

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

T. D.
L/68

ANALISIS DE LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL
TRATAMIENTO DEL CANCER DE TIROIDES EN RELACION A LOS
ASPECTOS QUIRURGICOS Y RADIOTERAPICOS

Tesis presentada por
JUAN LEON ROMERO
para optar al grado de
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

R. 19473



Avda. Doctor Fedriani s/n
Teléf. (95) 437 27 34
Fax (95) 490 03 24
41009 SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de la

de esta Universidad desde el día
hasta el día

Sevilla a 1 de Julio de 1991
D. DEPARTAMENTO

de 19



D. MARIANO DE LAS MULAR BEJAR, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DOCENTE DE CIRUGIA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Que se deposita una Tesis Doctoral
al folio 125 número 70 del libro
correspondiente

Sevilla, a 1 de Julio de 1991

El jefe del Departamento de Cirugía

Maria Raffite

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado, " ANALISIS DE LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO
DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE TIROIDES EN RELACION A LOS ASPECTOS
QUIRURGICOS Y RADIOTERAPICOS", de D. Juan León Romero, y dirigido
por los Drs. D. Diego de los Santos Lopez, y D. Ricardo Astorga
Jimenez, reúne todos los requisitos exigidos como Tesis Doctoral.

Y para que conste, firmo el presente en Sevilla a 1 de Julio de
1991.

X

Juan PA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA



Servicio Andaluz de Salud

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

DIEGO DE LOS SANTOS LOPEZ, Profesor Titular de Cirugia en la Universidad de Sevilla y Jefe Clinico del Departamento de Cirugia del Hospital Universitario Virgen del Rocio.

CERTIFICA:

Que D.Juan León Romero, licenciado en Medicina y Cirugia, ha realizado bajo mi Dirección y la del Dr.D. Ricardo Astorga Jimenez, el trabajo de investigación titulado: " ANALISIS DE LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE TIROIDES EN RELACION A LOS ASPECTOS QUIRURGICOS Y RADIOTERAPICOS", para optar al Grado de Doctor.

Para que conste y a los efectos oportunos, firmo la presente en Sevilla a 29 de junio de 1991

SEVILLA
"VIRGEN DEL ROCIO"
RESIDENCIA "GARCIA MORALS"
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
DR. T. CHARLO SUPENA
SEVILLA

Fdo: Diego de los Santos Lopez



Servicio Andaluz de Salud

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

JUNTA DE ANDALUCIA

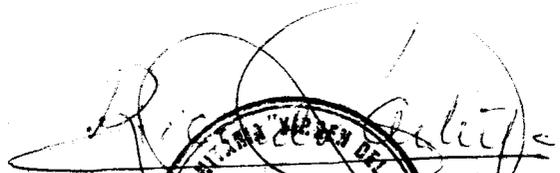
Consejería de Salud

RICARDO ASTORGA JIMENEZ, Doctor en Medicina y Cirugia,
y Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital
Universitario Virgen del Rocio de Sevilla.

CERTIFICA:

Que D. Juan Leon Romero, licenciado en Medicina y
Cirugia, ha realizado bajo mi Dirección en este Servicio
el trabajo de investigación, titulado: "ANALISIS DE LOS
RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE
TIROIDES EN RELACION A LOS ASPECTOS QUIRURGICOS Y
RADIOTERAPICOS", que reúne las condiciones para ser
leída y defendida públicamente como Tesis Doctoral.

Para que conste y a los efectos oportunos, firmo la
presente en Sevilla a 29 de junio de 1991.


Fdo.: Ricardo Astorga Jimenez


A M^a PEPA, mi mujer,
y a nuestros hijos,
M^a JOSE, JUAN y ANGEL.

INDICE

1.- Agradecimientos.....	1
2.- Siglas y abreviaturas.....	3
3.- Introducción.....	5
3.1. Historia.....	6
3.2. Frecuencia.....	9
3.3. Clasificación.....	10
3.4. Etiopatogenia.....	12
3.5. Formas anatomoclinicas.....	17
3.6. Diagnóstico.....	26
3.7. Tratamiento.....	42
4.- Hipótesis de trabajo.....	61
5.- Material y Método.....	64
5.1. Protocolo de diagnóstico.....	66
5.2. Protocolo de tratamiento.....	69
5.3. Seguimiento del cáncer diferenciado.....	75
5.4. Cronología de las etapas terapéuticas.....	76
5.5. Estudio de Supervivencia y Recurrencia.....	78
6.- Resultados.....	79
6.1. Analisis descriptivo.....	81
6.1.1. Anamnesis.....	81
6.1.2. Exploración clinica.....	84
6.1.3. Estudios morfológicos.....	87
6.1.4. Tratamiento quirurgico.....	91
6.1.5. Tratamiento radioisotópico.....	99
6.1.6. Evolución.....	101
6.2. Estudio de la supervivencia	102
6.2.1. Tipos anatompatologicos.....	102
6.2.2. Recidivas/Persistencia de enfermedad....	103

6.2.3.	Sexo.....	104
6.2.4.	Edad.....	104
6.2.5.	Formas de presentación.....	106
6.2.6.	Tamaño del tumor.....	107
6.2.7.	Grado de extensión.....	108
6.2.8.	Tipo de tratamiento.....	109
6.3.	Estudio de las Recidivas	111
6.3.1.	Tipos anatomicos.....	111
6.3.2.	Extensión de la enfermedad.....	111
6.3.3.	Tipo de tratamiento.....	113
7.-	Tablas y figuras.....	117
8.-	Discusión.....	187
9.-	Conclusiones.....	210
10-	Bibliografía.....	213

1. -

AGRADECIMIENTOS.

A **MA Josefa Morano Tabares**, gran profesional de la Medicina, ejemplo de esposa y madre. Sin ella esta tesis no hubiera sido posible.

A nuestros hijos, por su ayuda, paciencia y tolerancia.

A todos los que han hecho posible la realización de esta Tesis, especialmente a: **Ricardo Astorga Jimenez** y **Diego de los Santos López**, directores del estudio, por su magisterio e inestimable ayuda; **Manuel Martinez Garcia** por su imprescindible orientación estadística; **José Suarez Jerez**, por su incalculable ayuda en la recogida de datos; **Rosario Santero Santurino** y **Juan Serrano Diez-Canedo**, por su extraordinaria labor en la elaboración de los gráficos.

A los compañeros del Hospital Universitario Virgen del Rocio, sobre todos a los Servicios de Cirugia II (Dr.Barrena), Endocrinología (Dr.Astorga), Medicina Nuclear (Dr.Rodríguez) y Unidad de Trasplante hepático (Dr.Bernardos), por su colaboración desinteresada.

A **Pedro Cámean Fernández** y **José Manuel de León Carrillo**, por su ejemplo y constante estímulo.

A todos, mi sincero agradecimiento

2. -

ABREVIATURAS. -

3.-

INTRODUCCION

3.1. HISTORIA.- El aumento de tamaño de la glándula tiroidea ha sido motivo de estudios y controversias desde los tiempos más remotos.

Referencias a tumores tiroideos se han encontrado en escritos de las antiguas dinastías chinas (2838 a. de J.C.); así como en la literatura médica hindú, donde le dan el nombre de "galaganda" y, en el antiguo Egipto donde existían relieves representando a mujeres con bocio. (1,2) En la América precolombina la existencia de tumores tiroideos queda reflejada en las esculturas de los Andes ecuatorianos. (3)

Hipócrates (siglo IV a. de J.C.) llama "joirón" al aumento de tamaño del tiroideo, y Plinio (siglo I de la era cristiana) le denomina "gutur". (4)

Aunque Galeno en su De Voce ya hace mención de la glándula, fue Vesalio en 1543 quien hizo la primera descripción completa de ella y, Wharton quien en 1656 le da el nombre de tiroideo o escudo oblongo. (5)

La causa del aumento de tamaño del tiroides, según Plinio, Ulpiano e Hipócrates, era el agua que bebían los afectados, y según Paracelso (1493-1541) el aumento de volumen de la glándula era debido a la carencia en minerales del agua ingerida. (1)

Para tratar las afecciones del tiroides los chinos empleaban algas marinas y extractos de tiroides de animales. En el papiro de Ebers (1500 a. de J.C.) se hablaba de aplicar localmente sal del bajo Egipto.

Aunque parece ser que Galeno ya describió una intervención por bocio, la primera tiroidectomía de la historia es atribuida por algunos autores a Paulus, sobre el año 500 después de Jesucristo, y para otros fue realizada por Albucasis, en el año 950 de la era cristiana. (6,7) Este último autor, en su tratado sobre intervenciones quirúrgicas ya distingue el bocio del tumor tiroideo.

Durante los últimos doscientos años, la cirugía tiroidea ha evolucionado progresivamente desde un periodo de negativismo hasta el de una aceptación general. En los primeros tiempos las indicaciones quirúrgicas eran extremas y las tasas de mortalidad muy elevadas, por lo que dichas intervenciones eran desaprobadas por la mayoría de los cirujanos.

Con el advenimiento de la anestesia (1846) y de la antisepsia (1866) se inicia una nueva era en la cirugía del tiroides. A partir de 1896, Billroth y Kocher en Europa, y Halsted, Mayo, Crile y Lahey en los Estados Unidos de Norte América, llevaron a cabo intervenciones sobre el tiroides con aceptables resultados. La primitiva mortalidad del 40-50% quedó reducida a menos del 1%. (8)

En 1882 Reverdin realiza una tiroidectomía, tras la cual se produjo un mixedema, que fue tratado con éxito con extractos tiroideos. Kocher confirmó que tras la tiroidectomía total se produce mixedema, y que ello podía evitarse haciendo tiroidectomías subtotales. Por esto y otros muchos estudios sobre la patología tiroidea, este autor recibe el premio Nöbel en el año 1909. (9)

La introducción terapéutica del yodo (1923), de los antitiroideos (1940) y posteriormente del yodo radiactivo (1943), así como la síntesis de la tiroxina (1927), contribuyen a lograr mejores resultados en la cirugía tiroidea. (6,8)

Actualmente está universalmente aceptado que la tiroidectomía es la mejor terapéutica del cáncer de tiroides, centrandose la controversia en la extensión que ha de tener la resección para conseguir el mejor resultado con la menor morbilidad. (10)

3.2. FRECUENCIA.- El cáncer de tiroides es una afección poco frecuente, que representa aproximadamente el uno por ciento de los cánceres del ser humano. Su incidencia se estima entre 20-25 nuevos casos por cada millón de habitantes y año. (11,12)

En los últimos tiempos estamos asistiendo a un aumento en la frecuencia de los cánceres de tiroides, que parece estar en relación con el mayor interés por el tema, con el mayor número de tiroectomías practicadas y con la minuciosidad con que se investigan las piezas quirúrgicas. (13)

A pesar de su rareza, concentra atención debido a la frecuencia del "nódulo tiroideo" (4-7% de los adultos, 20-30% de los pacientes expuestos a radiación) del que debe diferenciarse. (12)

Estudios realizados en autopsias de pacientes muertos sin clínica de enfermedad tiroidea, han puesto de manifiesto la presencia de cáncer de tiroides en el 2% al 10% de los casos. (14,15,16,17).

3.3. CLASIFICACION .- La mayoría de los tumores malignos del tiroides son carcinomas, tienen su origen en las células epiteliales tiroideas, foliculares o parafoliculares. Mas rara vez el origen del tumor se encuentra en las células linfoides (linfomas) o en las células conjuntivas (sarcomas), y en escasas ocasiones son metástasis de tumores pulmonares, renales, mamarios, melanomas o digestivos.

A grandes rasgos los carcinomas tiroideos se pueden dividir en dos grandes grupos:

1) Tumores con origen en las células foliculares; que a su vez puede ser diferenciados, papilar y folicular, e indiferenciados.

2) Tumores con origen en células no foliculares, como son los parafoliculares o medulares, linfomas y otros.

Según la American Thyroid Association (18) y la OMS (19) los tumores del tiroides se clasifican en:

1.- EPITELIALES:

- Cáncer PAPILAR

- Cáncer FOLICULAR

. Puro

. De células claras

. De células oxifílicas (Hürtnler)

- Cáncer MEDULAR

- Cáncer ANAPLASICO:

. De células pequeñas

. De células gigantes

2.- LINFOMAS

3.- NO EPITELIALES

4.- METASTASICOS

5.- MISCELANEAS

6.- NO CLASIFICADOS

3.4. ETIOPATOGENIA.- En la génesis del cáncer de tiroides se han invocado varios factores:

Iodo de la dieta.- Tras estudios realizados a primeros de siglo, en los que se demostraba que el cáncer de tiroides era mas frecuente en zonas endémicas de bocio, se consideró al bocio endémico como un factor oncogénico importante, relacionandolo con los niveles permanentemente altos de TSH.
(20,21)

En trabajos de experimentación animal, el deficit de iodo, asi como la administración de antitiroideos, se han mostrado como factores oncogénicos, considerandose a la TSH elemento importante en la génesis de los cánceres de tiroides.
(20,21,22)

En Suiza, zona de endémia bociosa importante, la incidencia de carcinomas foliculares era muy elevada. Cuando se introdujo la profilaxis con iodo de forma sistemática, disminuyó significativamente la cifra de carcinomas foliculares, aumentando la incidencia de carcinomas papilares.
(23)

El cáncer papilar de tiroides es mas frecuente en áreas con alto contenido en iodo, y el cáncer folicular tiene mayor incidencia en zonas con deficit de iodo. (23,24)

Radiaciones.- La relación entre cáncer de tiroides y antecedentes de irradiación está firmemente establecida, siendo de mayor importancia en los de tipo papilar que en los foliculares.

Asi como el papel oncogénico de las radiaciones externas se ha demostrado claramente, tanto en el animal de experimentación como en el hombre, no ocurre lo mismo con las secundarias a la administración de I-131. (25,26,27) Se ha observado tambien alta incidencia de carcinomas tiroideos entre los supervivientes a la bomba atómica de Hiroshima y Nagasaki. (28) Vivir en las cercanias de los volcanes tambien se ha considerado un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de tiroides (29)

El efecto de la radiación es mayor cuando esta se aplica en pequeñas dosis, apareciendo la neoplasia entre diez y veinticinco años después de la administración. (30,31,32,33)

La sensibilidad a la radiación es mayor en edades tempranas de la vida, disminuyendo en el adulto, aunque sin llegar a desaparecer. (25,34,35) Una historia de radiación cervical en la infancia aumenta hasta un 40% la posibilidad de

que el nódulo tiroideo pueda ser un cáncer (36) y que en la mayoría de las ocasiones este será multicéntrico. (37,38,39)

Factores Genéticos .- Las diferencias en la incidencia de cáncer papilar oculto, entre las diferentes razas no pueden explicarse solo por factores ambientales. Es conocida la mayor incidencia de este tipo de tumores en las raza judía y en los habitantes de la costa noroeste de Noruega, coincidiendo con elevadas tasas de consanguinidad. (25,40)

Pacientes con historia familiar de síndrome de Gardner (41,42,43) o de síndrome de Cowden, (44) tienen mayor posibilidad de padecer un cáncer papilar o folicular de tiroides.

No es infrecuente la aparición de cáncer folicular sobre bocios disenzimáticos (45,46)

Ultimamente han aparecido trabajos clínicos en los que se intentan relacionar algunos tipos de antígenos de histocompatibilidad con la sensibilidad a desarrollar cánceres de tiroides. (47,48)

La historia familiar de cáncer medular es un factor de riesgo de padecer una hiperplasia o un carcinoma medular. (49) Este es el único tumor tiroideo donde la herencia juega un papel decisivo, ya que al menos la quinta parte ellos vienen

determinados genéticamente, de forma autosómica dominante.

(50)

Hormonas sexuales.- Es conocida la influencia del sexo sobre el pronóstico del cáncer de tiroides, habiendose demostrado que las hormonas masculinas tienen un efecto pernicioso en la evolución de los cánceres tiroideos, sobre todo de los foliculares. (51,52) Por otro lado parece ser que el embarazo acelera el crecimiento de los carcinomas tiroideos. (53,54,55)

Oncogenes.- Ultimamente han aparecido numerosos trabajos sobre el mecanismo molecular de la transformación cancerosa, identificandose mas de treinta oncogenes. La relación entre estos oncogenes celulares y el proceso que hace que una célula normal se transforme en maligna aun no es bien conocido. (56,57)

La activación de estos oncogenes, de tan importante papel en la carcinogenesis, está a menudo asociada a alteraciones cromosómicas. En patología tiroidea el mayor porcentaje de células con contenido aneuploide de DNA, se encuentra en los carcinomas, sobre todo foliculares; existiendo relación directa entre mayor numero de células aneuplides y peor pronostico del tumor. (58)

En resumen podemos decir que el estímulo prolongado del tiroides por la TSH y las lesiones producidas por las radiaciones son los dos factores fundamentales en la etiopatogenia del cáncer diferenciado del tiroides. El que estos factores actúen sobre una célula genéticamente susceptible, requieran un ambiente hormonal adecuado o la acción concomitante de un virus, está aún por demostrar.

