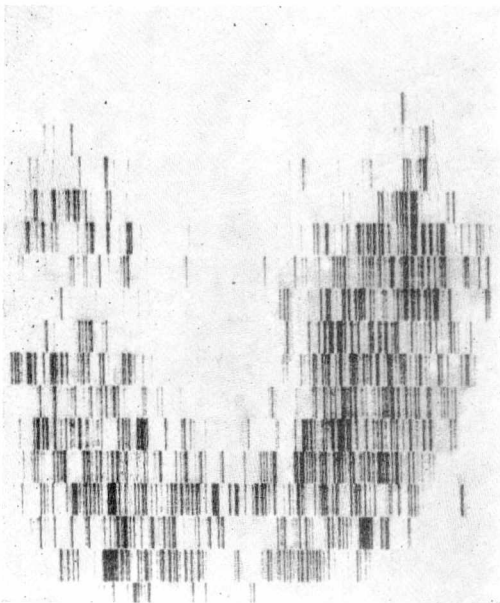
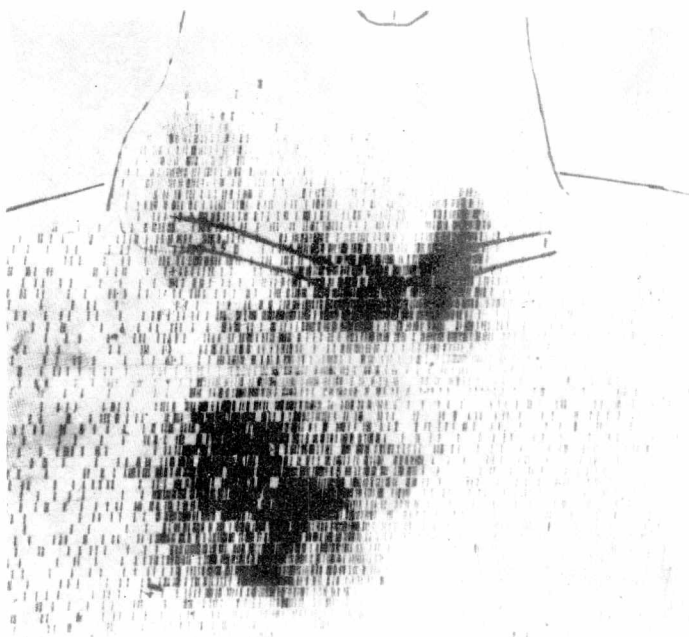


Fig. 5 c. — Defecto centellográfico en lóbulo derecho. Carcinoma oculto de tiroides, no palpable.

Fig. 6. — Carcinoma folicular de tiroides. Concentración del trazador en adenopatías cervicales y mediastínicas.



cinoma y 1 de ellos presentaba, además, concentración del trazador en las adenopatías. Hemos referido en el párrafo anterior los 2 casos con nódulo "caliente". Entre los pacientes operados por hipertiroidismo o bocio multinodular 4 de 12 centellogramas mostraban zonas extranodulares de menor densidad de información, donde se ubicaban los tumores ocultos.

Los casos con metástasis previas a la intervención quirúrgica, excepto los 3 pacientes ya referidos, con carcinoma folicular, no mostraron concentración de radioyodo en ellas, como era de esperar, tal como ha sido referido anteriormente.

En 2 pacientes con adenopatías cervicales se obtuvo concentración en ellas de citrato de Tc^{99m} y en 2 con metástasis óseas se registró positividad con pirofosfato Tc^{99m} .

En resumen, el nódulo "frío", se constituyó, en todos los tumores tiroideos, en el signo precoz de mayor importancia, debiendo recordarse que la incidencia de carcinoma tiroideo entre los nódulos "fríos" en general alcanza en nuestra estadística al 24,3 % de los casos. Por lo tanto, insistimos en el resumen diagnóstico-terapéutico en la importancia de este tipo de hallazgo,

no patognomónico, pero que establece la sospecha de carcinoma tiroideo. Sólo la presencia de un carcinoma folicular muy diferenciado que conserva la capacidad de concentrar yodo y elaborar compuestos yodados, puede permitir un diagnóstico centellográfico de seguridad: la imagen de un nódulo que concentra el trazador y con adenopatías que asimismo lo concentren: en nuestros 3 casos, estos nódulos eran "tibios" y no inhibían el tejido tiroideo restante. Lamentablemente este tipo de hallazgo constituye una excepción.

Esta serie no incluye pacientes en que se hayan efectuado ecografías o tomografías computadas. Asimismo, el número de funciones no fue relevante como para extraer resultados válidos.

En la discusión ampliaremos estos conceptos acerca de los métodos auxiliares en el diagnóstico temprano del cáncer de tiroides.

b) Anatomía patológica

Los carcinomas tiroideos correspondieron a los siguientes tipos histológicos (Tabla 1).

Carcinoma papilar

Los CP fueron subdivididos en ocultos, intratiroides y extratiroides de

TABLA 9. — Subdivisión de los carcinomas papilares

	Casos	%
Carcinoma oculto	25	29
Carcinoma intratiroideo	37	43
Carcinoma extratiroideo	19	27
Variedad histológica indeterminada	5	6

acuerdo con los criterios anunciados anteriormente, con los siguientes resultados (Tabla 9).

Estos carcinomas aparecen macroscópicamente como nódulos blanquecinos duros o retraídos de superficie mate, en los casos con abundante esclerosis, o como lesiones blandas, pardas, con un contenido de aspecto grumoso, cuando no presentaban fibrosis reaccional (Figuras 7, 8 y 9). Los carcinomas ocultos tenían cierta preponderancia a estar localizados en situación subcapsular (Figura 7), desde donde podrían fácilmente invadir la cápsula tiroidea y estructuras vecinas. El tamaño de los tumores era variable, oscilando entre 0,3 cm en un caso de carcinoma oculto, hasta 10 cm en un

CP extratiroideo que invadían los músculos peritiroideos y otros tejidos blandos adyacentes. Había diferencias significativas en el tamaño medio de los CP ocultos, intratiroideos y extratiroideos, como se muestra en la tabla 10.

Desde el punto de vista microscópico raramente los carcinomas papilares estaban solamente formados por papilas (Figura 10), sino que, por lo general, presentaban una estructura mixta con zonas papilares y foliculares en grados variables. Como se observa en la tabla 10 las formas más avanzadas de CP (extratiroideas) no presentaron, en ningún caso, formaciones papilares exclusivamente. En otros tumores se observaban zonas sólidas

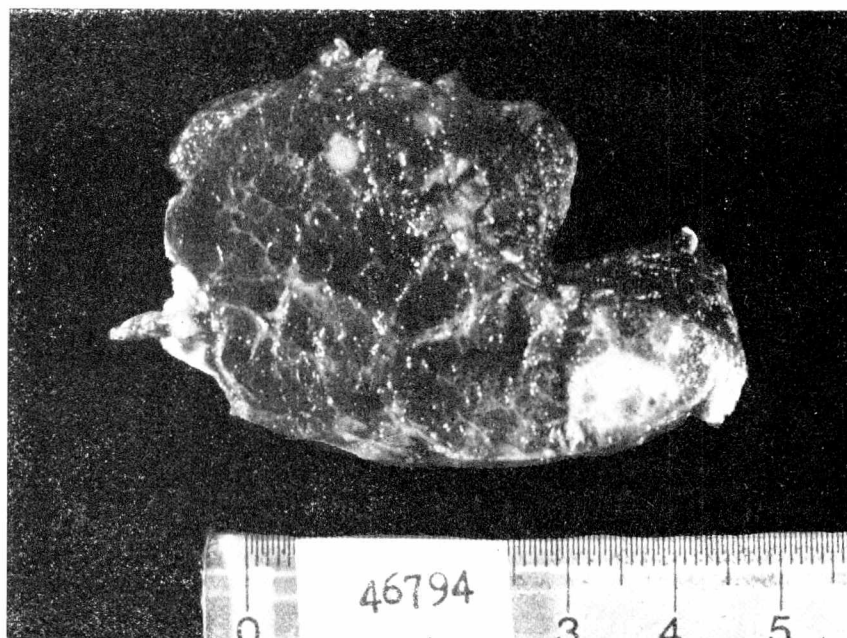


Fig. 7. — Carcinoma papilar oculto de 0,9 cm el que, sin embargo, había dado extensas metástasis ganglionares. Obsérvese el otro foco tumoral macroscópico aislado del tumor principal (Flecha).

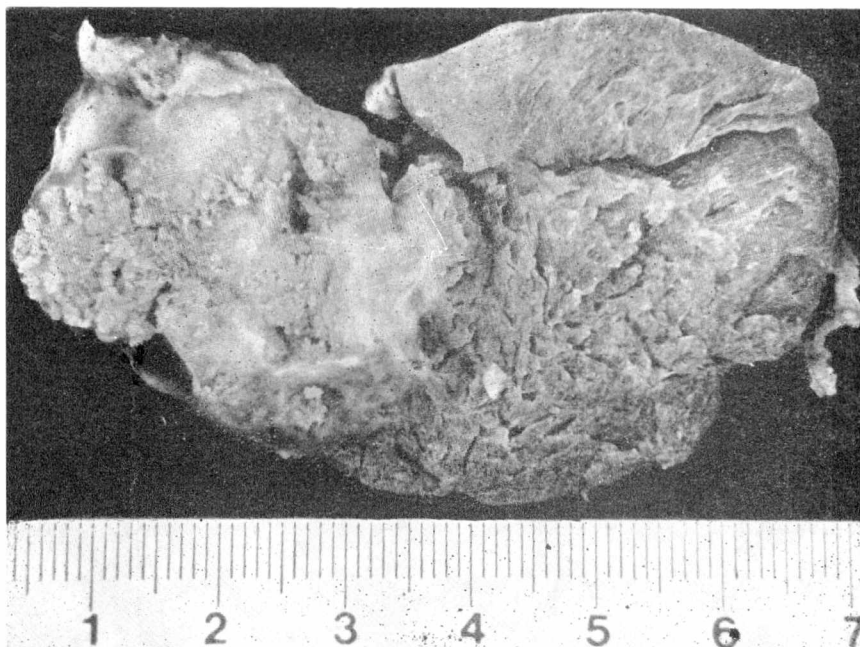


Fig. 8. — Carcinoma papilar intratiroideo con un nódulo carcinomatoso limitado al lóbulo glandular. El tumor tiene zonas blanquecinas de fibrosis y otras arborescentes típicas de carcinoma papilar.

correspondiendo, las mismas, a sectores en los que las células tumorales se disponían en napas sin formar folículos ni papilas y sin tener la atipia de un carcinoma anaplásico. La presencia

de núcleos en “vidrio esmerilado” era frecuente (Figura 11). Los mismos consistían en núcleos leptocromáticos en los que la cromatina se margina, engrosando a la membrana nuclear y



Fig. 9. — Carcinoma extratiroideo. Se ve la invasión tumoral de los tejidos blandos peritiroideos, la presencia de bilateralidad del tumor y extensas metástasis ganglionares.

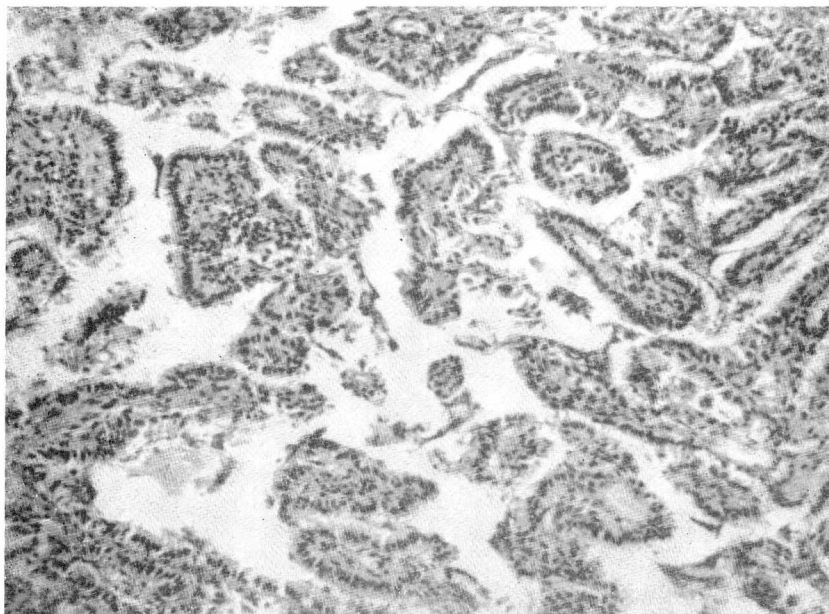


Fig. 10. — Microfotografía de un carcinoma papilar con ejes conectivos vasculares recubiertos por un epitelio. La atipia celular es escasa.

dándole un aspecto “vacío” finamente granular; de allí su nombre. El hallazgo de esos núcleos nos ayudaban a hacer el diagnóstico de CP en tumores formados casi exclusivamente por folículos. Estos tumores a veces estaban

bien delimitados, sin invasión capsular y con escasa atipia. Las células de los CP tenían, por lo general, escaso pleomorfismo, atipicidad y bajo índice mitótico.

Como se dijo antes, la presencia de

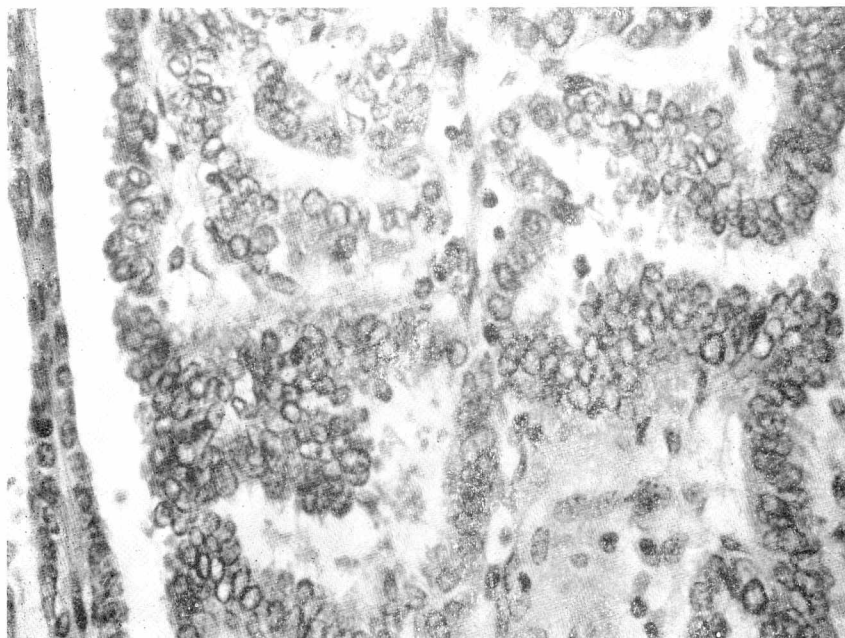


Fig. 11. — Imagen a mayor aumento en la que se observan los núcleos en vidrio esmerilado, característicos del carcinoma papilar.

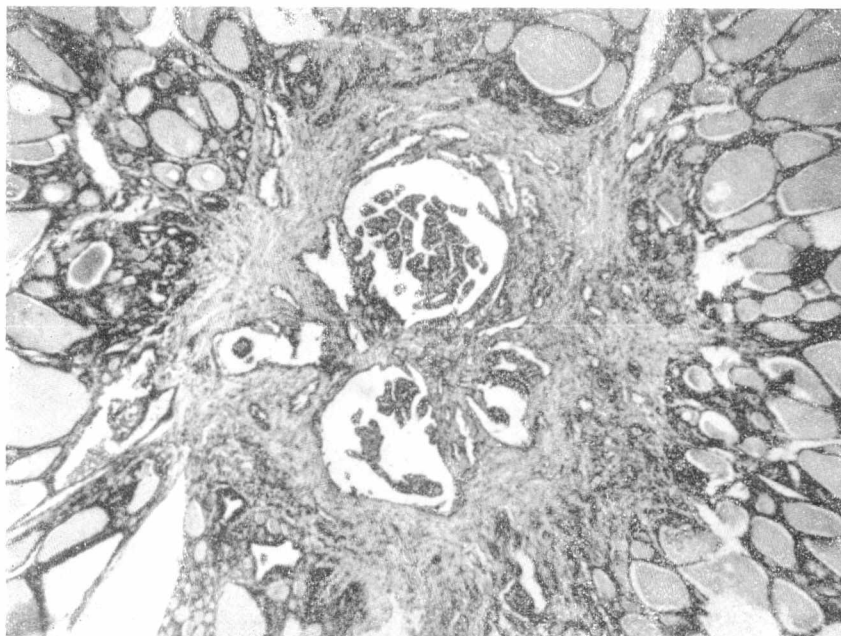


Fig. 12. — Carcinoma esclerosante oculto con la presencia de formaciones papilares y foliculares neoplásicas en el medio de una playa esclerosa.

fibrosis reaccional era variable en los CP oscilando entre los llamados carcinomas esclerosantes ocultos (Figura 12), tumores no encapsulados con una gran zona central de esclerosis rodeada por folículos y papilas, hasta lesiones sin ninguna fibrosis, en los que todo el tumor estaba formado por estructuras papilares con un delicado tallo fibroso, entremezclados con folículos. Entre los carcinomas ocultos, 14 correspondían al tipo esclerosante, mientras que 11 eran no esclerosantes. Por

lo menos dentro de este grupo, en las zonas de fibrosis predominaban las estructuras de tipo folicular, mientras que las papilas se asociaban en general con escasa esclerosis.

Clásicamente se menciona que los CP no poseen cápsula. Nosotros, sin embargo, hemos hallado una cápsula fibrosa o restos de ella en el 43 % del total de CP. La misma, a excepción de algunos carcinomas ocultos, casi siempre era incompleta y formada por colágeno denso, con hialinización. La

TABLA 10. — Carcinoma papilar: parámetros morfológicos del tumor primitivo en los diferentes tipos

	Oculto (25 casos)	Intratiroideo (37 casos)	Extratiroideo (19 casos)
Diámetro medio del tumor	0,7 cm	3,85 cm	5,2 cm
Multicentricidad	36% (9)	27% (10)	37% (7)
Bilateralidad *	33% (6/18)	32% (7/25)	41% (7/17)
Formaciones papilares	16% (4)	8% (3)	0% (0)
Papilas y folículos	52% (13)	92% (34)	63% (12)
Papilas, folículos y zonas sólidas	32% (8)	13% (5)	37% (7)
Núcleos en vidrio esmerilado	85% (20)	76% (28)	68% (13)
Cuerpos psamomatosos	20% (2)	13,1% (5)	16% (3)
Metaplasia epidermoide	8% (2)	0% (0)	0% (0)
Infiltrado linfocitario tumoral	0% (0)	14% (5)	21% (4)

* Casos con tiroidectomía total o subtotal.

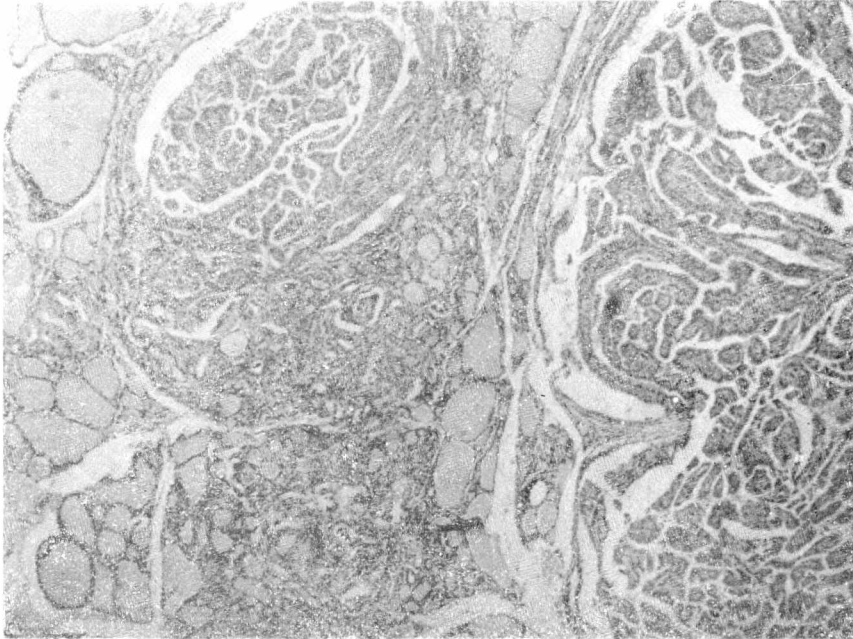


Fig. 13. — Invasión del tejido tiroideo no tumoral en el sector derecho de la micro-fotografía en un carcinoma papilar.

cápsula fibrosa se observaba dentro del grupo de carcinomas ocultos, fundamentalmente en el grupo de los no esclerosantes.

Los CP eran tumores localmente invasores, aun en sus formas ocultas, como se lo demuestra en la tabla 11. Un porcentaje alto de los mismos invadía su cápsula, tejido tiroideo no tumoral adyacente (Figura 13), cápsula glandular y estructuras peritiroideas, en especial las musculares.

La incidencia de multicentricidad y bilateralidad fue sorprendentemente similar en las distintas subvariedades de CP, y nunca fue mayor del 41 %. Des-

de el punto de vista morfológico, la misma variaba desde nódulos blanquecinos visibles macroscópicamente, separados del tumor principal o localizados en el lóbulo contralateral aparentemente sano, hasta focos microscópicos de tumor, no mayores a un folículo (Figura 14). La coexistencia con una elevada incidencia de invasión tumoral de los vasos linfáticos y el hecho de que algunos de los focos tumorales estaban dentro de los mismos, sugiere esta patogenia para la diseminación multifocal, ya sea dentro de un mismo lóbulo, en istmo, en ambos, o en distintos lóbulos.

TABLA 11. — Carcinoma papilar: Diseminación local

	Oculto (25 casos)	Intratiroideo (37 casos)	Extratiroideo (19 casos)
Encapsulación parcial o total	36 % (9)	57 % (21)	37 % (7)
Invasión capsular *	88 % (8/9)	90 % (19/21)	100 % (7/7)
Invasión del tejido tiroideo no tumoral	60 % (15)	46 % (17)	79 % (15)
Invasión linfática	28 % (7)	14 % (5)	58 % (11)
Invasión venosa	8 % (2)	2 % (2)	53 % (10)
Invasión muscular peritiroidea	0 % (0)	0 % (0)	68 % (13)
Metástasis ganglionares	36 % (9)	35 % (13)	63 % (12)

* Tomando en cuenta sólo aquellos casos con cápsula.

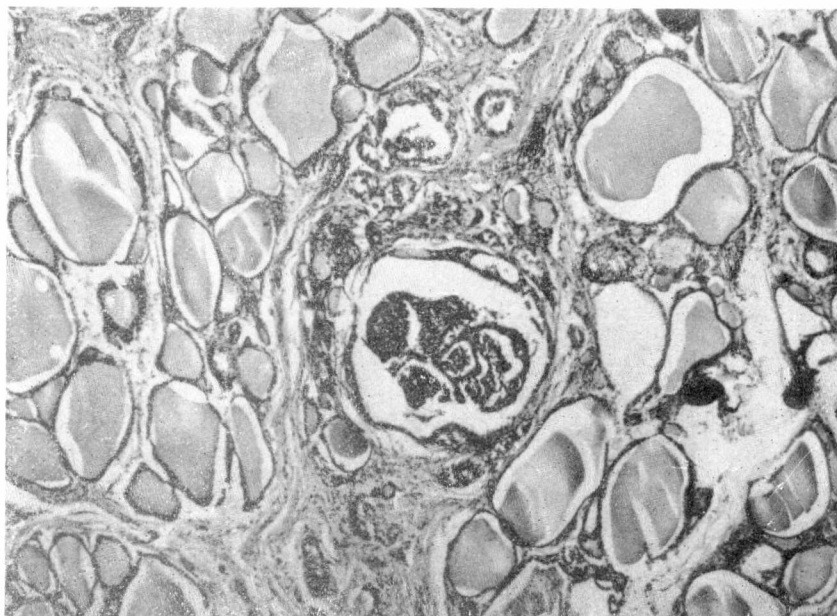


Fig. 14. — Microfoco tumoral ubicado en un lóbulo contralateral macroscópicamente indemne, como ejemplo de la bilateralidad de la neoplasia.

La incidencia de invasión linfática y venosa (Figura 15) fue relativamente alta, en especial en las formas extratiroideas. Lo mismo ocurrió con las metástasis ganglionares cervicales, que se encontraban en un tercio de los tumores ocultos e intratiroideos y

en dos tercios de los extratiroideos. En los tumores ocultos que las presentaron, la aparición de metástasis ganglionares fue el primer síntoma de enfermedad.

Dentro de los fenómenos interpretados como de defensa del huésped

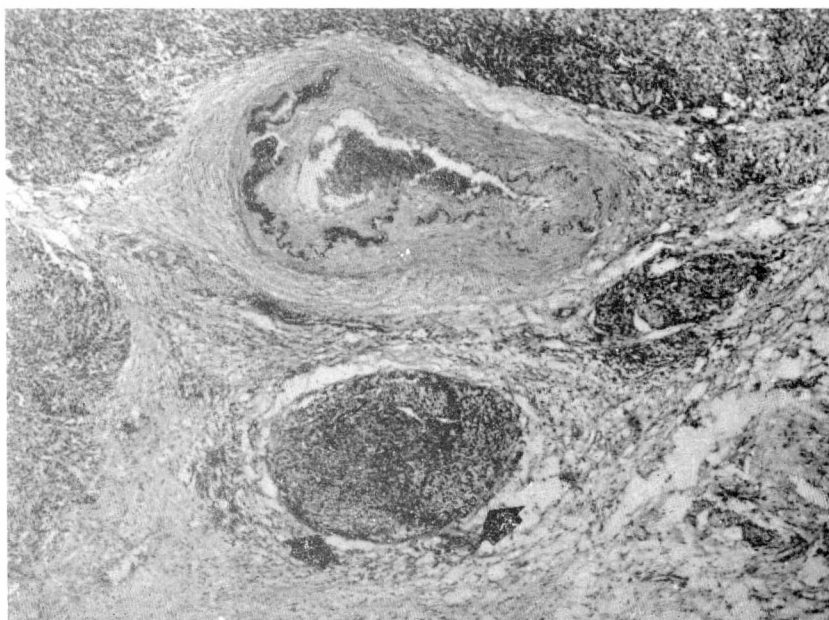


Fig. 15. — Invasión venosa tumoral (flechas) en un carcinoma papilar.

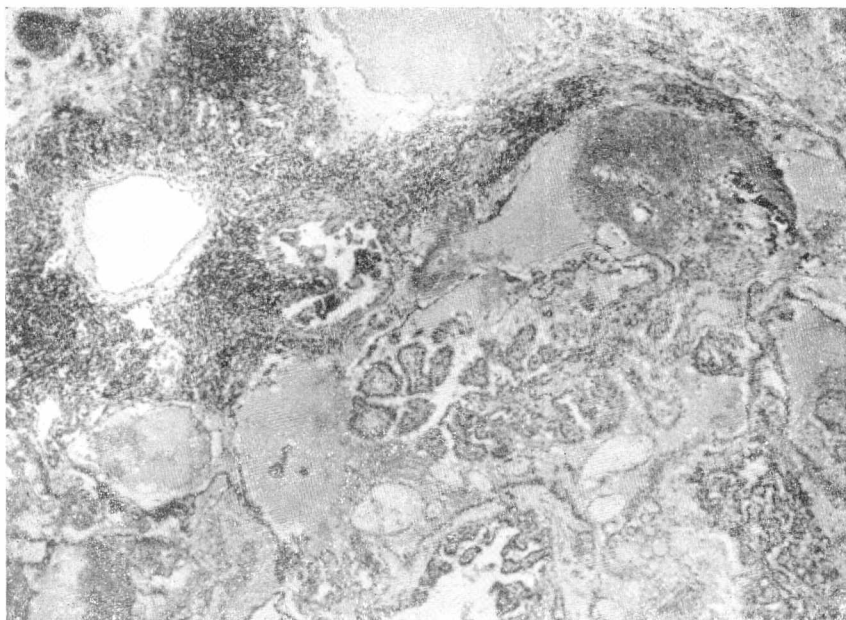


Fig. 16. — Infiltrado linfocitario tumoral en un carcinoma papilar.

frente a su neoplasia, describíase la presencia de infiltrados linfocitarios en los tumores y en el tejido vecino, postulados que se hacen extensivos a los tumores tiroideos¹⁰⁰. En nuestros casos de CP hemos hallado infiltrados linfocitarios de cierta significación en el parénquima tumoral de hasta el 21 % de los CP extratiroideos (Figura 16). Por otra parte, una incidencia relativamente elevada de casos de CP presentaron, en la glándula no tumoral, evidencias de tiroiditis de Hashimoto (Tabla 12). La misma fue definida como el hallazgo de acúmulos linfocitarios con formación de centros germinativos y transformación oxífila por lo menos focal del epitelio.

Esta situación incluye el hallazgo incidental de CP de tipo oculto en tiroides resecadas que presentan, en su estudio como lesión fundamental, una tiroiditis de Hashimoto. Dicha

eventualidad ya fue comentada en un trabajo anterior³⁰, con una incidencia del 12 %. Pero también se observa la presencia de tiroiditis como hallazgo histológico en CP clínicamente manifiestos.

Un comentario similar cabe hacer respecto de la coexistencia de bocio nodular y CP. La estadística presentada en la tabla 12 incluye tanto los casos de hallazgo incidental de CP ocultos en piezas resecadas por bocios nodulares, como en los especímenes de CP en los que el bocio nodular es coexistente, fue un hallazgo anatómico. Si nos detenemos en la primera eventualidad en nuestra estadística anterior ya mencionada³⁰, 6 de los CP ocultos fueron encontrados entre 249 bocios nodulares con una incidencia del 3,2 %. La coexistencia de adenoma folicular y CP fue solamente del 1,6 % marcando, estas cifras, lo for-

TABLA 12. — Carcinoma papilar: Patología benigna asociada

	Oculto (25 casos)	Intratiroideo (37 casos)	Extratiroideo (19 casos)
Tiroiditis no tumoral	24 % (6)	46 % (17)	16 % (3)
Bocio nodular asociado	24 % (6)	19 % (7)	16 % (3)
Adenoma folicular asociado	28 % (7)	3 % (1)	5 % (2)

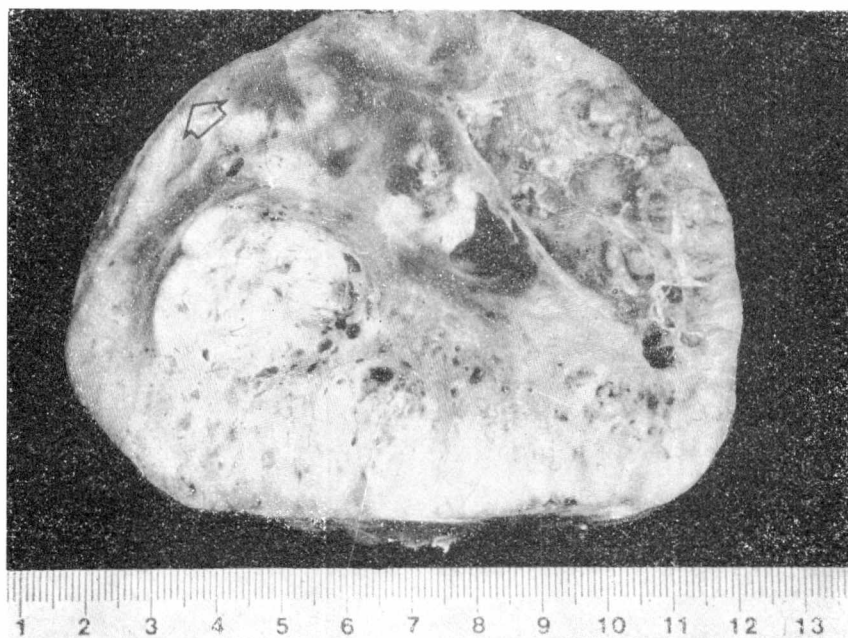


Fig. 17. — Carcinoma folicular no invasor. Obsérvese un nódulo tumoral bien delimitado por una cápsula fibrosa (flecha) con zonas involutivas y hemorrágicas.

tuito del hallazgo de carcinomas oculutos en piezas extirpadas por adenomas foliculares³⁰.