En condiciones normales los mecanismos de defensa inmunológicos controlan el crecimiento neoplásico. Pero si por alguna causa, -genética, viral, hormonal, oncogenes- se produce una alteración en esta "vigilancia inmunológica" los factores antes mencionados iniciarían una proliferación de "clones celulares neoplásicos" que originarían el cáncer tiroideo. (59)

Por último comentar que el cáncer anaplásico, parece tener su origen en una neoplasia diferenciada preexistente, en la mayoría de las veces folicular. La transformación de cáncer diferenciado a indiferenciado puede ser debida a radiaciones, virus, Iodo-131,...o no tener causa externa conocida. (21,54)

3.5. FORMAS ANATOMOCLINICAS.-

CARCINOMA PAPILAR.- Es el tipo de cáncer tiroideo mas frecuente, representando entre el 50% y 70% de los tumores malignos de la glándula. Es mas frecuente en la mujer que en el hombre, en una proporción de 3 ó 4: 1, siendo la tercera y cuarta década de la vida las edades de mas incidencia. (19,60,61)

Su incidencia es mas baja en zonas endémicas de bocio que en aquellas ricas en iodo, y es el carcinoma tiroideo mas frecuente tras las radiaciones externas. (60,62,63,64)

Es un tumor diferenciado y casi siempre no encapsulado. Los tumores papilares encapsulados son poco comunes y son muy difícil de distinguir del carcinoma folicular. (65)

Histológicamente le caracteriza la formación de papilas en cuyo interior existe un tallo fibrovascular. Las células son cuboideas, de aspecto de "vidrio esmerilado", de tamaño uniforme y en las que rara vez se observan mitosis. (65,66) La presencia de "células altas" representa una variante mas agresiva de estos tumores. (67)

Con frecuencia, y es otro dato característico, presentan microcalcificaciones o "cuerpos de psamoma", pueden ser visibles en la radiología. (65)

A pesar de que un porcentaje importante de estos tumores, tienen un patrón folicular asociado en mayor o menor grado, en la actualidad la mayoría de autores están de acuerdo, en que estos tumores se comportan como "papilares". (65,68,69)

No es excepcional la degeneración quística de estos tumores, de ahí el sinónimo de "cistoadenocarcinoma papilar". (70)

Los cánceres papilares pueden ser "intratiroideos", cuando se limitan a la glándula, o "extratiroideos" cuando se han extendido más allá de la cápsula de ella; hecho de importancia a la hora del pronóstico. (68,69,71) Y son multicéntricos en el 20% de los casos. (72)

El cáncer papilar del tiroides se caracteriza por su crecimiento lento y por su gran tendencia a metastatizar en los ganglios cervicales del cuello. Clínicamente se suele presentar como un nódulo tiroideo gammagraficamente frío. Entre el 40% y el 50% de los pacientes presentan adenopatías cervicales en su primera consulta, y a veces esta es la única manifestación clínica de los "carcinomas ocultos". Posteriormente invaden los ganglios mediastínicos. (68,69)

Las metástasis a distancia, que pueden aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad en un 5-20% de los pacientes, se localizan principalmente en el pulmón, y con mucha menos frecuencia en los huesos, cerebro, hígado y peritoneo. (73,74,75)

La relativa benignidad de los carcinomas papilares de tiroides viene avalada por supervivencias de 82% a los diez años, de algunas series publicadas. (76) Sin embargo estudios posteriores ponen de manifiesto, que en pacientes mayores de 45 años y con metástasis cervicales el pronóstico se ensombrece, apreciándose mayor índice de recurrencias y muertes. (73)

Ultimamente se han estudiado los factores que influyen negativamente en el pronóstico de estos tumores, destacando entre ellos: la edad superior a los 45-50 años, el sexo masculino, el tamaño del tumor, el tumor extratiroideo, las metástasis y la poca diferenciación celular. (72,77,78,79,80)

CARCINOMA FOLICULAR.- Sigue en frecuencia al cáncer papilar, representado el 15-20% de los tumores tiroideos. Es mas común en la mujer que en el hombre, en una proporción de 2-3: 1, siendo la cuarta y la quinta décadas de la vida las edades de máxima incidencia. (81,82,83,84,85)

La frecuencia de este tipo de cáncer tiroideo ha disminuido desde que se introdujo la administración dietética de yodo en Estados Unidos y en otras partes del mundo. (60,66)

El ser un tumor bien encapsulado, y tener células de aspecto benigno, plantea serias dificultades al patólogo a la hora de hacer el diagnóstico diferencial entre adenoma y carcinoma. Los criterios de malignidad vienen dados por la "invasión" capsular y/o vascular, y por la presencia de metástasis a distancia. Rara vez es multicéntrico. (60,81)

El carcinoma folicular puro es poco frecuente y a veces difícil de diagnosticar. El estudio cuidadoso de cánceres foliculares publicados revela que la cuarta parte de ellos son variantes foliculares de cánceres papilares, y que una quinta parte pueden ser del tipo de células de Hürthle. (81)

Se diseminan fundamentalmente por vía hematógena, pulmón y huesos principalmente, siendo rara la afectación ganglionar del cuello. En el 15% de los casos estas metástasis a distancia están presentes cuando se diagnostica el tumor, y se calcula

en un 20% los pacientes que desarrollaran dichas metástasis en la evolución de la enfermedad. (80,86)

En las fases poco invasivas el pronóstico del cáncer folicular es relativamente favorable, aunque no tanto como el de tipo papilar. En cambio en los pacientes con invasión regional o con metástasis a distancia, en el momento del diagnóstico la mortalidad es del 35-40% a los 10-15 años. (77,80)

Al igual que en los cánceres papilares, el contenido nuclear aneuploide en DNA es un signo de mal pronóstico. (58)

Una variante del cáncer folicular es el Carcinoma de Células Claras, de escasa frecuencia y que se caracteriza por tener unas células con citoplasma muy claro, con sorprendente parecido a las células renales. El citoplasma de las células claras no se tiñe con la reacción de PAS ni con los colorantes de las grasas.

El Carcinoma de Células de Hürthle (oncocitos, células oxifilas o células de Askanazy) clásicamente se ha considerado un subtipo de los cánceres foliculares. Para algunos autores, esto constituye una simplificación exagerada y opinan que deberían clasificarse como una variedad distinta dentro de los carcinomas diferenciados. (60,87,88) La Organización Mundial de la Salud en la reciente clasificación de los tumores tiroideos, considera a este tumor como un carcinoma folicular tipo células

oxifilicas. (89)

Los carcinomas de células de Hürthle constituyen el 5-6% de los cánceres de tiroides, también tienen preferencia por el sexo femenino y tienen su máxima incidencia en las quinta-sexta décadas de la vida. (88,90,91,92)

Es un tumor no encapsulado, con frecuencia multicéntrico, y difícil de diferenciar del adenoma del que le separa la invasión del parenquima adyacente y/o capsula, vasos y linfáticos. (90,91,93)

A diferencia del carcinoma folicular, invade con frecuencia los ganglios cervicales, y tiene mayor capacidad que los cánceres papilares y foliculares para dar metástasis a distancia, que afectan sobre todo al pulmón y al hueso. (94,95)

CARCINOMA ANAPLASICO.- Se trata de una neoplasia indiferenciada, de extraordinaria malignidad y que procede como las anteriores de las células foliculares del tiroides.

Representan alrededor del 5-10% de los cánceres tiroideos, es mas frecuente en la mujer y la edad de máxima incidencia es alrededor de los 69-70 años. (96,97,98,99)

Su estructura histológica es diversa dentro del mismo patrón anaplásico, pero las distintas variedades del tumor -de células pequeñas o de células grandes- tienen un comportamiento biológico parecido. Sus células presentan grandes atipias, con abundantes figuras de mitosis, áreas de necrosis y de infiltración polinuclear. La presencia de zonas de tejido folicular o papilar sugiere que una parte importante de estos carcinomas asienten sobre glándulas previamente afectadas de cánceres foliculares o papilares. (72,96,97)

Son tumores de crecimiento rápido y de gran agresividad local, que en poco tiempo infiltran las estructuras vecinas, invaden los ganglios cervicales y dan metástasis a distancia, preferentemente en el pulmón. (98,99,100)

La supervivencia de estos cánceres es habitualmente de pocos meses.

CARCINOMA MEDULAR.- A diferencia de los otros cánceres, el carcinoma medular procede de las células C o parafoliculares, que derivan embriológicamente de la cresta neural y que están dotadas de las características propias del sistema APUD. Las características clínicas y bioquímicas que diferencian a estos cánceres de los otros tipos, son debidas a la secreción por sus células de productos tales como: calcitonina, histamina, antígeno carcinoembrionario, histamina, ACTH y CRH, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina y prostaglandinas. (101, 102,103,104,105)

Representa alrededor del 10% de los cánceres de tiroides, la incidencia es similar en ambos sexos, y suele aparecer en la cuarta-quinta décadas de la vida, si bien las formas hereditarias aparecen en edades inferiores. (102,103)

Es un tumor duro de aspecto blanco ceniza, compuesto por células que se reúnen en grupos sólidos o irregulares, separados por un estroma hialino que contiene amiloide fácilmente identificable mediante la tinción con rojo Congo.

Habitualmente se presenta clínicamente de "forma esporádica", pero en alrededor del 20% de los casos lo hacen en "forma familiar", siendo el factor hereditario de tipo autosómico dominante con alta penetrancia. (72,99,102)

En las formas no hereditarias o esporádicas, la neoplasia constituye un hallazgo único, y el pronóstico suele ser malo.

Entre las formas transmitidas por herencia se distinguen tres tipos: (102,103,106)

1) La enfermedad está constituida unicamente por el carcinoma medular de tiroides, que suele ser múltiple, sin manifestaciones extratiroides. El pronóstico suele ser bueno.

2) La enfermedad se presenta formando parte del síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple 2-A (MEN 2A). Junto al cáncer medular de tiroides aparecen: feocromcitoma, habitualmente bilateral, e hiperplasia o adenoma paratiroideo. El pronóstico suele ser bueno.

3) La enfermedad se presenta formando parte del MEN 2B, llamado también MEN 3, en la que los pacientes además de la asociación de los tumores descrita, tienen rasgos marfanoides y neurofibromas. El pronóstico suele ser malo.

En general es un tumor de crecimiento lento, aunque puede hacerlo rápidamente en los últimos años de la vida, y cuyo pronóstico es peor que el de los carcinomas papilares y foliculares, pero mejor que el de los anaplásicos. (102)

La presentación más frecuente es el nódulo tiroideo que aparece acompañado de adenopatias cervicales en el 50% de los pacientes, y de metástasis a distancia -huesos, pulmones e higado- en el 10% de las ocasiones. (104,107,108)

LINFOMA.- Es una forma localizada de linfoma, cuya frecuencia va aumentando, posiblemente porque se diagnostican mas correctamente en la actualidad. Algunos antiguos diagnósticos de carcinomas de células pequeñas probablemente eran linfomas. Su incidencia se cifra en 1-2% de los cánceres tiroideos, son mas frecuentes en mujeres y aparecen sobre la sexta década de la vida. (109,110,111,112)

Clinicamente se caracterizan por tener un rápido crecimiento, presentandose frecuentemente con adenopatias cervicales y con invasión de los tejidos vecinos. Se han descrito asociados a la tiroiditis de Hashimoto. (76)

TUMORES METASTASICOS.- En la glándula tiroidea rara vez aparecen metástasis, constituyen el 1-2% de los tumores tiroideos. Las metástasis mas frecuentes provienen de tumores pulmonares, mamarios, melanomas e hoipernefromas. (113,114)

3.6. DIAGNOSTICO. En esquema, cinco situaciones clinicas pueden hacernos sospechar la existencia de un cáncer de tiroides:

1) Un nódulo de tiroides, que es la forma de presentación mas frecuente de los cánceres de esta glándula. Dada la alta incidencia de nódulos tiroideos y dado que la frecuencia de cáncer en estos nódulos es baja, el problema que se nos plantea es diferenciar cual de estos nódulos son sospechosos de malignidad.

2) Una adenopatía cervical, que en ocasiones es el dato clinico que orientará el diagnóstico.

3) Metástasis a distancia, sobre todo pulmonares u óseas, que pueden ser en algunos casos la primera manifestación clinica de estos tumores

4) Un Tumor invasivo de cuello, puede ser la primera manifestación de un cáncer de tiroides, que en la mayoría de las ocasiones será indiferenciado.

5) La elevación de la cifra de calcitonina, basal o tras estimulación con pentagástrina, obtenida en el estudio de sujetos con antecedentes familiares de carcinoma medular, es el dato que nos lleva al diagnóstico.

Excepto en el caso del carcinoma medular, en el que son útiles las determinaciones de tirocalcitonina, el diagnóstico de cáncer de tiroides sólo puede establecerse con certeza tras el correspondiente estudio anatomopatológico.

Como sólo el 10% de los nódulos tiroideos clínicamente manifiestos son malignos, se precisan "Métodos diagnósticos" que permitan distinguir benignidad de malignidad, evitando utilizar la cirugía ante cualquier nódulo tiroideo y con ello evitar morbilidad innecesaria. (115,116,117,118,119)

Los métodos diagnosticos son:

- Historia clinica y Exploración física.- Una serie de datos clinicos obtenidos en la anamnesis y en la exploración física, aumentaran o disminuirán el grado de sopecha de malignidad:

Lugar de Nacimiento y Residencia.- Las zonas bociógenas, y el mayor o menor contenido en iodo de la dieta juegan papel en la incidencia del cáncer de tiroides. (20)

Edad.- El cáncer de tiroides puede aparecer a cualquier edad, pero parece ser que la proporción malignidad / benignidad es mayor en edades inferiores a 20 años y por encima de los 60 años. (120,121)

Sexo.- Los nódulos tiroideos son mas frecuentes en las mujeres que en los hombres. Sin embargo la proporción malignidad / benignidad es mayor en los hombres. (122)

Antecedentes personales.- El antecedente de radiaciones externas eleva las posibilidades de que el nódulo pueda ser un cáncer. Historia de patologia tiroidea previa, tal como la tiroiditis de Hashimoto o los bocios de larga evolución, se han invocado como factores de riesgo en el desarrollo de los carcinomas. (99,110,123)

Antecedentes familiares.- Cuando existen otros miembros de la familia con patología tiroidea maligna, sobre todo si esta es un cáncer medular, aumenta la posibilidad de que el nódulo sea maligno. (102,103)

Crecimiento rápido y Síntomas compresivos.- Aunque las formas mas comunes de cánceres de tiroides tienen un crecimiento lento, la aparición brusca de un nódulo o el crecimiento rápido de uno ya existente se considera usualmente como signo de malignidad. (124)

La existencia de disfonía con parálisis recurrencial, disnea, disfagia o síndrome de Claudio Bernard Horner, suelen ser signos de malignidad, que indican invasión local por el tumor. (124,125,126)

Datos de exploración física.- Consistencia dura, bordes irregulares, adherencia a planos vecinos, son signos que puede sugerir malignidad. Pero de mas interés, en ese sentido, es la presencia de adenopatías yugulares y supraclaviculares. (127, 128,129)

Aunque el riesgo de malignidad es mayor en el "nódulo solitario", la presencia de un bocio multinodular no excluye la existencia de un carcinoma. (128,130)

Aunque ninguno de los síntomas o signos, que ofrecen los nódulos tiroideos, permiten definir con certeza la existencia de un cáncer, todo los más pueden establecer un grado de sospecha, la "Clínica" sigue constituyendo un elemento importante en la evaluación de estos nódulos o masas tiroideas.

(127,131)

-Datos de Laboratorio.- Las determinaciones analíticas que podemos utilizar en el estudio de los nódulos del tiroides son:

Función Tiroidea.- Para valorar la función del tiroides se determinan habitualmente T-3, T-4 y TSH. Los cánceres de tiroides por regla general mantienen una función normal. (132, 133)

Anticuerpos antitiroideos.- Sólo para el diagnóstico de las tiroiditis de origen autoinmune.

Marcadores tumorales.- Podemos determinar:

Tiroglobulina.- Es un buen marcador tumoral tras la tiroidectomía total, ya que su elevación nos indica las posibles recidivas de los carcinomas. (134)

Tirocalcitonina.- Es un excelente marcador para el diagnóstico de los carcinomas medulares, así como para seguir su evolución y valorar si después del tratamiento hay o no tejido neoplásico. (135)

Antígeno carcinoembrionario (CEA).- Es otro marcador que nos indica la gravedad de los cánceres medulares. (136)



-Exploraciones radiológicas.- La radiología convencional de tórax y cuello nos informará de los signos compresivos, tales como desviación tráqueal y prolongación retroesternal, así como de la presencia de metástasis pulmonares y/o infiltración tráqueal.

Es de interés destacar la presencia de calcificaciones psamomatosas, típicas del carcinoma papilar del tiroides, que se aprecian con mayor nitidez en las Xeroradiografías. (137, 138)

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética, son técnicas que no se usan habitualmente y que nos informan sobre el grado de extensión tumoral, pero no discriminan sobre la benignidad/malignidad de los nódulos. (137,139,140)

-Gammagrafia Tiroidea.- Durante mucho tiempo las exploraciones con isótopos radiactivos han sido los métodos de elección en el diagnóstico de la patología tiroidea. (141)

Los radioisótopos empleados en la exploración tiroidea son el Iodo-131, el Tecnecio-99 y el Iodo-123.

Tras analizar las características físicas y dosimétricas de estos radioisótopos - periodo de semidesintegración, forma de decay, energía de emisión, producción del radioisótopo- el fármaco de elección es el iodo-123, pero los problemas de costo y alejamiento de los lugares de producción no hacen posible su empleo. Por tanto es el tecnecio-99 el isótopo que se utiliza preferentemente, que provoca una irradiación tiroidea inferior a 1 rad y tiene una vida media de 6.04 horas. El iodo-131 provoca una irradiación tiroidea de 75 rads y tiene una vida media de 8.1 días. El iodo-123 tiene una vida media de 13.3 horas y provoca una irradiación de 3 rads. (140,141)

Como sistema de detección se utiliza la gammacámara con colimador pinhole, cuyas ventajas sobre los antiguos gammágrafos lineales han sido ampliamente demostradas. (141, 143,144)

Por las imágenes gammagráficas obtenidas los nódulos de tiroides pueden clasificarse en: Nódulo frío, nódulo caliente, nódulo templado o multinodular.

Sobre el 85% de los nódulos tiroideos se presentan en la gammagrafía como nódulos fríos, siendo el resto templados o calientes; calculandose que uno de cada cinco nódulos fríos, uno de cada diez nódulos templados y uno de cada veinte nódulos calientes son cánceres de tiroides. (145,146,147)

El nódulo frío es el hallazgo mas frecuente en los cánceres de tiroides.

Para el diagnóstico diferencial del nódulo frío la Medicina Nuclear ha venido utilizando diferentes radioisótopos y radiofármacos.

Estudios ya clásicos utilizaron la gammagrafía con Selenio-75-metionina, con Galio-67-Citrato, y con Tecnecio-99-Bleomicina, para intentar diferenciar malignidad/benignidad en los nódulos fríos. El alto índice de resultados falsamente negativos obligaron al abandono de estas exploraciones. (148, 149,150,151,152)

Ante los resultados obtenidos en estos estudios, y en otros más, tales como los realizados con 131-cloruro de cesio, talio-201-cloruro, americio-241..., hemos de cuestionar la utilidad discriminatoria de estas gammagrafías en la identificación del cáncer de tiroides. (141)

-Ecografía.- Es una técnica rápida, no invasiva ni lesiva, reproducible, y que puede detectar lesiones quísticas de 1mm. de tamaño y sólidas de 3 mm. de diámetro, que escapan a la exploración física y a la gammagrafía del tiroides. (153,154)

Ante un nódulo de tiroides la ecografía permite obtener un examen morfológico detallado del parénquima tiroideo, descartar o no la presencia de nódulos adicionales, y en muchos casos realizar un diagnóstico de sospecha, nunca de certeza, de la malignidad/benignidad de dicho nódulo. (153,155)

Estructura, Ecogénicidad y Signo del "halo", son los parámetros que el ecografista ha de valorar para hacer el diagnóstico de malignidad/benignidad de un nódulo. (156,157)

Por su "Estructura" los nódulos puede ser: Sólidos, Quísticos o Mixtos.