Carcinoma folicular

Los CF eran lesiones menos frecuentes que los CP, correspondiéndoles 36 casos del total, o sea el 22,2 %. Las diferentes variedades están expuestas en la tabla 13. Macroscópicamente tenían caracteres peculiares. Se trataba, en las variedades poco o no invasoras, de nódulos bien encapsulados de color amarillo o pardo, imposibles de diferenciar macroscópicamente de un adenoma folicular (Figura 17).

Sólo los tumores obviamente invasores y peor diferenciados eran fáciles

de identificar macroscópicamente como malignos y se representaban como masas blanquecinas, con zonas de hemorragia o necrosis (Figura 18).

Se encontraron solamente 5 lesiones, 3 no invasoras y 2 invasoras, que tenían un diámetro menor de 1,5 cm. El diámetro medio de todas las variedades era de 4,05 cm.

Microscópicamente, y de acuerdo con los criterios utilizados, los tumores estaban constituidos por una mezcla de folículos, zonas sólidas y trabeculares en proporciones variables (Figura 19). Las zonas trabeculares consistían en hileras, cordones o bandas de células que no formaban folículos ni se disponían en napas en las zonas sólidas.

TABLA 13. — Subdivisión de los carcinomas foliculares

	Casos	%
Carcinoma folicular no invasor	12	53
Carcinoma folicular poco invasor	11	30
Carcinoma folicular invasor	12	33
Variedad histológica indeterminada	1	3

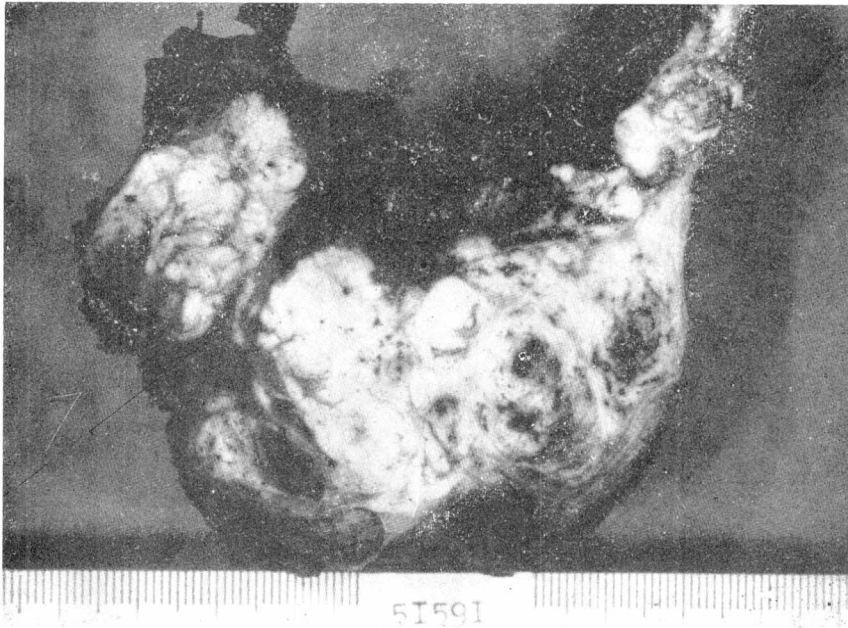


Fig. 18. — Carcinoma folicular invasor. Masa obviamente neoplásica, con compromiso de ambos lóbulos tiroideos.

Los tumores formados exclusivamente por folículos eran más o menos comunes, no existiendo relación entre la diferente frecuencia de estos tipos arquitecturales y la subvariedad de la

neoplasia (Tabla 14). Se observaron en ocasiones zonas oncocíticas, si bien ningún tumor estaba formado exclusivamente por oncocitos. El grado de atipia celular era variable. Como se des-

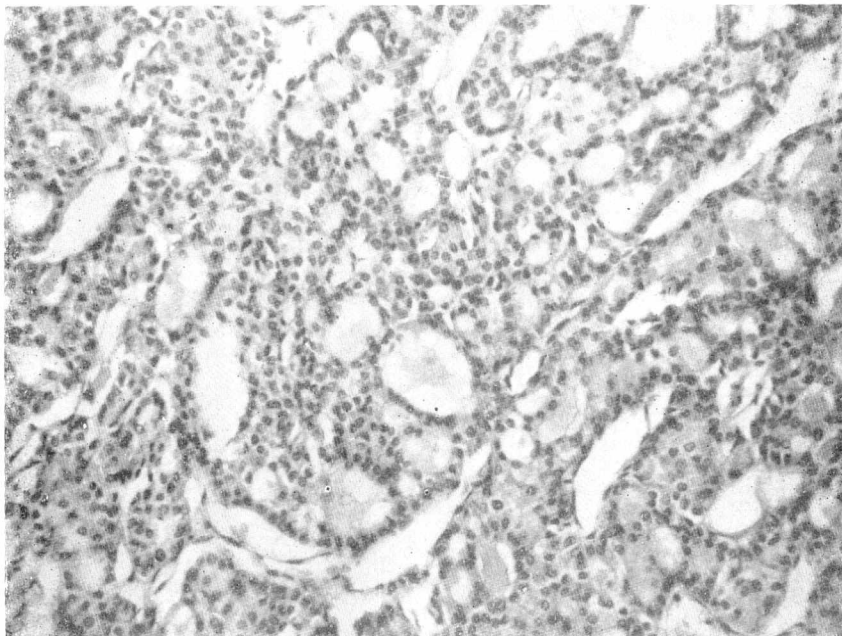


Fig. 19. — Aspecto característico de un carcinoma folicular. Núcleos densos con leve atipia y formación de folículos.

TABLA 14. — Carcinoma folicular: Parámetros morfológicos del tumor primitivo en los diferentes tipos

	No invasor (12 casos)	Poco invasor (11 casos)	Invasor (12 casos)
Diámetro medio del tumor	4,16 cm	4,08 cm	4 cm
Multicentricidad	0 % (0)	18 % (2)	25 % (3)
Bilateralidad *	0 % (0)	0 % (0)	40 % (4 10)
Folículos	33 % (4)	45 % (5)	8 % (1)
Folículos y zonas sólidas	25 % (3)	36 % (4)	50 % (6)
Folículos, zonas sólidas y trabeculares	42 % (5)	18 % (2)	42 % (5)
Infiltrado linfocitario tumoral	8 % (1)	0 % (0)	25 % (3)
Zonas oncocíticas	17 % (2)	27 % (3)	17 % (3)

* Casos con tiroidectomía total o subtotal.

prende de la lectura de los criterios utilizados en los tumores no invasores, la observación de un cierto grado de atipia celular era indispensable para su diagnóstico. Para evaluar la presencia de atipias se excluyeron las zonas oncocíticas. Una situación inversa podía verse en algunos CF invasores en los que las estructuras foliculares eran difíciles de distinguir de las normales, a no ser por el hecho, por ejemplo, de que estén presentes en un ganglio linfático o en la luz de una vena.

La incidencia de multicentricidad y bilateralidad era nula en los tumores no invasores y muy baja en los pocos invasores (Tabla 14). Los CF invasores presentaban un 40 % de bilateralidad siendo parecida esta cifra a la observada en los CP. En la tabla 15 se exponen parámetros de invasión local del tumor en los que se ven diferencias entre los distintos tipos.

Como se mencionó al hablar de la

parte macroscópica, la presencia de una cápsula fibrosa era constante en las variedades no invasoras o poco invasoras, encontrándose casi siempre invadida en esta última. En una tercera parte de los CF invasores, por el contrario, no se observaba cápsula. En este tipo de tumor era también frecuente la invasión del tejido tiroideo no tumoral adyacente a la neoplasia, si bien ninguno de los CF invadía estructuras peritiroideas, diferenciándose en esto de los CP. La incidencia de invasión de los vasos y ganglios linfáticos, así como la venosa era relativamente frecuente (Tabla 15). Respecto de la patología benigna asociada, que se muestra en la tabla 16, en 2 casos de tiroiditis de Hashimoto y en 1 de bocio nodular (todos tumores no invasores), la neoplasia fue un hallazgo incidental en el estudio de una glándula tiroides operada por patología benigna (Figura 20), mientras que en todos los casos restantes la lesión benigna fue

TABLA 15. — Carcinoma folicular: Diseminación local

	No invasor (12 casos)	Poco invasor (11 casos)	Invasor (12 casos)
Cápsula	100 % (12)	100 % (11)	66 % (8)
Invasión de la cápsula	0 % (0)	91 % (10)	100 % (12)
Invasión del tejido no tumoral	0 % (0)	0 % (0)	42 % (5)
Invasión linfática	0 % (0)	0 % (0)	33 % (4)
Invasión venosa	0 % (0)	27 % (3)	25 % (3)
Invasión muscular	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Metástasis ganglionares	0 % (0)	27 % (3)	25 % (3)

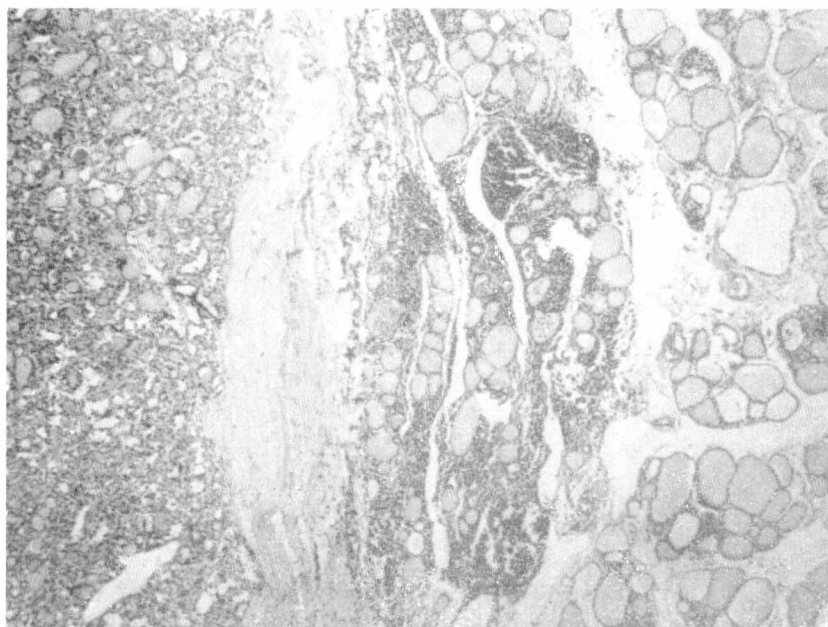


Fig. 20. — Tiroiditis de Hashimoto asociada a un carcinoma folicular. El tumor está delimitado por una cápsula fibrosa.

un hallazgo morfológico en una glándula reseca por un carcinoma tiroideo clínicamente evidente.

Carcinoma indiferenciado

Los tipos histológicos de CI se presentan en la tabla 18, observándose en ella también la asociación de CI de células grandes con carcinoma diferenciado de tipo papilar o folicular.

Carcinoma indiferenciado de células grandes

Se obtuvieron datos macroscópicos de 3 enfermos, 2 operados (tiroidectomía total y hemitiroidectomía, respectivamente) y el tercero en la autopsia (Figura 23). Los tumores tiroideos que se originaban en el lóbulo izquierdo, medían 5, 6 y 8 cm de diámetro, res-

pectivamente, e invadían el tejido tiroideo no tumoral vecino, pero estaban confinados al lóbulo de origen siendo el opuesto normal. Macroscópicamente eran lesiones de consistencia firme y de color grisáceo con zonas de hemorragia y necrosis. Desde el punto de vista histológico, en todos los casos se trataba de lesiones sumamente pleomorfas con una elevada actividad mitótica severa, atipia celular y extensas zonas de necrosis. Las células tumorales se disponían en napas o cordones con escaso estroma entre los mismos.

Se observaba un número variable de células gigantes tumorales uni o multinucleadas con núcleos hipercromáticos, nucléolo prominente y citoplasma acidófilo. En 2 casos se en-

TABLA 16. — Carcinoma folicular: Patología benigna asociada

	No invasor (12 casos)	Poco invasor (11 casos)	Invasor (12 casos)
Tiroiditis no tumoral	17 % (2)	27 % (3)	25 % (3)
Bocio nodular asociado	8 % (1)	9 % (1)	17 % (2)
Adenoma folicular tiroideo	0 % (0)	0 % (0)	8 % (1)

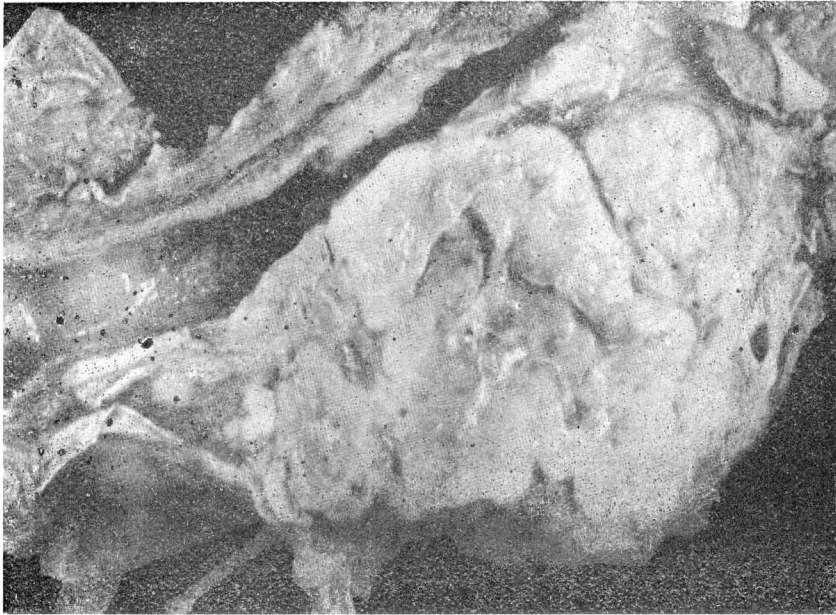


Fig. 21. — Carcinoma indiferenciado de células grandes. Fotografía de la pieza de autopsia en la que se observa la invasión traqueal y de los tejidos cervicales por la neoplasia.

contraron células semejantes a las de Reed-Sternberg, de la enfermedad de Hodgkin. Además de las células gigantes, se hallaron elementos uninucleados de muy diversa forma y tamaño pero, por lo general, con un

citoplasma acidófilo y núcleo redondeado que remendaban al epitelio folicular tiroideo. Se observaron también áreas de células fusiformes dispuestas difusamente o en haces (Figura 22). Dichos sectores considerados aislada-

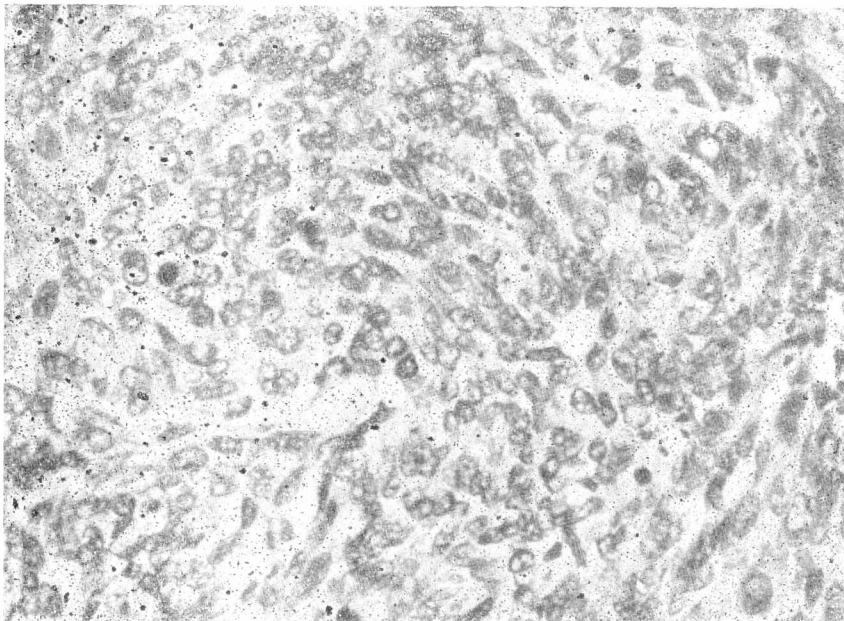


Fig. 22. — Carcinoma indiferenciado de células grandes el que tiene, en este campo, un aspecto fusocelular, con severa atipia y actividad mitótica.

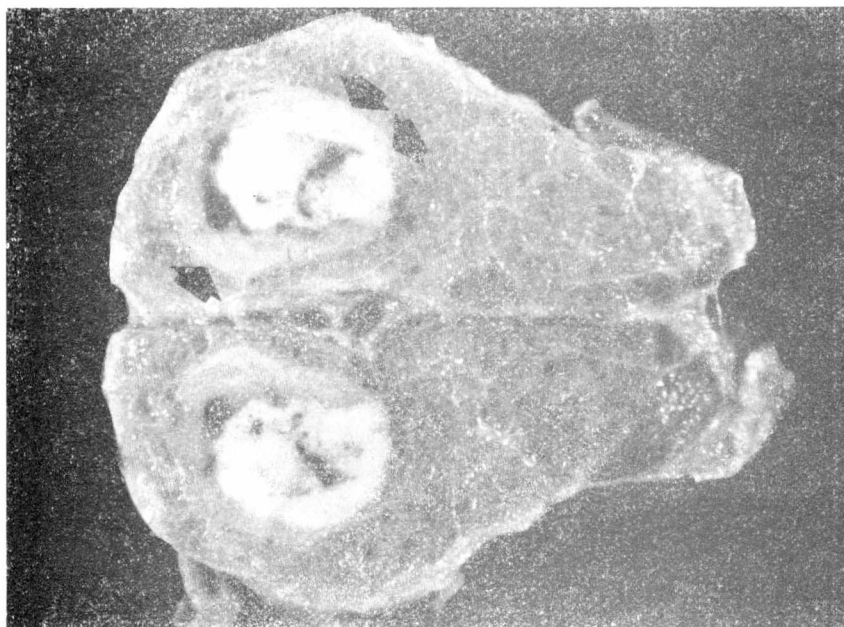


Fig. 23. — Carcinoma indiferenciado de células grandes originado en un carcinoma folicular. La fotografía muestra un sector más pardo (flecha única) correspondiente al carcinoma folicular y otro blanquecino (flecha doble) de carcinoma indiferenciado, demostrando la histogénesis de una neoplasia a partir de otra.

mente eran difíciles de diferenciar de un tumor conectivo (fibrosarcoma). Sin embargo, en todos los casos se hallaron, en otros campos microscópicos, sectores francamente epiteliales, los que eliminaban la necesidad de un diagnóstico diferencial.

Carcinoma indiferenciado de células grandes y carcinoma folicular

Se obtuvieron los datos macroscópicos de los 5 casos tratados con la tiroidectomía y en 1 de los estudiados por necropsia. Los tumores tenían un diámetro que oscilaba entre 3 y 30 cm con una media de 12 cm; eran de con-

sistencia firme, blanquecinos, con algunas zonas pardas, las que se observaban netamente en un caso y pertenecían a áreas de carcinoma folicular (Figura 23). No estaban delimitados por una cápsula e invadían el parénquima tiroideo no neoplásico comprometiendo el lóbulo opuesto en forma directa en 2 oportunidades, pero en ninguna de las piezas había focos aislados de tumor en el lóbulo contralateral. En 2 casos no existía bocio nodular, sin encontrarse imágenes de transición entre ambas lesiones.

Histológicamente los tumores eran semejantes a los del primer grupo en

TABLA 17. — Variedades de carcinoma indiferenciado

	Casos	%
Carcinoma indiferenciado de células grandes	9	35
Carcinoma indiferenciado de células grandes y carcinoma folicular	7	27
Carcinoma indiferenciado de células grandes y carcinoma papilar	6	23
Carcinoma indiferenciado de células pequeñas	4	15

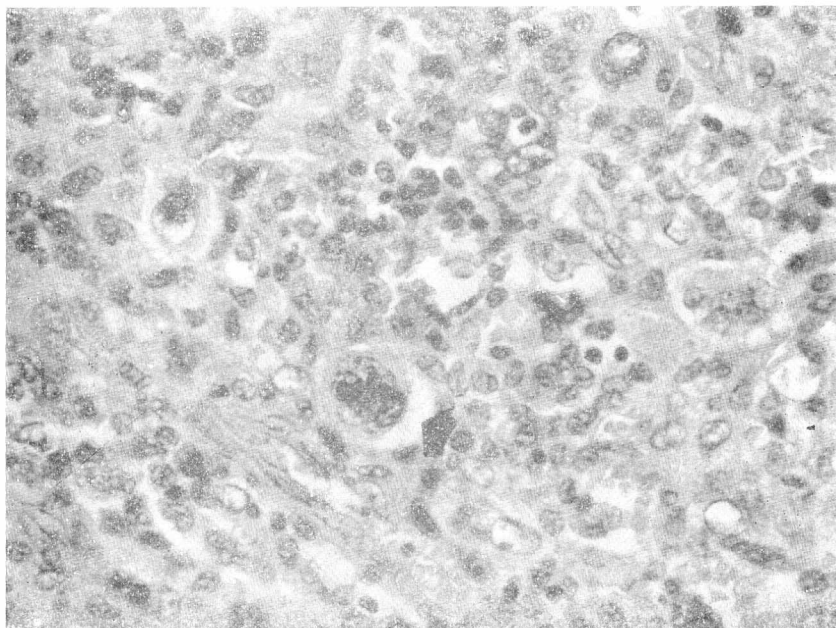


Fig. 24. — Microfotografía del carcinoma indiferenciado del mismo caso. Una célula gigante multinucleada semeja una célula de Reed-Stenberg (flecha).

lo que respecta al componente de carcinoma indiferenciado de células grandes el que fue, en todos los casos, cuantitativamente el más abundante (Figura 24). Las zonas de carcinoma folicular remedaban folículos tiroideos

con un grado variable de diferenciación (Figura 25); variando desde estructuras con una mínima atipicidad citológica, hasta folículos probremente desarrollados formados por células con notorios caracteres de malignidad,

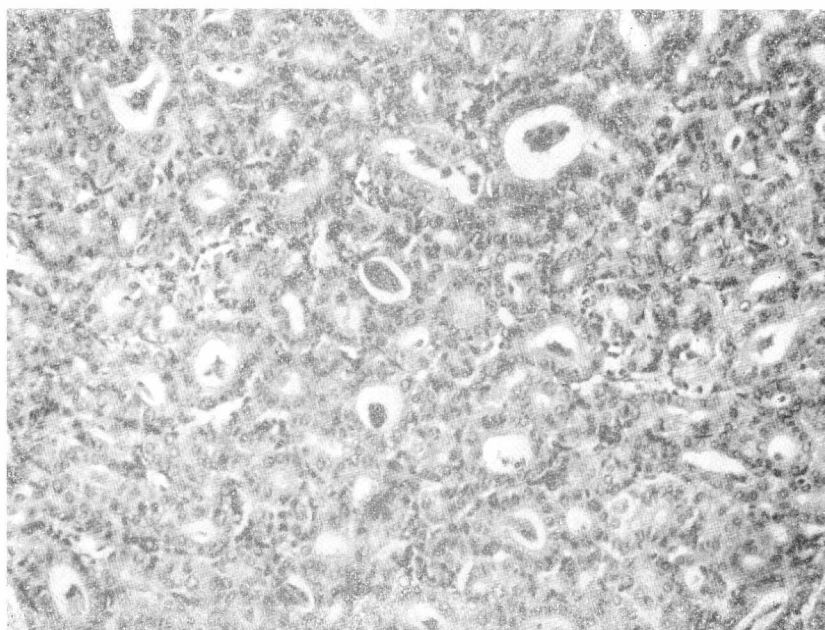


Fig. 25. — Microfotografía del sector del carcinoma folicular del caso anterior.



Fig. 26. — Combinación de carcinoma papilar e indiferenciado de células grandes.
Sector papilar.

semejantes a los elementos mononucleares descritos en los carcinomas indiferenciados. Se encontraron evidencias de invasión venosa tumoral en 3 casos.

Carcinomas indiferenciados de células grandes y carcinoma papilar

En los 3 casos en los que el diámetro del tumor estaba consignado, el mismo era de 3,5 cm y 5,5 cm, respectivamente. Macroscópicamente los tumores eran blanquecinos, mates y opacos con zonas de hemorragia y necrosis. No estaban encapsulados e invadían el parénquima tiroideo vecino.

Histológicamente, el componente indiferenciado era similar al anteriormente descrito. Las estructuras papilares tenían tallos fibroconectivos bien evidentes (Figura 26), tapizados por células con núcleos claros "en vidrio esmerilado" característicos de los carcinomas papilares. Dichos núcleos también se observaban en los sectores foliculares y aún en zonas indiferenciadas, demostrando la histogénesis del tumor a partir de un carcinoma papilífero (Figura 27). Se encontraron

regular cantidad de cuerpos psamomatosos. Dos tumores presentaban zonas de metaplasia epidermoide con formación de puentes intercelulares y perlas córneas.

En 3 enfermos se hallaron infiltrados linfocitarios con formación de centros germinativos en el parénquima tiroideo no tumoral, con metaplasia oxífila, representando una tiroiditis de Hashimoto. Uno de los casos tenía un adenoma folicular en el lóbulo no tumoral. En ninguno de los 3 pacientes con tiroidectomía total se observó la presencia de focos neoplásicos aislados en el lóbulo opuesto, ni tampoco invasión directa de dicho lóbulo por el tumor. Un caso presentaba invasión venosa tumoral y 2 compromiso de los vasos linfáticos.

En 3 de los 6 casos se hallaron metástasis ganglionares cervicales homolaterales. En 2 de ellos los ganglios fueron obtenidos por una adenectomía y en el tercero por un vaciamiento radical cervical.

Carcinoma indiferenciado de células pequeñas

Cuatro casos pertenecieron a este tipo histológico poco frecuente. En

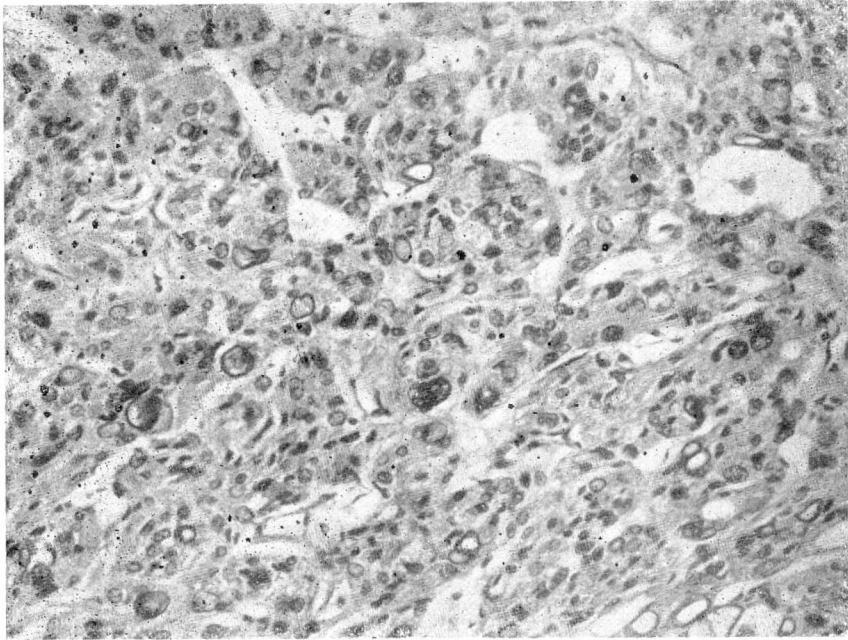


Fig. 27. — Sector anaplásico del caso anterior. Obsérvese la persistencia de los caracteres nucleares en "vidrio esmerilado" denotando el origen de la neoplasia a partir de un carcinoma papilar.

ninguno de los mismos se pudo efectuar una resección tiroidea, haciéndose en 3 solamente una biopsia de la lesión y una istemectomía en el restante. Ma-

croscópicamente los tumores eran blandos, blanquecinos, con zonas necróticas. Microscópicamente estaban formados por células de núcleo hiper-

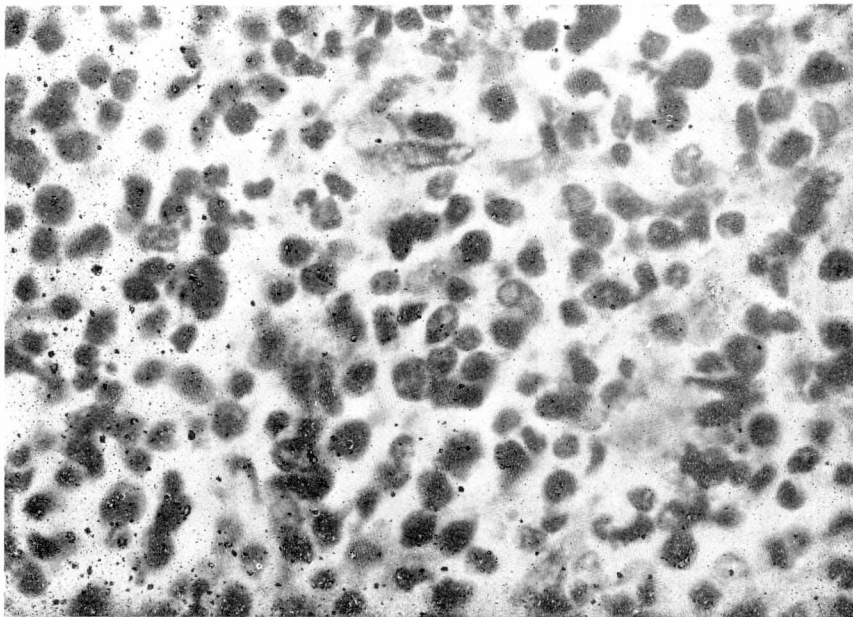


Fig. 28. — Carcinoma indiferenciado de células pequeñas. Elementos tumorales redondos y ovales con escaso citoplasma dispuestos difusamente, siendo imposible diferenciarlos prácticamente de un linfoma maligno.

TABLA 18. — Carcinoma medular de tiroides

Caso	Diámetro del tumor	Multicentricidad	Bilateralidad	Invasión tejido tiroideo indenne	Invasión linfática	Invasión venosa	Metástasis ganglionar	Diagnóstico histológico original	Otros hallazgos
1	3 cm	No	No	Si	Si	Si	Si	Indiferenciado	Calcificación Células gigantes Adenitis TBC.
2	6 cm	Si	Si	Si	No	No	No	Medular	
3	4 cm	Si	Si	Si	No	No	No	Indiferenciado	
4	3 cm	No	No	Si	No	No	Si	Medular	Calcificación Células gigantes Invasión músculos peritiroideos
5	8 cm	Si	Si	Si	Si	No	Si	Medular	
6	8 cm	Si	S D	Si	Si	Si	Si	Folicular	
7	2 cm	No	S D	Si	No	No	Si	Folicular	
8	—	No	No	Si	No	No	Si	Indiferenciado	Calcificación Células gigantes Calcificación Células gigantes
9	—	—	S D	—	Si	No	Si	Medular	
10	—	—	S D	Si	No	No	Si	Indiferenciado	

S D : Sin datos por haberse practicado hemitiroidectomía.

S : Sin datos por haberse realizado biopsia.

cromático, nucléolo poco discernible y escaso citoplasma (Figura 20). La actividad mitótica era elevada incluyendo mitosis anómalas.

La neoplasia crecía en forma de anchas napas o nidos mal delimitados que infiltraban el parénquima tiroideo preexistente, la cápsula o tejidos peritiroideos. Las técnicas para fibras de reticulina mostraban una rica red reticulínica, la que envolvía ya sea grupos de células u ocasionalmente a células individuales.

Dos casos tenían invasión linfática y 1 venosa tumoral. En 3 de los 4 casos la neoplasia se extendía a los músculos estriados peritiroideos.

Carcinoma medular

Los principales datos morfológicos de los CM de nuestra serie se exponen en la tabla 18. La incidencia dentro de la serie total de 162 casos fue del 6,2 %.

Macroscópicamente los carcinomas medulares eran lesiones firmes, blanquecinas, no encapsuladas, obviamente malignas (Figura 30). El diámetro promedio del tumor era de 4,5 cm con límites entre 2 y 8 cm. Microscópicamente la mayoría de nuestros casos mostraron la imagen clásica del CM con un estroma amiloide (Figura 31), que engloba a islotes de células epiteliales, las que también pueden disponerse en nidos, cordones, napas o festones. Ocasionalmente se veían calcificaciones y reacción gigantomitocondrial con formación de células gigantes de cuerpo extraño en íntima vinculación con el amiloide. La cantidad de sustancia amiloide era variable, cambiando desde masas con escasas células tumorales hasta neoplasias con escaso amiloide.

En uno de nuestros casos, el amiloide fue hallado luego de una prolongada búsqueda. El tumor tenía una atipia celular manifiesta con zonas difíciles de diferenciar de un carcinoma anaplásico (Figura 32). La demostración de calcitonina y ACE fue positiva en los 10 CM. La cantidad de células positivas para calcitonina era, por lo general, escasa, presentándose en forma aislada o en pequeños acúmulos

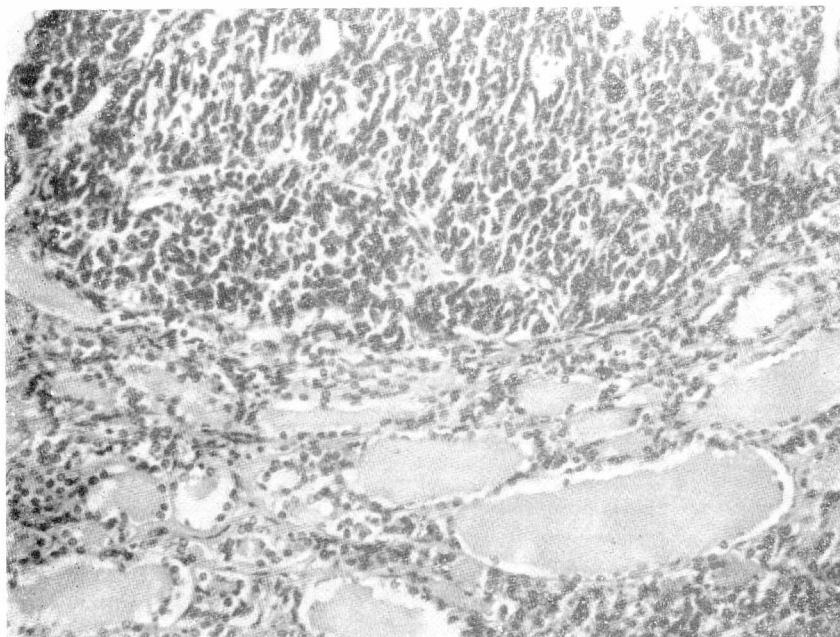


Fig. 29. — Otro ejemplo de la misma entidad en el que las células se disponen en nidos mal delimitados teniendo aspecto epitelial.

(Figura 33), existiendo grandes sectores del tumor negativo. Por el contrario, la positividad para el ACE era masiva con la presencia de abundantes gránulos parduzcos distribuidos difu-

samente en las células tumorales (Figura 34). No se encontró relación entre la positividad de las células y otros parámetros morfológicos del tumor, como el tipo celular, la cantidad de

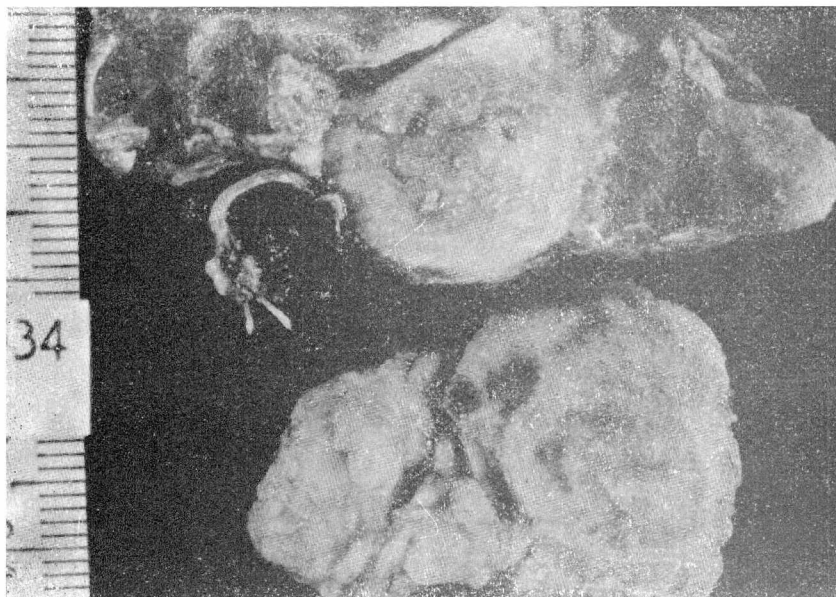


Fig. 30. — Macrofotografía de un carcinoma medular con un tumor blanco grisáceo, bastante bien delimitado con zonas de fibrosis.

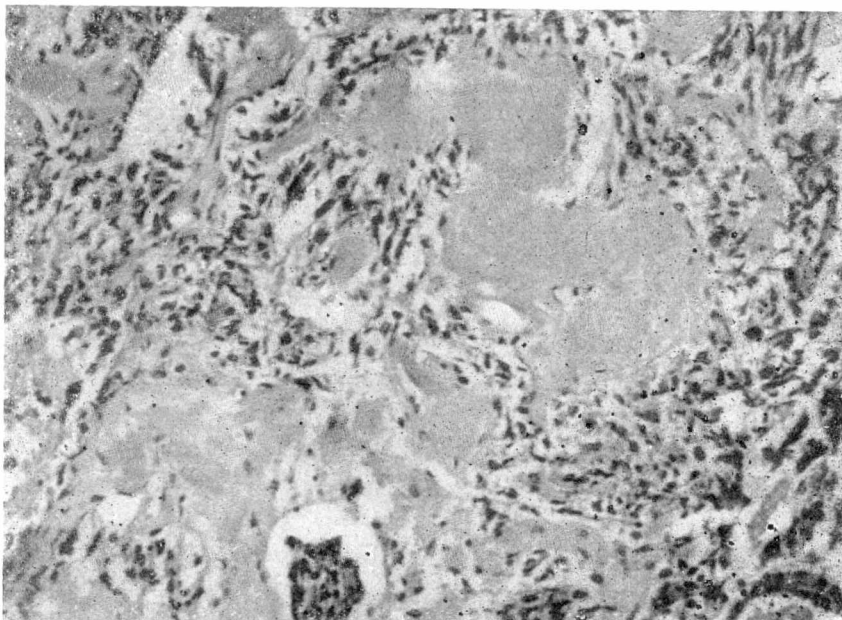


Fig. 31. — Aspecto histológico clásico de un carcinoma medular con grandes masas de amiloide entre las que se disponen islotes y cordones de células neoplásicas.

amiloide y el grado de atipicidad presente. El caso mencionado antes con escaso amiloide y severa atipia celular fue fácilmente identificado como CM

por la presencia de células positivas para los 2 marcadores inmunológicos estudiados. Las 2 biopsias tiroideas de pacientes con hiperparatiroidismo uti-

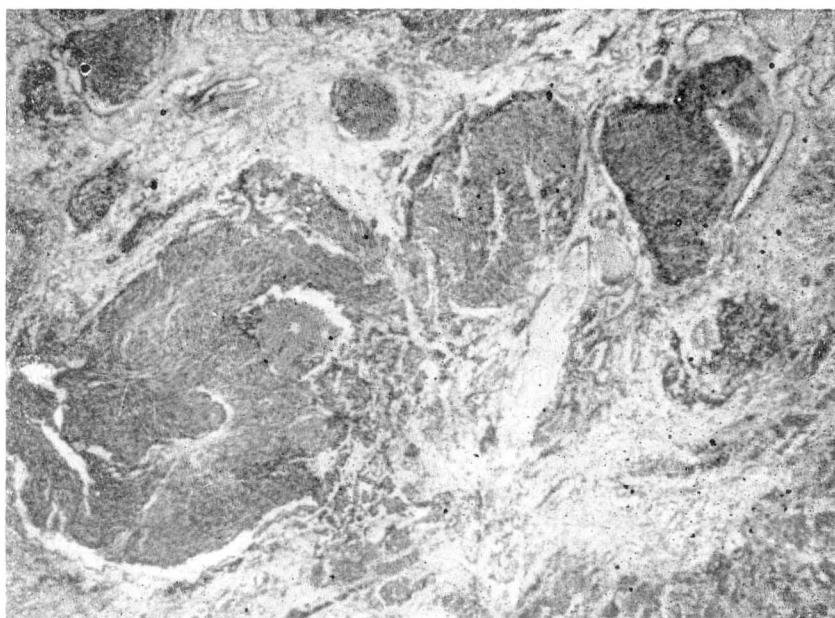


Fig. 32. — Carcinoma medular en el que la producción de amiloide era muy escasa. La neoplasia crece en lóbulos o masas celulares con necrosis. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con un carcinoma indiferenciado.

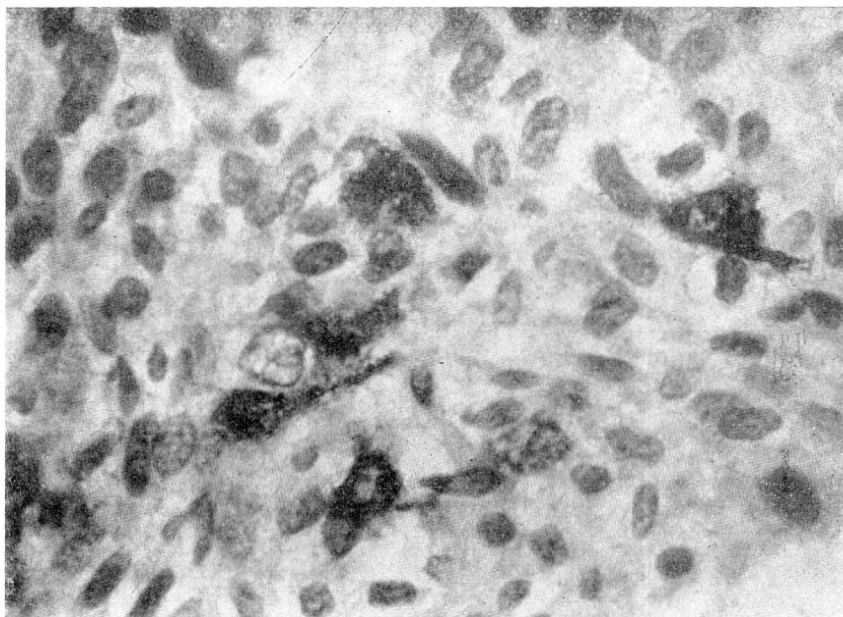


Fig. 33. — Carcinoma medular en el que se observan células con gránulos que representan calcitonina (PAP-calcitonina).

lizadas como controles presentaron células C aisladas, teñidas para calcitonina (Figura 35). La incidencia de bilateralidad y de multicentricidad fue alta en los CM: 50 %, lo mismo que la invasión de los vasos linfáticos y

las metástasis linfoganglionares, lo que evidencia una precoz diseminación local y regional de la neoplasia.

Merecen un comentario los datos de la tabla 18, en la que se observa que 6 de los 10 CM habían sido de ma-

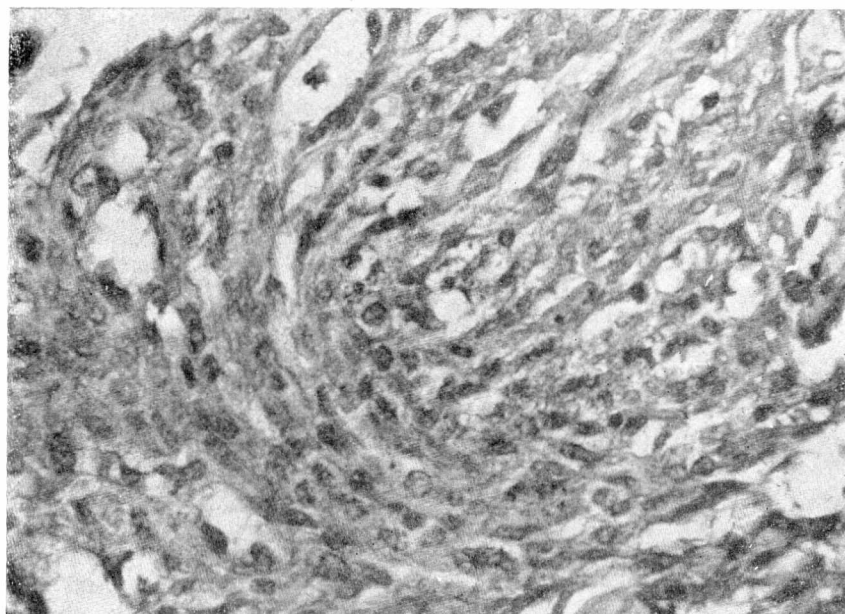


Fig. 34. — Positividad difusa en el citoplasma de las células tumorales para el antígeno carcino-embriionario (PAP-ACE).

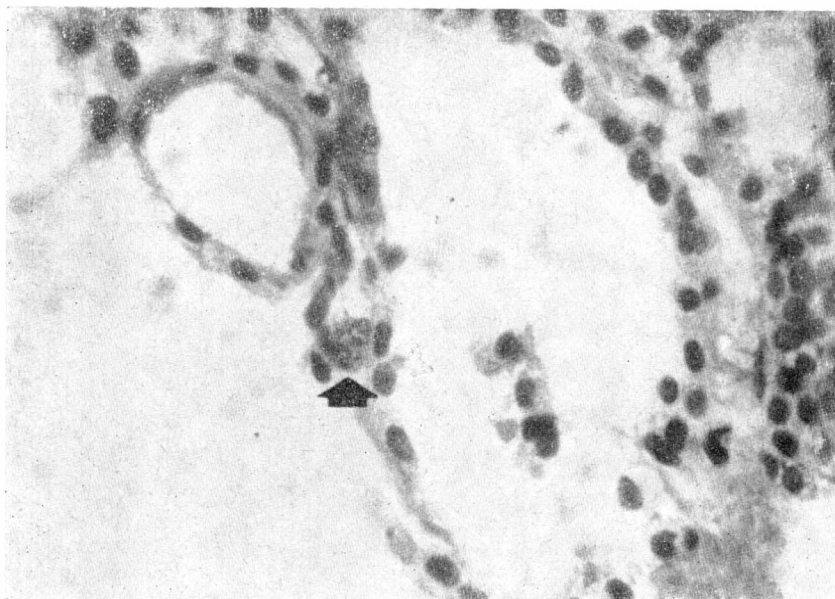


Fig. 35. — Células C aisladas ubicadas en disposición parafolicular (flecha) teñidos para calcitonina (PAP-calcitonina).

nera incorrecta diagnosticados originariamente por el patólogo (rectificándose dicho diagnóstico en esta revisión). No sólo habían sido hechos en épocas remotas, cuando podía todavía no conocerse la entidad —por más que la misma fue descrita ya en 1955⁷¹—,

sino también en períodos recientes, lo que indica la necesidad de un mejor conocimiento por parte de los patólogos del CM. Cuatro de los casos fueron incorrectamente rotulados como carcinomas indiferenciados, error que pudo tener consecuencias importantes, por



Fig. 36. — Metástasis tiroidea de un carcinoma renal. Se observan en ambos lóbulos glandulares la presencia de masas tumorales con sectores amarillentos y hemorrágicos.

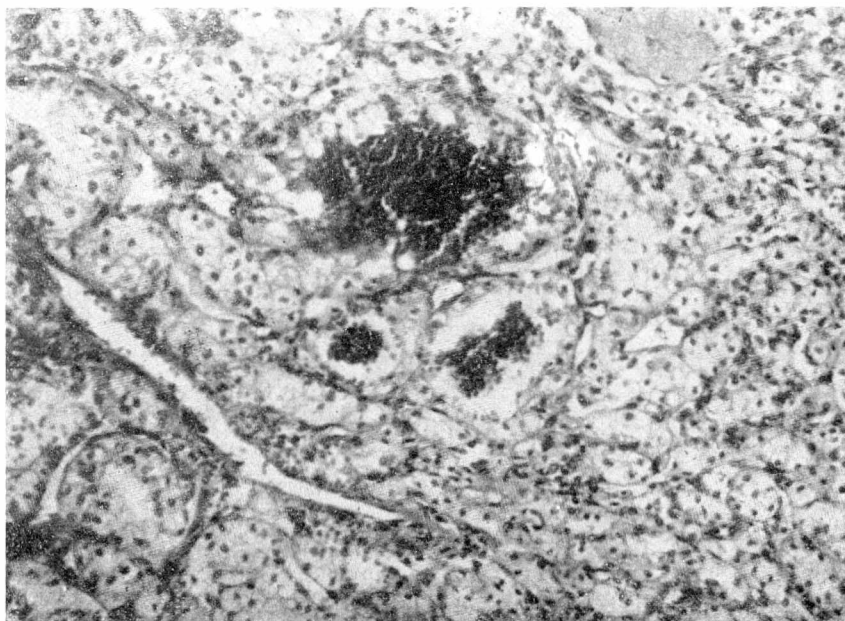


Fig. 37. — Imagen microscópica de la misma lesión con túbulos y lóbulos de células claras rodeadas por finos capilares.

no adoptar un tratamiento curativo a causa del diagnóstico antes mencionado.

Tumores metastásicos

Tres casos correspondieron a lesiones metastásicas tiroideas. En todos ellos la apariencia clínica correspondía a una neoplasia tiroidea primitiva, estableciéndose el diagnóstico correcto en el estudio de la pieza operatoria en 2, y en una biopsia intraoperatoria de un ganglio cervical en el restante. Dos casos correspondían a metástasis de un carcinoma renal (hiper nefroma). El tercero a una metástasis de un adenocarcinoma colónico.

Macroscópicamente los 2 primeros eran amarillentos con zonas de hemorragia y necrosis, siendo idénticos a las lesiones primarias renales (Figura 36). Microscópicamente estaban formados por células claras (Figura 37) que se disponían en lóbulos rodeados por finos capilares. En ambos la invasión venosa era conspicua y en 1 de los casos se observaba la presencia de una metástasis del carcinoma renal en un adenoma folicular, con indemnidad del parénquima peritiroideo vecino.

El tercer caso correspondió a una metástasis de un carcinoma de colon que fue evidente clínicamente 6 meses después de diagnosticada la neoplasia tiroidea.

Teratoma maligno

La última variedad de neoplasia observada por nosotros correspondió a un teratoma maligno. El mismo presentó una masa tumoral de 10 por 14 cm, ubicada en el lóbulo derecho, que al corte era blanquecina, friable, con zonas de hemorragia y necrosis. Histológicamente mostraba sectores de formaciones epiteliales de tipo glandular que alternaban con zonas sarcomatosas sin diferenciación (Figura 38) y otras de tipo fibro o condrosarcomatoso. La neoplasia infiltraba tejido y músculos vecinos.

Diferencias morfológicas entre las distintas variedades de carcinoma tiroideo

Se expone en la tabla 19 un examen comparativo de los hallazgos patológicos en las distintas variedades de neoplasias tiroideas tomando a los CP, foliculares e indiferenciados, como un

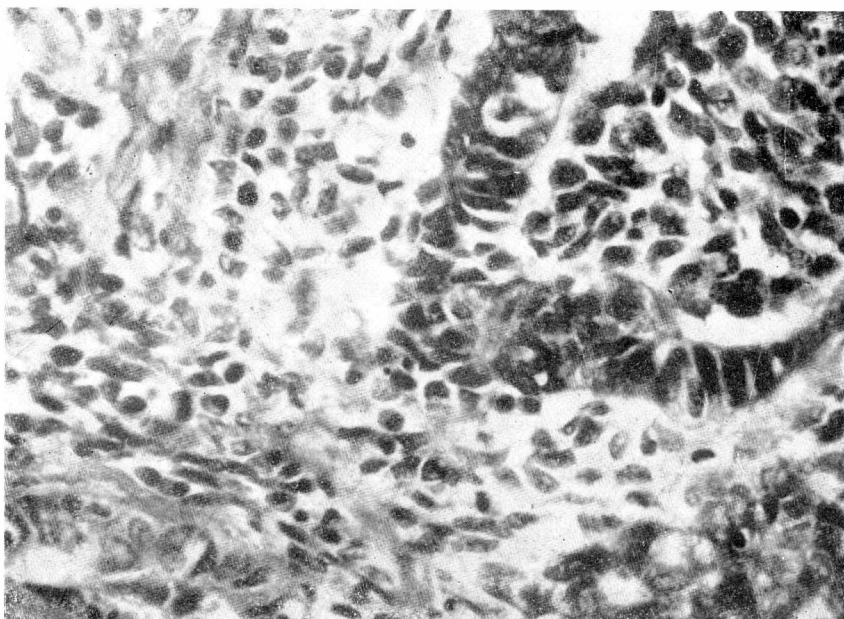


Fig. 38. — Teratoma tiroideo. Se observan estructuras epiteliales sólidas o tubulares en medio de un estroma sarcomatoso.

grupo homogéneo. Se intentan, en la misma, establecer diferencias de tipo estrictamente morfológico discutiéndose más adelante las implicancias pronósticas y evolutivas de estos hallazgos.

Es de interés remarcar en especial aquellas diferencias entre los CP y CF, pues en varias instituciones, los 2 son englobados bajo la característica común de carcinomas diferenciados, basándose en algunas series, las que marcan una sobrevida similar para ambas lesiones.

La apariencia macroscópica fue ne-

tamente distinta en los 2 tumores. En general el diagnóstico macroscópico de carcinoma fue sencillo en los CP, en tanto que los CF poco o no invasores, no podían diferenciarse macroscópicamente de un adenoma folicular. Microscópicamente, además de las características inherentes dadas por la definición del tipo tumoral (la presencia de papilas y núcleos) "en vidrio esmerilado", los CP eran con más frecuencia lesiones no encapsuladas, de menor tamaño, con una relativamente alta incidencia de bilateralidad y multicentricidad. La diseminación de los

TABLA 19. — Diferencias morfológicas entre las distintas variedades de carcinomas tiroideos

	Carcinoma papilar	Carcinoma folicular	Carcinoma indiferenciado	Carcinoma medular
Diámetro medio del tumor	3,1 cm	4,2 cm	7,5 cm	4,5 cm
Bilateralidad	35 %	20 %	18 %	50 %
Multicentricidad	32 %	14 %	—	50 %
Cápsula	46 %	88 %	0 %	0 %
Invasión capsular	92 %	60 %	—	—
Invasión linfática	29 %	11 %	24 %	44 %
Invasión venosa	17 %	17 %	48 %	22 %
Bocio nodular asociado	20 %	11 %	8 %	0 %
Tiroiditis no tumoral	32 %	23 %	40 %	0 %
Infiltrado linfocitario tumoral	11 %	11 %	32 %	0 %
Metástasis ganglionares	42 %	17 %	52 %	77 %

TABLA 20. — Magnitud de la primera intervención efectuada en el momento de la consulta

Tipo de intervención	Tratamiento previo	Vírgenes de tratamiento	Total
Biopsia	—	14	14
Lobectomía	5	30	35
Tiroidectomía subtotal bilateral	3	10	13
Tiroidectomía total	4	54	58
Tiroidectomía subtotal bilateral y VRC *	1	8	9
Tiroidectomía total y VRC **	2	31	33
Total	15	147(89%)	162

* VCR: Vaciamiento radical de cuello.

** Dos enfermos tuvieron vaciamiento bilateral de cuello y mediastínico.

CP era fundamentalmente por vía linfática, con frecuente invasión de vasos linfáticos y metástasis ganglionares cervicales. Los CP tenían en nuestros casos una más elevada asociación con bocio nodular y tiroiditis de Hashimoto. Inversamente, los CF estaban encapsulados, raramente correspondían a carcinomas ocultos y tenían escasa o nula fibrosis reaccional. La incidencia de bilateralidad y multicentricidad era nula o baja en las variedades no invasoras o poco invasoras. La invasión linfática y presencia de metástasis ganglionares cervicales fue menor que en los CP, pero por lo menos en esta serie la frecuencia de invasión venosa fue similar en ambos tipos tumorales.

Como era dable esperar, los CI correspondían a los tumores de mayor tamaño y rápido crecimiento de la serie y los que tenían la mayor incidencia de invasión venosa tumoral, explicándose por esta vía, la producción de las frecuentes metástasis a distancia.

Las metástasis orgánicas, en especial pulmonares, son, junto con la invasión y compresión de estructuras cervicales, la causa de muerte más común en los CI.

Llama la atención la frecuencia de infiltrado linfoide en los CI y también su asociación con tiroiditis de Hashimoto.

Los CM presentaron la más elevada incidencia de bilateralidad y multicentricidad, por más que los casos examinados son relativamente escasos. Esto

puede explicarse si se acepta la hipótesis de que la patogenia de los múltiples focos tumorales intraparenquimatosos es la diseminación linfática, ya que se asocia con elevada incidencia de invasión de los vasos linfáticos (44 %) y de metástasis ganglionares (77 %).

c) Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de los 162 pacientes fue considerado a partir de la primera intervención efectuada para intentar extirpar el carcinoma. Dicha operación había sido realizada en nuestro Hospital, salvo en algunos casos que se intervinieron previamente en otros Centros, y los pacientes acudieron a nuestra consulta referidos por reaparición o persistencia de la enfermedad a nivel cervical, para efectuar el tratamiento quirúrgico complementario.

En esas condiciones, del total de la serie, 15 pacientes ya habían sido intervenidos, 6 de ellos con tiroidectomía total y 3 con vaciamiento unilateral de cuello agregado (Tabla 20). Los restantes (147 enfermos) fueron vistos por primera vez, vírgenes de tratamiento quirúrgico (89 %).

En 14 de ellos, no obstante, sólo se efectuó una biopsia por lo avanzado del proceso y el tipo de tumor, ya que 12 de ellos tenían un carcinoma indiferenciado. El resto de los casos, constituido por 133 enfermos candidatos a un tratamiento quirúrgico curativo, tuvieron variadas intervenciones de



Fig. 39. — Posoperatorio de vaciamiento radical de cuello. Corresponde a la misma paciente de la figura 2.

acuerdo con la extensión local y regional de la enfermedad. Se destaca claramente en ellos que a 85 (59 %) se les efectuó una tiroidectomía total. Como tratamiento de elección ésta fue efectuada como segunda intervención, para completar una lobectomía en el posoperatorio inmediato en 17 casos de la misma; en 15 enfermos debido a que el carcinoma fue diagnosticado o encontrado en el estudio diferido de la glándula y, en 2 casos, para completar la tiroidectomía parcial realizada en otra Institución.

La tiroidectomía total fue acompañada en 31 enfermos de un vaciamiento ganglionar de cuello en continuidad uni o bilateral. Dicho vaciamiento fue realizado, además, en otros 8 pacientes con resecciones tiroideas menores, tales como tiroidectomía subtotal bilateral o lobectomía. La tiroidectomía total o lobectomía siempre fueron realizadas con investigación e individualización del nervio recurrente y las paratiroides ho-

molaterales, poniendo énfasis en la extirpación de todo el tejido tiroideo peritraqueal y periesofágico.

Considerados todos los enfermos en conjunto, la extirpación de los ganglios linfáticos cervicales fue efectuada en 42 de los 162 pacientes (26 %), dando esta cifra una idea de la magnitud de la enfermedad que presentaban. En un principio realizábamos un vaciamiento ganglionar radical, con extirpación de la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo (Figura 39). En los últimos enfermos de la serie, siempre que fuera posible, hemos tratado de preservar esas estructuras, efectuando un vaciamiento ganglionar de tipo modificado. Asimismo, en 2 pacientes que tenían metástasis ganglionares bilaterales y que en el momento de la intervención se extendían al mediastino, fue necesario efectuar un vaciamiento ganglionar mediastínico en continuidad para extirpar todo el tumor (Figuras 40 a 44).