Los nódulos quísticos, sobre todo si son mayores a 4 cms, suelen ser benignos. El nódulo maligno suele ser sólido o mixto, y en este último caso la degeneración quística no suele sobrepasar el 40% del tumor. La presencia de grandes áreas quísticas, más del 40% del tumor, es característico de los nódulos benignos. (158)

La incidencia de malignidad en los nódulos sólidos es del 21%, en los mixtos es del 11% y en los quísticos del 7%. (153, 155)

Por su "Ecogénicidad" los nódulos pueden ser: Isoecogénicos, Hipoecogénicos o Hiperecogénicos.

El cáncer de tiroides suele ser un nódulo iso o hipoecogénico. Los nódulos hiperecogénicos suelen ser benignos. (158)

El "Signo del halo" es una banda de nítidos contornos y de baja ecogénicidad que rodea por completo al nódulo. Clásicamente se consideró patognomónica de benignidad, pero se ha visto también asociado a carcinomas. (159)

En resumen podemos decir que la especificidad de la ecografía, al igual que la gammagrafía, para determinar la malignidad o benignidad de un nódulo es baja, (156,157,160)

-Citología por punción aspirado con aguja fina.- El diagnóstico por citología mediante punción aspirado es una técnica antigua pero de aplicación cada vez mas frecuente en la patologia tiroidea, y que actualmente podemos considerar como la exploración que mejor nos acerca, al diagnóstico de malignidad o benignidad en los nódulos tiroideos. (161)

Es una técnica en la que ha sido pionero el Hospital Karolinska de Estocolmo, donde se utiliza desde hace más de treinta años, publicando en 1981 los resultados de más de 20.000 estudios sobre patologia tiroidea. En nuestros medios, esta exploración se introdujo a partir del año 1980, y actualmente su uso es prácticamente rutinario. (162,163)

Es un método seguro y preciso, de bajo costo, que se puede realizar ambulatoriamente, y cuya sensibilidad diagnóstica oscila entre 55-95%, con una especificidad entre 75-99%, según la revisión realizada recientemente, por uno de nosotros en su tesis doctoral. (163)

Para obtener buenos resultados es preciso, bajo el punto de vista metodológico, un citólogo bien entrenado y en permanente relación con endocrinólogos y cirujanos. Los casos dudosos debe ser discutidos y seguidos en su evolución. (164)

En el estudio de las muestras podemos obtener una serie de "patrones citológicos", que según los diferentes autores, son: Quiste, Bocio coloide, Tiroiditis, Tumor Folicular, Lesiones de células de Hürthle, Carcinoma papilar, Carcinoma Medular, Carcinoma anaplásico, Linfoma y Carcinoma metastásico. (165,166)

La gran mayoría de los casos son bocios coloides o bocios coloides quísticos. Este diagnóstico descarta la actitud quirúrgica, sobre todo si los nódulos son de pequeño tamaño y no plantean problemas locales.

Existe un grupo de citologías en las que se encuentran hallazgos de bocio coloide junto a hiperplasia de células foliculares. Este grupo requiere exámenes citológicos periódicos antes de decidir la actitud quirúrgica y en ellos el diagnóstico citológico se muestra inseguro para algunos autores. (161,167)

Una de las limitaciones de la citología con aguja fina estriba en no poder diferenciar un adenoma folicular de un carcinoma. (168) Esta limitación, frecuentemente discutida, ocurre también en las punciones con aguja gruesa e incluso en las biopsias peroperatorias, ya que la diferenciación entre adenoma y carcinoma sólo puede hacerse comprobando la existencia de invasión capsular y/o vascular. (169,170)

Para obviar este problema se ha sugerido el estudio morfométrico del área y perímetro nuclear de las células, así como técnicas de citofotometría para valorar el contenido de DNA de las células. (171,172)

Lógicamente el diagnóstico citológico de tumor folicular obliga a adoptar una actitud agresiva, por entender que, en principio, es sugestivo de malignidad.

Un diagnóstico citológico difícil puede suponer diferenciar las tiroiditis linfocitarias, sobre todo cuando este cuadro adquiere características de nodularidad, de procesos malignos, lo que obliga a adoptar soluciones quirúrgicas. (173,174)

Hay por último un número de citologías en el que el diagnóstico se establece de entrada y en las que, lógicamente, la cirugía no ofrece dudas.

La concordancia entre los datos citológicos y los anatomopatológicos muestra, en las distintas series, diversos índices. De un modo global los porcentajes de falsos negativos de las dichas series oscilan entre el 0 y el 11%, y los de falsos positivos entre el 0.5 y el 24%. No obstante en ambos casos los porcentajes medios son inferiores al 5% (175,176)

-Punción no aspirativa con aguja fina.- Es una nueva técnica de obtención de material para citología, en la que sustituye la aspiración por la propiedad de "tension capilar".

Los autores que la utilizan, al compararla con la punción-aspiración, presentan los mismos resultados en lo que se refiere a obtención de material válido, pero dicen que la calidad de dicho material es superior en las muestras obtenidas por técnica no aspirativa. (177)

-Biopsia con aguja gruesa.- Se utiliza una aguja de Von-Silverman o "tru-cut" con la que se obtiene un cilindro de tejido. Es una muestra histologica, con una rentabilidad diagnostica similar o incluso inferior a la citologia, pero con mayores inconvenientes. Su uso va decreciendo en favor de la citologia por punción, aunque hay autores que la utilizan como complemento de esta ultima. (178)

3.7. TRATAMIENTO.- Pocos padecimientos médicos, han despertado tanta controversia sobre su tratamiento, como la enfermedad nodular del tiroides. El axioma que indica que en la literatura médica actual, puede encontrarse la ayuda categórica para casi cualquier procedimiento terapéutico, indudablemente es aplicable al tratamiento de los tumores tiroideos. (66)

La controversia se basa en varios factores, tales como la escasa frecuencia del cáncer de tiroides y la elevada incidencia de "nódulos tiroideos" de los que clínicamente debe diferenciarse. A la conflictividad del tema también han contribuido la gran cantidad de publicaciones de estudios retrospectivos, no randomizados, con un periodo de seguimiento corto para la biología de estos tumores, y con casuísticas insuficientes para la evaluación individual de los diferentes factores que influyen en la evolución y el pronóstico de estos enfermos. (66,179)

A pesar de la publicación de importantes series y del análisis de numerosas formas y combinaciones terapéuticas, el hecho es que la controversia persiste en la actualidad. (58,73, 78,95,180,181,182)

Frecuentemente el cáncer de tiroides se esconde clínicamente bajo el diagnóstico de "nódulo tiroideo" y es el tratamiento quirúrgico de este, el que nos llevará a su descubrimiento.

Ante un "nódulo tiroideo" sospechoso de malignidad, hemos de indicar su exéresis quirúrgica.

El "gesto quirúrgico mínimo" ante un nódulo de tiroides, debe ser, la lobectomía total del lado afecto, más istmectomía, más piramidectomía y más exéresis de la porción medial del lóbulo contralateral. La reintervención para completar una lobectomía parcial, supone un elevado riesgo de lesionar los nervios recurrentes y/o las glándulas paratiroides, al que no debemos someter a dichos enfermos. (183)

Si el nódulo está localizado en el istmo, la exéresis de este, más la pirámide y las porciones centrales de ambos lóbulos constituirán el gesto quirúrgico mínimo.

El examen anatomopatológico intraoperatorio de la pieza extirpada, que debe realizarse sistemáticamente, informará del tipo de tiroidopatía y decidirá la conducta a seguir con la glándula restante. (183)

El tratamiento del cáncer de tiroides tiene tres pilares básicos, tales son la Cirugía, el Radioyodo y la Hormona tiroidea. Menos eficaces, pero a tener en cuenta, son la Radioterapia externa y la Quimioterapia.

-Tratamiento quirúrgico.- La cirugía constituye el primero y más importante de los medios terapéuticos de los carcinomas tiroideos.

En esquema, las técnicas quirúrgicas van encaminadas a actuar sobre la glándula, sobre los ganglios y sobre los órganos vecinos. (184)

1) Sobre la Glándula.- Podemos practicar:

- Exéresis parcial, para biopsia, cirugía reductora o liberación tráqueal, tal y como ocurre a veces en el carcinoma anaplásico no extirpable.

- Hemitiroidectomía total: exéresis del lóbulo afecto, istmo, pirámide y porción medial del lóbulo contralateral. Es lo que consideramos como "gesto quirúrgico mínimo" ante el nódulo tiroideo, y para algunos autores tratamiento adecuado de cierto tipo de cánceres tiroideos. (185)

- Tiroidectomía subtotal bilateral: exéresis total del lóbulo patológico y la mayor parte del contralateral, dejando una pequeña pastilla, para proteger el nervio recurrente y al menos una paratiroides.

- Tiroidectomía "casi total": exéresis total del lóbulo afecto y la casi totalidad del contralateral, dejando una insignificante parte de parénquima, con la misma finalidad que en el caso anterior. Es la técnica preferida por muchos autores, que completan la tiroidectomía con Iodo- 131. (184, 186, 187)

- Tiroidectomía total, que a su vez puede ser "de principio", cuando se adopta como intervención ideal en todos los casos; "de necesidad", cuando están afectados los dos lóbulos tiroideos; y "de funcionalidad", cuando existen metástasis a distancia que la exigen como etapa previa al tratamiento de aquéllas con iodo radiactivo.

- Tiroidectomía total ampliada, resecaando la laringe y los primeros anillos traqueales. Es una técnica de recurso, de resultados la más de las veces malos.

Como hemos enunciado, está universalmente aceptado que la cirugía es el mejor tratamiento del cáncer de tiroides, pero la controversia surge al elegir el tipo de resección.

Los autores que defienden la tiroidectomía total argumentan que: (188,189,190)

- En manos competentes la tiroidectomía total no representa mayor riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente o hipoparatiroidismo, que en las intervenciones conservadoras. El cirujano que es capaz de hacer una lobectomía total sin complicaciones, puede hacer dos lobectomías con iguales resultados. (68)

- La multicentricidad de los cánceres de la tiroides es un hecho comúnmente aceptado. (16,181,188)

- Entre el 2 y el 11% de los enfermos con tiroidectomía subtotal tienen cáncer recurrente o persistente. La tiroidectomía total evita este riesgo. (180,191,192)

- La presencia de tejido tiroideo remanente dificulta el diagnóstico de las metástasis en el centelleo nuclear, y su posterior tratamiento. A las pocas semanas de la intervención la captación de radioyodo puede alcanzar el 10%, si no hemos instituido supresión de la TSH. (193)

Quienes están a favor de un tratamiento mas conservador ofrecen los siguientes argumentos: (185,192,193)

- La cirugía conservadora reduce el riesgo de lesión del nervio recurrente así como del hipoparatiroidismo permanente. (192)

- Cuando se practica una gammagrafía tiroidea en pacientes que han sido sujetos a "tiroidectomía total", no es infrecuente observar tejido tiroideo remanente. Por lo tanto, en la actualidad es poco común que se practique una tiroidectomía total. (193)

- A pesar de que el cáncer de tiroides es a menudo multifocal, es raro que sus focos ocultos en el lóbulo restante tengan significado clínico. (192)

- No hay datos que sugieran que los pacientes a los que se practicó tiroidectomía total, tengan mejor supervivencia que aquellos a los que se trató mediante tiroidectomía subtotal. (185)

- La recurrencia clínica significativa, si ocurre, puede ser tratada con exploraciones quirúrgicas repetidas y extirpación del tejido tiroideo restante. (185)

2) Sobre los ganglios.- Tampoco aquí hay unanimidad de criterio, oscilando las opiniones desde la adenectomía simple a los vaciamientos radicales del cuello. Disponemos de vsarias posibilidades:

- **Adenectomía:** exéresis de los ganglios afectados macroscópicamente. Actitud defendida por algunos autores, sobre todo en los canceres papilares. (194)

- **Disección radical modificada del cuello:** exéresis de los ganglios y tejido areolar del cuello, respetando el musculo esternocleidomastoideo, el nervio espinal y a ser posible la yugular interna. (195)

- **Disección radical del cuello:** exéresis de los ganglios y tejido graso circundante, con musculo esternocleidomastoideo, yugular y nervio espinal. Es el vaciamiento clásico, defendido por algunos autores. (196,197)

3) Sobre los órganos vecinos.- Sabemos que el drenaje linfático tiene como estación obligada la membrana cricotiroidea y los primeros anillos traqueales, por lo tanto para ser consecuentes con los principios oncológicos básicos, tendríamos que reseca dichas estructuras. Actualmente sólo se hace por necesidad, por infiltración neoplásica, pero no por principio. (198)

Lo mismo podemos decir de la resección de los nervios recurrentes, nervios espinales...que se efectuará cuando estén infiltrados por el carcinoma.

4) Sobre las metástasis.- Las metástasis locales, músculos o piel, así como las distantes, pulmón u óseas, sobre todo cuando son únicas, pueden ser tributarias de tratamiento quirúrgico.

Complicaciones de la cirugía tiroidea.- La mortalidad quirúrgica, tan elevada en las primeras tiroidectomias, se encuentra actualmente por debajo del 1% . (8,199)

A parte de la morbilidad común a toda cirugía cervical, las intervenciones sobre el tiroides presentan tres tipos de complicaciones peculiares: hemorragia, parálisis de las cuerdas vocales e hipoparatiroidismo. (200)

La hemorragia postoperatoria constituye una complicación temible de la tiroidectomía, debido a que la extravasación de una cantidad relativamente pequeña de sangre en la herida, puede determinar compresión, edema laríngeo y cierre de la glotis con muerte rápida por obstrucción respiratoria, si no se diagnostica y trata inmediatamente. El mejor tratamiento es su prevención con una técnica quirúrgica cuidadosa, pero si ocurre, hemos de reintervenir rápidamente al paciente para extraer el coágulo, ligar el vaso sangrante, y practicar traqueotomía si hay obstrucción respiratoria.

La parálisis de una cuerda vocal determina trastorno en la voz, la parálisis bilateral provoca obstrucción respiratoria. Son debidas al traumatismo, sección o ligadura de los nervios laringeos inferiores o recurrentes, y pueden ser transitorias o definitivas.

En las primeras horas la parálisis de las cuerdas vocales, tiene un caracter flácido, adoptando la posición cadavérica. Posteriormente la flaccidez se convierte en espasticidad, situandose las cuerdas en la linea media.

La lesión unilateral del nervio recurrente determina una pérdida de la voz y el paciente sólo puede hablar en tonos muy bajos. Con el tiempo, sobre 3-4 meses, y por compensación de la otra cuerda vocal, la voz puede ser adecuada para una conversación ordinaria, si bien el enfermo no podra gritar o cantar.

La lesión bilateral determina una obstrucción respiratoria y obliga a la práctica de una traqueotomia.

El Hipoparatiroidismo postoperatorio puede ser debido a la exéresis inadvertida de todo el tejido paratiroideo, en cuyo caso será definitivo; o bien puede ser causado por traumatismo o desvascularización de las glándulas paratiroideas, en cuyo caso puede ser transitorio. Obliga a un tratamiento con calcio y vitamina D, de por vida, en los casos definitivos.

Tratamiento con Iodo radiactivo.- Constituye el prototipo de radioterapia interna o metabólica, dado que el isótopo llega directamente y de modo preferente al tejido tiroideo. Hemos de tener en cuenta que mientras exista tejido tiroideo normal, su apetencia por el radioisótopo es mayor que la del tejido canceroso, de ahí que sea obligada la tiroidectomía total previa, mejor si es quirúrgica, para poder tratar las metástasis. (201)

Este tratamienmto es muy útil, sobre todo en los carcinomas diferenciados, a dosis altas y tras tiroidectomía, con el fin de destruir los restos tiroideos. Puede también ser útil en el cáncer anaplásico, por la frecuencia con que contiene áreas foliculares. (202)

En los carcinomas medulares, al no concentrar iodo las células parafoliculares, no está justificada su administración. Hace unos años se observó que cifras elevadas de calcitonina tras la exéresis quirúrgica se normalizaban tras la administración de radioyodo, lo que se ha explicado por la captación del Iodo-131 por las células foliculares restantes tras la cirugía, que mediante sus radiaciones beta destruiría las células parafoliculares vecinas. (203)

El tratamiento con radioyodo puede tener dos finalidades: la eliminación del tejido tiroideo residual postquirúrgico y el tratamiento de los residuos tumorales extratiroideos y/o metástasis a distancia.

Tratamiento ablativo de los restos tiroideos.- Raramente la cirugía, aunque se haya practicado una tiroidectomía total, elimina todo el tejido glandular. La destrucción de estos restos tiroideos puede conseguirse con radioyodo. (201)

Como el empleo del radioyodo no es inocuo, la utilización sistemática en el tratamiento del cáncer de tiroides, es motivo de controversia.

A la luz de los conocimientos actuales los resultados obtenidos en la ablación de los restos tiroideos con radioyodo, creemos que justifican su empleo. Se ha demostrado que este procedimiento disminuye la tasa de recidivas, aumentando la supervivencia de los pacientes y mejoran el pronóstico de estos cánceres. (93, 95,180,193,204,205)

Además, la eliminación completa de los restos tiroideos es imprescindible para el diagnóstico y tratamiento de las metástasis funcionales. (201)

Tratamiento de las metástasis.- Alrededor del 90% de las metástasis del cáncer de tiroides, sobre todo pulmonares y óseas, se identifican radiológicamente. En el resto de los casos sólo son objetivables en los estudios con Iodo-131. (206,207)

Un número elevado de carcinomas diferenciados de tiroides mueren por enfermedad metastásica. Entre el 80-90% de dichas metástasis captan radioyodo, siendo dicha captación más frecuente en los pacientes jóvenes y va decreciendo con la edad. (77,94,206,208,209,210)

Actualmente, el tratamiento mas efectivo para las metástasis es la administración de Iodo-131 a dosis terapéuticas, sobre todo si se trata de pacientes jóvenes y la localización es pulmonar y de tipo miliar. (178,206,207,211)

Efectos secundarios de la administración de Iodo-131.- El tratamiento con radioyodo puede producir a corto plazo efectos secundarios del tipo de náuseas, vómitos, tumefacción de las glándulas salivales, y tiroiditis si el resto tiroideo es grande. Suelen resolverse espontáneamente sin tratamiento. (206,212)

Complicaciones más importantes son:

-Depresión de la médula ósea, afectando sobre todo a la serie blanca y a las plaquetas. Suele aparecer al mes y medio de la terapéutica y suele ser transitoria. (206)

-Fibrosis pulmonar, que suele producirse cuando se acumulan cantidades de mas de 100 mCi por dosis individual en los pulmones. (213)

-Leucemias, han sido descritas en una minima proporción de casos, apareciendo sobre los tres años despues del tratamiento. (77,203)

-Infertilidad masculina, de forma transitoria y en escaso número de pacientes han sido descritas (203)

-Tambien se han publicado casos aislados de cáncer hepático, pulmonar y vesical (204)

-La transformación de cánceres diferenciados de tiroides en anaplásicos, atribuidas por algunos autores al tratamiento con Iodo-131, cabe señalar que también puede aparecer en la evolución natural de estos tumores, y que en numerosas series no aparece esta complicación. (77,209,212,203)



-Tratamiento con Hormona tiroidea.- Los efectos beneficiosos del tratamiento con hormona tiroidea, sobre los pacientes portadores de cánceres diferenciados de tiroides, se conocen desde hace años. (201,214,215)

La terapéutica con hormona tiroidea en los pacientes con cáncer de tiroides cumple una doble misión:

- Por una parte aportar con carácter "sustitutivo" hormonas, tras las tiroidectomias totales o casi totales.