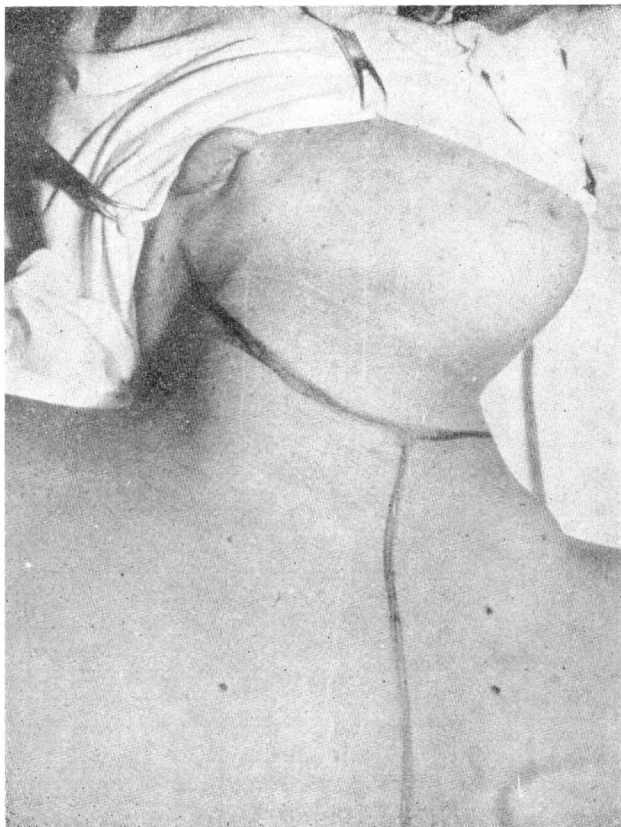


Fig. 40. — Abordaje quirúrgico en un enfermo con carcinoma papilar extratiroideo con metástasis cervicales bilaterales y mediastínicas.



Fig. 41. — Visión intraoperatoria del mismo paciente.



Fig. 42. — Aspecto del campo operatorio luego de la tiroidectomía total, vaciamiento de cuello bilateral y mediastínico.

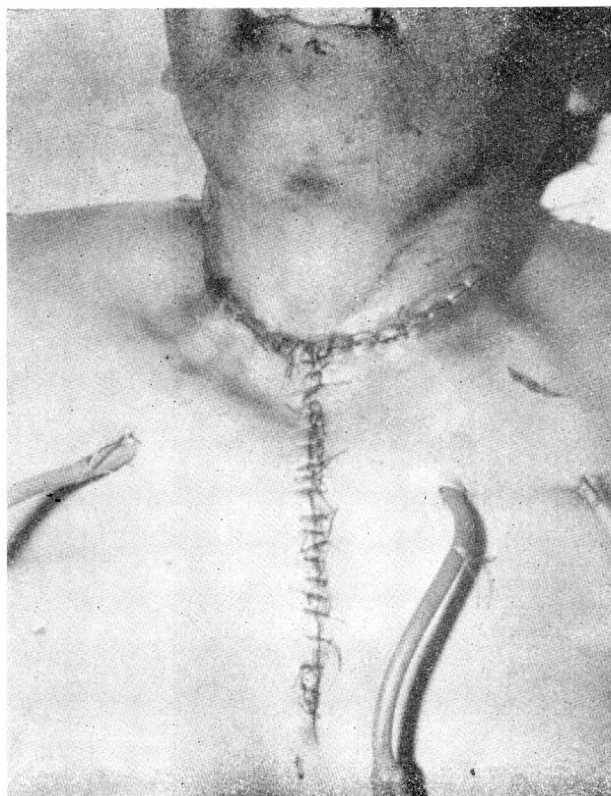


Fig. 43. — Posoperatorio inmediato de la intervención ilustrada en las figuras 40 a 42.

Fig. 44. — Posoperatorio alejado del mismo paciente.



Es evidente que el tipo de intervención realizado tiene relación con el estadio del tumor y el grado de diferenciación histológica. En la tabla 21 puede verse que, de los 75 enfermos que se presentaron a la consulta con un nódulo único o múltiple, pero sin extensión de la enfermedad a las estructuras

vecinas y tenían un carcinoma diferenciado, en 72 de ellos (96 %) éste pudo ser completamente extirpado. En los 3 enfermos en que se agregó un vaciamiento, éste fue el tipo profiláctico, debido a que se presentaron signos de extensión local. En 4 enfermos se efectuó sólo lobectomía, en 1 de ellos por

TABLA 21. — Tipo de intervención en relación con la diferenciación del tumor y la extensión de la enfermedad

Tipo de intervención	Diferenciado		Indiferenciado		Misceláneas	Total
	Localizado	Extendido	Localizado	Extendido		
Biopsia	—	1	—	13	—	14
Lobectomía	25	4	1	4	1	35
Tiroidectomía subtotal	12	—	1	—	—	13
Tiroidectomía total	35	9	8	4	2	58
Tiroidectomía subtotal y VRC	2	4	—	3	—	9
Tiroidectomía total y VRC	1	29	—	2	1	33
Total	75	47	10	26	4	162

TABLA 22. — Extensión de la resección glandular en relación con el tipo histológico y la magnitud de la enfermedad

Tipo histológico	Lobectomía	Tiroidectomía amplia		Total
		Por enfermedad	Para supresión	
Papilar	19	32	34	85
Folicular	10	11	15	36
Medular	2	4	3	9
Indiferenciado	3	5	6	14
Total	34	52	58	144

paro cardíaco intraoperatorio que pudo recuperarse satisfactoriamente y en los otros 3 porque al tener invasión tumoral hacia la tráquea y el esófago, se consideró inútil extirpar el resto de la glándula contralateral sana. Con distinto criterio, sin embargo, y en esas mismas condiciones, en 9 casos similares se efectuó tiroidectomía total. No obstante esa conducta diferente para tratar carcinomas extendidos fuera de la glándula tiroides, la mayoría de estos enfermos fueron adecuadamente tratados con tiroidectomías amplias y vaciamientos ganglionares.

En los 36 carcinomas poco diferenciados o indiferenciados, la mayor parte de las intervenciones fueron limitadas sólo a la glándula. Cuando la lesión se presentó con invasión extratiroidea o ganglionar sólo en 5 enfermos pudo efectuarse el vaciamiento; los otros 13, como ya mencionamos, estaban fuera de toda posibilidad de resección y se efectuó únicamente una biopsia para certificar el diagnóstico.

Considerando específicamente la extensión de la intervención realizada en la glándula tiroides, de acuerdo con la patología encontrada y con la magnitud de la enfermedad en el momento de la operación, en los 144 enfermos en que se efectuó resección glandular, puede verse que el 53 % de las 110 tiroidectomías amplias (total y subtotal) fueron indicadas con el criterio de suprimir la mayor cantidad posible de tejido tiroideo, para el posterior uso del I^{131} (Tabla 22). En contraposición hubieron, sin embargo, 34 casos en que se consideró que la lobectomía era una operación

suficiente para el tratamiento de los enfermos que tenían carcinoma localizado a un lóbulo. Esta diferencia en la magnitud de la resección glandular fue debida a la distinta época en que se efectuaron estas operaciones y los criterios cambiantes, respecto del mejor tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides a través de los años. En nuestra serie las tiroidectomías amplias son más recientes y corresponden a un enfoque más agresivo de este tipo de enfermedad.

El 76 % de tiroidectomías bilaterales subtotales o totales (110 casos de 144), recalca dicha tendencia agresiva en el tratamiento del cáncer tiroideo, aunque considerando que, en la tercera parte, fue debida a la extensión de la enfermedad a toda la glándula o a la diseminación del tumor a los ganglios cervicales uni o bilaterales.

Complicaciones

En la serie de 162 enfermos intervenidos hubieron complicaciones posoperatorias inmediatas en relación con la extensión de la cirugía efectuada. Dos pacientes fallecieron en el posoperatorio como consecuencia de la intervención quirúrgica efectuada, lo que da una mortalidad inmediata del 1,2 %. Uno luego de un vaciamiento bilateral y tiroidectomía total por invasión masiva del cuello, teniéndose que efectuar traqueotomía en la intervención por severa infiltración del tumor a la pared traqueal y que falleció por una bronconeumonía bilateral y necrosis parcial de la tráquea.

El otro paciente figura dentro del gru-

TABLA 23. — Complicaciones posoperatorias inmediatas en relación con la intervención efectuada

Tipo de operación	Total de casos	Lesión del recurrente		Tetania		Herida		Necrosis
		Definitiva	Paresia	Temporal	Permanente	Hematoma	Infección	
Biopsia	14	—	—	—	—	1	1	—
Lobectomía	35	1	2	1	—	2	1	—
Tiroidectomía subtotal	13	1	2	2	1	2	—	1
Tiroidectomía subtotal y VRC	9	2	—	1	1	2	2	—
Tiroidectomía total	58	6	3	13	9	—	4	4
Tiroidectomía total y VRC	33	7	8	10	9	3	3	1
Total	162	17	15	27	20	10	11	6
(%)		9,8	9,2	16,6	12,3	6,1	6,7	3,7

po de las misceláneas, pues se encontró una metástasis tiroidea de un hipernefroma después de la tiroidectomía total y que tuvo un accidente anestésico intraoperatorio, falleciendo descebrebrado a los 8 días de la operación.

De los 89 enfermos que tuvieron complicaciones secundarias al tratamiento quirúrgico en 69 se habían efectuado operaciones que implicaban una extirpación tiroidea bilateral y amplia (77 %), ya sea por la magnitud de la enfermedad o con el criterio de suprimir la mayor cantidad posible de tejido tiroideo.

Las más frecuentes fueron las lesiones del nervio recurrente y el hipoparatiroidismo posoperatorio. La incidencia fue mayor cuando más necesariamente agresiva fue la operación y si excluimos los 14 casos en que solamente se efectuó una biopsia, esa incidencia es aún más elevada (Tabla 23).

Se comprobaron 15 paresias recurrentes que retrogradaron espontáneamente en el posoperatorio o alejado hasta los 6 meses de la intervención, y 16 secciones accidentales del nervio recurrente que ocasionaron, en un número similar de enfermos, parálisis definitiva de una cuerda vocal. No hubo en ningún caso sección bilateral del nervio recurrente. La incidencia de lesión permanente del nervio laríngeo

inferior es para la serie total de un 9,8 % y, para los que selectivamente tuvieron una resección subtotal o total de la glándula tiroidea, se eleva al 11 %.

Desglosando las distintas intervenciones efectuadas sobre la glándula sin incluir los casos que necesitaron vaciamientos ganglionares, es evidente una creciente incidencia de las lesiones recurrenciales a medida que aumenta la magnitud de la resección tiroidea. En 35 lobectomías la parálisis unilateral de cuerda vocal fue del 2,8 %; en las tiroidectomías subtotales bilaterales del 7,6 % y en las totales del 10,3 %, a pesar de la específica investigación quirúrgica de los nervios recurrentes en todas las intervenciones.

El hipoparatiroidismo posoperatorio, caracterizado por hipocalcemia y signo de Chvöstek positivo, y agregándose a veces parestesias o contracturas musculares, ocurrió en 27 enfermos. En 7 de ellos se produjo recuperación espontánea, y el período de tetania transitoria osciló entre una semana y 3 meses. Se incluyen aquí 2 casos sorpresivos de signos claros de hipoparatiroidismo luego de una lobectomía tiroidea: por lo tanto, 20 pacientes tuvieron una tetania permanente, lo que representa el 12,3 % de la serie total. Si excluimos los enfermos en que sólo

TABLA 24. — Resultados del tratamiento de acuerdo con el tipo histológico tumoral

Tipo histológico	SEE*	CEE**	Fallecidos por el tumor	Sin seguimiento	Total
Ca papilar	67 (78%)	6	10 (12%)	3	86
Ca folicular	27 (75%)	7	2 (6%)	—	36
Ca indiferenciado	5 (19%)	2	18 (69%)	1	26
Ca medular	5 (50%)	1	4 (40%)	—	10
Metástasis tiroideas (miscelánea)	—	—	3 (75%)	1	4
Total	104 (64%)	16 (10%)	37 (23%)	5 (3%)	162 (100%)

* SEE: sin evidencia de enfermedad.

** CEE: con evidencia de enfermedad.

se efectuó una biopsia de la tiroides la incidencia real se eleva al 13,5 %.

Como en las lesiones del nervio recurrente, también aquí considerando solamente los enfermos que tuvieron una resección tiroidea, la incidencia más elevada de tetania posoperatoria, se observa en los que se efectuó una tiroidectomía total: 15,5 % reduciéndose a la mitad en las tiroidectomías totales bilaterales que tienen por intención dejar indemne 2 pequeñas láminas de tejido tiroideo a lo largo del borde posterior de ambas glándulas, donde asientan, generalmente, las paratiroides. De los 9 casos de tiroidectomía total más vaciamiento que tuvieron un hipoparatiroidismo permanente, en 4 de ellos la extensión de la enfermedad era de tal magnitud, que fue imposible intentar individualizar y respetar las glándulas paratiroides.

Uno de ellos tuvo, sin embargo, una recuperación total sorpresiva al cabo de 3 meses.

El tercer grupo de complicaciones son aquellas relacionadas con la herida operatoria y los tejidos blandos del cuello. La infección posoperatoria ocupa un lugar desgraciadamente preponderante entre las mismas y su incidencia es del 6,7 % para la serie total. En 2 enfermos fue tan severa que puso en serio peligro la vida de los mismos. Una paciente con tiroidec-

tomía total y vaciamiento unilateral de cuello tuvo, secundariamente a la infección, una severa necrosis de los colgajos del cuello y exposición de la arteria carótida primitiva, que requirió la rápida utilización de 2 colgajos occipitocromiales para cubrirla. El otro enfermo después de tiroidectomía total más vaciamiento bilateral y mediastínico, evolucionó con una mediastinitis, dehiscencia de la esternotomía y del plano dérmico y bronconeumonía bilateral. La juventud del paciente y los intensos cuidados permitieron superar los inconvenientes llevando 6 años de operado.

d) Seguimiento y evolución alejada

Se intentó por diversos medios, como citación en consultorio externo, telefonía, carta, revisión de la historia central o de otros servicios donde el paciente hubiera sido atendido, lograr un seguimiento lo más completo posible. El mismo fue efectuado en 157 de los 162 casos (96,9 %) variando de 6 meses a 12 años con una media de 4,5 años. En la tabla 24 se expone la evolución de los enfermos correlacionándola con el tipo de tumor.

Como pacientes con evidencia de enfermedad fueron considerados aquellos con recidiva local o metástasis luego del tratamiento definitivo.

El 96 % de los pacientes sometidos

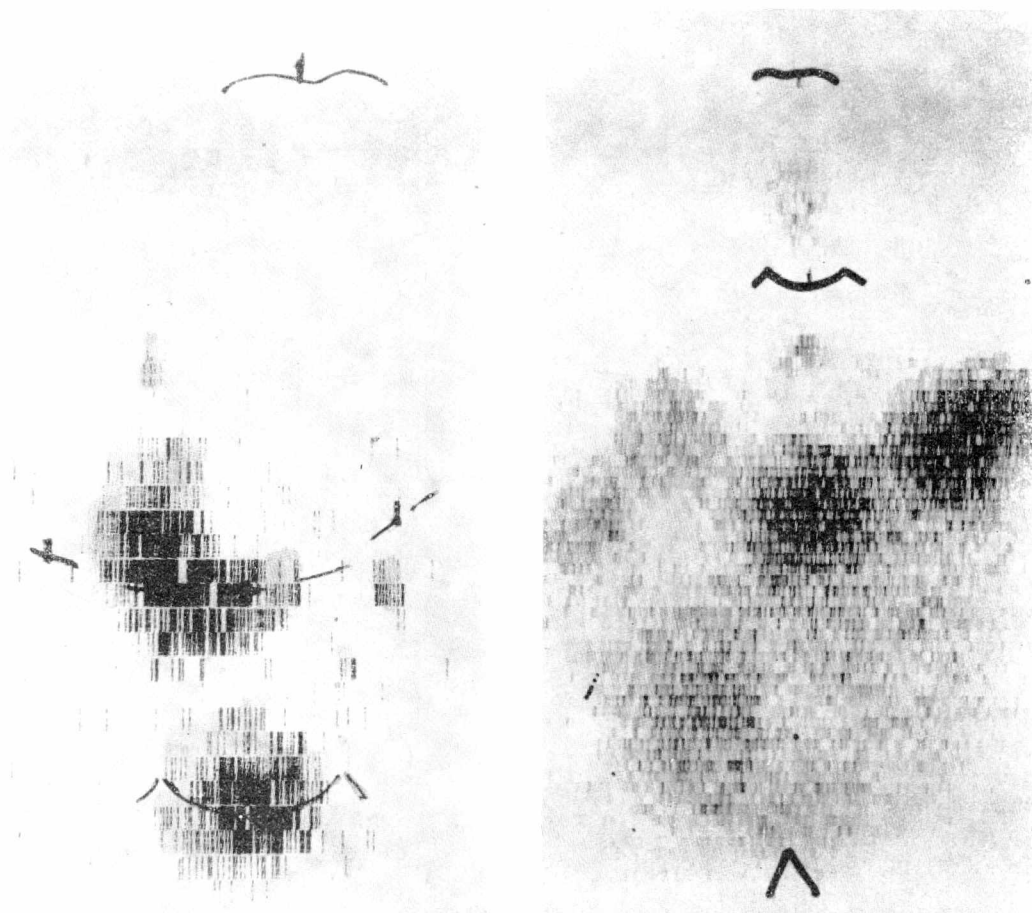


Fig. 45. — Izquierda: control de tiroidectomía "total" a los 15 días de la intervención. Obsérvanse restos tiroideos. Derecha: recidiva local y metástasis mediastinales.

a tiroidectomía "total" mostraron restos locales, al realizarse el estudio centellográfico con actividades altas de radioyodo, entre 5 y 10 mCi a los 15 días de la intervención quirúrgica. Por supuesto, se hallaron siempre áreas de actividad en los casos de cirugía más conservadora, subtotaes.

Todos estos pacientes fueron consecutivamente sometidos a terapia con radioyodo, hasta la eliminación de los restos tiroideos existentes. Los controles, incluyendo rastreo corporal total, estudios radiológicos si fuesen necesarios y análisis de rutina, se desarrollaron cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses hasta el tercer año, para continuar luego anualmente, siempre que fue posible.

La figura 45 permite observar la imagen de un control posoperatorio, des-

pués de una tiroidectomía tentativamente "total".

El seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en los que por su dependencia hormonal se hacía necesario el tipo de control descrito, permitió descubrir rápidamente el 71 % de las metástasis pulmonares. La mitad de ellas de tipo miliar, sin manifestación radiológica. La figura 46 muestra un caso de metástasis pulmonar miliar.

Al mismo tiempo se determinó el 90 % de los casos de metástasis óseas, que concentraban radioyodo; los casos restantes concentraron preparados de pirofosfato Tc-^{99m}.

Es indudable que en los casos de carcinomas diferenciados que no habían sido sometidos a total destrucción del tejido tiroideo "in situ", por



Fig. 46a. — Arriba: metástasis miliar pulmonar de carcinoma folicular. Estudio realizado con ^{131}I . Abajo: metástasis pulmonar de carcinoma papilífero; estudio realizado con bleomicina $\text{Tc-}^{99\text{m}}$.

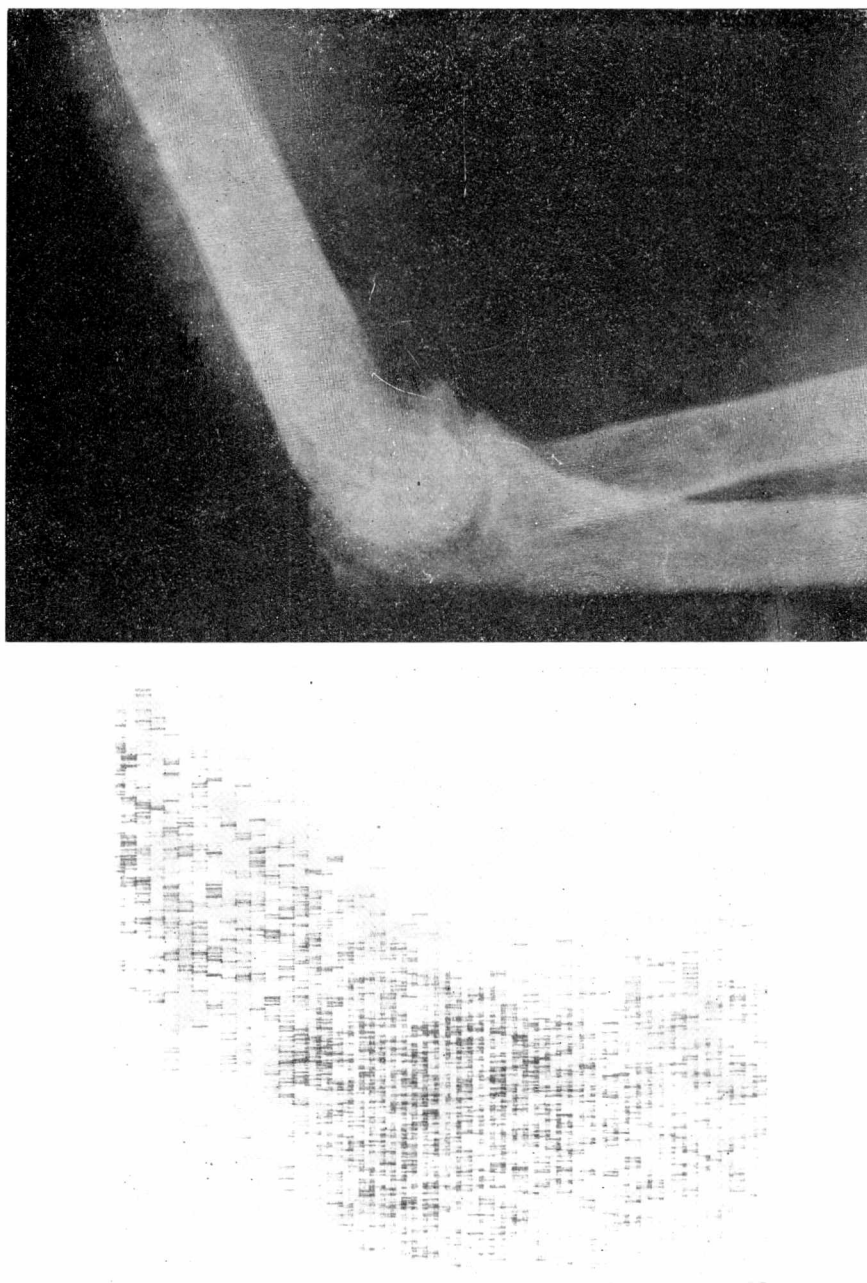


Fig. 46b. — Metástasis ósea de carcinoma papilífero. Arriba: estudio radiográfico aparentemente normal. Abajo: centellograma positivo realizado con bleomicina Tc-^{99m}.

métodos quirurgicoactínicos, no se obtuvo suficiente diferenciación, excepto en tipos muy diferenciados de carcinoma folicular, como para poder obtener concentración del trazador en recidivas locales o metástasis a distancia. Juntamente con la multicentricidad, ese argumento es la pieza básica

de la indicación para una cirugía amplia del carcinoma tiroideo. Cinco enfermos se perdieron al seguimiento y se ignora, por lo tanto, su evolución. Al momento del análisis habían fallecido por la enfermedad 42 pacientes (26 %), incluyendo los 5 casos sin seguimiento. De ellos, como menciona-

TABLA 25. — Reintervención quirúrgica por reaparición de la enfermedad con posterioridad al tratamiento inicial

1ª Operación		2ª Operación	
Nº de casos	Operación	Nº de casos	Operación
3	Lobectomía	3	Tiroidectomía total
4	Tiroidectomía subtotal	8	VRC homolateral
4	Tiroidectomía total	3	VRC contralateral
3	Tiroidectomía total + VRC		
Totales		Totales	
14		14	

VRC: vaciamiento radical de cuello.

mos antes, fallecieron 2 en el posoperatorio inmediato por complicaciones de la operación. Los restantes 120 están vivos, lo que implica una sobrevida global del 74 %; 16 tienen, sin embargo, evidencia de enfermedad.

En este grupo de 120 pacientes, 14 de ellos tuvieron una segunda intervención por recidiva local, metástasis ganglionares cervicales o para completar una tiroidectomía parcial por la aparición de metástasis (Tabla 25). En 3 de ellos, en que se había realizado una lobectomía por un nódulo único, se completó la tiroidectomía total para el tratamiento de metástasis en un caso y por la aparición de nódulos fríos en el lóbulo remanente en los 2 restantes.

En 8 pacientes que habían tenido una tiroidectomía amplia (subtotal o total) tuvo que efectuarse el vaciamiento ganglionar por la aparición de metástasis en el cuello, homolaterales. En 3 casos en que se había efectuado tiroidectomía total más vaciamiento tuvo que efectuarse, por la misma razón, disección ganglionar contralateral. Salvo en el caso en que se completó la tiroidectomía para poder controlar las metástasis con ¹³¹I todos los otros enfermos evolucionaron, hasta el presente, sin recidiva o diseminación de la enfermedad. Si consideramos la intervención efectuada de acuerdo con la diferenciación tumoral y el tipo de sobrevida obtenida, puede verse en la tabla 26, que la lobectomía tiroidea va seguida de un elevado número de en-

fermos sin evidencia clínica o centellográfica del tumor, en el control alejado de los carcinomas diferenciados (93 %). En cambio, en las 44 tiroidectomías totales el porcentaje de enfermos libres de tumor es inferior (77 %). Ello no se debe a que esta intervención es menos segura para el control de la enfermedad, sino que, por el contrario —como se verá más adelante—, a que los tumores eran más extendidos. Los 36 pacientes con carcinomas diferenciados y diseminados extratiroides requirieron procedimientos más agresivos y de mayor magnitud, donde sólo pudo controlarse la enfermedad en el 64 % de los casos. Lo que parece evidente es que el tipo de intervención sobre la tiroides tiene menos importancia para controlar los cánceres localizados a la glándula que el tipo de diferenciación histológica del tumor. En los 85 enfermos con carcinomas diferenciados en que se hicieron únicamente resecciones glandulares, sólo el 16 % de ellos presentaron, posteriormente, evidencias del tumor o murieron por el mismo; en cambio, de los 18 carcinomas indiferenciados con similares intervenciones, el 50 % no pudo curarse.

En el total de enfermos, excluidas las 4 misceláneas, no existen diferencias apreciables en el control de la enfermedad entre las tiroidectomías totales (28 %) y las parciales (15 %). La variación —que no es significativa— se debe a que algunos de los casos

TABLA 26. — Evolución alejada en relación con el tipo de intervención y la diferenciación tumoral

Tipo de intervención	Ca. Diferenciado			Ca. Indiferenciado			Total*		
	SEE	CEE	Muerto por tumor	SEE	CEE	Muerto por tumor	SEE	CEE	Muerto por tumor
Biopsia	—	—	1	—	—	13	—	—	14
Lobectomía	27	1	1	3	—	2	30	1	3
Tiroidectomía subtotal	10	—	2	—	1	—	10	1	2
Tiroidectomía total	34	6	4	6	2	3	40	8	7
Tiroidectomía subtotal — VRC	4	1	1	1	—	2	5	1	3
Tiroidectomía total — VPC	19	5	6	—	—	2	19	5	8
Total	94	13	15	10	3	22	104	16	37**

* No se incluyen misceláneas.

** Cuatro pacientes se perdieron en el seguimiento y se consideran como muertos por el tumor a los fines estadísticos.

SEE: sin evidencias de enfermedad.

CEE: con evidencias de enfermedad.

que requirieron ablación glandular total, tenían un tumor más extendido y no son, por lo tanto, comparables entre sí.

Esto puede apreciarse en la tabla 27, considerando que sólo 5 enfermos con tiroidectomía total, no pudieron ser curados cuando la enfermedad estaba localizada en la glándula (12 %); al contrario, cuando se extendía a los tejidos vecinos, la proporción de pacientes con enfermedad o muerte por ella se elevó al 71 %. De los 38 enfermos que tuvieron vaciamientos agregados por enfermedad extendida a los ganglios cervicales, 17 continuaron con evolución del tumor (45 %), cualquiera haya sido la magnitud de la intervención efectuada.

La distribución por variedad histológica muestra una mayor sobrevida a medida que el tumor es histológicamente más diferenciado. Se observa en la tabla 24 que la evolución de los casos de CP y CF tomados en su conjunto fue similar, con una sobrevida de enfermedad del 78 y 75 %, respectivamente. Los pacientes con CF presentaban una mayor incidencia de evidencias de enfermedad —casi siempre metástasis óseas— (Tabla 28), en tanto que en los CP se observó un mayor número de enfermos fallecidos por el tumor, por lo general, con metástasis pulmonares.

Como es dable esperar el pronóstico de los CI fue malo, influyendo en el mismo las variantes histológicas de éstos (véase más adelante). Un número no despreciable de enfermos (19 %) estaba, sin embargo, sin evidencias de enfermedad con seguimiento de hasta 7 años (Tabla 24). En estos tumores, además de su conocida tendencia a una recidiva local o rápida invasión de tejidos, se observó, frecuentemente, la producción de metástasis a distancia, ya sea pulmonares o en los ganglios supraclaviculares y mediastínicos.

Los CM tuvieron un pronóstico desfavorable, presentando 5 de 10 pacientes evidencias de enfermedad o muerte por su tumor.

Se examina en las tablas 29 a 33 la correlación entre las variedades his-

TABLA 27. — Evolución alejada en relación con la operación efectuada y la magnitud de la extensión tumoral

Intervención quirúrgica	Extensión tumoral*					
	Localización a la glándula			Extensión extratiroidea		
	SEE	CEE	Muerto por el tumor	SEE	CEE	Muerto por el tumor
Biopsia	—	—	—	—	—	14
Lobectomía	24	—	2	6	1	1
Tiroidectomía subtotal bilateral	10	1	2	—	—	—
Tiroidectomía total	36	3	2	4	5	5
Tiroidectomía subtotal + VRC	2	—	—	3	1	3
Tiroidectomía total + VRC	1	—	—	18	5	8
Total	73	4	6	31	12	31

* No se incluyen misceláneas.

SEE: Sin evidencias de enfermedad.

CEE: Con evidencias de enfermedad.

tológicas y el pronóstico de los pacientes de cada grupo.

Se observa, en la tabla 24, que todos los pacientes con carcinoma oculto están vivos, pero 2 tienen evidencias de enfermedad, 1 con metástasis pulmonares y otro con recidiva local.

En los carcinomas intratiroideos hubo un número relativamente importante de fallecidos (11 %), hecho éste que se acrecienta en los carcinomas extratiroideos. El valor pronóstico de la sub-

división en los 3 tipos histológicos es evidente.

Efectuando la correlación de algunos parámetros morfológicos con la evolución clínica de los pacientes, se observa que la presencia o ausencia de metástasis ganglionares cervicales, en el momento de la presentación inicial del tumor, tuvo importancia pronóstica, como se observa en la tabla 30. La misma se mantiene para todas las variedades de CP, aun para los carci-

TABLA 28. — Frecuencia de recidiva local y metástasis en pacientes con evidencias de enfermedad o fallecidos según las distintas variedades histológicas

	Ca Papilar*	Ca Folicular**	Ca Indiferenciado***	Ca Medular****
Recidiva o invasión local	4	2	12	—
Metástasis pulmonares	5	2	7	—
Metástasis ganglionares	2	—	6	—
Metástasis óseas	1	5	1	1
Metástasis cerebrales	—	—	—	2
Metástasis hepáticas	—	—	—	1
Fallecimiento posoperatorio	1	—	—	1
Fallecimiento o enfermedad de localización desconocida	3	1	2	2

* Incluye un caso, con recidiva local y metástasis óseas.

** Incluye un caso con metástasis pulmonares y óseas.

*** Incluye casos de invasión local con metástasis pulmonares, ganglionares, óseas y en sitios indeterminados.

**** Incluye un caso con metástasis óseas y cerebrales.

TABLA 29. — Pronóstico de los carcinomas papilares

Variedad histológica	Sin evidencia de enfermedad	Con evidencia de enfermedad	Fallecidos por el tumor	Sin seguimiento	Total de casos
Carcinoma oculto	23 (92%)	2 (8%)	0	0	25
Carcinoma intratiroideo	30 (81%)	2 (5%)	4 (11%)	1 (3%)	37
Carcinoma extratiroideo	10 (53%)	2 (10%)	5 (27%)	2 (10%)	19
Variedad indeterminada	4 (80%)	0	1 (20%)	0	5
Total de casos de carcinoma papilar	67 (78%)	6 (7%)	10 (12%)	3 (3%)	86

nomas ocultos, teniendo los 2 únicos casos de evolución desfavorable de este grupo, diseminación metastásica linfoganglionar cervical.

Si examinamos el valor pronóstico de la invasión venosa tumoral, vemos que el mismo solamente es manifiesto en los carcinomas extratiroideos. Como se observa en la tabla 11, la frecuencia de invasión venosa es baja en los carcinomas ocultos e intratiroideos y todos los enfermos que la presentaban no tenían evidencias de enfermedad. Por el contrario, en los carcinomas extratiroideos había invasión venosa tumoral en 10 de los 19 casos. De éstos, 5 (50 %) habían sufrido una evolución desfavorable, en tanto que la misma fue observada en solamente 2 (22 %) de los 9 pacientes sin invasión venosa tumoral. Respecto de la invasión de los vasos linfáticos, la misma estaba presente en 1 de los 2 carcinomas ocultos con evolución desfavorable y no tenía valor pronóstico en los tu-

more intratiroideos. En los carcinomas extratiroideos, el 45 % de los 11 casos con invasión linfática, presentaban recidivas o metástasis, contra el 25 % de aquellos que no la presentaban.

No comprobamos valor pronóstico de los restantes parámetros morfológicos tomados aisladamente y que están analizados en las tablas 10, 11 y 12.

La relación entre la sobrevida y las distintas variedades de CF se muestran en la tabla 31.

No se observan diferencias evolutivas entre los CF no invasores y aquellos poco invasores, lo que hace que si bien son diferenciables desde el punto de vista histológico, ambas entidades pueden considerarse conjuntamente en cuanto a su evolución. Los casos de carcinoma no invasor y poco invasor con evolución desfavorable tuvieron manifestaciones de enfermedad con metástasis óseas. Muy distinto fue el pronóstico de los CF invasores, que presentaron evidencia de enfermedad en

TABLA 30. — Valor pronóstico de las metástasis ganglionares cervicales en el carcinoma papilar

	Ca Oculto	Ca Intra-tiroideo	Ca Extra-tiroideo
Metástasis ganglionares	9	13	12
Fallecidos con evidencia de enfermedad	2 (22%)	3 (23%)	6 (50%)
Sin metástasis ganglionares	16	24	7
Fallecidos con evidencia de enfermedad	0	1 (4%)	1 (14%)
Total de casos	27	41	26

TABLA 31. — Pronóstico de los carcinomas foliculares

Variedad histológica	Sin evidencia de enfermedad	Con evidencia de enfermedad	Fallecidos por el tumor	Sin seguimiento	Total de casos
Carcinoma no invasor	11 (92%)	1 (8%)	0	0	12
Carcinoma poco invasor	10 (91%)	1 (9%)	0	0	11
Carcinoma invasor	5 (42%)	5 (42%)	2 (16%)	0	12
Variedad indeterminada	1 (10%)	0	0	0	1
Total de casos de carcinoma folicular	27 (75%)	7 (19%)	2 (6%)	0	36

5 casos, falleciendo 2 pacientes por su tumor. Tres de estos 7 casos presentaron diseminación ósea.

La presencia de adenopatías metastásicas no fue índice de mal pronóstico en los tumores poco invasores (Tabla 32). Los 3 pacientes con metástasis ganglionares sobrevivieron con seguimiento que oscilaba entre 1 y 5 años. En cambio en el grupo de los 3 pacientes con CF invasor y adenopatías cervicales metastásicas, 2 fallecieron y 1 vive con metástasis óseas, comparando con 5 de 9 pacientes sin evidencia de enfermedad en el grupo sin metástasis, indicando lo anteriormente mencionado un peor pronóstico en los pacientes con diseminación ganglionar.

También se halló cierto valor pro-

nóstico en la existencia de invasión venosa para los carcinomas invasores, no encontrándose significación para la invasión de los vasos linfáticos.

En la tabla 33 se detalla el seguimiento de los casos de CI subdivididos en sus variedades histológicas.

Como se observa, dentro del grupo de CI de células grandes, hay netas diferencias pronósticas si la lesión es de células grandes solamente o acompañada de carcinoma folicular o papilar. Todos los CI de células grandes fallecieron mientras que el 28 % de los asociados a carcinoma folicular sobrevivieron por periodos entre 1 a 4 años, y lo mismo sucedió con el 50 % de aquellos con un componente de carcinoma papilar. Las diferencias fueron esta-

TABLA 32. — Valor pronóstico de metástasis ganglionares, invasión venosa y linfática en los carcinomas foliculares

	Metástasis ganglionares		Invasión venosa		Invasión linfática	
	Presentes	Ausentes	Pre-sentes	Ausen-tes	Pre-sentes	Ausen-tes
Carcinoma folicular no invasor						
SEE	0	11	0	11	0	11
CEE	0	1	0	1	0	1
Carcinoma folicular poco invasor						
SEE	3	7	2	8	0	10
CEE	0	1	1	0	0	1
Carcinoma folicular invasor						
SEE	0	5	1	4	2	3
CEE, fallecido	3	4	2	5	2	5

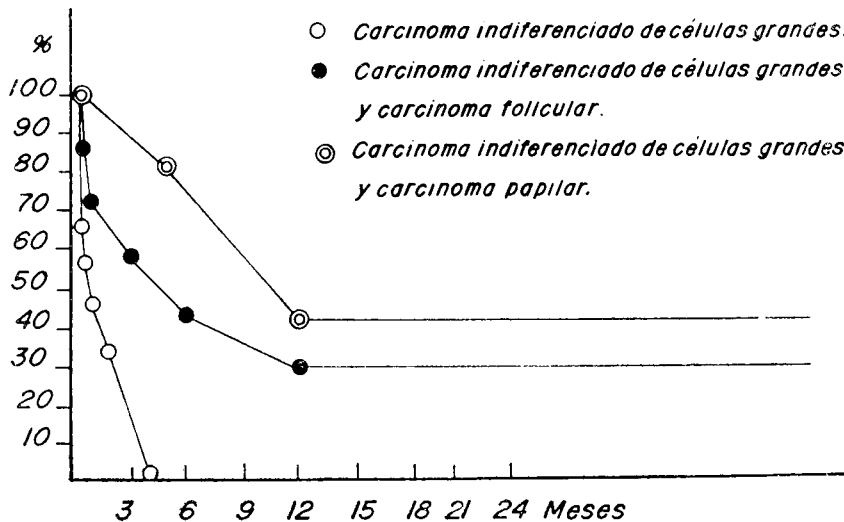


Fig. 47. — Curvas de supervivencia correspondientes a los carcinomas indiferenciados de células grandes puros y asociados con carcinomas indiferenciados. Muestra el valor pronóstico de la asociación de carcinoma folicular y papilar con carcinoma anaplásico.

dísticamente significativas ($P < 0,001$) (Figura 47). Los 3 casos de CI de células pequeñas fallecieron y también posiblemente el cuarto, pues pese a no contarse con el seguimiento correspondiente, el enfermo tenía en el momento de la consulta, metástasis ganglionares cervicales, extensa invasión local de los tejidos peritiroideos y nódulos cutáneos diseminados.

En los CM, de los 7 casos con metástasis ganglionares fallecieron 3 por su tumor, mientras que 4 estaban sin evidencia de enfermedad por períodos que oscilaban entre 1 y 5 años. De los

3 casos sin invasión ganglionar, 1 permanecía sin evidencia de enfermedad a los 8 años, otro vivía con metástasis óseas y cerebrales y el último había fallecido por su tumor a los 18 meses de la operación.

Tampoco se comprobó en estos casos un evidente valor pronóstico en la invasión venosa o linfática. De los pacientes con la primera, uno falleció y otro vive 7 años sin evidencia de enfermedad, y de 3 que presentaban permeación tumoral de sus vasos linfáticos, 2 fallecieron y 1 sobrevive. El escaso número de pacientes no permite ser concluyente.

TABLA 33. — Pronóstico de los carcinomas indiferenciados

Variedad histológica	Sin evidencia de enfermedad	Con evidencia de enfermedad	Fallecido por tumor	Sin seguimiento	Total de casos
Células grandes	0	0	9 (100%)	0	9
Células grandes y carcinoma folicular	2	1 (15%)	4 (57%)	0	7
Células grandes y carcinoma papilar	3 (50%)	1 (1%)	2 (33%)	0	6
Células pequeñas	0	0	3 (75%)	1 (25%)	4
Total de casos de carcinoma indiferenciado	5 (19%)	2 (8%)	18 (69%)	1 (4%)	26

IV. — DISCUSION

a) **Generalidades**

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados¹ y su incidencia varía respecto de grupos distintos de población y edad. Se observan variaciones importantes de frecuencia para cada neoplasia en los límites de un territorio, región o país, para las distintas categorías de edad, permitiéndose comprobar las variaciones que existen en el interior de un país, en el seno de grupos que practican un rito religioso particular, en una población sometida a condiciones ambientales peculiares, etcétera.

La incidencia de cáncer entre los bocios nodulares se mantiene tanto en áreas de endemia bociosa como en zonas libres de esta afección. Por lo tanto, si bien la proporción de cáncer tiroideo respecto de la de pacientes bociosos es la misma, la frecuencia de cáncer es mayor en áreas de endemia y nuestro país ha sido considerado como afectado por el bocio endémico en gran parte de su territorio¹⁸⁰. A estos aspectos debemos agregar la frecuencia de formas indiferenciadas, que es mayor en áreas de endemia²² posible índice de aumento de evolutividad por estímulo tirotrófico. El 21 % de 100 pacientes presentados había nacido y residido por más de 20 años en zonas de endemia bociosa y el 36 % eran descendientes en primera generación de habitantes de esas regiones de nuestro país o del exterior, lo que hace a esta población diferente en ciertos aspectos de las observadas en áreas de endemia o en zonas sin bocio endémico. Los pacientes de esta serie representan el 1,4 % de todas las tiroideopatías que hemos observado, correspondiendo al 24,3 % de los nódulos solitarios centellográficamente fríos y al 5,8 % de los bocios nodulares.

Es indudable que en los Centros especializados en patología tiroidea el síntoma diagnóstico más importante en la sospecha de cáncer tiroideo, es el nódulo solitario, frío a la centellografía; la incidencia de neoplasia en este tipo de nódulos varía entre el 10 y el 25 % según los distintos autores^{112, 179, 180,}

^{197, 199} y descende al 4 % en el bocio multinodular. En nuestra experiencia^{179, 180} la presencia del nódulo solitario como síntoma inicial de la afección se acerca al 90 %. Para un diagnóstico temprano del cáncer de tiroides, se deben tener en cuenta las siguientes características: aumento de tamaño tiroideo, en especial bocio uninodular o nódulo solitario. Si se adiciona historia de crecimiento rápido y antecedentes de radiación de cabeza y/o cuello se robustece la impresión diagnóstica^{21, 112, 174, 179, 180, 199}. Se ha hecho hincapié en las características de dureza y fijación de la masa tumoral, pero debe considerarse que no es concluyente y esperar; esta etapa de la evolución del carcinoma es respetar posibilidades terapéuticas al paciente. La existencia de una cuerda vocal inmóvil o la invasión de estructuras vecinas son etapas avanzadas en el carcinoma diferenciado de la tiroides.

En la primera fase evolutiva del cáncer tiroideo, debe diferenciárselo del bocio nodular o del adenoma, la tiroiditis subaguda, la tiroiditis de Hashimoto y aún de afecciones parasitarias muy difundidas en amplios sectores de nuestro país, como la hidatidosis³⁰. En su forma de carcinoma oculto puede manifestarse por un discreto crecimiento tiroideo o aumento de tamaño y firmeza de los ganglios cervicales sin masa tiroidea palpable; en otras ocasiones las adenopatías son mediastínicas o es una metástasis ósea la primera manifestación. En todos estos casos sin signología tiroidea, el papel protagónico lo cumple el estudio anatómopatológico. Dentro del conjunto de procedimientos auxiliares a que recurrimos es indudable que la centellografía es la que más ha contribuido a mejorar la información diagnóstica. La ecografía, introducida hace algo más de 2 años y la tomografía computada de tiroides, de la que se tiene experiencia sólo durante el último año, aparecen como prometedores colaboradores que, unidos a la centellografía, permitirían un mejor diagnóstico precoz¹⁷⁶. La función tiroidea se mantiene normal en la mayoría de los carcinomas hasta lapsos muy avanzados de su evo-

lución; excepcionalmente observamos formas foliculares tan diferenciadas que producen manifestaciones de hiperfunción. Por lo tanto, los valores de captación tiroidea de radioyodo, de tiroxina, triyodotironina y tirotrofina sérica están en rangos normales, al igual que la respuesta a la hormona liberadora de tirotrofina. Cuando el tumor primitivo ha alcanzado un gran tamaño que disloque la mayor parte de las estructuras normales tiroideas, se pueden observar valores bajos de captación de radioyodo, con cambio acelerado y tendencia al descenso de los valores de T_4 y T_3 ^{18, 23, 34, 35}.

En algunos tumores han sido detectadas la presencia en suero de proteínas yodadas anormales, algunas de ellas con características de albúmina y otras de aminoácidos yodados, producidos por dishormonogénesis tumoral o porque las proteínas del suero —en el caso de las yodoalbúminas— entran en contacto con el sistema yodinizante de las células tumorales^{149, 152}. La presencia de estas moléculas anormales yodadas, aumenta falsamente los valores de yodo proteico sérico y modifica los de la fracción yodada butanol-extraíble, pero afecta las determinaciones de tiroxina y triyodotironina sérica. Se ha observado que los anticuerpos séricos a tiroglobulina se hallan aumentados en casi un 30 % de los casos de carcinoma tiroideo diferenciado, sin alcanzar títulos tan altos como los observados en la tiroiditis linfocitaria³⁹.

Recientemente se ha sugerido que la tiroglobulina circulante aumenta su concentración en los carcinomas tiroideos y podría constituirse en un índice de evolutividad del tumor primitivo o sus metástasis¹²⁰; la dificultad reside en que, generalmente, se desconocen los valores séricos previos de tiroglobulina de ese paciente, los que por otra parte pueden estar aumentados por otras circunstancias.

La radiología aporta sus ventajas en cuanto a determinar la existencia de desvíos de tráquea o compresión de tráquea o esófago, la presencia de calcificaciones intra o extratiroideas, la existencia de masas retrosternales o de lisis ósea, todas etapas avanzadas del

carcinoma tiroideo y que poco aportan a un diagnóstico precoz, excepto en el caso de existencia de metástasis como primera manifestación de un carcinoma oculto.

El ultrasonido está basado en la utilización de ondas sonoras de alta frecuencia (mayor de 1×10^6 ciclos/seg), fuera del límite de percepción del oído humano. El rayo ultrasónico tiene propiedades parecidas a los rayos luminicos en cuanto a focalización, atenuación, reflexión y refracción. La reflexión, propiedad que utiliza la ecografía, se basa en la impedancia acústica, que depende de la densidad del medio que atraviesa y de la velocidad de la onda. La transmisión del sonido en los tejidos (excepto el hueso) y en los líquidos es muy semejante, pero estos últimos no producen reflexión importante de ondas sonoras^{12, 15, 31, 37}. En el caso particular de la tiroides, no se observa en la gráfica obtenida reflexión de ondas durante la transmisión a través de lesiones quísticas, si se comparan con lesiones sólidas en las cuales se producen ecos por interfases de capas múltiples¹². El elemento principal del equipo de ultrasonido en el transductor elemento piezoeléctrico (generalmente un cristal de cuarzo) que emite el ultrasonido transformando las tensiones eléctricas en onda sonora. A su vez, recibe el eco que ese sonido emite al atravesar los distintos tejidos y los transforma en energía eléctrica, que se traduce en energía luminica para impresionar una placa fotosensible y producir una imagen. Su valor más importante en el estudio tiroideo es permitir diferenciar, con un adecuado margen de seguridad, las formaciones quísticas de las masas sólidas, con la importancia que este hecho reviste si consideramos la baja proporción de atipias que las primeras presentan. Se ha descrito, por otra parte, que las masas sólidas benignas presentan un halo que las rodea, por disminución de ecos, lo que deberá ser confirmado con una estadística más amplia^{12, 94, 117, 118, 119, 153, 196}. Sin embargo, el método aparece como de real importancia en distinguir degeneraciones malignas en quistes tiroglosos¹¹⁷.

En una serie de 500 estudios ecográficos¹¹⁹, 174 de los cuales tuvieron confirmación anatomopatológica, se concluye que los hallazgos de falsa interpretación fueron 6 % en formaciones quísticas y 8,3 % en las mixtas. Por otra parte, la ecografía no proporciona información sobre la función del nódulo y hasta la fecha nada en la distribución, densidad, brillantez, relación con la sensibilidad de la formación del eco o su reproducción gráfica, permite una diferenciación histológica entre los diversos tipos de lesiones sólidas¹⁵³ y, por lo tanto, sospechar precozmente la atipia.

En resumen el real valor estriba en la diferenciación de las formaciones quísticas y en el posible control de su evolución, así como un complemento indispensable previo a la punción biopsica o terapéutica. Por otra parte debe realizarse concomitantemente con la centellografía radioisotópica para aumentar, de esa manera, el valor de ambos elementos auxiliares de diagnóstico.

La termografía no se ha desarrollado en nuestro medio, pero parece superponer su utilidad con la ultrasonografía.

La tomografía computada por absorción se ha desarrollado durante los últimos 5 años y su utilidad en el diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso central ya ha sido ampliamente aceptada⁵⁵,¹⁸⁵. Se basa el sistema en múltiples detectores opuestos a los mismos que rotan y/o se desplazan simultáneamente. La radiación, al atravesar tejidos con distinta densidad, sufre disminución en su intensidad y energía. Un programa de computación adecuado reconstruye la imagen que se impresiona en un filme fotosensible.

El rápido éxito alcanzado extendió su acción en los últimos 2 años a todo el organismo y lógicamente se aplicó el método al estudio de la tiroides, pero sólo recientemente se han presentado (fines de 1979) las primeras experiencias¹⁶⁶,²⁰⁵, que demuestran que la mejor información se obtiene después de administrar sustancias de contraste yodadas, lo que limitaría su utilización en ciertos casos, pues se han producido ya reacciones de yodo-Basedow por ac-

ción de estos compuestos. La necesidad de utilizarlas radica en el hecho de que la tiroides aumenta su densidad mediante este artificio, en forma mucho más marcada que los tejidos que la rodean¹¹, debido a su relativo compartimiento vascular y a su alto contenido de yodo.

Se ha indicado que el método permite diferenciar las formaciones quísticas y mixtas de las masas sólidas, pero no han podido correlacionarse estas últimas con las características funcionales. Por otra parte, existirán ciertas características especiales en las formaciones atípicas, en lo que se refiere a forma y definición, bordes y densidad que permitirían inclinar el diagnóstico entre formación benigna y maligna. La única estadística publicada hasta la fecha¹⁶⁶ (sobre 42 formaciones nodulares, de las que 25 tienen confirmación anatomopatológica), no permite avalar estas suposiciones, pues se trata de casos muy especiales por su tamaño y características clínicas. Se hace necesaria una experiencia más amplia y su correlación con la ecografía y centellografía para posibilitar una correcta interpretación, pero consideramos que en un futuro próximo la unión de las 3 técnicas mejorarán significativamente las posibilidades diagnósticas precoces¹⁶⁶,²⁰⁵. Como hemos indicado, estos 2 métodos, ultrasonografía y tomografía computadas, han sido introducidos recientemente en su aplicación a la clínica tiroidea. Por ello, los pacientes que constituyen el grupo aquí tratado no fueron estudiados en estos métodos, aunque sí los hemos aplicado en un grupo muy limitado como para realizar, sobre ellos, un análisis adecuado y extraer conclusiones valederas, por lo cual debemos remitirnos a las escasas y breves en casuística, comunicaciones de la literatura.

La centellografía radioisotópica es, indudablemente, la técnica que más ha contribuido al diagnóstico de los tumores tiroideos y al control de su evolución posterior. Se basa, como es bien conocido, en el empleo de un detector sensible a las radiaciones gamma. Al ser excitado por la radiación produce un fotón luminoso que es transformado

en energía eléctrica y, posteriormente, procesado para obtener una imagen que reproduce el órgano. Utilizando nucleidos radiactivos como el ^{131}I o el $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ y equipo como el centellógrafo lineal, la gammacámara o contadores corporales totales, proporciona información sobre forma, tamaño y ubicación de la glándula tiroidea, tal como lo hacen los otros 2 métodos ya descritos y, además, la existencia y el grado de función de formaciones intra o extratiroideas^{4, 5, 13, 36, 41, 141, 181}; es decir la formación de carácter nodular puede concentrar el trazador (radionucleido) o no hacerlo, elemento que diferencia la centellografía de la ultrasonografía y de la tomografía computada.

Se ha destacado, en innumerables oportunidades, la importancia del nódulo solitario, "frío" a la centellografía y su relación con el carcinoma tiroideo^{4, 5, 141, 179, 180}, aquel que no concentra el trazador o lo hace en menor proporción que el parénquima tiroideo normal.

El nódulo "caliente", autónomo —que concentra activamente el trazador inhibiendo generalmente el parénquima tiroideo normal— comprende muy raramente un cáncer. En nuestra experiencia son escasos los pacientes con esta patología, nódulo "caliente" y carcinoma, y la revisión de los mismos permitió observar que, en ocasiones, el carcinoma no guardaba relación con el nódulo, hallándose en el mismo lóbulo o en el contralateral, constituyéndose en un carcinoma oculto³⁹.

Las figuras 3, 4 y 5 ilustran sobre formaciones nodulares "frías" y calientes. Conocido es también el papel de los nucleidos radiactivos en el control de estos pacientes, en especial en la detección de restos tiroideos posoperatorios o en la pesquisa de metástasis²⁰⁹. Por otra parte se ha tratado de investigar las características de los nódulos buscando radioelementos que se concentren selectivamente en tumores malignos y no en formaciones benignas. Con este concepto se han ensayado el mercurio (^{197}Hg), el fósforo (^{32}P), la seleniometonina (^{75}Se), el galio (^{67}Ga) el pirofosfato y el citrato de $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ y el EDTMP- $^{113}\text{m-In}$ entre otros, con resul-

tados aleatorios, pues son frecuentes los falsopositivos pero raros los falsonegativos^{5, 34}.

Con los equipos y nucleidos radiactivos empleados es dificultoso percibir e interpretar imágenes de diámetro inferior de un centímetro, si éstas se hallan en medio del parénquima tiroideo. Si su posición se sitúa en la proximidad de los bordes, con proyecciones anteroposteriores, laterales u oblicuas, pueden determinarse irregularidades de distribución algo más pequeñas. La estereocentellografía o tomo-centellografía podría proporcionar, en el futuro, mejor información sobre estos aspectos⁴¹.

La omisión de interpretación del trazado centellográfico ocurre en especial cuando no se sospecha la existencia de carcinoma tiroideo, pues semiológicamente no se ha registrado la anomalía tiroidea. Así, la revisión de las imágenes una vez conocido el informe quirúrgico y anatomopatológico nos ha permitido apreciar pequeñas áreas de distinta intensidad de información en el centellograma, que no habían sido interpretadas correctamente. En los casos de bocio multinodular o de tiroiditis, el problema se complica por las características de las imágenes centellográficas, ya que la distribución es irregular de por sí. La introducción cada vez más intensa de las computadoras en el campo de la centellografía, posibilitará a breve plazo mejorar los registros obtenidos y, por ende, la resolución de los equipos, ya que basará la información en factores numéricos de densidad de registro¹³. Otra innovación la constituye la centellografía que aprecia la fluorescencia emitida por el yodo estable, intraglandular, excitado por una emisión radiactiva producida por una fuente externa, que rodea al detector del centellógrafo: en este caso no se administra un nucleido radiactivo al paciente, la radiación es baja y se registra el contenido de yodo de la glándula marcándose áreas de muy bajo contenido ("frías"), con muy buena resolución^{132, 188}.

b) Discusión anatomopatológica

En este trabajo se ha seguido para la clasificación de las neoplasias tiroideas

la propuesta por Woolner²⁰⁶, Franssila^{45, 46, 47} y Hazard⁷⁰, que fue adoptada por la Organización Mundial de la Salud⁷⁴ en su nomenclatura de tumores tiroideos. La misma subdivide a los carcinomas diferenciados en 2 grupos, CP y CF sin englobar, dentro de un tipo mixto, a las neoplasias formadas por folículos y papilas. Este tipo de nomenclatura supone que entre los CP y CF hay una serie de diferencias de tipo morfológico, biológico y también según muchos autores, evolutiva^{46, 47, 206}.

Si por el contrario consideramos el tipo mixto, papilofolicular o foliculopapilar, la frecuencia de las formas puras papilares no sobrepasa el 25 %, mientras que las foliculares tienen una incidencia entre 15 y 30 %, según los autores^{136, 167}. La frecuencia de los carcinomas mixtos oscila entre un 65 y un 26 %, en las series de Russell y colaboradores¹⁵⁶ y Selzer y colaboradores¹⁶⁷.

Si examinamos nuestros casos (Tabla 10) vemos que se ha observado solamente un 16 % de tumores papilares puros entre los carcinomas ocultos y un 8 % en los intratiroides, mientras que ningún carcinoma papilar extratiroideo estaba formado exclusivamente por estructuras papilares. Lo dicho precedentemente indica la relativa rareza de las formas papilares puras en nuestro material y, además, que la proporción de folículos iba en aumento con la progresión de la neoplasia.

Los CP presentan características nucleares especiales con los denominados núcleos en vidrio esmerilado. Esta apariencia, descrita por Lindsay⁹⁹, ha sido considerada patognomónica del CP⁶⁵ de tiroides y consiste, como se ha dicho, en un aspecto vacío o finamente granuloso del núcleo con presencia de escasa cromatina, adosada a la membrana nuclear. Con el microscopio electrónico se observa que la misma consiste en grandes invaginaciones de citoplasma dentro del núcleo⁵⁹. La importancia de estas características nucleares es que las mismas, por lo menos de acuerdo con Franssila⁴⁵, y nuestras propias observaciones, no se presentan en los CF, pudiéndose utilizar su presencia para hacer el diagnóstico de CP en tumores formados exclusivamente por folículos,

pero con núcleos de esas características⁶⁵. Lesiones de ese tipo no son frecuentes constituyendo en la serie de Franssila el 3 % de los CP^{45, 46, 47}.

Se han clasificado a todos los tumores papilares como malignos, no aceptando, al igual que la mayoría de los autores, la existencia de los llamados por algunos, adenomas papilares⁴³. Si bien es evidente que la atipia y el pleomorfismo celular de estos tumores es bajo, su poder invasor local y metastatizante es elevado, como queda demostrado en nuestros casos. El patólogo debe tener presente que estructuras aisladas de tipo papilar o tambiénseudopapilar (sin tallo conectivo-vascular), pueden observarse en otras lesiones tiroideas como adenomas, bocios nodulares, tiroiditis y enfermedad de Graves. La mayoría, por su aspecto macroscópico, no son un problema diagnóstico; deberán diferenciarse cuidadosamente algunos adenomas foliculares con estructuras pseudopapilares CP.

La incidencia de CP ha sido en nuestra serie del 52,7 % y es similar a las cifras que dan otros autores siguiendo idénticos criterios histológicos en países como Finlandia y Colombia²⁹, que tienen, al igual que la Argentina, focos de endemia bociosa. En países donde se observa la misma, como en Estados Unidos, la incidencia de CP es más alta, llegando al 62 %²⁹.

Dentro de los CP, las variedades intratiroides han sido las más frecuentes, siguiéndolas los ocultos y extratiroides en ese orden, frecuencia similar a la hallada por Woolner²⁰⁷. Todos estos datos se refieren a series quirúrgicas, ya que si tomamos estudios de autopsias, la incidencia es dispar de acuerdo con el gran cuidado con que son examinadas las glándulas y el país de donde provienen. Por ejemplo y siguiendo un método uniforme se comprobaron CP ocultos en las glándulas tiroideas del 28 % de los fallecidos en Japón, pero solamente del 6 al 9 % de los pacientes de países occidentales como Canadá o Estados Unidos y Polonia⁴⁹ o Portugal¹⁷⁵. Las lesiones halladas eran muy pequeñas, tanto que menos del 50 % eran visibles macroscópicamente. Estudios semejantes se han

llevado a cabo en varios países del mundo con resultado dispar, resaltando aquellos en los que se hallaron una alta incidencia de tumores de 0,1 cm en las glándulas tiroideas de los sobrevivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki ¹⁶².

Los carcinomas ocultos tienen, a pesar de su pequeño tamaño, un potencial de invasión metastásica regional relativamente elevado, el que no va en detrimento de su pronóstico. En la serie de Woolner ²⁰⁹, se presentaban 254 carcinomas ocultos seguidos hasta 40 años sin que ningún enfermo, incluyendo aquellos en los que la primera manifestación haya sido una adenopatía metastásica cervical, desarrolle metástasis distales ni fallezca por la enfermedad. Sin embargo, metástasis orgánicas como las producidas en uno de nuestros pacientes han sido publicadas ¹³¹, y reconociendo su producción excepcional. Es posible que la extensa diseminación ganglionar (30 ganglios cervicales, bilaterales metastásicos), haya tenido importancia en nuestro caso en la aparición de metástasis en ambos pulmones a 2 años luego de la operación, controlados hasta el momento con ¹³¹.

La división desde el punto de vista morfológico de los CP en ocultos, intra y extratiroides, además de consignar una serie de diferencias morfológicas, permite evaluar de acuerdo con las mismas, un pronóstico. El hecho de que la sobrevida libre de enfermedad varíe significativamente entre las 3 variedades no hace más que confirmarlo. Aun con seguimientos relativamente breves, los carcinomas extratiroides se comportan como tumores bastante agresivos, con un 27 % de pacientes fallecidos por su neoplasia. Esto se correlaciona con la elevada incidencia de metástasis ganglionares, invasión venosa y linfática tumoral.

Respecto de las primeras, hemos comprobado, en nuestros casos, una relación inversa entre metástasis ganglionares y sobrevida que se observa netamente en el grupo intra y extratiroideo, lo cual está de acuerdo con lo encontrado por Fujiwara en Japón ⁴⁸. Estos hallazgos se contraponen con

los otros autores que han sugerido que la presencia de metástasis ganglionares no afecta adversamente al pronóstico del CP tiroideo ²⁰⁷ aunque ejercen un efecto protector ¹⁶. Otro parámetro pronóstico mencionado en varias series ⁴⁵, ²⁰⁶, la invasión venosa tumoral tuvo valor en nuestros pacientes solamente en los casos extratiroides e igual sucedió con la invasión de los casos linfáticos.