- Por otra parte, y basados en la hormonodependencia de estos tumores, para frenar la TSH hipofisaria, que como sabemos es un factor cancerígeno capaz de actuar sobre los restos tiroideos. (201)

Esta terapéutica hormonal supresiva, se ha demostrado, evita la progresión del tumor, disminuye la cifra de recidivas y mejora la supervivencia de estos tumores. (216)

Sin embargo hay autores, que no han podido demostrar los beneficios antes citados, de la terapéutica con hormona tiroidea sobre la evolución de los cánceres tiroideos. (68)

La dosis optima de tiroxina es aquella que sea capaz de bloquear completamente la respuesta de la TSH a la TRH.

-Tratamiento con Radiaciones externas.- Son un posible complemento, si bien los propios radioterapeutas aceptan que la cirugía continua siendo el tratamiento mas efectivo. (217)

La radioterapia externa es un método poco popular en el tratamiento de los carcinomas de tiroides, sobre todo en los diferenciados. Puede tener una finalidad "profiláctica" cuando se irradia la zona quirúrgica tras la exéresis completa del tumor, y una finalidad "terapéutica".

El empleo profiláctico de la radioterapia externa no está justificado actualmente. (217,218)

Su empleo terapéutico tiene las siguientes indicaciones:

- Enfermedad residual no extirpable quirúrgicamente y que no capta o no responde a la administración de radioyodo.
- Recidivas locales que no puedan tratarse con cirugía ni respondan al Iodo-131.
- En las metástasis óseas es donde su indicación está más establecida, dado su efecto paliativo del dolor y dada la ineficacia del radioyodo.
- En caso de "tumores inextirpables" la radioterapia externa puede ocasionalmente dar resultado. (77,187,212,218)

La dosificación obviamente hay que individualizarla. Está demostrada la mayor eficacia de una dosis media entre 5000-6000 rads. (218)

- Quimioterapia.- Se han empleado varios agentes quimioterápicos en el tratamiento del cáncer de tiroides, con malos resultados, únicamente la Adriamicina ha demostrado alguna efectividad. (208,210,219,220,221)

En el momento actual, la quimioterapia no tiene lugar en el tratamiento sistemático de los cánceres diferenciados y medulares del tiroides. Sólo está justificado su uso en la enfermedad metastática en progresión que no sea sensible a otras medidas terapéuticas. (219,220,221)

Se ha ensayado la poliquimioterapia junto a radioterapia externa en los carcinomas anaplásicos, obteniéndose buenas respuestas, aunque sólo transitorias (96,219,221)

La quimioterapia es el tratamiento de elección en los linfomas tiroideos en estadio III y IV, y como adyuvante de la radioterapia en el estadio II o haya recidiva tras el tratamiento inicial. (109,110,112)

Actualmente, hablar de "tratamiento del cáncer de tiroides" sin más es decir bien poco.

Hemos de individualizar tipo por tipo, y dentro de estos valorar las subvariedades histopatológicas, edad y sexo de los pacientes, tiempo de evolución, tamaño y estadio de los tumores, así como el contenido nuclear de DNA. (222-229)

4. - HIPOTESIS DE TRABAJO

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides es un tema sujeto a discusión.

Las controversias son debidas en parte a la indolente evolución de estos cánceres, que haría sugerir que cualquier forma terapéutica podría ser aparentemente válida.

Aunque casi todos los autores están de acuerdo en que el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides debe ser quirúrgico, no existe unanimidad, en la literatura mundial, en lo que respecta a la extensión de la exéresis quirúrgica a realizar.

Buena parte de esta discusión, prescindiendo de la peculiar evolución biológica de estos tumores, viene motivada porque no existen demasiados grupos de trabajo, que hayan tenido oportunidad de seguir un suficiente número de pacientes y años. Esto hace que la valoración de la eficacia de este o aquel tratamiento pudiera ser engañosa.

En base a estas consideraciones, este trabajo de tesis se propone realizar un estudio retrospectivo de un amplio número de enfermos diagnosticados y tratados de cáncer diferenciado de tiroides, en nuestro medio geográfico, con un largo seguimiento.

Pretendemos analizar la eficacia de las técnicas quirúrgicas realizadas, complementadas con la posterior administración de Iodo-131 para la ablación de los restos tiroideos postquirúrgicos y/o de las metástasis, en el tratamiento de los cánceres diferenciados de tiroides.

A su vez precisaríamos la influencia que sobre la evolución de estos pacientes -morbilidad, recurrencia y supervivencia- ejercerían a parte del tipo de tratamiento, las siguientes variables:

Histología y Tamaño del tumor

Sexo y Edad de los pacientes

Estadio clínico del tumor.

5. - MATERIAL Y METODO

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla, especialmente en los Servicios de Endocrinología, Cirugía II, Medicina Nuclear, Radioterapia y Anatomía Patológica.

Hemos analizado los pacientes que con cáncer de tiroides han sido diagnosticados y/o tratados en el Centro, durante el periodo de tiempo transcurrido entre los años 1969 y 1989.

La muestra la componen 358 pacientes, de los cuales 275 son mujeres (76.8%) y 83 son varones (23.2%); con un rango de edad entre los 4 y 89 años y una media de 41 años.

Estos enfermos residían en las provincias de Sevilla (63.1%), Huelva (16.4%), Cádiz (8.3%), Badajoz (8.1%) y Córdoba (3.9%).

De ellos, 307 pacientes fueron diagnosticados de cáncer diferenciado de tiroides, papilar y folicular, que serán el objeto de este estudio.

Estos pacientes fueron sometidos a un "Protocolo de diagnóstico" y/o a un "Protocolo Terapéutico", que exponemos a continuación.

5.1.-PROTOCOLO DE DIAGNOSTICO.-

Historia Clínica detallada, de la que hemos de destacar: sexo, edad, lugar de nacimiento y residencia habitual, antecedentes familiares de bocio o cáncer de tiroides, antecedentes personales de radiación o toma de antitiroideos, motivo de la consulta y tiempo de evolución.

Exploración Clínica en la que destacaremos:

Grado del Bocio:

Grado 0. Bocio no visible ni palpable.

Grado 1. Bocio no visible pero si palpable: A) < 2cms.

B) > 2cms.

Grado 2. Bocio visible con el cuello en extensión.

Grado 3. Bocio visible con el cuello normal.

Grado 4. "Bocio gigante"

Tipo del Bocio: No Bocio, Uninodular, Multinodular o Difuso.

Tamaño: Tumor menor o mayor de 4 centímetros, o no palpable.

Consistencia: Blandos, Semiduros, Duros o Pétreos

Adenopatias: Si/No, y localización.

Estudio Radiológico, objetivando desviaciones o compresiones traqueales, calcificaciones, prolongación retroesternal y metástasis.

Estudio Ecográfico, con el que se confirma o no la exploración clínica, y se clasifican los nódulos en sólidos, quísticos o mixtos.

Estudio Isotópico, bien con Tecnecio 99 y/o con Iodo 131, en gammacámara y con colimador pinhole. Se clasifican en Normales, Bocio difuso o Multinodular, y Nódulo frío o caliente.

En algunos casos, dependiendo de las distintas épocas del estudio, se han realizado exploraciones con Bleomicina-Tecnecio-99, Selenio-75-Metionina, Galio-67 o con Talio-201-

Cloruro, clasificandose en positivas o negativas.

Punción Aspirado con aguja fina, que en nuestro hospital es realizada por el propio citólogo, valorando cuidadosamente los datos de exploración y asesorado por el clinico. Siguiendo los criterios del Hospital Karolinska (162), los diasgnósticos citológicos se clasifican en cuatro grupos:

0.- Material no apto para el diagnóstico

1.- Benigno: Son las lesiones de bocio coloide, tiroiditis, material quistico con presencia de macrófagos, y las proliferaciones foliculares sin atipias celulares y con abundante coloide.

2.- Sospechoso: Son las proliferaciones foliculares con atipias y escaso coloide, y los tumores foliculares

3.- Maligno: Incluye a los carcinomas, linfomas y tumores metastásicos.

La Biopsia quirurgica de una adenopatía cervical o de una metástasis ha sido en ocasiones la exploración que ha detectado el proceso neofornativo.

5.2.- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.-

INDICACION QUIRURGICA.- Exponemos a continuación los criterios que en nuestro Hospital tenemos para indicar la intervención quirurgica en las tiroidopatias:

- Sospecha de malignidad.-

- Bocios de gran tamaño, que afecten a órganos vecinos, que tengan prolongación retroesternal, o que la operación sea solicitada por el paciente.

- Hiperfunciones.

- Nódulos extratiroideos (quistes tireoglosos)

INTERVENCION QUIRURGICA.- La realizamos siempre bajo anestesia general con intubación traqueal. En los que se preveen dificultades para la intubación (desviación o compresión traqueal, rigidez de columna cervical...) esta se realiza con el paciente despierto, anestesia endotraqueal y con el fibrolaringoscopio.

La vía de abordaje es una incisión de cervicotomía transversa anterior con sección de los músculos pretiroideos, ampliada en sentido vertical, siguiendo el borde del esternocleidomastoideo, si es preciso actuar sobre las cadenas ganglionares laterales.

Tras la exploración del campo quirúrgico se practica la hemitiroidectomía total del lado afecto más istmectomía, más exéresis de la pirámide y de la porción central del lóbulo contralateral; y se envía la pieza para su estudio anatomopatológico. Esto es lo que consideramos como "gesto quirúrgico mínimo" ante cualquier nódulo de tiroides con sospecha de malignidad.

La Biopsia peroperatoria, a parte de informarnos del tamaño del nódulo, nos puede dar un diagnóstico de Malignidad, Benignidad o ser Diferido.

En el primer caso, aplicamos el tratamiento del cáncer de tiroides, y en los otros dos casos se coloca el drenaje aspirativo y se cierra la incisión quirúrgica.

En los casos en que la biopsia peroperatoria fue benigna o diferida, y la postoperatoria es maligna reintervenimos al paciente para completar la tiroidectomía.

Según el tratamiento quirúrgico al que fueron sometidos los pacientes y para nuestro estudio se clasificaron en:

1) Intervenciones sobre el Tiroides:

A) Intervenciones "curativas":

- Tiroidectomias totales o "casi totales", en 1 ó 2 tiempos.
- Tiroidectomias subtotales.
- Hemitiroidectomias.

B) Intervenciones "paliativas":

- Istmectomias "descompresivas".
- Tiroidectomias "reductoras".
- Biopsias.

C) Intervenciones sobre recidivas o restos tumorales.

- Exéresis del tejido tiroideo.

2) Intervenciones sobre los ganglios:

- Adenectomias.
- Vaciamiento ganglionar modificado.
- Vaciamiento radical del cuello.

3) Intervenciones sobre órganos vecinos:

Laringuectomia, esofaguectomia, traqueotomia...

SUSTITUCION TIROIDEA.- En todos los casos, a las veinticuatro horas de la cirugía, aplicamos terapéutica sustitutiva y frenadora, con hormona tiroidea.

La dosis de sustitución debe ser suficiente para suprimir las concentraciones plasmáticas de TSH justo por debajo del nivel normal, sin producir tirotoxicosis.

iodo radiactivo.- A los dos meses de la intervención y tras retirar el tratamiento hormonal, quince días antes si se trata con triyodotironina o treinta días si es con tiroxina, se práctica el rastreo con Iodo-131.

El estudio se inicia tomando muestras de sangre para determinar T4L, TSH, Tg y anti-Tg.

Las cifras de T4L y la TSH nos informarán del grado de estimulación alcanzado tras la suspensión del tratamiento hormonal: los rastreos efectuados con TSH por debajo de 30uU/ml son de poco valor para descartar metástasis.

Las cifras de Tiroglobulina, por debajo de 6 ng/ml y titulo de anticuerpos anti-Tg inferiores a 5 ug/ml nos indicarán la ausencia de enfermedad.

Se administran por vía oral 1-10 mCi de Iodo-131, y a las 24, 48 y 72 horas y en gammacámara, se realizan las gammagrafías de cuerpo entero. La interpretación de este estudio debe realizarse previo conocimiento de los niveles de TSH y los de Tg y anti-Tg.

Este "rastreo" nos sirve para verificar si quedan restos postquirúrgicos y fundamentalmente, para descubrir la existencia de metástasis ocultas o demostrar si tienen captación las ya conocidas.

Para destruir los restos tiroideos postquirúrgicos utilizamos la "ablación con Iodo-131" a dosis terapéutica, con el fin de completar la tiroidectomía quirúrgica y obtener una tiroidectomía real ("cuello blanco en el rastreo").

La Ablación de los restos tiroideos, se realiza en la Unidad de Hospitalización para tratamiento radiactivo, administrando el Iodo-131 en forma de cápsulas.

La dosis empleada, actualmente, en este Hospital es de 50 mCi ajustándose, además de por los factores mencionados, por los de la edad de los pacientes.

Utilizamos gammacámara con colimador de alta energía para efectuar el rastreo; detector de radiación, tipo babyline, para determinar la tasa de exposición y fijar los tiempos de

permanencia; y unidad para el almacenamiento, tratamiento y vertido de los residuos radiactivos.

Para el tratamiento de las recidivas o metástasis con Iodo-131 las dosis standar a emplear son de 100-120 mCi para tejido tumoral tiroideo, 120-150 mCi para las metástasis linfáticas, 150-180 mCi para las metástasis pulmonares y de 180-200 mCi para las metástasis óseas.

La administración, técnica y utillaje son los mismos que los descritos, para la ablación de los restos postquirúrgicos.

RADIOTERAPIA EXTERNA.- Ocasionalmente, cuando existe enfermedad local residual tras la cirugía de tumores avanzados y falla el iodo radiactivo, la hemos utilizado en los carcinomas diferenciados de tiroides, a dosis de 5000-6000 rads.

CLASIFICACION POR ESTADIOS.- Tras su tratamiento quirúrgico los cánceres de tiroides se clasifican en:

Estadio I.- Tumores intratiroides:

- a) sin adenopatias
- b) con adenopatias

Estadio II.- Tumores que rebasan la cápsula del tiroides, o extratiroideos:

- a) sin adenopatias.
- b) con adenopatias

Estadio III.- Tumores con metástasis a distancia.

5.3.- SEGUIMIENTO del Cáncer Diferenciado .- En la estrategia terapéutica del cáncer diferenciado de tiroides podemos distinguir tres etapas:

-1ª etapa: Eliminar el tumor y buscar sus metástasis, mediante la cirugía, radioyodo y radioterapia.

-2ª etapa: Sustitución y supresión de la TSH, con hormona tiroidea, para frenar el crecimiento de las posibles metástasis.

-3ª etapa: Control de Seguimiento para prevenir recurrencias. Para la que disponemos de las siguientes "Pruebas diagnósticas":

- Examen clínico.- Anamnesis y exploración.
- Determinación de hormonas y marcadores tumorales.
- Exploraciones radiográficas y/o ecográficas.
- Rastreo con Radioisótopos.
- Citología y/o Biopsias.

5.4.-CRONOLOGIA DE LAS ETAPAS TERAPEUTICAS Y SEGUIMIENTO DEL CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.-

- 1) Tiroidectomía quirúrgica.

- 2) Postoperatorio con evaluación de las complicaciones y Tratamiento hormonal.

- 3) A los dos meses, retirada del tratamiento hormonal y rastreo con Iodo-131, ablación de restos, diagnóstico y tratamiento de las metástasis.

- 4) Tratamiento hormonal y a los seis meses control de T4L, TSH, Tg y anti-Tg.

- 5) Al año del tratamiento con Iodo-131, realizar pruebas diagnósticas para: evaluar la eficacia del tratamiento, determinar la persistencia de restos tiroideos, descubrir metástasis ocultas, determinar Tg en condiciones óptimas y establecer si hay ausencia de enfermedad.

Los criterios de "Ausencia de enfermedad" son:

- Exploración clínica y radiográfica sin hallazgos patológicos.
- Rastreo con "cuello blanco".
- Tiroglobulina en límites normales, menor de 6 ng/ml, y título de anticuerpos anti-Tiroglobulina inferior a 5 ug/ml.

6) SEGUIMIENTO POSTERIOR.-

A) Si el "rastreo" es positivo se seguirá tratamiento con Iodo-131 y control anual.

B) Si el "rastreo" muestra restos tiroideos, se considerará la posibilidad de tratarlos con Iodo-131.

C) Si el "rastreo" es negativo ante tumor o metástasis no captante, tras comprobar que las condiciones técnicas han sido correctas, se decidirá: cirugía si es practicable, radioterapia y/o quimioterapia.

D) Si el "rastreo" es negativo por "ausencia de enfermedad", se seguirá:

-Revisión anual: clínica, analítica y radiográfica.

-Rastreos:

- a los tres años: si es positivo pasar a situación 6-A y si es negativo hacer Revisión anual.

- a los cinco años: si es positivo pasar a situación 6-A y si es negativo Revisión anual.

- cada cinco años, mientras no haya signos de enfermedad.

5.5.- ESTUDIOS DE SUPERVIVENCIA, y RECURRENCIA.-

El análisis de supervivencia es un conjunto de pruebas estadísticas que permiten estudiar una variable actuarial, siendo ésta el tiempo que tarda en acontecer un suceso. En nuestro caso este suceso ha sido el fallecimiento de los pacientes y la recidiva de la patología tras el tratamiento.

Para el análisis estadístico de la supervivencia hemos utilizado el programa diseñado por el Dr. Almenar Cubells de Valencia, que nos fue facilitado por el Centro de Datos Serono.

Este programa utiliza el método de Kaplan-Meier para el cálculo de la probabilidad de supervivencia, y la prueba de Mantel-Haenzel para la comparación de funciones de supervivencia en los diferentes grupos. (230,231)

Siempre que en este trabajo hablemos de supervivencia o de recidiva, nos estamos refiriendo a probabilidad de supervivencia y a probabilidad de recidiva.

6.-

RESULTADOS

En el Hospital Universitario Virgen del Rocío, durante el periodo de tiempo transcurrido entre los años 1969 y 1989, han sido diagnosticados y/o tratados 358 pacientes de cáncer de tiroides. (graf-1,2)

Esta muestra está constituida por:

- 25 cánceres Medulares
- 24 cánceres Anaplásicos
- 1 linfoma
- 1 plasmocitoma
- y 307 CANCERES DIFERENCIADOS DE TIROIDES
 - 213 Papilares
 - 94 Foliculares

6.1. ANALISIS DESCRIPTIVO.

6.1.1 ANAMNESIS.

SEXO

De los 307 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, 236 son mujeres (76.87%) y 71 son varones (23.12%).

De los 213 pacientes con cáncer papilar de tiroides, 155 (72.6%) son mujeres y 58 (27.3%) son varones; y de los 94 enfermos con cáncer folicular de tiroides, 81 (86.1%) son mujeres y 13 (13.8%) son varones. (graf-3)

EDAD

En el momento del diagnóstico la edad media de los enfermos con cáncer diferenciado de tiroides fue de 39.06 años, con un rango entre 4 y 89 años. Dicha edad media fue de 37.22 años para los enfermos con cáncer papilar, rango entre 4 y 89 años; y de 43.26 años para los pacientes con cáncer folicular, rango entre 9 y 78 años. (graf-4)

LUGAR DE NACIMIENTO

El 85.44% de los pacientes con cáncer papilar habían nacido en Andalucía Occidental, el 9.87% en Extremadura y el 4.69% en el resto de España.

De los enfermos con cáncer folicular el 90.42% nacieron en Andalucía Occidental, el 6.38% en Extremadura y el 3.19% en el resto de España.

LUGAR DE RESIDENCIA

Los pacientes con cáncer papilar tenían sus lugares de residencia en Sevilla (58.21%), Huelva (20.65%), Cádiz (7.51%), Córdoba (4.22%) y Badajoz (9.38%).

Y los enfermos con cáncer folicular residían en Sevilla (59.57%), Huelva (14.89%), Cádiz (12.76%), Córdoba (5.31%) y Badajoz (7.44%).

ANTECEDENTES

En 24 pacientes (7.89%) existían antecedentes familiares de haber padecido "bocio". De ellos, en 18 casos el cáncer era papilar y en 6 casos era folicular.

En un enfermo (0.32%), con cáncer papilar, había antecedentes familiares de "cáncer de tiroides"

En 9 pacientes (2.93%) había antecedentes de "Radiación en su infancia". De ellos 8 tenían un cáncer papilar y uno tenía un cáncer folicular.

Y en 5 casos (1.62%) habían "tomado antitiroideos" antes del diagnóstico del cáncer. De ellos 3 padecían un cáncer papilar y 2 tenían un cáncer folicular.

TIEMPO DE EVOLUCION

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, oscila entre un mes y treinta y ocho años:

< 1 año	123 casos	(40.06%)
1 y 2 años	81 casos	(26.38%)
3 y 4 años	23 casos	(7.49%)
5 a 9 años	29 casos	(9.44%)
10 a 19 años	31 casos	(10.09%)
20 a 38 años	20 casos	(6.51%)

6.1.2. EXPLORACION CLINICA.

GRADO DEL BOCIO

Los pacientes estudiados se clasificaron en:

- Grado Cero 41 casos (34 papilares y 7 foliculares)
- Grado Uno A 5 casos (5 papilares)
- Grado Uno B 50 casos (35 papilares y 15 foliculares)
- Grado Dos 140 casos (98 papilares y 42 foliculares)
- Grado Tres 62 casos (36 papilares y 26 foliculares)
- Grado Cuatro 9 casos (5 papilares y 4 foliculares)

TIPO DE BOCIO

Por la exploración clinica distinguimos:

- 230 Bocios Uninodulares (159 papilares y 71 foliculares)
- 36 Bocios Multinodulares (20 papilares y 16 foliculares)
- 41 NO bocio (34 papilares y 7 foliculares)

LOCALIZACION DE LOS NODULOS

La patologia tiroidea estaba localizada:

- En el lóbulo derecho	147 casos	(47.88%)
- En el lóbulo izquierdo	81 casos	(26.36%)
- En el istmo	2 casos	(0.65%)
- En ambos lóbulos	36 casos	(11.72%)
- NO Bocio	41 casos	(13.35%)

CONSISTENCIA DE LOS NODULOS

Tras la palpación cervical los nódulos se clasificaron en:

- Pétreos	3 casos	(0.97%)
- Duros	148 casos	(48.20%)
- Semiduros	111 casos	(36.15%)
- Blandos	4 casos	(1.30%)
- NO Bocio	41 casos	(13.35%)

TAMAÑO DEL TUMOR

Por sus tamaños se agruparon en:

- NO Bocio 41 casos (34 papilares y 7 foliculares)
- < 4 cm. 195 casos (138 papilares y 57 foliculares)
- > 4 cm. 71 casos (41 papilares y 30 foliculares)

ADENOPATIAS CERVICALES

En 87 enfermos, 28.33% de los casos, existían adenopatias palpables en la primera exploración. De ellos 80 casos eran cánceres papilares, lo que constituye el 22.35% de los mismos; y 7 casos eran cánceres foliculares, lo que representa el 7,5% de estos.

METASTASIS A DISTANCIA

En 27 pacientes, 8.79% de ellos, existían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. De ellos 16 casos eran cánceres papilares, lo que constituye el 4.4% de estos, y 11 casos eran cánceres foliculares, es decir el 11,7% de ellos.

6.1.3. ESTUDIOS MORFOLOGICOS

RADIOLOGIA CONVENCIONAL

En 73 estudios radiológicos, 23.77% de los casos, se encontraron una o mas alteraciones radiológicas, que esquemáticamente se diagnosticaron de:

- Desviación y/o Compresión traqueal 58 casos. (38 Pa+20 Fo)
- Calcificaciones 8 casos. (5 Pa+ 3 Fo)
- Prolongación retroesternal 4 casos. (3 Pa+ 1 Fo)
- Metástasis 20 casos. (12 Pa+ 8 Fo)

ECOGRAFIA

En 108 pacientes se realizaron sendos estudios ecográficos, siendo diagnosticados de:

- Bocio uninodular 88 casos (60 papilares y 28 foliculares)
- Bocio Multinodular 16 casos (11 papilares y 5 foliculares)
- NO patología 4 casos (papilares)

Los nódulos fueron sólidos en 68 cánceres papilares y en 28 cánceres foliculares, mixtos en 7 cánceres papilares y en 2 cánceres foliculares, y quístico en un cáncer folicular.

MEDICINA NUCLEAR

Se realizaron 233 exploraciones con TECNECIO-99, obteniéndose los siguientes resultados:

- Nódulo frío 192 casos (137 papilares y 55 foliculares)
- Nódulo caliente 1 caso (folicular)
- Bocio Multinodular 20 casos (13 papilares y 7 foliculares)
- Bocio difuso 1 caso (papilar)
- NO patología 19 casos (18 papilares y 1 folicular)

Se hicieron 85 exploraciones con IODO-131, con los resultados siguientes:

- Nódulo frío 63 casos (39 papilares y 24 foliculares)
- Nódulo caliente 1 caso (papilar)
- Bocio Multinodular 5 casos (1 papilar y 4 foliculares)
- Bocio Difuso 2 casos (papilar y folicular)
- NO patología 6 casos (4 papilares y 2 foliculares)

En diez ocasiones se exploraron los pacientes con SELENIO-75-METIONINA, resultando la prueba positiva en ocho casos.

En siete casos se realizaron exploraciones con GALIO-67-CITRATO, siendo positiva en sólo un paciente.

En 24 casos se hicieron exploraciones con TECNECIO-99-BLEOMICINA, siendo positiva en dieciocho ocasiones.

Las DETERMINACIONES HORMONALES fueron normales en todos los casos, excepto en tres pacientes con cáncer papilar que presentaron Hiperfunción y en dos enfermos, uno con cáncer papilar y otro con cáncer folicular en los que se detectó Hipofunción.

EXPLORACION DE OTTORRINOLARINGOLOGIA.-

Lesiones de los nervios recurrentes se han apreciado en 22 casos, lo que constituye el 7.16% de los pacientes; de las cuales 9 eran paresias unilaterales y 13 eran parálisis unilaterales.

CITOLOGIA POR PUNCION ASPIRACION

De los 145 estudios realizados se obtuvieron:

- 50 diagnosticos de "sopecha de malignidad"
- 86 diagnosticos de "malignidad"
- 9 diagnosticos de "benignidad"

BIOPSIAS QUIRURGICAS

En 26 pacientes fue una biopsia quirurgica, veinticuatro ganglionares y dos óseas, el método empleado para el diagnóstico.

6.1.4. TRATAMIENTO QUIRURGICO.

De los pacientes diagnosticados de "cáncer diferenciado de tiroides", 299 fueron sometidos a una intervención quirúrgica como primera medida terapéutica. En 136 casos este primer gesto quirúrgico fue practicado en nuestro Hospital y en 163 casos fue realizado en otros Centros.

En 8 enfermos, cinco con cáncer papilar y tres con cáncer folicular, no se realizó tratamiento quirúrgico por no aceptarlo el paciente, por padecer enfermedades concomitantes que lo contraindicaron o por considerarseles sobrepasados para este tratamiento.

INDICACION QUIRURGICA

La Indicación quirurgica se estableció en 275 casos por sospecha o certeza de "nódulo maligno" y en los 24 casos restantes fue debida al "bocio" en si.

De los 299 enfermos a los que se indicó tratamiento quirurgico:

- 262 casos presentaban nódulos tiroideos; que en 37 casos se acompañaba de adenopatias cervicales, en 5 casos se asociaban a metástasis y, en 11 casos habia adenopatias y metástasis.

- 83 casos tenían adenopatias cervicales; en 31 casos como único hallazgo clinico, en 37 casos asociadas a patologia tiroidea, en 4 casos junto a metástasis a distancia y, en 11 ocasiones acompañadas de patologia tiroidea y metástasis.

- 21 casos presentaban metástasis a distancia; en un caso como unica manifestación clinica, en 5 casos asociadas a patologia tiroidea, en 4 casos junto a adenopatias cervicales y, en 11 ocasiones habia patologia tiroidea y adenopatias.

- 1 caso no tenia patologia tiroidea, adenopatias ni metástasis clinicamente manifiestas. Se trataba de un paciente operado por hiperparatiroidismo y en cuyo acto quirúrgico se descubrió el tumor tiroideo.

BIOPSIA PEROPERATORIA

Fue realizada en 188 casos: En 119 de los pacientes intervenidos por primera vez en nuestro Centro, lo que constituye el 87.5% de ellos; y en 69 enfermos operados por primera vez en otros Hospitales, lo que representa el 42.33% de los mismos.

En 152 enfermos, 80.85% de los casos, se informó como "maligna"; en 26 pacientes, 13.82% de los casos, se informó como "benigna" y en 9 enfermos, 5.31% de los casos, el diagnostico fue "diferido".

En los pacientes con cáncer papilar la biopsia peroperatoria fue positiva en el 89.92% de los casos, 125 pacientes; mientras que en los enfermos con cáncer folicular la cifra de diagnósticos positivos fue del 55.10%, 27 enfermos.

BIOPSIA POSTOPERATORIA.-

Los estudios postoperatorios de las piezas quirúrgicas demostraron que el carcinoma era único en 252 casos, 170 cánceres papilares y 82 cánceres foliculares, lo que constituye el 84.27% de ellos; y en 47 casos, 38 cánceres papilares y 9 cánceres foliculares, el tumor era multicéntrico lo que representa el 15.71% de ellos.

TECNICAS QUIRURGICAS

Las intervenciones realizadas sobre el tiroides fueron:

- Tiroidectomia total ampliada	1 caso	(0.33%)
- Tiroidectomias totales	85 casos	(28.42%)
- Tiroidectomias subtotales	69 casos	(23.07%)
- Hemitiroidectomias	119 casos	(39.79%)
- Istmectomias	1 caso	(0.33%)

-Resultados-

- Tumorectomias	17 casos	(5.68%)
- Itsmectomias "descompresivas"	2 casos	(0.66%)
- Tiroidectomias "reductoras"	4 casos	(1.33%)
- Biopsias	1 caso	(0.33%)

A ellas se asociaron:

- Adenectomias cervicales	53 casos	(15.4%)
(5 bilaterales)		
- Vaciamientos ganglionares	30 casos	(8.7%)
(2 bilaterales)		
- Traqueotomias	7 casos	(2.0%)

Tras el estudio anatomopatológico definitivo, y las reintervenciones pertinentes, los tratamientos quirúrgicos sobre la glándula tiroides fueron:

Tiroidectomias totales en un tiempo	86	(28.76%)
Tiroidectomias totales en dos tiempos	94	(31.43%)
8 por concepto		
22 por biopsia peroperatoria benigna		
7 por biopsia peroperatoria diferida		
57 por no hacer biopsia peroperatoria		
Tiroidectomias subtotales	69	(23.07%)
Hemitiroidectomias	44	(14.71%)
Resecciones paliativas	6	(2.00%)

ESTADIO POSTQUIRURGICO

Los pacientes intervenidos quirurgicamente fueron clasificados en los siguientes estadios:

- Estadio I a (61.20%) : 115 Papilares y 68 foliculares
- Estadio I b (18.06%) : 50 Papilares y 4 Foliculares
- Estadio II a (7.35%) : 12 Papilares y 10 Foliculares
- Estadio II b (6.02%) : 17 Papilares y 1 Folicular
- Estadio III (7.35%) : 14 Papilares y 8 Foliculares

REINTERVENCIONES

De los 299 pacientes a los que se practicó terapéutica quirúrgica, 130 de ellos (43.47%), sufrieron nuevas intervenciones:

112	(37.45%)	una vez
10	(3.34%)	dos veces
5	(1.67%)	tres veces
3	(1.01%)	cuatro veces.

El estudio anatomopatológico de las piezas extirpadas en las 130 primeras reintervenciones, fue positiva en 50 casos, lo que representa el 38.46% de ellos.

En las 18 segundas reintervenciones la anatomía patológica de las piezas fue positiva en 17 casos, lo que representa el 99.44% de los casos.

En las 8 terceras reintervenciones y en las 3 cuartas reintervenciones el estudio anatomopatológico fue positivo en el 100% de los casos.

ACTOS QUIRURGICOS

En 299 pacientes se han realizado 484 actos quirúrgicos, lo que supone 1.61 intervenciones por enfermo. Estas intervenciones quirúrgicas fueron:

- 26 Biopsias quirúrgicas.
- 299 Primeras intervenciones.
- 130 Segundas intervenciones.
- 18 Terceras intervenciones.
- 8 Cuartas intervenciones.
- 3 Quintas intervenciones.

COMPLICACIONES QUIRURGICAS.-

En el postoperatorio, refiriendonos a las glándulas paratiroides y a los nervios recurrentes, hemos encontrado las siguientes complicaciones:



1) Post-primeras intervenciones.-

a) En las 86 tiroidectomias totales se han contabilizado:

- 8 lesiones unilaterales de nervios recurrentes, de las cuales 5 (5.81) fueron definitivas; y 1 (1.17%) lesión bilateral de dichos nervios.

- 7 hipoparatiroidismos de los cuales 3 (3.52%), fueron definitivos.

b) En las 69 tiroidectomias subtotales se cuentan:

- 7 lesiones unilaterales de nervios recurrentes, de las cuales 4 (5.79%) son definitivas.

-4 hipoparatiroidismos, de los cuales 2 (2.89%) son definitivos.

c) En las 119 hemitiroidectomias, hay:

- 9 lesiones unilaterales de nervios recurrentes, de las cuales 5 (4.20%) son definitivas.

2) Post-reintervenciones.-

a) En las 130 "segundas intervenciones", encontramos:

-17 lesiones unilaterales de los nervios recurrentes, de las cuales 13 (10%) son definitivas.

-8 hipoparatiroidismos, de los cuales 5 (3.84%) son definitivos.

b) En las 36 "restantes reintervenciones", hay:

-7 lesiones unilaterales de recurrente, de las que 4 (11.11%) son definitivas.

MORTALIDAD QUIRUGICA.- Tenemos registrada una muerte intraoperatoria (0.33%), ocurrida en otro Centro, y debida a un accidente anéstenico.

En el primer mes del postoperatorio se han contabilizado:

-1 muerte, 0.33%, tras primeras intervenciones, debida a una embolia pulmonar.

-1 muerte, 0.76%, tras reintervenciones, debida a una hemorragia postoperatoria.

6.1.5. TRATAMIENTO RADIOSOTOPICO.-

En 251 pacientes se ha aplicado Iodo-131 para tratamiento de los "restos tiroideos" y/o metástasis captadoras del isótopo.

La dosis mínima fue de 15.00 mCi, la dosis máxima fue de 911.00 mCi, y la dosis media de 100.54 mCi, con una desviación de 104.77 mCi.

Estas dosis de Iodo fueron aplicadas en una vez (199 pacientes), dos veces (46 pacientes), tres veces (1pacientes), cuatro veces (2 pacientes), cinco veces (2 pacientes) y seis veces (1 paciente).

173 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, a los que se les había practicado una tiroidectomía total recibieron una dosis media de Iodo-131 de 80.26 mCi.

61 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, a los que se les practicó tiroidectomía subtotal recibieron una dosis media de Iodo-131 de 118.98 mCi.

Y 17 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, a los que se le practicó hemitiroidectomía, la dosis media de Iodo-131 recibida fue de 142.85 mCi.

DETERMINACION DE TIROGLOBULINA.-

En 224 enfermos, y lo largo de su evolución postquirúrgica se han determinado las cifras de tiroglobulina sérica, apreciándose fiabilidad del método en el 87.5% de los casos.

Se apreciaron 18 falsos positivos, (8.0%), y 10 falsos negativos, (4.4%).

6.1.6.- EVOLUCION.-

En los 307 pacientes con cáncer diferenciados de tiroides se registraron las siguientes evoluciones:

- En 29 pacientes se aprecia "PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD" (17 papilares y 12 foliculares)

- 91 enfermos RECIDIVAN:

66 UNA VEZ (55 papilares y 11 foliculares)

19 DOS VECES (14 papilares y 5 foliculares)

4 TRES VECES (3 papilares y 1 folicular)

1 CINCO VECES (folicular)

1 NUEVE VECES (folicular)

- 187 enfermos "VIVEN SIN SIGNOS DE ENFERMEDAD" (124 papilares y 63 foliculares)

- De los 307 pacientes, 30 "MUEREN" (16 Papilares y 14 foliculares)

6.2.- ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA POST-TRATAMIENTO.-

(graf-5)

6.2.1.- TIPOS ANATOMOPATOLOGICOS.- Hemos observado que las curvas de supervivencia de los pacientes con cánceres originados en las células foliculares son mayores, estadísticamente significativa ($p < 0.05$), que la de aquellos que tienen su origen en las células parafoliculares.