La incidencia de multicentricidad y bilateralidad es más alta en los CP que en el resto de los carcinomas tiroideos, excepción hecha de los CM llegando a más del 30 % para las 3 variedades de CP y ascendiendo al 45 % en los tumores extratiroides. Como ya ha sido comentado, aparentemente la patogenia de la misma es una diseminación linfática intraglandular por la rica red linfática intratiroidea ⁸⁵. Existe correlación entre la elevada incidencia de multicentricidad y bilateralidad en los CP con la diseminación preferentemente linfógena del tumor y la incidencia de metástasis ganglionares. Los múltiples focos tumorales tienen un escaso potencial evolutivo, como lo demuestra su relativamente alta incidencia aun en los tumores ocultos, de excelente pronóstico. En series de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con lobectomía la incidencia de enfermedad clínicamente evidente en el otro lóbulo, no ha sido superior al 6 % ⁸⁵, mientras que la incidencia de bilateralidad en estudios histopatológicos ha llegado a ser del 70 %, utilizando cortes seriados de la glándula tiroides ¹⁵⁶.

Se pueden observar 2 tipos de reacciones inflamatorias al CP tiroideo vinculados aparentemente a fenómenos defensivos del huésped y confirmados en su patogenia de cierta manera por algunos estudios inmunológicos que demostraron alteraciones de la hipersensibilidad retardada en pacientes con carcinoma tiroideo avanzado y alteraciones de la inmunidad celular como respuesta a antígenos tumorales ². En algunos CP, con una frecuencia que llega al 21 % en los tumores extratiroides, se observa un infiltrado linfocitario en el seno del tumor, comprobando, además, evidencias de tiroiditis

de Hashimoto en el 32 % de los casos de CP. Como se dijo antes, esta estadística incluye ambas situaciones posibles: por un lado, el hallazgo incidental de una tiroiditis en un paciente operado por un CP clínicamente manifestado y, por el otro, el hallazgo incidental de un CP oculto en una pieza quirúrgica de una tiroiditis de Hashimoto. Si consideramos a nuestros pacientes con tiroiditis de Hashimoto, la incidencia de CP oculto, producto del estudio patológico de la glándula, fue del 12 % confirmando trabajos anteriores³⁰, acerca de la mayor incidencia de cáncer tiroideo de este tipo de patología^{77, 100, 128}.

La frecuencia, en nuestra serie de los CF (22 %) es la que corresponde a un área geográfica que recibe un cierto número de pacientes con bocio nodular. En zonas francamente bociosas como Mendoza, la incidencia de los CF llega al 37 %¹³⁶, y baja al 15 % en países donde no existe la endemia bociosa²⁰⁶.

Estudios coincidentes han demostrado una relación inversa entre la ingesta de yodo dietario²⁰² y la frecuencia de CF sucediendo todo lo contrario con los CP. La explicación aparente a este hecho, radica en la cancerización de nódulos de un bocio adenomatoso. Otros autores opinan que el aumento de la frecuencia de los CF en las zonas bociosas es en parte falso y debido a un exceso en el diagnóstico patológico de los mismos⁴⁵.

La inclusión de tumores foliculares encapsulados con atipias celulares, pero sin evidencias de invasión capsular venosa o linfática, puede ser debatida dentro de los tumores malignos tiroideos. En 1953 Hazard y Kenyon⁷² crearon el término de adenoma atípico para lesiones semejantes a este grupo de tumores y el mismo ha sido aceptado por diversos autores, entre ellos los responsables de la clasificación de tumores de la OMS⁷⁴. En otras instituciones como por ejemplo en la Clínica Mayo^{206, 207}, se incluyen a estas neoplasias dentro de los carcinomas foliculares tiroideos. Uno de los argumentos en favor del término de carcinoma folicular no invasor radica en el hecho de

que, histológica y citológicamente, son tumores idénticos a sus homólogos invasores sin compromiso, sin embargo, de la cápsula, venas y vasos linfáticos. Es obvio que para descartar categóricamente este tipo de invasión se necesitaría la inclusión de todo el tumor y realizar cortes seriados del mismo, lo que en la rutina diaria es imposible. La evolución clínica de los casos publicados y de los nuestros revela que, por lo general, los mismos no presentan evidencias de enfermedad, si bien hay ocasionales metástasis a distancia en especial óseas, como sucedió con 1 de los pacientes en esta serie añadiendo otro argumento en favor de la denominación de carcinoma para estas lesiones. Un elemento morfológico a tener en cuenta es la no observación de multicentricidad y, en especial, de bilateralidad en los CF no invasores lo que abonaría en favor de la realización de solamente una lobectomía en este tipo de tumores.

Un problema totalmente diferente por lo menos desde el punto de vista morfológico y conceptual lo constituyen los CF poco invasores, denominados también carcinomas foliculares encapsulados o carcinomas encapsulados angioinvasores o antiguamente adenomas angioinvasores⁷³. Si bien la naturaleza maligna de esta lesión está bien establecida, la misma puede, paradójicamente, mostrar menos evidencias de atipia celular y una mayor proporción de estructuras foliculares que los tumores del primer grupo, como se ha demostrado en la tabla 14. En algunas series como en la de Woolner²⁰⁶, estos tumores son agrupados juntamente con los anteriores.

La existencia de invasión venosa tumoral con una frecuencia que oscila entre el 12 y el 28 %²⁰⁶, la presencia de metástasis ganglionares y óseas en algunos casos, hace que deba ser considerada como una entidad de evolución distinta a la anterior, si bien ello no se traduce necesariamente en una disminución de la sobrevida de los pacientes. En algunas series como la de Woolner²⁰⁶ los enfermos con este tipo tumoral, han tenido una sobrevida comparable a la de una población normal de igual-

dad y sexo. En otras como en la de Franssila^{45, 46}, han muerto algunos por su tumor con una sobrevida a los 5 años del 86 %. Es evidente que son necesarios seguimientos excepcionalmente largos para poder documentar posibles fallecimientos por este tumor, ya que en la literatura se citan, pacientes muertos hasta 22 años luego del tratamiento quirúrgico inicial. Nuestros enfermos están todos vivos presentando sólo 1 de ellos una metástasis en la columna vertebral.

Los carcinomas foliculares invasores son lesiones con una elevada proporción de metástasis distales, especialmente óseas y, a pesar de ello, una sobrevida aceptable de los enfermos (2 fallecidos de 12 casos). Otros tenían evidencias de enfermedad con producción de metástasis pulmonares u óseas o recidiva local. Los pacientes estudiados por otros autores^{46, 167, 206}, han tenido una sobrevida, de alrededor del 50 % a los 10 años.

Llama la atención en nuestros casos la elevada incidencia de metástasis ganglionares (25 %) significativamente mayor a la mencionada en la literatura donde se nombra por ejemplo solamente un 2 % en la serie de Franssila⁴⁵. Las metástasis ganglionares tuvieron, además, en el grupo de CF invasores y a similitud de los CP efecto adverso en la sobrevida de los enfermos.

Desde el punto de vista del aspecto histológico del tumor primario se observó, en nuestros casos, una predominancia de estructuras sólidas mezcladas con las zonas foliculares, lo que indicaría una cierta desdiferenciación del tumor, en especial, comparándolo con los carcinomas poco invasores donde predominan las estructuras foliculares puras, lo que está de acuerdo con algunos estudios que indican un peor pronóstico para los CF que tienen una arquitectura trabecular o de tipo sólido^{46, 167}. Se observó también una elevada incidencia de bilateralidad de la neoplasia la que no se produce por una invasión directa del lóbulo contralateral, sino por la aparición de múltiples focos en el lóbulo contralateral a similitud de lo descrito en los CP, siendo los CF invasores la única variante de CF

que presenta focos tumorales en ambos lóbulos tiroideos.

Vinculado con el tema de los CF merece un comentario la relación entre los mismos y los adenomas de igual tipo. En la literatura antigua se daba por seguro que un número no despreciable de adenomas foliculares se trasformaba en carcinomas^{26, 40, 91}, y esta hipótesis ha sido mantenida por algunos autores en épocas recientes, como por ejemplo Silverberg y Vidone¹⁷². La demostración terminante de que ello es cierto es difícil, ya que si bien ocasionalmente pueden hallarse en un CF zonas de aspecto benigno, las mismas pueden ser interpretadas ya sea como sectores de adenoma folicular en trasformación carcinomatosa o como sectores bien diferenciados de un CF de acuerdo con las creencias del autor. Datos clínicos como por ejemplo, la existencia de un bocio de larga evolución no son valederos, ya que la evolución natural de los carcinomas tiroideos es lenta y muy variable. No existen evidencias para la creencia de que algunos adenomas foliculares sean más precancerosos que otros, en especial los microfoliculares o fetales y los trabeculados o embrionarios. La extirpación de una lesión tiroidea diagnosticada como adenoma inicialmente presentándose luego el paciente con metástasis, tampoco asegura que el denominado adenoma se haya transformado en carcinoma y que es posible que la lesión hubiera sido inicialmente ya un carcinoma diagnosticado en forma incorrecta por el patólogo.

Se confirma en este trabajo una serie de diferencias morfológicas entre los CP y CF, las que han sido repetidamente señaladas por Franssila^{45, 46, 47} e indican que desde ese punto de vista son 2 entidades distintas. Sin embargo, la sobrevida libre de enfermedad para ambas neoplasias ha sido, en nuestros casos, prácticamente similar, resultado éste que difiere de los presentados por Woolner²⁰⁶ y Franssila⁴⁶, cuyos pacientes con CP tenían una sobrevida de más del 80 % comparado con sólo un 50 a 60 % para los CF.

Corroborando aún más este hecho en la serie de Selzer y colaboradores

¹⁶⁷, que incluye un grupo mixto foliculopapilar, el mismo ha tenido un pronóstico intermedio entre los CP y CF, demostrando el efecto adverso de la presencia de folículos para la supervivencia de los pacientes. Es probable que la diferencia de los resultados de estos autores ¹⁶, ¹⁶⁷, ²⁰⁶ con los nuestros se deba, en parte, al corto seguimiento de algunos pacientes, pero también el haber incluido entre los CF a un grupo no invasor el que es excluido en otros trabajos ¹⁵. No considerando estos últimos, la supervivencia del grupo de CF es del 66 %, acercándose a los resultados de los autores antes mencionados.

Los CI tiroideos constituyen un grupo de tumores relativamente poco frecuentes, representado, en las distintas series entre el 13 % ¹⁵ y el 41 % ⁹⁹ de las neoplasias del órgano representando, en nuestros casos, el 16,2 %. A similitud de los CF las cifras más altas provienen de zonas de endemia bociosa ¹²⁹, ¹³⁰, ¹³⁷; sin embargo, su elevada incidencia está desapareciendo paulatinamente a consecuencia de la profilaxis con sal yodada ¹²⁹.

Son de pronóstico sombrío constituyendo uno de los tumores más malignos y de más rápida evolución que afecta a la especie humana ⁵⁸, ⁹⁸, ¹²³.

Los CI de células grandes representan aproximadamente el 80 % de los casos ¹⁵, tratándose de tumores que, por su gran pleomorfismo celular o su aspecto fibroblástico, han sido diagnosticados, frecuentemente en el pasado, como sarcomas tiroideos. En la actualidad, la estirpe epitelial de los carcinomas indiferenciados de células grandes ha sido demostrada por estudios ultraestructurales ⁵⁷, en los que se encontró similitud entre las células tumorales y las del epitelio folicular, y por el hallazgo frecuente de zonas papilares y foliculares coexistentes con las indiferenciadas ¹²⁴.

Se observa la frecuente asociación de carcinoma indiferenciado de células grandes con carcinomas diferenciados de tipo folicular y papilar (59 %, 13 sobre 21 casos). Otros autores dan cifras que oscilan entre el 30, 80 y hasta el 100 %, dato este último obtenido en un estudio necrópsico en el

que fue analizado histológicamente el tumor primitivo y sus metástasis ⁸⁴, ¹²¹, ²⁰⁰.

Esta asociación tiene importancia histogenética ya que se admite que los carcinomas indiferenciados se desarrollan a partir de un tumor diferenciado y, a veces, después de años de evolución. La demostración en este trabajo de la persistencia de caracteres nucleares característicos de los carcinomas papilíferos en las zonas anaplásicas, establece un nexo histológico entre ambas entidades. La existencia en nuestra serie de un número significativo de casos (8 de 21) con una historia de bocio de varios años de evolución y que luego comenzó a crecer rápidamente, es otro hecho que aboga en favor de la relación entre ambos tipos tumorales.

Considerando la serie total de carcinomas tiroideos estudiada por nosotros, se encontró la presencia de carcinoma indiferenciado en 6 de 92 casos de carcinoma papilífero (6,5 %) y en 7 de 43 carcinomas foliculares (16,2 %). Cifras semejantes aunque un poco más bajas, han sido publicadas por Russell y colaboradores ¹⁵⁵, los que refieren el hallazgo de carcinomas indiferenciados de células grandes en el 10 % de los casos de carcinoma folicular y en el 5 % de los papilares. Hutter y colaboradores ⁸¹ encuentran que el 6,9 % de sus 309 carcinomas papilares tenían zonas indiferenciadas, y que los mismos estaban presentes en el 2 % (5 de 241) de los casos no fatales y en el 26 % (18 de 68) de los pacientes fallecidos, dando importancia al igual que Harada y colaboradores ⁶⁶, a la transformación de carcinoma diferenciado en CI como causa de muerte en pacientes con cáncer tiroideo.

Tollefsen y colaboradores ¹⁸⁹, en un estudio de 70 casos de carcinomas papilares que fallecieron por la enfermedad, encuentran zonas de carcinoma indiferenciado en 18 casos (25 %). A diferencia de nuestros casos en 13 de esos 18 pacientes, la aparición de zonas indiferenciadas (que los autores denominan metaplasia) no se produjo en la presentación inicial del tumor, sino luego de múltiples recidivas y de

tratamientos radiantes ^{81, 181}. La coexistencia de CI y diferenciados ha sido denominada por Oñativia ¹²⁹ tumores intermedios y refiere que su incidencia ha aumentado luego de la profilaxis con sal yodada hasta el punto de representar el 31,9 % de todos los carcinomas tiroideos de su serie, superando en incidencia a los foliculares y papilares.

La asociación de CI con tumores diferenciados tiroideos tiene importancia pronóstica con diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.001$) entre la sobrevida de los 3 grupos de pacientes (Figura 47). En nuestra serie ninguno de los casos de CI pudo ser pasible de una terapéutica quirúrgica con un intento de curación: todos fallecieron antes de los 4 meses. Por el contrario 3 de 7 enfermos con CI y folicular están vivos; 2 sin evidencias de enfermedad con seguimiento de 4 y 2 años. Mejor sobrevida aún tuvieron aquellos que presentaron CI y CP. Cuatro de los 6 casos están vivos, 3 de ellos sin evidencia de enfermedad, con seguimiento de 1, 5 y 7 años.

La inclusión de casos en los que estaban presentadas áreas de tipo diferenciado en series de carcinomas indiferenciados es, probablemente, uno de los factores que contribuyen a las distintas cifras de sobrevida que se observan en la literatura y que oscilan entre el 1,9 y 22 % ^{88, 137, 144}. Otras variables a tener en cuenta son la inclusión de casos de carcinomas indiferenciados de células pequeñas y de linfomas malignos ¹⁴⁶ y la consulta de pacientes con estadios clínicos precoces donde el tumor está limitado a la glándula tiroidea ¹³⁷, y más recientemente tratamientos combinados con cirugía, radio y quimioterapia los que brindan, aparentemente, un mejor resultado terapéutico ¹⁵⁰.

Desde el punto de vista histológico se observó la presencia de células tumorales binucleares muy similares a las de Reed-Sterberg de la enfermedad de Hodgkin. Como es conocido, las mismas no se hallan sólo en esta lesión, sino que también han sido descritas previamente en otros linfomas, mononucleosis infecciosa, melanomas malignos

y tumores mamarios, pero no en carcinomas tiroideos ¹⁸³.

Los carcinomas indiferenciados de células pequeñas son menos frecuentes. Algunos sostienen que la mayoría, si no todos los denominados como tales, son en realidad linfomas malignos de tiroides de diversos tipos histológicos ^{146, 208}. Esto explicaría su evolución relativamente más favorable que los CI de células grandes y los excelentes resultados obtenidos ocasionalmente por la radioterapia ¹⁴⁴. Estudios ultraestructurales recientes indican que los casos que con microscopia de luz denominados CI de células pequeñas son, en realidad, de distinta estirpe. La mayoría de los casos estudiados corresponde a linfomas malignos, pero otros son en realidad tumores epiteliales anaplásicos ^{17, 159, 183}. Esta diferenciación puede hacerse con el microscopio óptico en aquellos casos que crecen en forma lobular y que son denominados por Meissner ¹¹³ "tipo compacto", pero la misma es difícil o imposible en la variedad difusa en la cual, anchas napas de células tumorales, infiltran tejido tiroideo y estructuras adyacentes; a esta modalidad de crecimiento corresponden 3 de los 4 casos observados por nosotros.

El pronóstico de nuestros 4 pacientes ha sido malo pues 3 fallecieron por su tumor en un lapso de 6 meses y 1 no fue seguido pero teniendo, al momento de la consulta, metástasis ganglionares cutáneas y extensa invasión de los tejidos cervicales.

Los CM son lesiones interesantes, pues a pesar de haber transcurrido ya más de 20 años desde la descripción original efectuada por Horn ⁷⁸ y luego por Hazard, Hank y Crile ⁷¹ subsiste una serie de interrogantes acerca de la evolución natural de estas lesiones, sus relaciones con otros cánceres de la glándula y otras neoplasias endocrinas. Los CM no son lesiones frecuentes representando entre 3,5 y 11,9 % de los carcinomas tiroideos ¹⁰³ teniendo en nuestros casos una incidencia del 6,2 %. Los pacientes estudiados aquí presentaban muchas características comunes con los publicados en series más numerosas de CM como las presentadas por Shong y colaboradores ³¹,

de la Clínica Mayo, Ibáñez y colaboradores^{82, 83}, del MD Anderson Institute de Texas, por Gordon y colaboradores⁷⁴ del Memorial Hospital y Williams y colaboradores²⁰¹ de Londres, pero también tienen algunos puntos que es de interés comentar. Morfológicamente nuestros casos tenían tumores tiroideos grandes de un diámetro medio de 5 cm, invasión capsular y del tejido tiroideo no tumoral constante y una elevada incidencia de metástasis ganglionares (7 de los 8 casos en las que las mismas fueron investigadas). A pesar de ello la sobrevida libre de enfermedad fue del 50 % similar a la que se menciona en la literatura en que se dan cifras entre el 50 y el 80 %³¹.

El factor pronóstico más importante en los CM es la presencia o la ausencia de metástasis ganglionares. Los pacientes con ganglios negativos tienen una sobrevida semejante a la de una población normal, en tanto que de aquellos con metástasis no sobreviven más del 30 % a los 5 años³¹. Esta importancia pronóstica de las metástasis ganglionares no fue demostrada en nuestros casos, tal vez debido al relativamente escaso número de enfermos estudiados.

Uno de nuestros pacientes presentó un replazo total del lóbulo tiroideo por el CM con una induración difusa, hecho poco frecuente pero mencionado por Hazard⁶⁹.

En 3 de los 6 casos, en los que se estudió en forma total el lóbulo aparentemente no afectado, se encontraron focos tumorales en el mismo siendo, en nuestros casos, la variedad de cáncer tiroideo con más elevada incidencia de bilateralidad. La incidencia es mayor a la hallada en otras series³¹ y es aún más elevada en los casos de CM de tipo familiar donde puede llegar al 80 %. Los tumores bilaterales tienen aparentemente un mejor pronóstico, aunque este dato está influenciado por las series familiares, cuyos tumores se producen en pacientes más jóvenes y son sometidos, por lo general, a un tratamiento más precoz⁶⁹.

Desde el punto de vista histológico junto con la imagen clásica del CM con abundante estroma amiloide que

engloba a islotes de células epiteliales, se han descrito otros cuadros histológicos como imágenes micronodulares, tumores formados por células fusiformes, otros de arquitectura trabecular o pseudopapilar⁶⁹. Algunos de estos tumores con escaso o nulo depósito de amiloide y atipia celular manifiesta constituyen, aparentemente, variedades poco diferenciadas^{200, 207} de CM y su pronóstico es peor a las variedades habituales. Así sucedió en 1 de nuestros casos en el que el diagnóstico diferencial con un carcinoma indiferenciado, era difícil por las razones antes mencionadas y que falleció con metástasis a los 10 meses de operado.

La abundancia de amiloide, de células poliédricas y de zonas de calcificaciones serían, por el contrario, factores pronósticos favorables⁶⁹; el hallazgo de sustancia amiloide es casi constante en los CM siendo descrito en el 100 % de las primeras series publicadas^{71, 79, 104, 193, 201, 203}. Más adelante se considera que puede no hallarse amiloide hasta en el 25 % de los CM¹²⁶. El amiloide de los CM tiene características distintas de otras localizaciones y es similar al amiloide de los islotes de Langerhans en los insulinosomas. Ha sido denominado por Pearse^{133, 134} "apudamiloide", para diferenciarlo del amiloide habitual al que denomina "inmunoamiloide", con referencia a su patogenia y composición química.

El amiloide del CM es aparentemente producido por la célula tumoral y tiene la ultraestructura fibrilar característica^{56, 104}.

El CM de tiroides es la única neoplasia de esta glándula que posee un estroma amiloide. Se han descrito, sin embargo, casos excepcionales de tumores foliculares o papilares que también tenían un estroma amiloide¹⁹³ constituyendo curiosidades dentro de la patología tiroidea.

Desde el punto de vista histológico, los CM son los únicos tumores dentro de las neoplasias tiroideas que presentan gránulos argirófilos susceptibles de ser teñidos con el método de Grimelius⁶⁰. Inmunohistoquímicamente puede demostrarse en ellos la presen-

cia de tirocalcitonina, ACE, histaminasa y ACTH^{86, 89, 115, 181}, y bioquímicamente la existencia de las mismas sustancias además de prostaglandinas¹⁹. La metodología utilizada para la demostración de estos marcadores hormonales, pueden ser tanto las técnicas de inmunofluorescencia⁶², como algunas de las variantes de los métodos de inmunoperoxidasa, entre ellas la técnica indirecta aplicada por Talerman y colaboradores¹⁸¹ o el método peroxidasa-antiperoxidasa (PAP), más sensible utilizado en este trabajo.

La demostración tisular de los marcadores hormonales antes mencionados tiene importancia diagnóstica, pues se ha demostrado que el CM es el único tumor tiroideo que produce ACE y calcitonina, pudiendo utilizarse este hecho para diagnosticar CM en lesiones con caracteres celulares anaplásicos y que no presentan amiloide o el mismo es difícil de hallar, como ocurrió en uno de nuestros casos.

La calcitonina⁶⁹ y el ACE⁹⁰ se demuestran en las células parafoliculares normales, siendo éstas las únicas pertenecientes al sistema APUD que producen ACE⁹⁰.

Existe correlación entre los dosajes plasmáticos de calcitonina y ACE y su presencia en los tejidos aunque no con la masa tumoral existente ya que la neoplasia puede, ocasionalmente, ser pobre en calcitonina tanto en los dosajes séricos como en su demostración tisular¹⁹¹.

La demostración histológica de calcitonina ha aclarado, recientemente, la patogenia de su presencia en el análisis bioquímico de feocromocitomas de enfermos que presentaban el síndrome de adenomatosis endocrina múltiple, tipo II (feocromocitoma, carcinoma medular, neuronas o neurofibromas mucosos). Mendelsohn y colaboradores¹¹¹ han demostrado que la misma se debe a la presencia de metástasis de CM en los feocromocitomas y no como se suponía a la multipotencialidad funcional de las células por pertenecer al sistema APUD. En el estudio comparativo de los múltiples marcadores inmunológicos de los CM se ha demostrado que las células no son positivas

para todos ellos, variando su distribución y positividad para un marcador dado dentro de límites amplios. Una misma célula o grupo celular puede ser positiva para un marcador y negativa para otro. Finalmente se ha postulado que la histaminasa está presente solamente en las células C neoplásicas y no en aquellas hiperplásicas o normales¹¹⁵. Con microscopio electrónico se ha demostrado que las células del CM presentan gránulos electrodensos rodeados por una membrana⁸², no detectándose diferencias morfológicas entre los gránulos pertenecientes a los diversos marcadores inmunológicos u hormonales del tumor⁷⁹. La frecuencia de metástasis carcinomatosa en la tiroides es relativamente alta y varía su frecuencia de acuerdo con el cuidado con que son buscadas¹⁷¹. En distintas series de autopsias su incidencia oscila entre el 2 y 17 %¹⁷¹. Los tumores primarios que dan metástasis más frecuentemente en la tiroides son los melanomas (39 %), carcinomas de glándula mamaria, renales y pulmonares. Casi siempre estos casos no son más que hallazgos de autopsia sin trascendencia clínica. Totalmente distinto es el caso cuando una metástasis en la tiroides presenta signos y síntomas clínicos que hacen suponer que se trata de una neoplasia primitiva de la glándula. En esa circunstancia el tumor primitivo puede no ser evidente clínicamente, o haber sido operado hace tiempo. Estos casos son muy raros, a punto tal de merecer su publicación aislada^{53, 186}. Como ocurrió en nuestros 3 pacientes el riñón y el colon son las 2 fuentes más frecuentes de tumores primarios en esas circunstancias, debido tal vez a su crecimiento y evolución relativamente lenta que hace que las lesiones secundarias puedan adquirir autonomía clínica. Desde el punto de vista patológico los tumores siguen conservando su estructura característica y el patólogo puede hacer el diagnóstico de metástasis tiroidea. Se debe hacer el diagnóstico diferencial en caso de sospecha de una lesión primaria renal con algunos carcinomas foliculares que están formados en gran parte por células cla-

ras¹⁹², conservando, sin embargo, sectores con formación de folículos que les dan un carácter diferencial. En caso de duda puede teñirse la neoplasia con suero antitiroglobulina, la que, de ser positiva, revela fehacientemente su origen tiroideo¹⁵.

c) Discusión clinicoquirúrgica

El cáncer de tiroides tiene algunos hechos clínicamente fascinantes, siendo uno de ellos el poder ser iniciado involuntariamente por el médico. Es, tal vez, el tumor que se desarrolla más notoriamente como complicación de un tratamiento por otra condición clínica. Está bastante demostrado en la literatura que, por lo menos la variedad diferenciada, puede ser producida por una "moderada" dosis de radiación ionizante^{112, 117}. Muchos enfermos están recién ahora completando el intervalo usualmente requerido para que los tumores se hagan clínicamente aparentes. Sin embargo, la incidencia de cáncer en los que recibieron dosis relativamente más importantes de radiación, como la aplicación de¹³¹I en el hipertiroidismo, no se acompaña de un aumento en la incidencia de carcinoma.

Otro hecho llamativo es que, considerados globalmente los carcinomas diferenciados, están caracterizados por una evolución clínica prolongada. La sobrevida es medida usualmente en décadas después del diagnóstico y, aun cuando se desarrollen metástasis a distancia, ella puede ser medida en años. Estas 2 características no son nada frecuentes en la evolución de las neoplasias. Esa conducta también explica la discrepancia observada entre el número de carcinomas diferenciados diagnosticados quirúrgicamente y la baja incidencia en la mortalidad por esta enfermedad¹¹¹.

La otra característica peculiar del cáncer tiroideo es su relativa dependencia con la edad y el sexo⁶¹. El efecto de la edad no es tampoco muy frecuentemente visto en enfermedades malignas de otros órganos, especialmente en relación con su agresión clínica. Se ha llamado frecuentemente la atención en la amplia diferencia de sobrevida entre los jóvenes y los enfer-

mos mayores de 40 años y, por otro lado, la buena expectación de vida en niños que presentaron un carcinoma de tiroides^{142, 145, 160, 161, 163, 169, 173}.

Existe una neta preponderancia por la edad adulta, como se manifiesta en nuestra serie con una edad media global de 49,3 años, sin haber mayor diferencia entre los sexos. Solamente se registraron 5 enfermos menores de 20 años (3 de ellos masculinos) y con una evolución más favorable que los adultos, a pesar de que en 3 de ellos el carcinoma era clínicamente importante, con metástasis ganglionares masivas.

La enfermedad es, en general, más común en la mujer¹, con una relación de 3,3 : 1 respecto del sexo masculino, observada por nosotros. Sin embargo, cuando un hombre tiene un nódulo no tóxico, es 3 veces más probable que tenga cáncer tiroideo¹⁶⁹.

Consecuentemente la sospecha debe tener prioridad en este tipo de enfermos y más en un paciente joven y masculino.

Si bien el curso en los más jóvenes es más benigno, tal vez por el tipo histológico presente, el hallazgo de una tumoración en la infancia podría tener un 50 % de probabilidades de ser maligna, si se compara al 5 % de posibilidad en la sexta década de la vida.

La neta preponderancia para el sexo femenino en nuestros enfermos se debe, tal vez, a que la patología benigna asociada que lleva a la consulta al paciente, especialmente en el bocio nodular no tóxico adenomatoso, es más frecuente entre las mujeres. Otra serie que estudia material de autopsia indica^{161, 163} una incidencia similar en ambos sexos¹⁶⁰ o a veces frecuencia mayor en el sexo masculino.

Los autores presentan la hipótesis de que el desarrollo de estos tumores necesitaría 2 estímulos: 1 iniciador (por ejemplo, radiaciones) que daría origen a la lesión, lo que sería más frecuente en el hombre y otro promotor, en especial la secreción aumentada de TSH, lo que estimularía su crecimiento, dando origen a tumores invasores o clínicamente evidentes y que actuarían más en el sexo femenino.

Especulaciones sobre la naturaleza

de la predisposición y mayor benignidad del cáncer tiroideo para la mujer de 50 años, pueden centrar la atención en las modificaciones hormonales que ocurren en la menopausia. Se han demostrado cambios en los esteroides urinarios en enfermos en estas condiciones¹⁴² y se trabajó, experimentalmente, en la administración de estrógenos en carcinomas de tiroides recidivados o metastásicos¹⁴⁵.

Fue evidente que la mayor preponderancia para el sexo femenino se dio en la serie estudiada en los cánceres papilíferos más indiferenciados.

La distribución por edad no varió en los distintos tipos histológicos, excepto en el indiferenciado donde el promedio fue netamente superior a la serie global: 62,3 años.

Desde el punto de vista clínico la incidencia del diagnóstico anatomopatológico en pacientes con bocio multinodular ha oscilado desde el 1 hasta cerca del 20 %^{178, 195}. La nuestra fue del 12,3 % en la serie global para este tipo de glándula y del 24 % en el nódulo único no funcionante ("frío"). Numerosos estudios han intentado radioanalizar esta prevalencia aparentemente alta entre los bocios uninodulares. Esto representa, probablemente, el proceso de alta selección a través del cual debe pasar un paciente que tiene ese tipo de glándula, antes de alcanzar el estudio histológico una vez intervenido.