Al analizar las curvas de supervivencia de los enfermos con cánceres derivados de la "célula folicular", hemos apreciado que la curva de supervivencia perteneciente a los cánceres "diferenciados" es muy superior, con cifras estadísticamente significativas ($p < 0.001$), a la de los cánceres anaplásicos.

Entre los cánceres "diferenciados", la curva de supervivencia de los pacientes con cáncer papilar es mayor, con significación estadística ($p < 0.05$), que la de los enfermos con cánceres foliculares.

Los enfermos con cáncer medular tienen una curva de supervivencia mayor, estadísticamente muy significativa ($p < 0.001$), que la de los pacientes con cánceres anaplásicos;

y menor, también con cifras estadísticamente significativa ($p < 0.01$), que la de los enfermos con cánceres papilares y foliculares. (graf-6)

La curva de supervivencia de los pacientes con carcinoma único es superior, con cifras estadísticamente significativas, a la de aquellos en los que el cáncer es multicéntrico, tanto cuando se consideran globalmente ($p < 0.001$) como al considerar por separado los cánceres papilares ($p < 0.01$) y los foliculares ($p < 0.001$). (graf-7,8,9)

6.2.2.- RECIDIVAS/PERSISTENCIAS ENFERMEDAD.- La curva de supervivencia, es superior en el grupo de pacientes que se ve libre de enfermedad, tras la exéresis quirúrgica, que en el de aquellos en los que se produce recidiva, tanto cuando el análisis es global, $p < 0.01$, como cuando se analizan los pacientes con cánceres papilares, $p < 0.05$, o los enfermos con cánceres foliculares, $p < 0.05$.

La curva de supervivencia de los pacientes "libres de enfermedad" tras la cirugía, es mayor que la de aquellos otros en los que "persiste la enfermedad" tras el acto quirúrgico; tanto cuando se estudian globalmente, $p < 0.001$, como cuando se estudian los enfermos con cánceres papilares, $p < 0.001$, y cuando se hace el estudio de los pacientes con cánceres foliculares, $p < 0.001$.

Al comparar las curvas de supervivencia de los pacientes que "recidivan" tras la exéresis quirúrgica, con las de aquellos en los que "persiste la enfermedad" tras la intervención quirúrgica, apreciamos que los datos obtenidos son altamente significativos, $p < 0.001$, tanto cuando se analizan los pacientes globalmente como cuando se individualiza por tipos histológicos. (graf-10,11,12)

6.2.3.- SEXO.- Hemos observado que las curvas de supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, son mayores en las mujeres que en los varones, con diferencias estadísticamente significativas, $p < 0.05$. (graf-13)

Estas diferencias también son significativas al analizar los pacientes con cáncer papilar, $p < 0.005$; pero no cuando se estudian los enfermos con cáncer folicular. (graf-14,15)

6.2.4.- EDAD.- La curva de supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides menores de 40 años es superior, con cifras estadísticamente significativas ($p < 0.001$), a la de los mayores de dicha edad. (graf-16)

Estas diferencias con significación estadística se observan también cuando se analizan individualmente los

pacientes con cáncer papilar ($p < 0.01$) y los pacientes con cáncer folicular ($p < 0.001$). (graf-17,18)

Al dividir los pacientes en cuatro grupos: 4-19, 20-39, 40-59 y 60-89 años, y analizar sus curvas de supervivencia observamos que:

Considerados en conjunto, los pacientes mayores de 60 años presentan una curva de supervivencia inferior a la de los otros tres grupos, con cifras estadísticamente significativas ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$). Al comparar las curvas de supervivencia de los otros tres grupos entre sí, no ofrecen diferencias estadísticamente significativas. (graf-19)

Al analizar las curvas de supervivencia de los pacientes con cáncer papilar apreciamos que la perteneciente al grupo de más de 60 años es inferior, con cifras estadísticamente significativas, ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$), a la de los otros tres grupos. No hemos apreciado diferencias estadísticamente significativas al comparar las curvas de supervivencia de los otros tres grupos, entre sí. (graf-20)

Al analizar las curvas de supervivencia de los pacientes afectados de cáncer folicular, observamos que: 1) el grupo de pacientes mayores de 60 años tiene una curva de supervivencia inferior, con datos estadísticamente significativos, $p < 0.01$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$, a la de los otros tres grupos de enfermos.

2) el grupo de enfermos cuyas edades estaban comprendidas entre los 40-59 años, tenían una curva de supervivencia inferior, estadísticamente significativa ($p < 0.05$), a la del grupo de pacientes cuyas edades estaban comprendidas entre los 20-39 años.

3) entre los dos primeros grupos de edad, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. (graf-21)

6.2.5.- FORMA DE PRESENTACION.- La curva de supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado, que se presentaron clínicamente como un "nódulo unico" es superior, con diferencias estadísticamente significativas, a la de aquellos que se presentaron como "nódulos múltiples" ($p < 0.001$), y a la de los pacientes portadores de cánceres "ocultos" ($p < 0.02$).

A su vez la curva de supervivencia de los pacientes con cancer "oculto" es superior a la de aquellos que tenían "nódulos multiples" ($p < 0.02$). (graf-22)

Estas diferencias se observaron también al analizar, individualmente, las curvas de los pacientes afectos de cáncer papilar y la de los cánceres foliculares. (graf-23,24)

6.2.6.- TAMAÑO DEL TUMOR.- La curva de supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado cuyo tumor tenía menos de 4 cm., es superior a la de aquellos pacientes cuyo tumor no era palpable, $p < 0.001$; y también superior a la de los enfermos en los que se tocaba un tumor de más de 4 cm., $p < 0.001$.

No hubo diferencias significativas, al comparar las curvas de supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado, cuyo tumor no era palpable con las de los enfermos cuyo tumor tenía más de 4 cm. (graf-25)

Al estudiar estas curvas de supervivencia en los pacientes con cáncer papilar, apreciamos que las diferencias sólo eran significativas, cuando comparamos las de los enfermos cuyo tumor es menor de 4 cm con aquellos en los que el tumor es mayor de este tamaño, $p < 0.001$. (graf-26)

Por lo que respecta a los pacientes con cáncer folicular, observamos que los que tienen un tumor palpable de menos de 4 cm. tienen una curva de supervivencia mayor, con una significación estadística de $p < 0.001$, que la de aquellos cuyo tumor mide más de 4 cm; y que la de aquellos otros en los que no se palpaba tumor en el tiroides. Así mismo apreciamos diferencias significativas de $p < 0.02$, al comparar la curva de supervivencia de los enfermos con tumor mayor de 4 cm., con las de los pacientes en los que no se palpaba tumor, en favor de los primeros. (graf-27)

6.2.7.- GRADO DE EXTENSION.- La curva de supervivencia de los pacientes que no tenían metástasis a distancia, en el momento del primer tratamiento, es superior a la de los enfermos en los que se apreciaban dichas metástasis; con grado de significación de $p < 0.001$. Estas diferencias se observan tanto al analizar los pacientes en conjunto, como cuando se individualizan por tipos histológicos. (graf-28,29,30)

En el grupo de enfermos sin metástasis: no existen diferencias significativas, cuando se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes que tienen adenopatias positivas, con la de los enfermos que no las tienen; tanto cuando se analizan en conjunto como cuando se estudian por tipos anatomopatológicos. (graf-31,32,33)

Los pacientes con cáncer, sin metástasis y sin adenopatias, tienen una curva de supervivencia mejor, con significación estadística de $p < 0.001$, que la de los pacientes con cáncer metastásico; tanto considerados en conjunto como separados por tipos histológicos.

Los enfermos de cáncer de tiroides, con adenopatias pero sin metástasis, presentan una curva de supervivencia mayor, estadísticamente significativa, que la de los pacientes con cáncer metastásico. Estas diferencias se obtienen al estudiar los cánceres diferenciados, $p < 0.001$; los papilares, $p < 0.001$ y los foliculares, $p < 0.05$.

Entre los pacientes sin metástasis, el grupo de enfermos con cáncer intratiroideo tienen una curva de supervivencia superior, con significación estadística de $p < 0.001$, a la del grupo de cáncer extratiroideo, tanto cuando se consideran en conjunto como cuando se individualizan por tipos histológicos. (graf-34, 35, 36)

Los enfermos con cáncer intratiroideo sin metástasis, tienen un curva de supervivencia superior, estadísticamente significativa con $p < 0.001$, que la de los pacientes con cáncer metastásico, tanto considerados globalmente como analizados por grupos anatomopatológicos.

Al comparar las curvas de los pacientes afectos de cáncer extratiroideo sin metástasis, con las de aquellos que tienen metástasis, observamos que entre los pacientes con cánceres papilares no hay diferencias significativas; pero que si las hay al estudiar los enfermos con cánceres foliculares, $p < 0.01$, y también al analizar los pacientes con cánceres diferenciados en conjunto, $p < 0.01$.

6.2.8.- TIPO DE TRATAMIENTO QUIRURGICO.- Los pacientes sometidos a cirugía "curativa" presentan una curva de supervivencia superior, estadísticamente muy significativa ($p < 0.001$), a la de aquellos en lo que ello no fue posible.

Estas diferencias se observan tanto al considerar globalmente a los pacientes como cuando se analizan por tipos histológicos. (graf-37,38,39)

Al analizar las curvas de supervivencia de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con tiroidectomía total, subtotal o hemitiroidectomía, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, tanto cuando se consideran globalmente como cuando se analizan por tipos histológicos. (graf-40,41,42)

Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, que por tener metástasis en los ganglios del cuello, fueron sometidos a vaciamientos ganglionares cervicales, tienen una curva de supervivencia mayor, $p < 0.05$, que la de aquellos otros enfermos a los que se les practicó sólo la exéresis de las adenopatías afectas macroscópicamente. Este hecho se aprecia también en los pacientes con cáncer papilar, pero no en los enfermos afectados de cáncer folicular. (graf-43,44)

6.3.- ESTUDIO DE LAS "RECIDIVAS" POST-TRATAMIENTO.-

Las recidivas de los cánceres diferenciados de tiroides, han aparecido entre el 1^a y el 17^o años tras el tratamiento. El 56.04 % de dichas recidivas aparecen en los dos primeros años, llegandose al 76.92 % de ellas en el primer quinquenio. (graf 45,46,47)

6.3.1.- TIPO ANATOMOPATOLOGICO.- Los enfermos tratados por cáncer papilar de tiroides, tienen una curva de "recidiva" inferior, a la de los pacientes tratados por carcinoma folicular, con cifras estadísticamente significativas, $p < 0.05$. (graf 48)

6.3.2.- EXTENSION DE LA ENFERMEDAD.- Los pacientes tratados por cáncer papilar "intratiroideo" tienen una curva de "recidiva" mejor que la que ofrecen los enfermos que fueron tratados por cáncer "extratiroideo", grado de significación de $p < 0.001$; y mejor que la de los pacientes que se trataron por enfermedad metastásica, $p < 0.001$. A su vez, los enfermos tratados por carcinoma papilar "extratiroideo" tienen una mejor curva de "recidiva" que la de aquellos que se trataron por enfermedad metastásica, $p < 0.001$. (graf-50)

Al estudiar los tres grupos de pacientes con cáncer folicular -intratiroideos, extratiroideos y metastásicos-

observamos que las curvas de "recidiva" del primer grupo es mejor que la de los dos restantes, con $p < 0.01$ y $p < 0.001$ respectivamente; y que la curva de "recidiva" del segundo grupo es mejor que la del tercero, $p < 0.001$. (graf-51)

Tras el tratamiento, los pacientes con cáncer papilar sin adenopatias, ofrecen una curva de "recidiva" mejor que la de los enfermos con adenopatias cervicales, grado de significación de $p < 0.001$. Estos dos grupos, a su vez, tienen mejor curva de "recidiva" que la de un tercer grupo integrado por los enfermos que se trataron por enfermedad metastásica, con un grado de significación de $p < 0.001$. (graf-53)

Al analizar los tres grupos de enfermos con cáncer folicular -sin adenopatias, con adenopatias y metastásicos- apreciamos que el tercer grupo ofrece una curva de "recidiva" peor que los otros dos grupos, con grados de significación de $p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas al comparar las curvas de "recidiva" de los dos primeros grupos entre si. (graf-54)

El análisis global de todos los pacientes son cáncer diferenciado de tiroides, ofrece las mismas características que las ya comentadas para los cánceres papilares y foliculares, con cifras de significación de $p < 0.001$. (graf-49,52)

6.3.3.- TIPO DE TRATAMIENTO QUIRURGICO.- Al comparar las curvas de "recidiva", de los tres grupos en que fueron divididos los pacientes, según la técnica quirúrgica empleada sobre la glándula tiroidea, -tiroidectomía total, tiroidectomía subtotal y hemitiroidectomía- hemos observado que:

Entre los cánceres diferenciados de tiroides, la curva de "recidiva" del grupo a los que se practicó tiroidectomía total, es mejor que la de los pacientes tratados con tiroidectomía subtotal, y mejor que la de aquellos a los que se realizó hemitiroidectomía; tanto cuando se consideran en conjunto, como cuando se individualizan por tipos histológicos. (graf-55,56,57)

Sin embargo, sólo se obtienen diferencias estadísticamente significativa, cuando se comparan las curvas de "recidiva" de los enfermos a los que se les había realizado una tiroidectomía total, con la de aquellos que tenían efectuada una hemitiroidectomía; con una $p < 0.001$ cuando se analizan en conjunto, $p < 0.02$ cuando se estudian los pacientes con cáncer papilar, y de $p < 0.001$ al analizar los pacientes con cáncer folicular.

Entre los cánceres diferenciados de tiroides, sin adenopatías en el momento de la intervención, la curva de

"recidiva" de los pacientes tratados con hemitiroidectomía es peor que la de aquellos a los que se les realizó una tiroidectomía total, $p < 0.001$, y a la de los que se practicó tiroidectomía subtotal, $p < 0.05$. No es significativa la diferencia entre la tiroidectomía subtotal y la total. (graf-63)

Cuando se estudian los pacientes con cáncer sin adenopatías en el momento de la intervención, por tipos histológicos, sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas, al comparar las curvas de los enfermos que con cáncer papilar, habían sufrido una tiroidectomía total con los que tenían efectuada una hemitiroidectomía, $p < 0.02$. (gra-64)

Entre los cánceres diferenciados de tiroides, con adenopatías en el momento de la intervención, las diferencias entre las tres curvas de "recidiva", no son significativas; tanto cuando se analizan conjuntamente, como cuando se estudian por tipos histológicos. (graf-65,66)

Entre los cánceres diferenciados de tiroides intratiroides, la curva de "recidiva" de los pacientes con hemitiroidectomía, es menor que la de los enfermos con tiroidectomía total, $p < 0.001$, y que las de los pacientes con tiroidectomía subtotal, $p < 0.05$. Las diferencias entre las curvas de los enfermos con tiroidectomía total y los que tienen una tiroidectomía subtotal, tienen un grado de significación de $p < 0.1$. (graf-58)

Al analizar por separado, los pacientes con cáncer papilar y folicular intratiroides, observamos que las curvas de "recidiva" sólo son significativas al comparar las de los enfermos con tiroidectomía total con la de los pacientes con hemitiroidectomía, $p < 0.02$ para los primeros y $p < 0.001$ para los segundos. Entre los foliculares, las diferencias entre las curvas de los enfermos con tiroidectomía total y los que tienen tiroidectomía subtotal, ofrecen un grado de significación de $p < 0.01$. (graf-59,60)

Entre los cánceres diferenciados de tiroides, extratiroides, las curvas de "recidiva" de las tres técnicas quirúrgicas no tienen diferencias estadísticamente significativas; tanto cuando se consideran conjuntamente, como cuando se analizan por tipos anatomopatológicos. (graf-61,62)

Al comparar las curvas de "recidiva" de los dos grupos en que fueron divididos los enfermos, según la técnica quirúrgica utilizada para tratar las adenopatías, -adenectomías o vaciamiento ganglionar cervical- observamos que:

Entre los cánceres diferenciados de tiroides, las diferencias son estadísticamente significativas, $p < 0.001$, en favor de los pacientes a los que se les practicaron vaciamientos ganglionares. (graf-67)

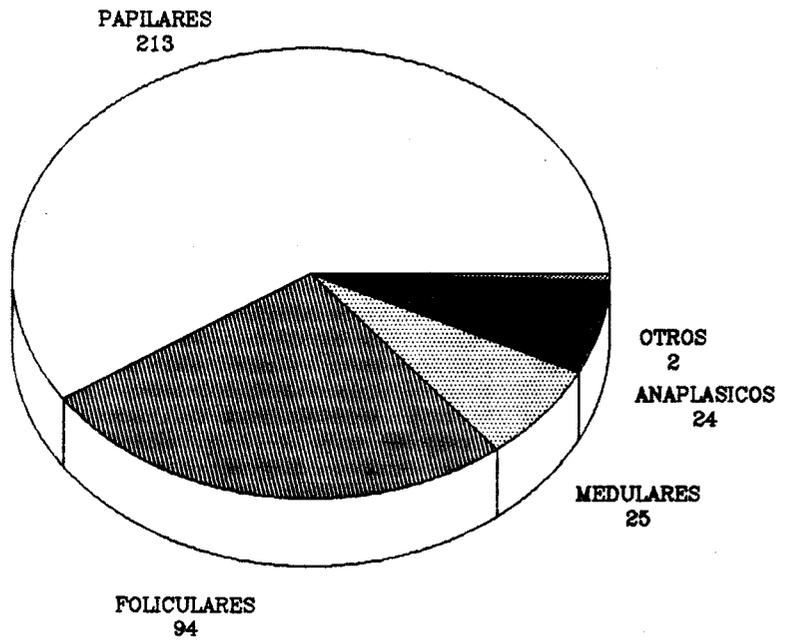
-Resultados-

Cuando se analizan los enfermos afectos de cáncer papilar, las diferencias también son estadísticamente significativas, $p < 0.001$; no apreciándose dicha significación al comparar las curvas de los pacientes con cáncer folicular. (graf-68)

7.-

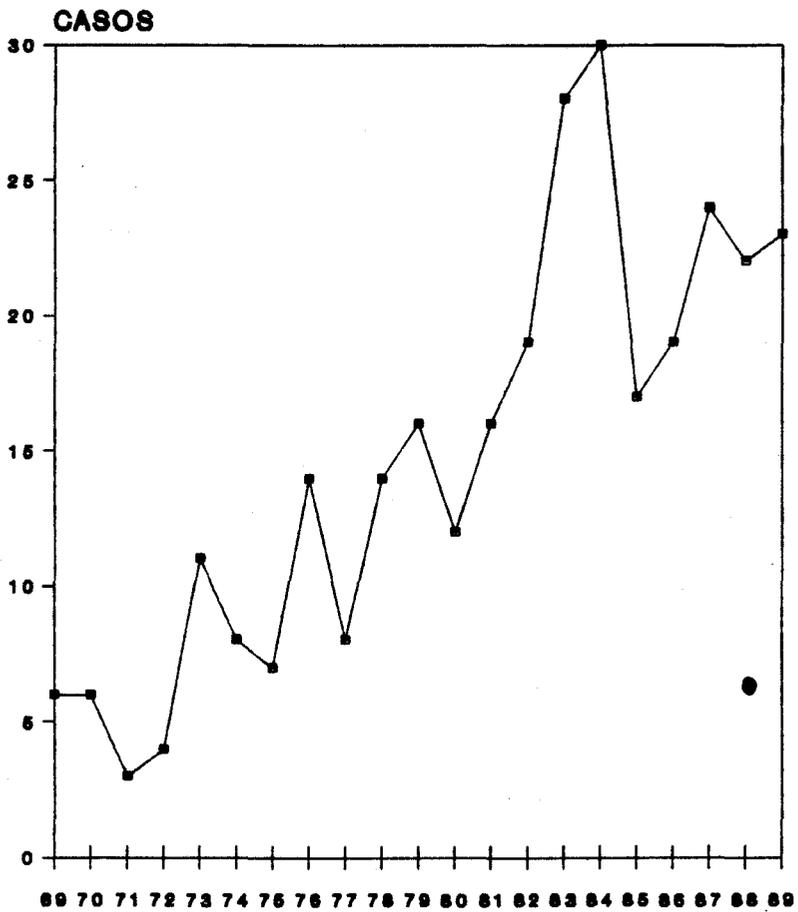
TABLAS Y FIGURAS.