Dado que por lo menos entre el 2 al 4 % de la población tiene un bocio nodular, pero sólo 25 casos por millón tienen un cáncer tiroideo, la mayoría de estos bocios son, por lo tanto, benignos.

La sospecha surge en aquellos enfermos que tienen un bocio nodular con tendencia a crecer, con síntomas locales o con zonas inusualmente induradas en la glándula sugiriendo cambios malignos, que los selecciona para el tratamiento quirúrgico, y ello representa una población selecta para la ocurrencia del carcinoma. El diagnóstico clínico de cáncer tiroideo es una buena posibilidad y este hecho, probablemente, explica el alto índice de esta asociación. Nosotros creemos que el diagnóstico de bocio multinodular en

ausencia de las anomalías específicas antes mencionadas, representa un factor que desempeña un papel en contra del diagnóstico de cáncer, más que en favor de él. Solamente el 5,8 % de nuestros casos que presentaban las glándulas con esas características tuvieron asociados un carcinoma y ello concuerda con otras experiencias^{76, 110, 169, 195} (Tabla 3).

El nódulo clínicamente único y solitario tiene, como ya vimos, un índice de sospecha mucho más alto, similar a lo publicado en otras series^{76, 96, 110}. Crile¹³¹ sugirió que era posible un éxito del 90 % en diagnosticar carcinomas preoperatoriamente en nódulos solitarios.

Por otro lado Hoffman⁷⁶ establece que no hay forma de diferenciar nódulos solitarios benignos de malignos, cuando no hay ningún otro signo de enfermedad extratiroidea y concluye, por lo tanto, en que todos deben ser resecados.

En nuestra serie, tanto en los nódulos solitarios como en los bocios multinodulares, existían signos clínicos fuera de la glándula casi en la mitad de los casos (44 %), que hacían sospechar fuertemente el diagnóstico de cáncer. Todas estas lesiones glandulares pueden diferenciarse mucho más selectivamente —como ya fue mencionado— por la centellografía tiroidea, la que con una interpretación muy cuidadosa y altamente especializada, permite agregar datos que aumentan la posibilidad de cáncer o descubre alguna otra zona no sospechada clínicamente³⁹.

Como ya expresamos, la presencia de un bocio multinodular puede no constituir para el médico, una alta sospecha de existencia de cáncer tiroideo, fuera de áreas de endemia bociosa. Como consecuencia, el internista y el cirujano pueden mantener actitudes opuestas, respecto de la terapéutica a emplear en estas situaciones.

Sin embargo, es preciso destacar que existen datos que muestran una incidencia creciente de carcinoma, en el bocio multinodular no tóxico, especialmente cuanto más intenso y prolijo es el estudio del material extraído en la intervención^{108, 195}. Por supuesto que

la táctica de estudio glandular seriada, elevará, progresivamente, la frecuencia del carcinoma no diagnosticado, cualquiera sea la patología glandular presente. Estos resultados produjeron una cierta confusión e incertidumbre. La simple observación de la extremadamente baja incidencia de mortalidad global (6 por 10⁶ habitantes) y la relativamente alta incidencia de cáncer, en el material quirúrgico de algunas series¹⁴, hace sugerir la pregunta sobre la potencialidad evolutiva de los carcinomas ocultos. Una posible explicación es que la expectativa de vida estimada puede no ser suficientemente prolongada para que algunos carcinomas muy pequeños, se presenten clínicamente.

Se ha indicado la existencia de carcinoma tiroideo en pacientes con nódulos "calientes"^{33, 61, 122}; sin embargo, al igual que en nuestros pacientes, usualmente el nódulo hiperfuncionante que aparece en el centellograma no tiene relación con el carcinoma, que es un hallazgo incidental. Estos nódulos "calientes" son uniformemente benignos. Dos de nuestros 6 pacientes, con nódulos autónomos hiperfuncionantes presentaron tirotoxicosis, ya sea antes o en el momento de la intervención quirúrgica; 1 de ellos fue tratado previamente con I¹³¹ (Tabla 7)¹²².

Si bien el cáncer tiroideo se presenta, inicialmente en la consulta, como un nódulo único o una glándula multinodular, su primera evidencia puede ser la presencia de metástasis¹⁰⁸, como en 11 casos de carcinomas ocultos de esta serie, o ellas acompañan a una glándula altamente sospechosa.

Algunos de estos hallazgos deben alertar al médico sobre la necesidad de una evaluación cuidadosa de la tiroidea, aun cuando la glándula aparezca totalmente normal al primer examen. En una serie del Hospital Anderson, Texas, Estados Unidos, el 30 % de 476 enfermos presentaba las metástasis como síntoma inicial, siendo la mayoría de ellas localizadas en los ganglios linfáticos cervicales (87 %)¹⁰⁸. En la nuestra el 27 % se manifestó inicialmente con metástasis en ganglios del cuello, incidencia similar a la referida por los autores comentados (Tabla 6).

De los 14 pacientes, cuya primera manifestación del carcinoma tiroideo fueron metástasis a distancia, 2 presentaron paraplejías por metástasis vertebral y compresión medular. Lamentablemente, al ignorarse el carcinoma tiroideo, en 1 por presentar glándula normal y en otro por un examen clínico no cuidadosamente detallado de la misma, se efectuaron estudios mielográficos, que perturbaron —posteriormente a la tiroidectomía total—, el estudio y tratamiento ulterior con I¹³¹.

Es necesario recalcar que, ante la presencia de compresión medular y desconocimiento del tumor primitivo, debe efectuarse un detallado estudio tiroideo clínico y centellográfico. Ello puede orientar el diagnóstico y evitar el uso de medios de contraste yodados que impedirán tratar adecuadamente las metástasis, por permanecer en el organismo largo tiempo.

Aunque existen en la bibliografía algunos casos de hallazgos de carcinoma tiroideo en pacientes tratados con radioyodo por hipertiroidismo^{14, 109, 168}, una revisión importante en un estudio comparativo de 34.684 casos tratados por esa afección, no mostró ningún riesgo de cáncer de tiroides³⁸ como resultado de la terapéutica con I¹³¹.

En nuestra serie de 745 intervenciones por tiroideopatías benignas (Tabla 3), todos los carcinomas asociados con hipertiroidismo fueron hallazgos casuales; representan los 10 casos encontrados, una incidencia del 1.3 % en los intervenidos por patología tiroidea benigna. Esta frecuencia es similar a la observada por Olen y Kling¹⁵ y demuestra que las 2 condiciones pueden coexistir con algún grado de frecuencia. La incidencia es más baja que la referida por Shapiro y colaboradores¹⁶⁸ del 9 % en 172 casos tratados con tiroidectomía total por enfermedad de Graves. A pesar de estos hechos y pese a la coexistencia relativamente alta de carcinomas, teniendo en cuenta el aparentemente bajo potencial evolutivo de los mismos, no puede justificarse para el hipertiroidismo la tiroidectomía total por su elevada morbilidad. Distinto es el problema, cuando el paciente con enfermedad de Graves, presenta un nó-

dulo frío, el que es maligno en un porcentaje relativamente elevado¹⁰¹. Suele observarse la asociación de cáncer tiroideo con carcinoma de otros órganos y parece haber un aumento de la misma^{170, 201}. Wyse y colaboradores²¹¹, adjudican a sus casos un riesgo de aparición de un segundo cáncer del 1,4 % anual, luego que el diagnóstico de carcinoma tiroideo fue realizado. No existen todavía análisis estadísticos valederos en el material de necropsia de carcinoma tiroideo, para determinar su verdadera asociación con otras neoplasias²⁰¹.

Como complemento en el diagnóstico preoperatorio se ha sugerido la utilidad de las punciones percutáneas a efectos de lograr material para estudio histológico. Desde hace más de 20 años se utiliza la punción biopsia cilíndrica e incluso la simple aspiración¹²⁷ que, en manos de citopatólogos expertos, da índices elevados de positividad. Persiste no obstante la controversia sobre su real ubicación en el diagnóstico temprano del cáncer de tiroides. Mientras algunas escuelas europeas^{50, 51, 105}, se muestran fielmente convencidas de su utilidad, persisten aún quienes opinan que de ninguna manera se puede reemplazar a la biopsia a cielo abierto en los casos indicados^{7, 44, 63}.

Nuestra experiencia es aún pequeña y no nos permite extraer conclusiones, pero reconocemos que puede ser un recurso valioso ante la sospecha de carcinoma. Sin embargo, una punción negativa no invalida el diagnóstico de cáncer y de todas formas la presencia del anatomopatólogo es imprescindible en la intervención, estando ya definitivamente sentada la importancia de la biopsia por congelación en toda operación sobre la tiroides.

En cuanto a la preparación preoperatoria, queremos señalar el advenimiento de los bloqueantes beta⁹² como complemento eficaz en los casos hiperfuncionantes, así como también nuestra adhesión a la anestesia general con intubación endotraqueal, pese a ciertos grupos que prefieren el bloqueo local en estos tipos de intervenciones.

La extirpación quirúrgica de la lesión primaria en la glándula junto con los

ganglios cervicales, en caso de ser éstos histológicamente positivos, es el tratamiento indicado para el carcinoma de tiroides. La tiroidectomía total ha sido propuesta entusiastamente, sobre la base fundamental de un compromiso microscópico del lóbulo opuesto por la diseminación multifocal^{85, 155} y por la conveniencia de poder controlar la evolución de un enfermo atiroideo en el tratamiento de eventuales metástasis^{42, 180}.

Se ha señalado una frecuencia desde el 23 al 82 % de probada multicentricidad, dependiendo ésta de la perseverancia en el estudio detallado de la glándula^{14, 97}. No está todavía claro, sin embargo, si éstos son verdaderos sitios multicéntricos de la neoplasia o más probablemente metástasis intratiroides del carcinoma original¹⁵⁵. En nuestros casos, la multicentricidad encontrada en todos los tipos de cánceres tiroideos fue aproximadamente del 30 %.

Prescindiendo de las ventajas de tener un enfermo atiroideo para el mejor manejo posoperatorio, estas cifras de multicentricidad son muy difíciles de correlacionarse con los hallazgos clínicos del seguimiento de los pacientes. En la literatura se encuentra sólo del 4 al 12 % de compromiso subsecuente por recidiva en el lóbulo opuesto^{151, 190}. En nuestros pacientes sometidos inicialmente a la lobectomía tiroidea para el tratamiento de un carcinoma diferenciado localizado, se debió reintervenir al 8 % por recidiva en el lóbulo remanente.

Es, por lo tanto, un tema debatido la extensión necesaria de la cirugía para las lesiones confinadas a la tiroides y que no son obviamente múltiples en el momento de la intervención. La evolución de nuestros pacientes mostró, con alguna evidencia, que la extensión de la cirugía ejerce influencia sobre la recidiva local y la sobrevida, ya que 14,5 % de los pacientes que habían sido intervenidos con una tiroidectomía parcial y que presentaban un tumor intratiroideo, tuvieron que ser reintervenidos en su evolución alejada por recidiva tiroidea del tumor o por metástasis ganglionar cervical. Los datos pu-

blicados al respecto, son, no obstante, muy conflictivos^{8, 10, 11, 14, 110, 151, 155}.

A los aspectos comentados sobre la "magnitud" más conveniente de la resección para controlar la evolución del cáncer tiroideo, debemos agregar, como argumento contra las tiroidectomías totales, una incidencia de complicaciones posoperatorias inmediatas que oscila entre el 4 y el 30 % según los autores^{157, 187, 194}.

Específicamente se mencionan cifras de parálisis recurrencial del 4 al 23 % y de hipoparatiroidismo del 7 al 30 %^{157, 187}. Nuestra incidencia en estas complicaciones fue del 9,8 % de lesiones definitivas del nervio recurrente y de 12,3 % de tetania permanente. La relativa alta frecuencia de estas complicaciones fue debida a varias circunstancias: a nuestro afán inicial de extirpar todo el tejido canceroso de las estructuras vecinas, se agregó el hecho de que la magnitud de la diseminación de la enfermedad en 33 pacientes requirió procedimientos quirúrgicos más agresivos.

Dejando de lado estas situaciones fue evidente que, al porcentaje algo elevado de estas complicaciones, contribuyeron específicamente las tiroidectomías totales. Si bien la incidencia de lesiones recurrenciales no varía fundamentalmente entre las tiroidectomías totales o subtotaes, como ya es conocido, el hipoparatiroidismo fue mayor obviamente en los enfermos con resecciones totales (15,5 %) que en los sometidos a resecciones parciales (2 %).

Si bien en los últimos 20 años se lograron adelantos en el tratamiento de estas complicaciones, tales como el reimplante de paratiroides^{107, 198} —incluso su trasplante^{87, 139}—, la inyección de teflón en las cuerdas vocales^{3, 95}, o la sutura microquirúrgica de nervios^{135, 164}, las cifras mencionadas desempeñan un papel importante en el juicio quirúrgico necesario para tratar un carcinoma tiroideo localizado. Por lo tanto, utilizando un plan terapéutico de tiroidectomía amplia "casi" total, parecería obtenerse menores recidivas que con una lobectomía y menores complicaciones que las que siguen a la tiroidectomía total. Una pequeña modificación al

procedimiento quirúrgico, dejando una muy tenue lámina intracapsular del lado no comprometido por el tumor y la lobectomía del lado enfermo, reduce drásticamente la frecuencia de estas complicaciones y es la conducta, a nuestro criterio, más aconsejable^{115, 187}. El pequeño resto remanente puede anularse con una dosis terapéutica de I¹³¹ obteniéndose así un paciente atiroideo. Las escasas incidencias de complicaciones en las tiroidectomías subtotaes así parecen sugerirlo.

La indicación de disección ganglionar está muy definida en la actualidad: sólo en aquellos casos con ganglios histológicamente positivos. El vaciamiento profiláctico ha sido abandonado universalmente^{6, 80, 125} ya que, a pesar de que en muchas series el hallazgo de ganglios microscópicamente positivos se presentó con una frecuencia de 24 a 82 % en los cuellos clínicamente negativos^{61, 125} sólo un 25 a 30 % de los pacientes en que no se realizó el vaciamiento profiláctico, requirieron subsecuentemente un vaciamiento terapéutico. Aquí, la paradoja es similar a la mencionada para la multicentricidad de la glándula. Lo importante es que los resultados del tratamiento son muy semejantes para los pacientes con ganglios histológicamente positivos en el momento del vaciamiento profiláctico, que en aquellos tratados posteriormente con un vaciamiento terapéutico.

En nuestra serie 7,5 % de pacientes con tiroidectomía requirieron disección ganglionar subsecuente y la sobrevida en este grupo es similar a la de la serie total.

También es motivo de actual discusión la magnitud necesaria de la resección ganglionar. Dado que las metástasis del carcinoma tiroideo tienden a permanecer dentro de la cápsula ganglionar linfática, la disección radical no es tan necesaria como en el carcinoma epidermoide. El tratamiento de los ganglios cervicales en estos tumores puede adaptarse a la situación ganglionar que presente el paciente en el momento de la intervención. La sugestión de algunos autores¹⁰⁶ de que el vaciamiento llamado modificado (conservación del músculo esternocleidomastoideo,

vena yugular interna y nervio espinal) es adecuada para el carcinoma que no invade estructuras extraganglionares, es aceptable, y es la conducta que seguimos en el momento actual. Sin embargo, el agregado de un vaciamiento de cuello a la resección tiroidea, aumenta los riesgos aunque la magnitud de la enfermedad, en los casos en que se lo indica, implica de por sí una mayor morbilidad. El 20 % de nuestros pacientes con vaciamiento cervical tuvo alguna forma de complicación posoperatoria.

El seguimiento pudo realizarse en el 97 % de los casos. La sobrevida global —casi 80 %— es similar a la serie publicada^{11, 151, 207}. Si excluimos a los pacientes que sobreviven con signos de enfermedad, el porcentaje en que el tratamiento quirúrgico y complementario con radioyodo pudo controlar la afección hasta el presente, es del 73 % de los casos, lo que es altamente satisfactorio si se considera que el 41 % de los pacientes tratados tenía un tumor extratiroideo y que el 22 % presentaba un carcinoma no diferenciado. La sobrevida de estos últimos es del 27 %.

Si bien como hemos referido, el índice de recurrencias locales y metástasis cervicales, es mayor a los enfermos sometidos a lobectomía que a una tiroidectomía total quirúrgica completada con radioyodo, la evolución de los pacientes hasta la actualidad no mostró diferencias significativas en la sobrevida alejada. Sin embargo, en un estudio controlado con un mínimo de 7 años desde el diagnóstico de la enfermedad sobre 148 pacientes con cáncer diferenciado, evaluados y seguidos en este Hospital y tratados en el mismo o en otros Institutos desde el punto de vista quirúrgico, con el concepto aquí expresado de tiroidectomía total completada I¹³¹ cuando fue necesario se observó una sobrevida del 95 % con un 13 % de enfermos con metástasis¹⁷⁹.

El tratamiento complementario coadyuvante con I¹³¹ se realizó en todos los casos en que pudo efectuarse un control centellográfico para detectar restos tiroideos y que habían tenido

una tiroidectomía total, o para completar una tiroidectomía subtotal, obteniéndose después de una o de varias dosis, la anulación total glandular.

No obstante la presencia de un resto cervical importante o metástasis pulmonares únicas o múltiples que no desaparecen con altas dosis de yodo radiactivo, reactualizan el valor de la cirugía para lograr disminuir la masa tumoral, y es así como la metastasectomía se ha incorporado al arsenal terapéutico en este y en otro tipo de tumores, siempre con indicaciones bien establecidas.

El valor del radioyodo ha sido difícil de evaluar en la literatura debido a la falta de series controladas y también otro tratamiento —hormona tiroidea— es habitualmente indicado^{9, 28, 68, 93, 143, 158, 174, 180}.

Desde que se estima que la captación de I¹³¹ se produce aproximadamente en el 80 % de los tumores diferenciados¹⁴³, luego de resecado en tejido tiroideo normal, casi todos consideran que el tratamiento de elección para estos carcinomas es del I¹³¹ luego de la ablación tiroidea. Salvada la objeción respecto del uso de la hormona tiroidea referida en el párrafo precedente, la utilización del radioyodo permitió observar una mejor sobrevida y disminución en el índice de recurrencias^{179, 180}.

La evidencia de la ventaja del uso de la supresión tiroidea en el manejo prolongado de pacientes con carcinoma diferenciado, surge de bases experimentales y observaciones clínicas a través de los valores séricos de TSH, que se ha mostrado experimentalmente, es un factor promotor en la génesis del cáncer tiroideo^{30, 112, 179, 180, 199}. En el caso de carcinoma diferenciado las dosis de hormona tiroidea a utilizar, deben ser supresoras de la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.

En cambio, tanto para el carcinoma medular como el indiferenciado, las dosis deben ser sólo sustitutivas¹⁹⁹.

El conjunto de los resultados obtenidos, la multicentricidad del carcinoma tiroideo, la posibilidad de un mejor manejo de las metástasis en un paciente atiroideo y la baja incidencia de

complicaciones nos permite adoptar como táctica quirúrgica de elección la lobectomía del lado de la lesión y la lobectomía subtotal amplia del lado contralateral, dejando una pequeña lámina de tejido tiroideo posterior, la que será ulteriormente destruida mediante el tratamiento con radioyodo. La radioterapia externa se reserva para ciertas formas indiferenciadas, y la quimioterapia, no obstante algunas investigaciones favorables, no ha mostrado mejorar la evolución del carcinoma diferenciado^{67, 174, 179, 180, 199}.

V. — RESUMEN Y CONCLUSIONES

El análisis de los 162 casos de carcinomas de tiroides intervenidos quirúrgicamente en la 1ª Cátedra de Cirugía de la Universidad de Buenos Aires durante un período de 20 años, permitió conocer que su incidencia fue del 18,3 % de las tiroideopatías tratadas quirúrgicamente y del 1,4 % de todas las enfermedades de la glándula tiroides observadas durante el mismo período.

Las características clínicas de los pacientes mostraron una clara preponderancia para el sexo femenino y para la quinta década de la vida, con una edad promedio para toda la serie de 49,3 años.

La primera consulta posibilitó separar 2 tipos clínicos de enfermos: aquellos que tenían el tumor localizado a su glándula tiroides (53 %) y los que presentaban un tumor extendido a los tejidos cervicales o con metástasis alejadas (47 %). La asociación más importante del carcinoma tiroideo, desde un punto de vista clínico, fue con el nódulo centellográficamente frío, siendo la incidencia del 14,1 % cuando el tumor estaba localizado en la glándula entre los nódulos solitarios y del 5,8 % en el bocio multinodular. Agregando los pacientes con tumor diseminado, estas cifras ascienden al 24,3 % para el nódulo solitario y al 12,3 % para el bocio multinodular.

El 30 % de los casos, en conjunto, presentaba diseminación extratiroidea del tumor, siendo el 86 % en los ganglios cervicales. En 30 pacientes con

carcinoma oculto, ésta fue su forma predominante de presentación clínica.

Morfológicamente se observaron 52,7 % de carcinomas papilares; 22,3 % de foliculares; 16,2 % de formas indiferenciadas, 6,2 % de medulares y 2,5 % de los pacientes presentó formas que se consideraron como misceláneas.

No se observaron diferencias en la evolución alejada entre los carcinomas papilares y foliculares, si bien existieron variaciones en el tipo de metástasis, predominando las pulmonares en el carcinoma papilar y las óseas en el folicular.

Por el contrario, tanto los carcinomas indiferenciados como medulares, mostraron una diseminación extratiroidea en más del 50 % de los casos.

En 148 enfermos pudo ser efectuado el tratamiento quirúrgico sobre el tumor primario. En 14 pacientes, dado lo avanzado de la enfermedad, sólo se realizó biopsia para confirmar el diagnóstico. En aquellos con tumor localizado, la tiroidectomía total, exclusivamente quirúrgica o completada con radioyodo fue el criterio terapéutico más comúnmente empleado, especialmente en los últimos enfermos de la serie.

El vaciamiento de cuello fue indicado únicamente para los casos que presentaron adenopatías cervicales histológicamente positivas.

Las complicaciones posoperatorias inmediatas fueron mayores en los casos con tiroidectomía total quirúrgica. En la serie global se produjeron lesiones recurrentiales definitivas en el 9,8 % de los casos, e hipoparatiroidismo permanente en el 12,3 %. Por otra parte, los pacientes sometidos a lobectomía, si bien presentaron menor número de complicaciones, mostraron una mayor incidencia de recidivas locales y metástasis.

La sobrevida se relacionó directamente con el tipo histológico del tumor, la extensión de la afección en el momento del diagnóstico y el tipo de intervención efectuado. Los carcinomas papilares ocultos y los foliculares poco o no invasores, evolucionaron satisfactoriamente, sobreviviendo todos, más del 90 % sin evidencias de enfermedad.

En el grupo total de carcinomas diferenciados, el 77 % se presentó libre de enfermedad, habiendo fallecido el 12 %. Los carcinomas no diferenciados (indiferenciados y medulares) se presentaban libres de enfermedad en el 27 % de los casos, habiendo fallecido el 61 %.

La distinta magnitud de la resección tiroidea efectuada no mostró diferencias significativas en la sobrevivencia de los pacientes con tumores diferenciados localizados.

En conclusión, nuestras pautas terapéuticas reservadas a los tumores diferenciados en su primer estadio, de carácter general y que podrían ser modificados en casos especiales, derivan de la experiencia recogida en la evolución de estos pacientes; podemos resumirlas en los siguientes puntos:

1. El diagnóstico temprano de carcinoma tiroideo debe sospecharse ante la presencia de tumoración tiroidea, fría a la centellografía, utilizando eventualmente otros métodos auxiliares.

2. Biopsia intraoperatoria: si se encuentra carcinoma, hemitiroidectomía total del lado de la lesión, istmectomía y lobectomía amplia del lado contralateral, respetando paratiroides y completando el tratamiento con I^{131} en dosis terapéuticas entre los 10 y 15 días posteriores.

3. Cuando la biopsia intraoperatoria fuese negativa, pero la anatomía patológica diferida fuese positiva, reintervención inmediata, si es posible dentro de los 10 días.

4. En todos los casos, 15 días después de la intervención quirúrgica, control centellográfico y con contador de cuerpo entero, utilizando radioyodo. Control periódico a intervalos regulares entre los cuales se utilizarán dosis supresivas de opoterapia. En cada oportunidad en que se hallen restos tiroideos o metástasis que concentren radioyodo, dosis terapéutica de I^{131} .

El carcinoma medular debe tratarse con tiroidectomía lo más amplia posible, dada la alta incidencia de multicentrismo. Por supuesto, tanto en el cáncer medular como en el diferencia-

do, debe recurrirse a la extirpación ganglionar local si existe propagación a los mismos.

El carcinoma indiferenciado presenta fuerte contraste con las características biológicas que hemos referido para el tumor diferenciado. Al efectuarse el diagnóstico, muchos de ellos pueden estar extendidos a los ganglios locales, a los tejidos blandos del cuello o presentar metástasis. Aunque el pronóstico no es nada similar al de los tumores diferenciados, el tratamiento quirúrgico lo más amplio posible de las lesiones limitadas a la tiroides y a los ganglios del cuello, justifica en ocasiones el método. El uso complementario de hormona tiroidea, tanto en el caso de tumores medulares como indiferenciados sólo es sustitutivo y no supresivo de la secreción de tirotrófina.

BIBLIOGRAFIA

1. Amiel, J. L., Rouessé, J., Machover, D.: Manual de Oncología. Toray-Masson, Barcelona. 1978, p. 139.
2. Amino, N., Pysher, T., Cohen, E. and DeGroot, L. J.: Immunologic aspects of human thyroid cancer. *Cancer*, 36: 963, 1975.
3. Arnold, G. E.: Vocal rehabilitation of paralytic dysphonia. IX: Technique of retrocortical injection. *Arch. Otolaryngol.* 78: 179, 1963.
4. Artagaveytia, D., Degrossi, O. J., Gotta, H., Pecorini, V.: Consideraciones sobre el centellograma tiroideo. *Rev. Clín. Españ.*, 98: 266, 1965.
5. Artagaveytia, D., Degrossi, O. J. and Pecorini, V.: Thyroid tumor scanning with $^{197}\text{Hg-Cl}_2$. *Nucl. Med.* 9: 350, 1970.
6. Attie, J. N., Khafif, R. A. and Steckler, R. M.: Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Surg.* 112: 464, 1971.
7. Beaugié, J. M.: Principles of thyroid surgery. Pitman Medical, London, 1975.
8. Black, B. M., Kirk, T. A. and Woolner, L. B.: Multicentricity of papillary adenocarcinoma of the thyroid: influence of treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 20: 130, 1962.
9. Bland, W. H. and Kopowitz, J. M.: Postoperative treatment of thyroid cancer with radioactive iodine. *J. Nucl. Med.*, 5: 119, 1964.
10. Buckwalter, J. A., Soper, R. T., Madaras, J. S. Jr., and Mason, E. E.: The Effectiveness of treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Surg. Gynec. Obstet.*, 113: 427, 1961.
11. Buckwalter, J. A. and Thomas, C. G.: Selection surgical treatment for well differentiated thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 176: 565, 1972.

12. Buddemeyer, G. U.: The physic of diagnostic ultrasound, *Radiol. Clin. North Amer.*, 13: 391, 1975.
13. Eudiger, T. E.: Instrumentation trends in Nuclear Medicine. *Semin. Nucl. Med.*, 7: 263, 1977.
14. Burke, G., Levonson, M. J. and Zitmen, I. H.: Thyroid carcinoma. Ten years after sodium iodine ^{131}I treatment. *J. A. M. A.* 199: 247, 1967.
15. Burt, A. and Goudie, R. B.: Diagnosis of primary thyroid cancer by immunohistological demonstration of thyroglobulin. *Histopathology*, 3: 279, 1979.
16. Cady, B., Sedwig, C. E., Meissner, W. A., Bookwalter, J. R., Ramagosa, V. and Werbs, I.: Changing clinical, pathological and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann. Surg.*, 183: 541, 1976.
17. Cameron, R. G.: Small cell malignant tumors of the thyroid. *Hum. Path.*, 6: 731, 1975.
18. Carneiro, L., Scornavachi, J. C., Cima, M. E., Watanabe, T., Degrossi, O. J.: Valor clínico de la determinación de triyoditironina sérica. *Rev. Biol. Med. Nucl.*, 9: 77, 1977.
19. Carneiro, L., Sporn, V., Artese, R., Molocznick, I., Scornavachi, J., Matera, R., Degrossi, O. J.: Evaluación de los efectos de la hormona liberadora de tirotrófina sobre distintos parámetros tiroideos o hipofisarios. *Rev. Biol. Med. Nucl.*, 7: 31, 1975.
20. Carroll, R. E., Hadden, W. Jr., Handy, V. H. and Weiben, E. E.: Thyroid cancer: cohort analysis of increasing incidence in N. Y. State, 1941-1962. *J. Nat. Cancer Inst.*, 33: 277, 1964.
21. Carroll, R. G.: The relationship of head and neck irradiation to the subsequent development of thyroid carcinoma. *Semin. Nucl. Med.*, 6: 411, 1976.
22. Catz, B.: Newer aspects of thyroid carcinoma. *Westside Hosp. The Lymxeye*, June, 1970.
23. Cima, E. M., García del Río, H., Pecorini, V., Watanabe, T., Degrossi, O. J.: Valor clínico de la determinación de la tiroxina total sérica. *Sem. Médica*, 151: 793, 1977.
24. Clark, R. T., White, E. C. and Russell, W. O.: Total thyroidectomy in cancer of the thyroid, significance of intraglandular dissemination. *Ann. Surg.*, 149: 858, 1959.
25. Cole, C. E., Majarakis, J. D. and Slaughter, D. P.: Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. *J. Clin. Endocrin.* 9: 1006, 1966.
26. Cole, W. H.: Potencial dangers of non toxic nodular goiter. *J. A. M. A.*, 127: 883, 1945.
27. Crile, G., Jr.: Adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *New Engl. J. Med.*, 249: 585, 1953.
28. Crile, G., Jr.: Endocrine dependency of papillary carcinoma of the thyroid. *J. A. M. A.*, 195: 721, 1966.
29. Cuello, C., Corre, P. and Eisemberg, H.: Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer*, 23: 230, 1969.
30. Curutchet, H. P., Degrossi, O. J., Elsner, B., Bellotti, M. S., Blanco, G.: Carcinoma oculto del tiroides. Datos no publicados.
31. Chong, G. C., Beahrs, O. H., Sizemore, G. W. and Woolner, L. B.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*, 35: 695, 1975.
32. Chwojnik, A., Degrossi, O. J., García del Río, H., Soria, N., Pecorini, V.: Isótopos de vida media corta en centellografía ósea. *Rev. Biol. Med. Nucl.* 7: 49, 1975.
33. DeGroot, L. J. and Polayan, E.: Thyroid carcinoma and irradiation. *A Chicago Epidemic*, *J. A. M. A.*, 225: 487, 1973.
34. Degrossi, O. J.: La medicina nuclear en el diagnóstico de la función tiroidea. *Rev. Biol. Med. Nucl.* 2: 57, 1970.
35. Degrossi, O. J., Forcher, H. M., Watanabe, T., Sporn, V., Duhart, J. E.: Normalización de la captación tiroidea de I^{131} de acuerdo con las recomendaciones del OIEA. *Rev. Argent. Endocr. Metab.*, 12: 55, 1966.
36. Degrossi, O. J., Gotta, H. and Pecorini, V.: Study of thyroid function with $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Current topics in thyroid research. *Academics Press*, New York, 1965, pg. 697.
37. Degrossi, O. J., Gotta, H., Olivari, A., Pecorini, V. and Chwojnik, A.: Possibilities of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in place of radioiodine in thyroid function studies. *Nucl. Med.* 4: 383, 1965.
38. Dobyns, B. M., Sheline, G. E., Workman, J. B., Thomkins, E. A., McConahey, W. M. and Beckers, D. V.: Malignant and benign neoplasm of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. A report of cooperative thyrotoxicosis follow up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 976, 1974.
39. Doniac, D., Hudson, R. V. and Roitt, I. M.: Human autoimmune thyroiditis: clinical studies. *Brit. Med. J.*, 1: 365, 1960.
40. Dunhill, T. P.: Carcinoma of the thyroid gland. *Brit. J. Surg.*, 19: 83, 1931.
41. El Tamer, E., Watanabe, T., Curutchet, H. P., Degrossi, O. J.: El centellograma en el diagnóstico del cáncer tiroideo. El nódulo "frio sucio". *Prens. Méd. Argent.*, 60: 13, 1973.
42. Elsner, B., Bianco, G., Curutchet, H. P., Bellotti, M., García Marcos, F., Casalnuovo, C. A., y Degrossi, O. J.: Carcinoma indiferenciado de tiroides. Consideraciones anatomoclinicas sobre 21 casos. *Rev. Argent. Endocr. Metab.*, Número especial, Nov. 1977, p. 71.
43. Escalante, D.: Formaciones papilares y adenomas papilares de tiroides. *Sem. Méd. Argent.*, 131: 1732, 1972.
44. Evered, D.: Diseases of the thyroid. *Pitman Medical*, London, 1976.
45. Franssila, O. K.: Value of histologic classification of thyroid cancer. *Acta path. Microbiol. Scand., Suppl.* 1971, p. 225.
46. Franssila, O. K.: Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid?. *Cancer*, 32: 853, 1973.
47. Franssila, O. K.: Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer*, 36: 1138, 1975.
48. Fujimori, M.: Clinical classification of thyroid cancer in Japan by the TNM system. En "Thyroid Cancer", Hedinger, Ch. E. (Ed.), *UICC monograph Series*, Vol. 12, Springer-Verlag, Berlin, 1969.
49. Fukunaga, F. M. and Yatawi, R.: Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer*, 36: 1095, 1975.