CANCER DE TIROIDES
n=358

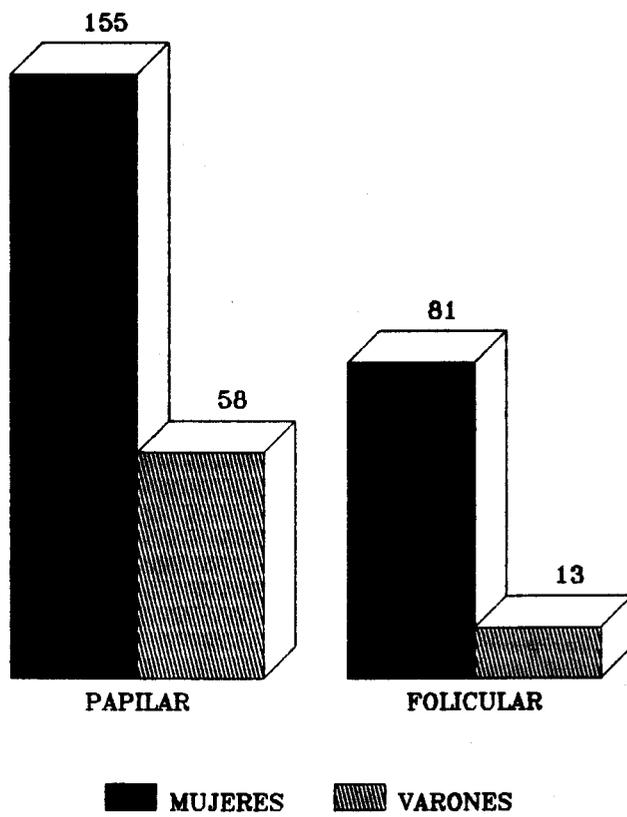


GRAFICA N° 1.- TIPOS ANATOMOPATOLOGICOS.

CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

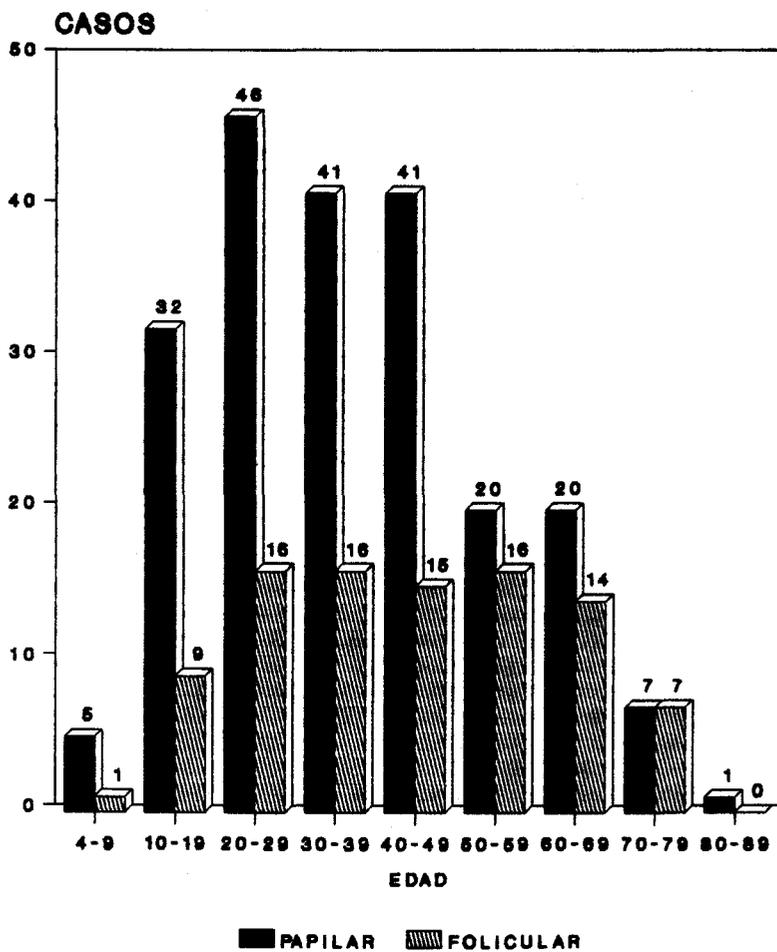


GRAFICA Nº 2.-AÑOS DE TRATAMIENTO.



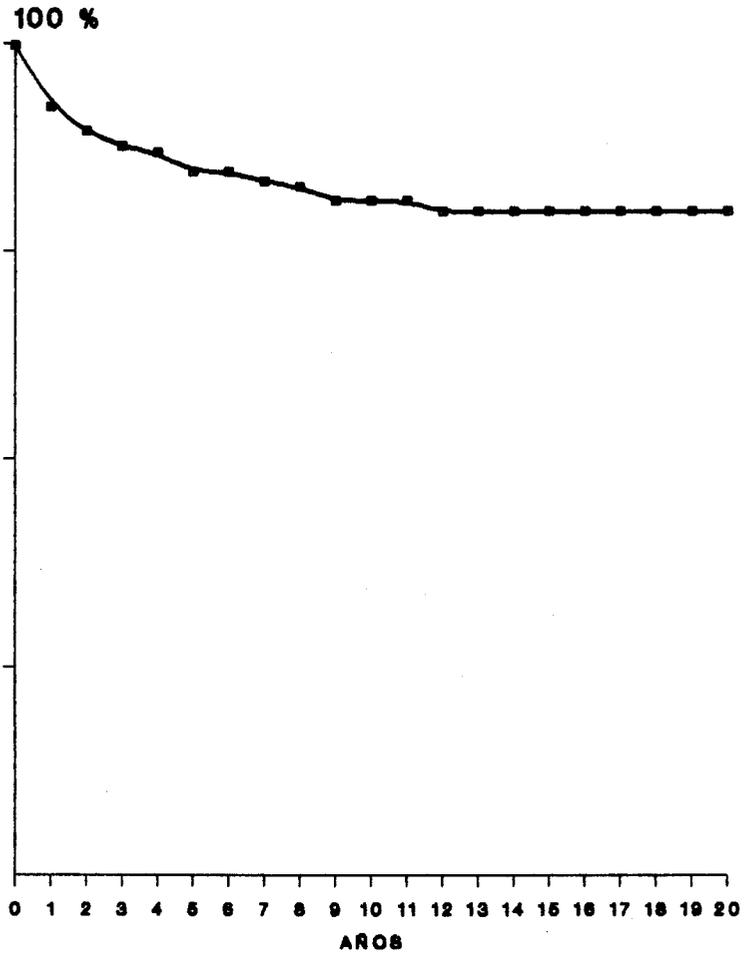
GRAFICA N° 3.- SEXO

CANCER DIFERENCIADO



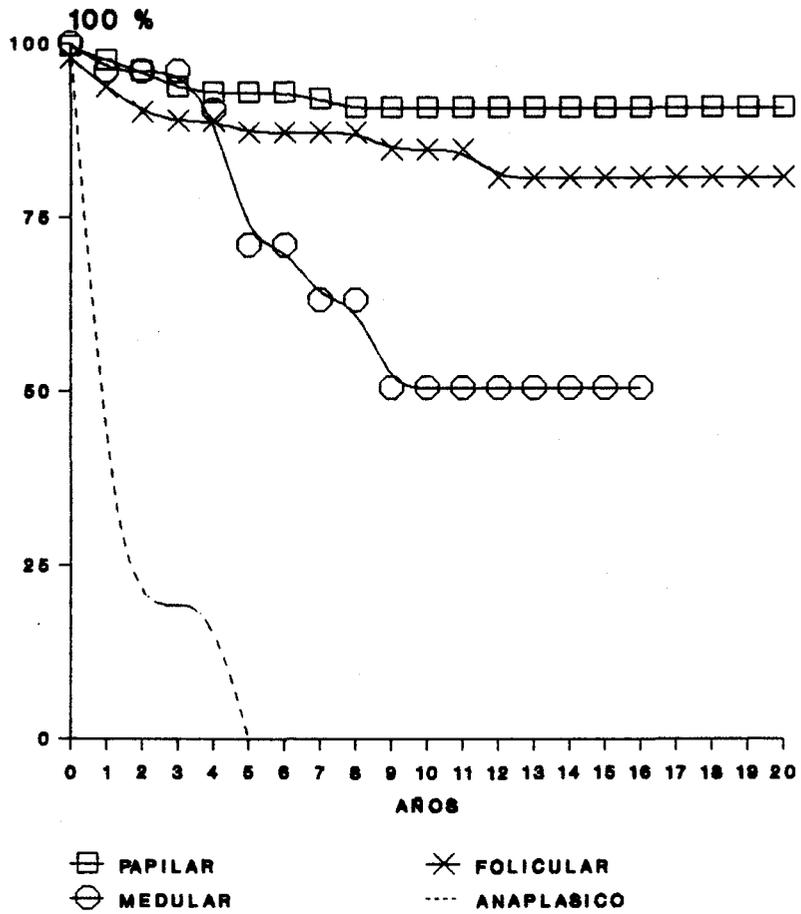
GRAFICA N° 4.- EDAD.

CANCER DE TIROIDES



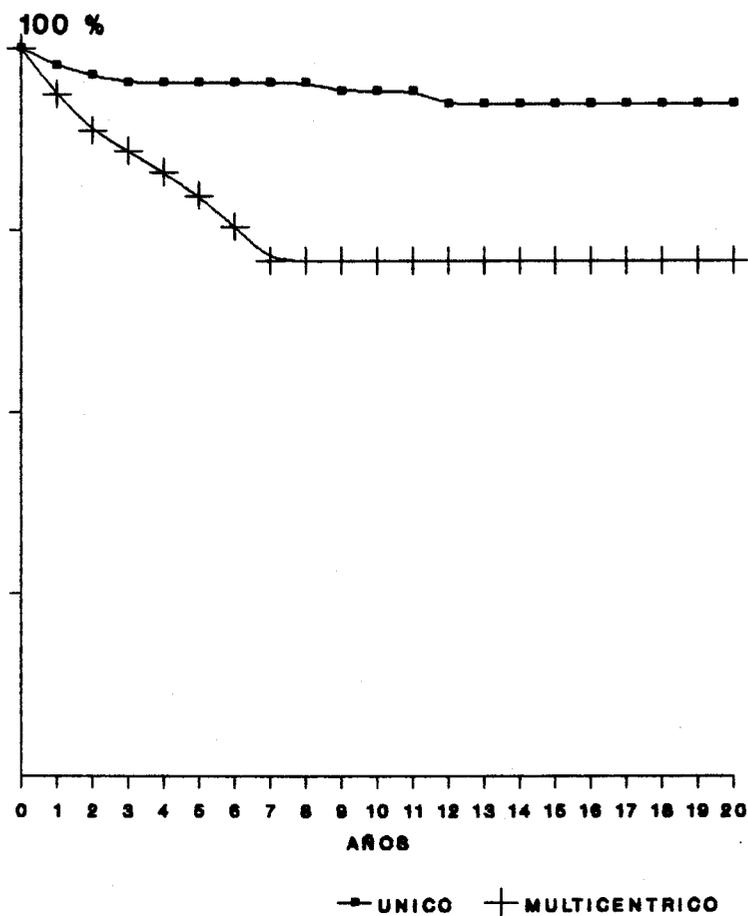
GRAFICA Nº 5.- SUPERVIVENCIA GLOBAL

CANCER DE TIROIDES ANATOMIA PATOLOGICA



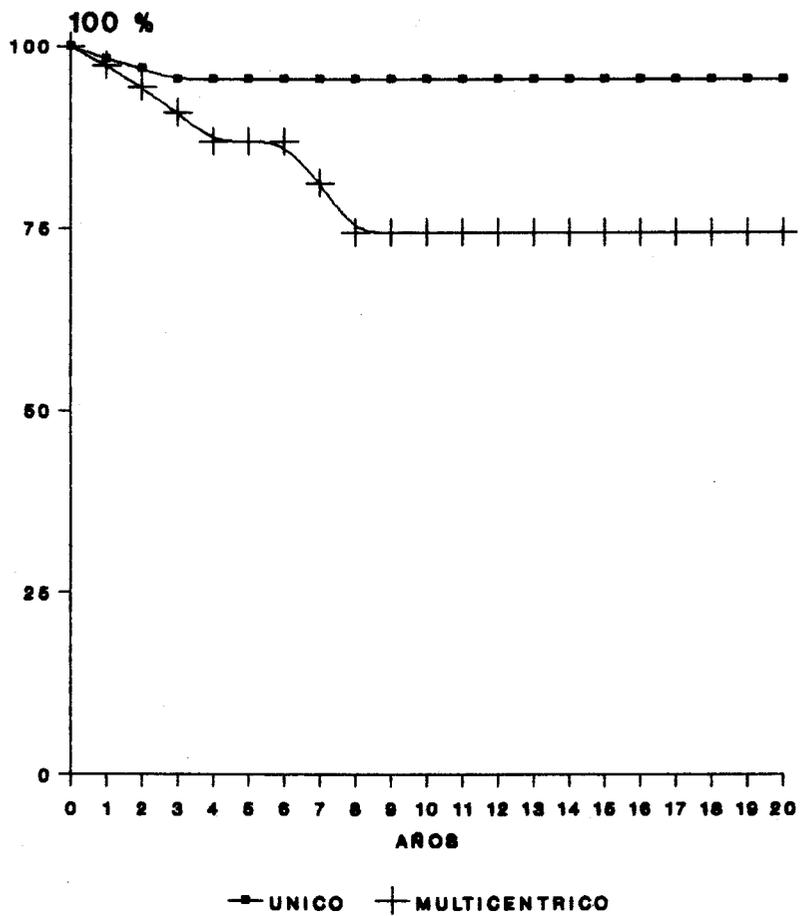
GRAFICA Nº 6.- SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO UNICO / MULTICENTRICO



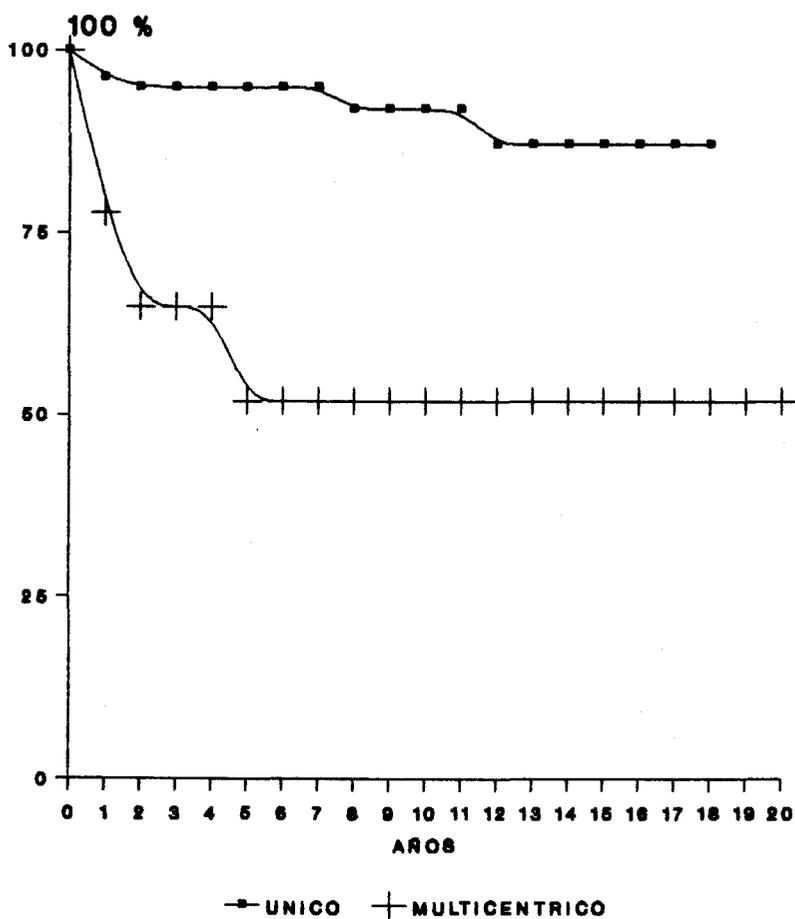
GRAFICA Nº 7.-SUPERVIVENCIA.