50. Galván, G.: Punción con aguja fina y citodiagnóstico de nódulos estrumosos en una zona de bocio endémico. *Medicina Alemana*, 11: 2000, 1970.
51. Galván, G., Maurer, H.: Vaciamiento de quistes tiroideos mediante punción con aguja fina. *Medicina Alemana*, 18: 2097, 1977.
52. García del Río, H., Watanabe, T., Sarmiento, A., Man, Z., Varela, A. and Degrossi, O. J.: Bone imaging with ^{113m}In -EDTMP. Second Int. Cong. World Fed. Nucl. Med. Biol., Washington, 1978., Abstracts, p. 55.
53. Gault, E. W., Leung, T. H. W. and Thomas, D. P.: Clear cell renal carcinoma masquerading as thyroid enlargement. *J. Path.*, 113: 21, 1974.
54. Gordon, P. R., Huvos, A. G. and Strong, E. W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*, 31: 915, 1973.
55. Gordon, T., Critterden, M. and Haenszel, W.: End results and mortality trends in cancer. Part. II, Washington, D.C., Dept. Health Educat. and Welfare, 1967.
56. Gouzd, V. E., Memoli, V., Chejfec, G., Johannessen, J. V.: Sistemas de células APUD y sus neoplasias. Observaciones sobre la significación y limitaciones del concepto. *Surg. Clin. North Amer.*, 59: 95, 1979.
57. Graham, M. and Daniel, C.: Ultrastructure of an anaplastic carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Clin. Path.*, 61: 690, 1974.
58. Granner, D. K. and Buckwalter, J. A.: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Gynec. Obstet.*, 116: 650, 1963.
59. Gray, A. and Doniac, I.: Morphology of the nuclei of papillary carcinoma of the thyroid. *Brit. J. Cancer*, 23: 49, 1969.
60. Grimelius, L.: The argyrophil reaction in islet cells of adult pancreas studies with a new silver nitrate procedure. *Acta Soc. Med. Upsalien.*, 73: 291, 1968.
61. Halnan, K. E.: The influence of age and sex on the incidence and prognosis of thyroid cancer. 344 cases followed for 10 years. *Cancer*, 19: 1534, 1966.
62. Hamada, S. and Hamada, S.: Localization of carcinoembryonic antigen in medullary thyroid carcinoma by immunofluorescent techniques. *Brit. J. Cancer*, 36: 572, 1977.
63. Hamburger, J. I.: Non toxic goiter. Concept and controversy. Ed. Ch. C. Thomas, Springfield, 1973.
64. Hamburger, J. I.: Solitary autonomously functioning thyroid lesions. Diagnosis, clinical features and pathogenic considerations. *Amer. J. Med.*, 58: 740, 1975.
65. Hapke, M. R. and Dehner, L. P.: The optical clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 3: 31, 1979.
66. Harada, T., Ito, K., Shimakoa, K., Hosoda, H. and Yakumaru, K.: Fatal thyroid carcinoma. *Cancer*, 39: 2588, 1977.
67. Harada, T., Nishiyama, Y., Suzuki, T., Ito, K. and Baba, S.: Bleomycin treatment for cancer of the thyroid. *Amer. J. Surg.*, 112: 53, 1961.
68. Harnes, J. K., Thompson, N. W., Sisson, J. C. and Beirwalters, W. H.: Differentiated thyroid carcinoma; treatment of distant metastasis. *Arch. Surg.*, 108: 410, 1974.
69. Hazard, J. B.: The C. Cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. *Amer. J. Path.*, 88: 1, 1977.
70. Hazard, J. B., Crile, G., Dinsmore, R. S., Hawk, W. and Kenyon, R.: Neoplasms of the thyroid: classification, morphology and treatment. *Arch. Path.*, 59: 502, 1955.
71. Hazard, J. B., Hawk, W. and Crile, G., Jr.: Medullary (solid) cancer of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19: 152, 1969.
72. Hazard, J. B. and Kenyon, R.: Atypical adenoma of the thyroid. *Arch. Path.*, 58: 554, 1954.
73. Hazard, J. B. and Kenyon, R.: Encapsulated angioinvasive carcinoma. *Amer. J. Clin. Path.*, 24: 755, 1954.
74. Hedinger, Ch. E. (Ed.): Tipos histológicos de tumores tiroideos. Org. Mund. de la Salud, Ginebra, 1974.
75. Hedinger, Ch. E.: Thyroid cancer, UICC Monograph, Vol. 12, Springer-Verlag, Berlin, 1969.
76. Hoffman, G. I., Thompson, N. W. and Heffron, C.: The solitary thyroid nodule. *Arch. Surg.*, 195: 379, 1972.
77. Holmes, H. B., Krevinor, A. and O'Brien, P. H.: Hashimoto's thyroiditis and its relationship to others thyroid diseases. *Surg. Gynecol. Obst.*, 144: 887, 1977.
78. Horn, R. C., Jr.: Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphologic variant and a report of seven cases. *Cancer*, 4: 687, 1951.
79. Huang, S.: Electron and immunoelectron microscope study of thyroid medullary carcinoma. *Cancer*, 41: 2226, 1978.
80. Hutter, R. V. P., Frazell, E. L. and Foote, F. W.: Elective radical neck dissection of papillary thyroid cancer. *Cancer*, 20: 87, 1970.
81. Hutter, R. V. P., Tollefsen, H. R., De Cosse, J. J., Foote, F. W. and Frazell, E. L.: Spindle and giant cell metaplasia in papillary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Surg.*, 110: 660, 1965.
82. Ibañez, M. L.: Medullary thyroid carcinoma. *Pathol. Ann.*, 9: 263, 1974.
83. Ibañez, M. L., Cole, V. W., Russell, W. O. and Clark, R. L.: Solid carcinoma of the thyroid gland: analysis of 53 cases. *Cancer*, 20: 706, 1967.
84. Ibañez, M. L., Russell, W. C., Albores-Saavedra, J., Campertico, P., White, E. E. and Clark, R. L.: Thyroid carcinoma; biologic behaviour and mortality. *Cancer*, 19: 1039, 1966.
85. Iida, F., Yonekura, M. and Mirayawa, M.: Study of intraglandular dissemination of the thyroid cancer. *Cancer*, 24: 764, 1969.
86. Isaacson, P. and Judd, M. A.: Carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of thyroid. *Lancet*, II: 1016, 1976.
87. Jacob, S. W. and Dumphy, J. E.: Successful parathyroid transplantation. A re-

- view of the literature. *Ann. J. Surg.*, 105: 196, 1963.
88. Jereb, B., Stjernswärd, J. and Löwhagen, T.: Anaplastic giantcell carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 35: 1293, 1975.
 89. Kameya, T., Shimosato, Y., Adachi, I., Abe, K., Kasai, N., Kimura, K. and Baba, K.: Immunohistochemical and ultrastructural analysis of medullary carcinoma of the thyroid in relation to hormone production. *Amer. J. Pathol.*, 89: 555, 1977.
 90. Kodama, T., Fujino, M., Endo, Y., Obara, T., Fujimoto, Y., Oda, T. and Weda, T.: Identification of carcinoembryonic antigen in the C-cell of the normal thyroid. *Cancer*, 45: 98, 1980.
 91. Lahey, F. H. and Hare, H. H.: Malignancy in adenomas of the thyroid. *J.A.M.A.*, 145: 689, 1951.
 92. Lee, T. C. and Coffey, R. S.: The use of propranolol on the surgical treatment of thyrotoxicosis patients. *Ann. Surg.* 117: 643, 1973.
 93. Leeper, R. D.: The effect of ^{131}I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 36: 1143, 1973.
 94. Leo, F. P. and Gapola, U. V. R.: The technology of diagnostic ultrasound. *Radiol. Clin. North Amer.*, 13: 403, 1975.
 95. Lewy, R. B.: Experience with vocal cord injection. *Arch. Otolaryngol.*, 85: 440, 1976.
 96. Liechty, R. D., Graham, A. and Feemayer, P.: Benign solitary thyroid nodule. *Surg. Gynec. Obst.*, 121: 571, 1965.
 97. Lietchy, R. D., Safaie-Shirazi, S. and Sper, R. T.: Carcinoma of the thyroid gland in children. *Surg. Gynec. Obst.*, 134: 595, 1972.
 98. Lindsay, S.: Carcinoma of the thyroid gland. Ch. C. Thomas, Springfield, Ill., 1966.
 99. Lindsay, S.: Carcinoma of the thyroid gland. A clinical and pathologic study of 293 patients at the University of California Hospital. Ch. C. Thomas, Springfield, Ill., 1960.
 100. Lindsay, S.: Papillary carcinoma revisited. En "Thyroid Cancer", Hediger, Ch. E. (Ed.): UICC Monograph Series, Vol. 12. Springer-Verlag, Berlin, 1969.
 101. Livadas, D., Psarras, A. and Koutras, D. A.: Malignant cold nodules in hyperthyroidism. *Brit. J. Surg.*, 63: 726, 1976.
 102. Livoisi, V. A., Feind, C. R. and Logerfo, P.: Demonstration by immunoperoxidase staining of hyperplasia of parafollicular cells in thyroid gland in hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 37: 550, 1973.
 103. Ljungberg, O.: On Medullary Carcinoma of the thyroid. *Acta Path. Microbiol. Scand. (Suppl.)*, 231: 1, 1972.
 104. Ljungberg, O., Cederquist, E. and Stundnitz, W.: Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A familial chromafinomatosis. *Brit. Med. J.*, 1: 279, 1961.
 105. Löwhagen, T., Granberg, P., Lundell, G., Skinnar, P., Sundblar, R., Willens, J.: Citología de la biopsia por aspiración (ABC) en tumores de la glándula tiroides con sospecha de malignidad. *Surg. Clin. North Amer.* 59: 3, 1979.
 106. Marchetta, F. C., Sako, K. and Matsura, H.: Modified neck dissection for carcinoma of thyroid gland. *Amer. J. Surg.*, 120: 452, 1970.
 107. Matsura, H., Sako, K. and Marchetta, F. C.: Successful reimplantation of autogenous parathyroid tissue. *Ann. J. Surg.*, 118: 779, 1969.
 108. McCooms, W. and Fletcher, G. H.: Cancer of the head and neck. The Williams & Wilkins Co., New York, 1967, pg. 315.
 109. Mc Dougall, I. R., Kennedy, J. S. and Thompson, J. A.: Thyroid carcinoma following iodine-131 therapy: report of a case and review of the literature. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 33: 287, 1971.
 110. Mc Kenney, J. F., Pehy, F. C. and Peterson, R. F.: The variable nature of the thyroid nodule. *Surg. Clin. North Amer.*, 52: 383, 1972.
 111. McKenzie, A. D.: The natural history of thyroid cancer. A report of 102 cases analysed 10 to 15 years after diagnosis. *Arch. Surg.* 102: 274, 1971.
 112. Means, J. H., DeGroot, L. J. and Stanbury, J. B.: Enfermedades del Tiroides, Toray Ed., Barcelona, 1966.
 113. Meissner, W. A.: Undifferentiated carcinoma of the thyroid. En "Thyroid Cancer", Hediger, Ch. E. (Ed). UICC Monograph Series, Vol. 12. Springer-Verlag, Berlin, 1969.
 114. Mendelsohn, G., Baylin, S. B. and Eggleston, J. C.: Relationship of metastatic medullary thyroid carcinoma to calcitonin content of pheochromocytoma. *Cancer*, 45: 498, 1980.
 115. Mendelsohn, G., Eggleston, J. C., Welsbuerger, W. R., Gann, D. and Baylin, S. B.: Calcitonin and histaminase in C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma. *Amer. J. Pathol.*, 92: 35, 1978.
 116. Miller, J. M., Horn, R. E. and Bloock, M. A.: The increasing incidence of carcinoma in a surgical practice. *J. A. M. A.*, 171: 1176, 1959.
 117. Miskin, M., Noyek, A. and Kazdan, M.: Diagnostic ultrasound in otolaryngology. *Otolaryngol. North Amer.*, 11: 513, 1978.
 118. Miskin, M., Rosen, I. B. and Walfish, P. G.: B-mode ultrasonography in assesment of thyroid gland lessions. *Ann. Intern. Med.*, 79: 505, 1973.
 119. Miskin, M., Rosen, I. B. and Walfish, P. G.: Ultrasound of the tryroid gland. *Radiol. Clin. North Amer.*, 13: 479, 1975.
 120. Monaco, F., Monaco, G. and Andreoli, M.: Thyroglobulin biosynthesis in cold and hot nodules in the human thyroid gland. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 41: 253, 1975.
 121. Mustachi, P. and Cutler, S. J.: Some observations on the incidence of thyroid cancer in the United States. *New Engl. J. Med.*, 255: 889, 1956.
 122. Niepomnische, H., Elsner, B. y Curutchet, H. P.: Asociación de tres patologías (enfermedad de Plummer, tiroiditis de Hashimoto y carcinoma papilífero) en una misma glándula tiroides. *Rev. argent. Endocr. Metab.*, número especial, nov. 1977, p. 70.

123. Nemec, J., Zamrazil, V., Pohunkova, D. and Röhling, S.: Radio-iodine treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. *J. Nucl. Med.*, 18: 86, 1979.
124. Nishiyama, R. H., Dunn, E. L. and Thompson, N. W.: Anaplastic spindle cell and giant cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*, 30: 113, 1972.
125. Noguchi, S., Noguchi, A. and Murakami, N.: Papillary carcinoma of the thyroid. II: value of prophylactic lymph node dissection. *Cancer*, 26: 1061, 1970.
126. Normann, T., Johannessen, J. V., Gantvik, K. M., Olsen, B. R. and Breunhord, I. C.: Medullary carcinoma of the thyroid. Diagnostic problems. *Cancer*, 38: 366, 1976.
127. Norton, J. A., Froone, L. C., Farrell, R. E. y Wells, S. A., Jr.: Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIb. La forma más agresiva de carcinoma tiroideo, medular. *Surg. Clin. North Amer.* 59: 111, 1979.
128. Olen, E. and Klinck, G. A.: Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Arch. Pathol.*, 21: 531, 1966.
129. Oñativia, A.: El cáncer de la tiroides como problema de patología regional. *Quirón*, 4: 75, 1973.
130. Oñativia, A. y Escalante, D.: Carcinoma de la tiroides en una región de bocio endémico. *Rev. argent. Endocr. Metab.* 15: 161, 1969.
131. Pachevsky, A. S., Keller, I. B. and Mansfield, C. M.: Solitary vertebral column metastasis from occult sclerosing carcinoma of the thyroid gland. Report of a case. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 53: 596, 1970.
132. Patton, J. A., Hollifield, J., Patton, D. and Brill, A. B.: The diagnosis of thyroid nodules by quantitative fluorescent scanning. *J. Nucl. Med.*, 16: 557, 1975.
133. Pearse, A. G. E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series. *J. Histochem.*, 17: 303, 1969.
134. Pearse, A. G. E., Ewen, S. W. B. and Polak, J. M.: The genesis of apudamyloid in endocrine polypeptide tumors. *Histochemical distinction from immunamyloid*. *Virchows Arch.*, 10: 93, 1972.
135. Peners, E. S.: Microcirugía de los nervios periféricos. *Rev. Argent. Cirug.*, 36: 86, 1979.
136. Perinetti, H.: Cáncer tiroideo. En "Patología quirúrgica", Michans, J. (Ed.), El Ate-neo, Buenos Aires, 1968.
137. Perinetti, H., Staneloni, L., Yaciófano, C., nacif, N., Giner, M., Sánchez Tejada, J., Perinetti, H. A.: Cáncer tiroideo en una región de bocio endémico. *Quirón*, 4: 81, 1973.
138. Perzik, S. L. and Catz, B.: The place of total thyroidectomy in the management of thyroid diseases. *Surgery*, 62: 436, 1967.
139. Piazza, M. V., Demergasso, F. D. and Ferretti, J.: Implante de paratiroides en humanos. *Rev. Argent. Cirug.*, 36: 139, 1979.
140. Pilheu, F. R., Festa, A., Detelfs, M.: Cáncer diferenciado de tiroides: su tratamiento. *Prens. Méd. Argent.*, 59: 1009, 1972.
141. Pilheu, F. R., Pradier, R. N., Degrossi, O. J. Bracco, A.: El centellograma post-operatorio en las tiroideopatías. *Prens. Méd. Argent.*, 54: 799, 1967.
142. Pincus, G., Dorfman, R. I. and Romanoff, L. P.: Recent advances in steroid metabolism in aging man and woman. *Progr. Horm. Res.*, 11: 307, 1955.
143. Pochin, E. E.: Radioiodine therapy of thyroid cancer. *Semin. Nucl. Med.* 1: 503, 1971.
144. Raffla, S.: Anaplastic tumors of the thyroid. *Cáncer*, 23: 668, 1969.
145. Rawson, R. L. and Leeper, R.: Factors influencing benignancy versus malignancy of thyroid neoplasm. E. "Thyroid Neoplasia", Young, S. and Inmon, R. D. (Ed.), Academic Press, New York, 1968, p. 159.
146. Rayfield, E. J., Nishiyama, R. H. and Sisson, J. C.: Small cell tumors of the thyroid. *Cancer*, 28: 1023, 1971.
147. Refetoff, S. S.: Continuing occurrences of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *New Engl. J. Med.*, 292: 171, 1975.
148. Rickey, O. and Howard, R.: Cancer of the thyroid. *Amer. J. Surg.*, 112: 637, 1967.
149. Robbins, J. and Weathers, B.: Iodinated serum proteins in functional thyroid carcinoma. *Cancer Res.*, 26: 492, 1966.
150. Rogers, J. D., Lindberg, R. D., Stratton-Hill, C. J. and Gehan, E.: Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. A different therapeutic approach. *Cancer*, 34: 1328, 1974.
151. Rose, R. G., Kelsey, M. P., Rissell, W. O., Ibáñez, M. L., White, E. C. and Clark, R. L.: Follow up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy. *Amer. J. Surg.*, 106: 494, 1963.
152. Rosen, F., Row, V., Volpé, R. and Ezrin, C.: Anaplastic carcinoma of the thyroid with abnormal circulating iodoprotein. *Canad. Med. Ass. J.*, 95: 1039, 1966.
153. Rosen, I. B., Walfish, P. G., Miskin, M.: Valoración de masas tiroideas por ultrasonido. *Clin. Quir. Nort. Amer.*, vol. 1, 1979, p. 21.
154. Rothfeld, B.: Nuclear Medicine: Endocrinology. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1978.
155. Russell, W. O., Ibáñez, M. L., Clark, R. L., Hill, C. A., Jr. and White, E. C.: Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination and clinico-pathological study based on whole organ section of 80 glands. *Cancer*, 16: 1425, 1963.
156. Russell, W. O., Ibáñez, M. L., Clark, R. L., Hill, C. S., Jr. and White, E. G.: Follicular (organoid) carcinoma of the thyroid gland; report of 84 cases. En "Thyroid cancer" Hediger, Ch. E. (Ed.), UICC Monograph Series, Vol. 12, Springer-Verlag, Berlín, 1969.
157. Rustad, W. H., Lindsay, S. and Dailey, M. E.: Comparison of the incidence of complications following total and subtotal thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Surg. Gynec. Obst.*, 116: 109, 1963.
158. Saenger, E. L., Barret, C. M., Passino, J. W., Seltzer, R. A. and Doolel, W. D.: Experience with ¹³¹I in the management of carcinoma of the thyroid. *Radiology*, 83: 892, 1964.

159. Saito, R. and Sharma, K. Fine structure of an undifferentiated small cell carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Clin. Path.* 54: 623, 1976.
160. Sampson, R. J., Oca, H., Key, Ch. R., Buchner, C. R. and Iijima, S.: Metastasis from occult thyroid carcinoma. *Cancer*, 25: 803, 1970.
161. Sampson, R. J., Key, Ch. R. and Buchner, C. R.: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. I.: Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *J. A. M. A.* 209: 65, 1969.
162. Sampson, R. J., Key, Ch. R., Buchner, C. R. and Iijima, S.: Smallest forms of papillary carcinoma of the thyroid. *Arch. Path.* 91: 334, 1971.
163. Sampson, R. J., Key, Ch. R., Buchner, C. R. and Iijima, S.: The smallest forms of papillary carcinoma of the thyroid. ABCC Technical Report, 18-70.
164. Sato, I. and Ogura, J. H.: Neurorraphy of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope*, 88: 1041, 1978.
165. Schelensinger, M. J., Gargill, S. L. and Saxe, I. H.: Studies in nodular goiter. I) Incidence of thyroid nodules in routine necropsies in non goitrous region. *J. A. M. A.* 110: 1638, 1938.
166. Sekiya, T., Tada, S., Kawakami, K., Kino, M., Fukuda, K. and Watanabe, H.: Clinical application of computed tomography to thyroid diseases. *Comput. Tomog.*, 3: 185, 1979.
167. Selzer, G., Kahn, L. B. and Albertyn, L.: Primary malignant tumors of the thyroid gland. *Cancer*, 40: 1501, 1977.
168. Shapiro, S. J., Fridman, N. B., Perzik, S. L. and Catz, B.: Incidence of thyroid carcinoma in Graves disease. *Cancer*, 26: 1261, 1970.
169. Shields, J. A. and Farrington, J. L.: Thyroid cancer three years experience at Baptist and St. Thomas Hospitals. *Amer. J. Surg.*, 133: 211, 1977.
170. Shimaoka, K. and Sokal, J. E.: Differentiation of benign and malignant thyroid nodules by scintiscan. *Arch. Int. Med.* 114: 36, 1964.
171. Shimaoka, K., Sokal, J. E. and Pickern, J. W.: Metastatic neoplasm in the thyroid gland. *Cancer*, 15: 557, 1962.
172. Silverberg, S. G. and Vidone, R. A.: Adenoma and carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 19: 1053, 1966.
173. Sloon, L. W. and Frentz, V. K.: Thyroid cancer. Clinical aspects. En "The Thyroid", Ed., Werner, S. C., Cassell, London, 1962.
174. Semdal, M. I. and Meissner, W. A.: The results of X-ray treatment in undifferentiated carcinoma of the thyroid. *Radiology*, 76: 927, 1961.
175. Sobrinho-Simoes, M. A., Sambode, M. C. and Gonçalves, V.: Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal. *Cancer*, 43: 1702, 1979.
176. Sodee, D. B. and Verdon, T. A.: Correlation in diagnostic imaging. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979.
177. Söderström, N.: Aspiration biopsy puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med. Scand.* 144: 237, 1952.
178. Sokal, J. E.: The problem of malignancy in nodular goiter. Recapitulation and challenge. *J. A. M. A.*, 170: 61, 1954.
179. Sporn, V. and Degrossi, O. J.: Thyroid carcinoma. Observations on the use of different diagnostic and therapeutic approaches. *Rev. Biol. Med. Nucl.*, 7: 5, 1975.
180. Sporn, V., Degrossi, O. J., Curutchet, H. P., Watanabe, T., Elsner, B., Filippo, J. N., El Tamer, S.: Terapia complementaria con I-¹³¹ posterior a tiroidectomia total en la evolución del cáncer tiroideo. *Rev. Biol. Med. Nucl.*, 9: 110, 1977.
181. Sporn, V., El Tamer, S., Varela, A., Degrossi, O. J. and Libanati, C.: Use of whole body counter in control of thyroid cancer. First, World Cong. Nucl. Med. Biol., Tokyo, 1974, Abstracts, p. 1345.
182. Sternberg, L. A., Hardy, P. M., Cuculis, J. J. and Meyer, M. G.: The unlabelled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horse-radish peroxidase-antiperoxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem. Cytochem.*, 18: 315, 1970.
183. Strum, S. B., Park, J. K. and Rapaport, H.: Observations of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions others than Hodgkins disease. *Cancer*, 26: 176, 1970.
184. Talerman, A., Lindeman, J., Kievit-Tyson, P. A. and Dröge-Droppert, C.: Demonstration of calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) in medullary carcinoma of the thyroid (MCT) by immunoperoxidase technique. *Histopathology*, 3: 503, 1979.
185. Ter-Pogossian, M. M.: Basic principles of computed axial tomography. *Semin. Nucl. Med.*, 7: 109, 1977.
186. Thompson, J. A., Kennedy, J. S., Browe, M. K. and Jutchinson, J.: Secondary carcinoma of the thyroid gland. *Brit. J. Surg.*, 62: 692, 1975.
187. Thompson, N. W. and Harness, J. K.: Complications of total thyroidectomy in the management of thyroid disease. *Surgery*, 62: 436, 1967.
188. Thrall, J. H., Gillen, M. T., Johnson, M. C., Corcoran, R. J. and Wartofsky, L.: Quantitative thyroid fluorescent scanning technique and clinical experience. *Am. J. Roentg.*, 130: 517, 1978.
189. Tollefsen, H. R., De Cosse, J. J. and Hutter, R. V. P.: Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 cases (fatal). *Cancer*, 13: 1035, 1964.
190. Tollefsen, H. R., Shah, J. P. and Huvos, A. G.: Papillary carcinoma of the thyroid; recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Amer. J. Surg.*, 124: 468, 1972.
191. Trump, D. L., Mendelsohn, G. and Baylin, S. B.: Discordance between plasma calcitonin and tumor-cell mass in medullary carcinoma of the thyroid. *New Engl. J. Med.* 301: 253, 1979.
192. Valenta, L. J. and Michel-Bechet, M.: Electron microscopy of clear cell thyroid carcinoma. *Arch. Path. Lab. Med.*, 101: 140, 1977.
193. Valenta, L. J., Michel-Bechet, M., Matson,

- J. C. and Singer, F. R.: Microfollicular thyroid carcinoma with amyloid rich stroma, resembling the medullary carcinoma of the thyroid (MTC). *Cancer*, 39: 1573, 1977.
194. Vander, J. B., Gastón, E. A. and Dawber, T. R.: Significance of solitary non-toxic nodule. *New Engl. J. Med.* 251: 970, 1954.
195. Veith, F. J., Brooks, J. R. and Grisby, W. P.: The nodular thyroid gland and cancer. *New Engl. J. Med.*, 270: 431, 1964.
196. Walfish, P. G., Hazani, E., Strawbridge, H.: A prospective study of combined ultrasonography and needle aspiration biopsy in the assessment of the hypofunctioning thyroid nodule. *Surgery*, 82: 474, 1977.
197. Welch, C. E.: Therapy for multinodular goiter. *J. A. M. A.*, 195: 95, 1966.
198. Wells, S., Ross, A., Dale, J. and Gray, R.: Transplante de las glándulas paratiroides: estado actual. *Surg. Clin. North Amer.*, 59: 170, 1979.
199. Werner, S. C. e Ingbar, S. H.: *El Tiroides: conocimientos básicos y clínicos*. Salvat Ed., Barcelona, 1977.
200. Williams, E. D.: The pathology of thyroid malignancy. *Brit. J. Surg.*, 62: 757, 1975.
201. Williams, E. D., Brown, C. L. and Doniach, I.: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Path.*, 19: 103, 1966.
202. Williams, E. D., Doniach, J., Bjarnason, O. and Michie, W.: Thyroid cancer in a iodine rich area. *Cáncer*, 39: 215, 1977.
203. Williams, E. D.: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet*, I: 22, 1968.
204. Wilson, S. M. and Block, G. E.: Carcinoma of the thyroid metastatic to lymph nodes of the neck. *Arch. Surg.*, 102: 285, 1971.
205. Wolf, B. S., Nacagawa, H. and Yeh, H.: Visualization of the thyroid gland with computed tomography. *Radiology*, 123: 368, 1977.
206. Woolner, L. B., Beahrs, O. M., Black, B. M., McConahey, W. M. and Keating, F. R., Jr.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study of 885 cases observed in a thirty year period. *Ann. Surg.*, 102: 354, 1961.
207. Woolner, L. B., Beahrs, O. M., Black, B. M., McConahey, W. M. and Keating, F. R., Jr.: Long term survival rates. En "Thyroid Cancer", Hedinger, Ch. E. (Ed.), UICC Monograph Series, Vol. 12, Springer-Verlag, Berlín, 1969.
208. Woolner, L. B., McConahey, W. M., Beahrs, C. H. and Black, B. M.: Primary malignant lymphoma of the thyroid. *Amer. J. Surg.* 111: 502, 1966.
209. Woolner, L. B., Lemmon, M. L., Beahrs, O. M., Black, B. M. and Keating, F. R., Jr.: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland. A study of 140 cases observed in a 30 years period. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 20: 89, 1960.