CANCER PAPILAR UNICO / MULTICENTRICO



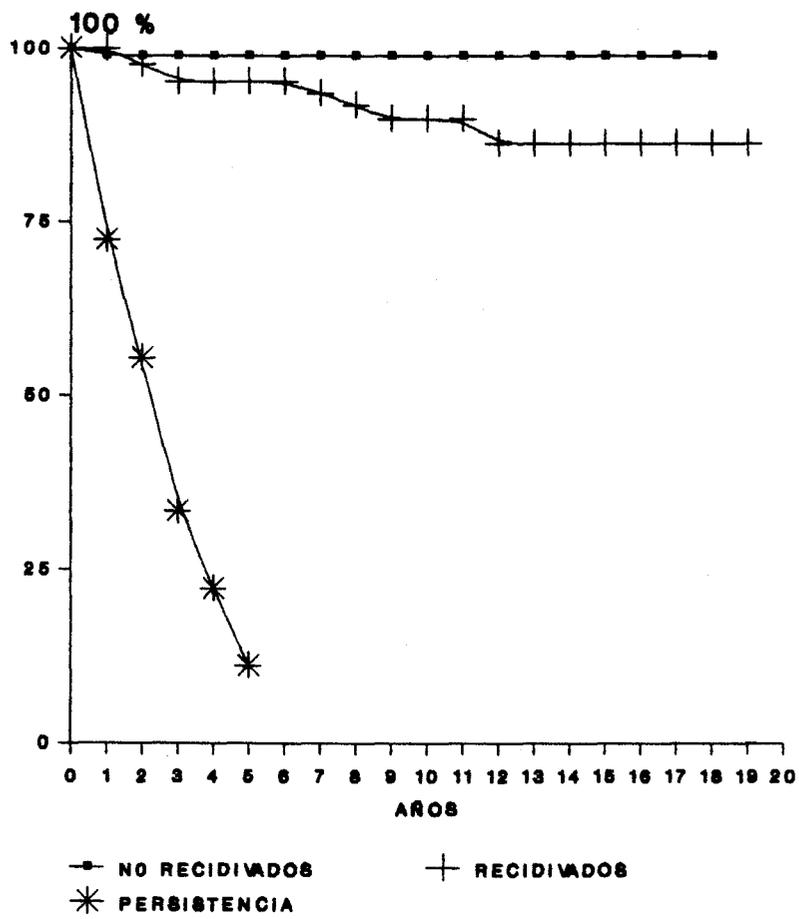
GRAFICA Nº 8.-SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR UNICO / MULTICENTRICO



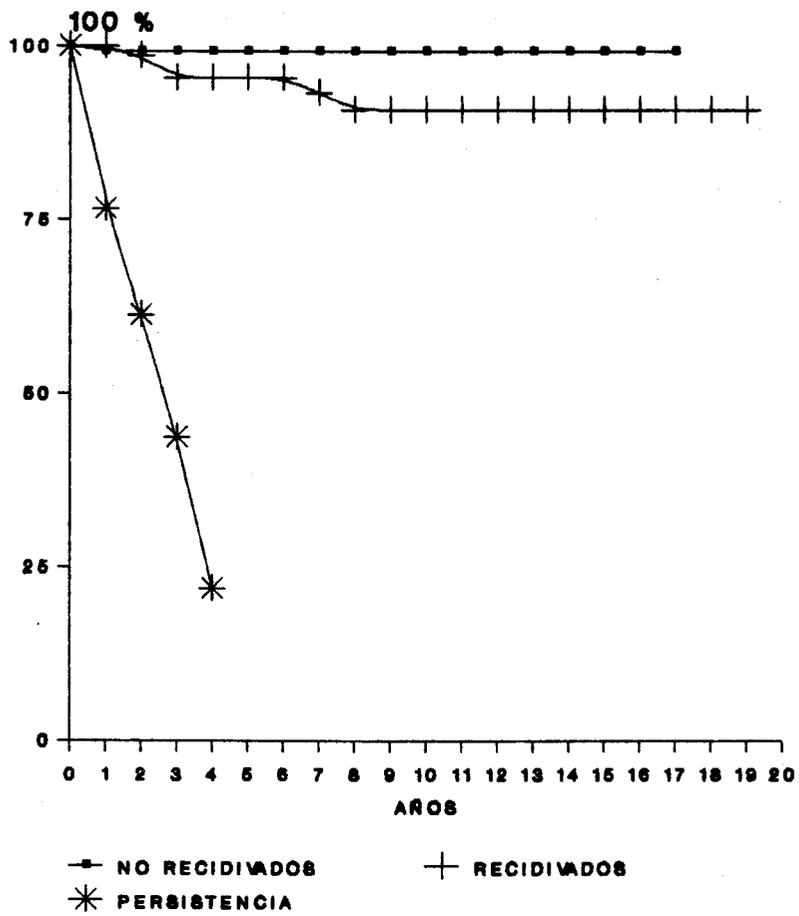
GRAFICA Nº 9.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO RECIDIVA / PERSISTENCIA



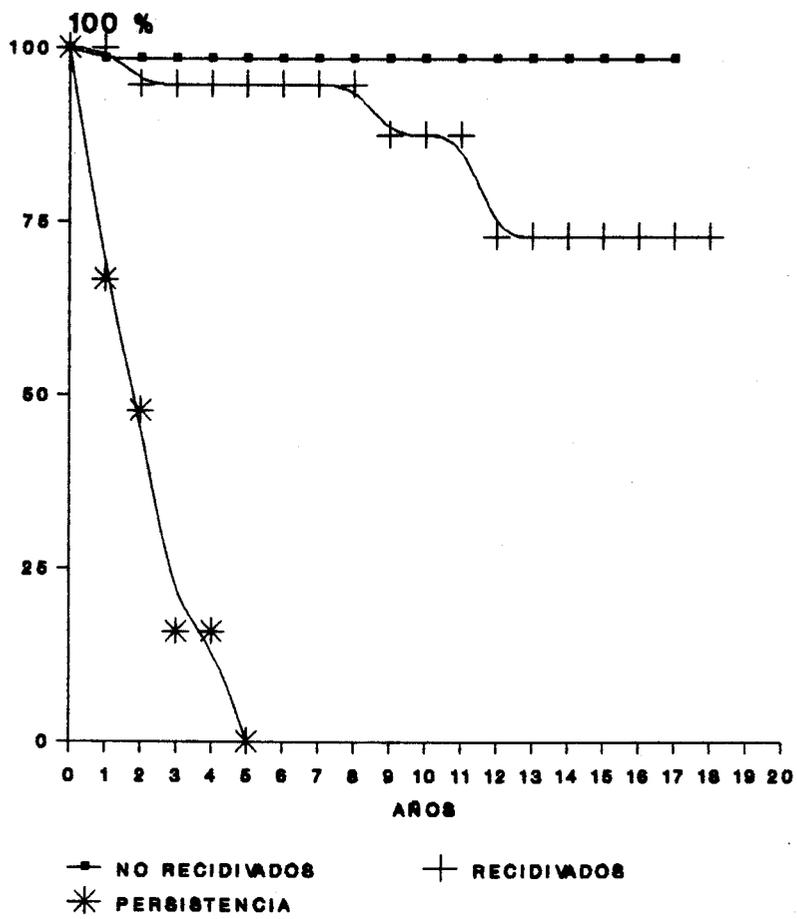
GRAFICA Nº 10.-SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR RECIDIVA / PERSISTENCIA



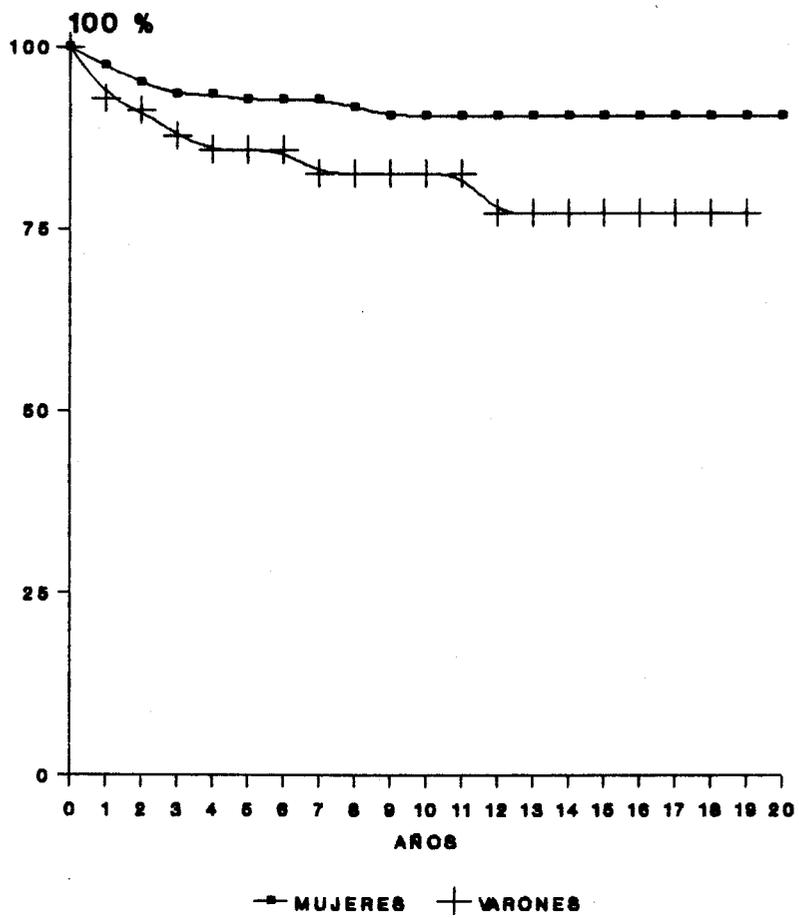
GRAFICA N° 11.- SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR RECIDIVA / PERSISTENCIA



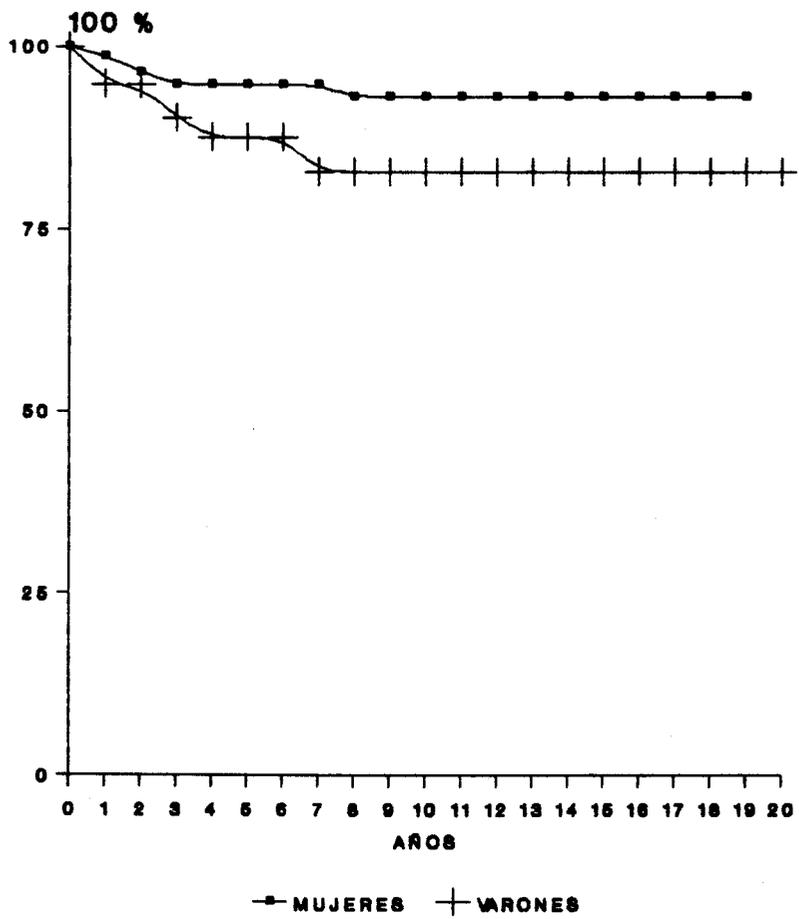
GRAFICA N° 12.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO SEXO



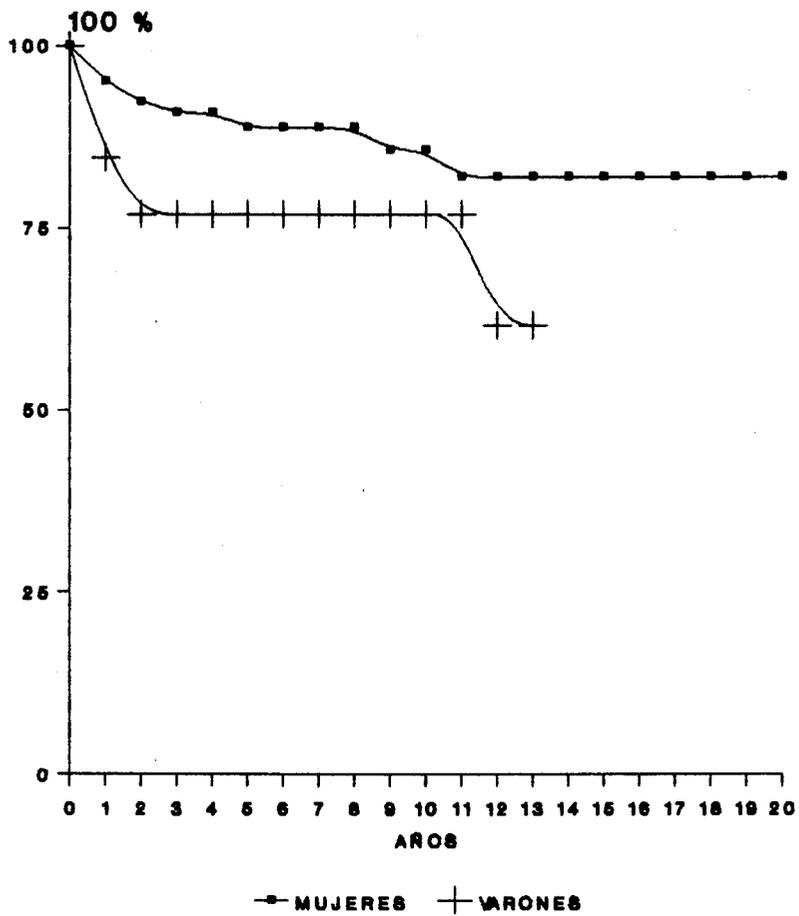
GRAFICA Nº 13.- SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR SEXO



GRAFICA N° 14.- SUPERVIVENCIA

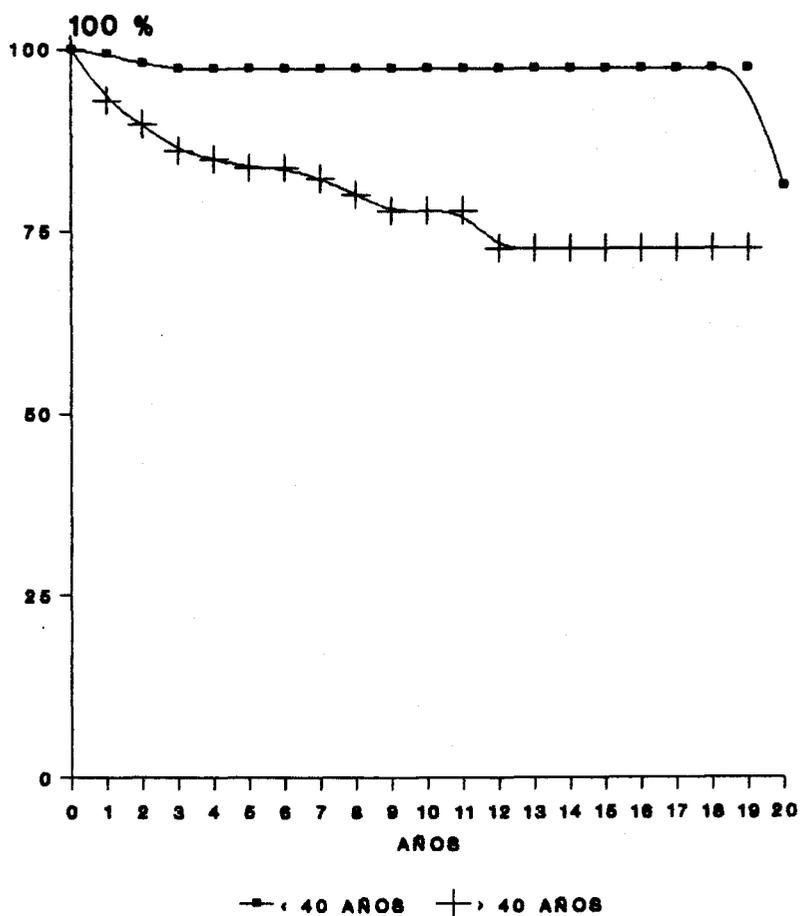
CANCER FOLICULAR SEXO



GRAFICA N°15.- SUPERVIVENCIA

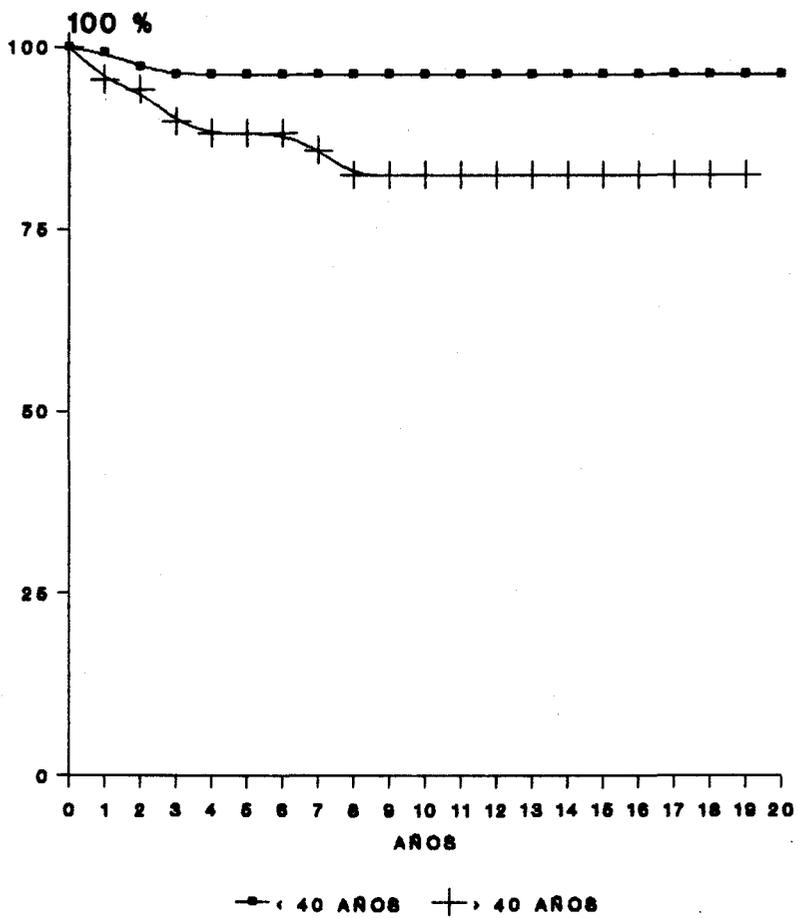


**CANCER DIFERENCIADO
EDAD: <40 Y >40 AÑOS**



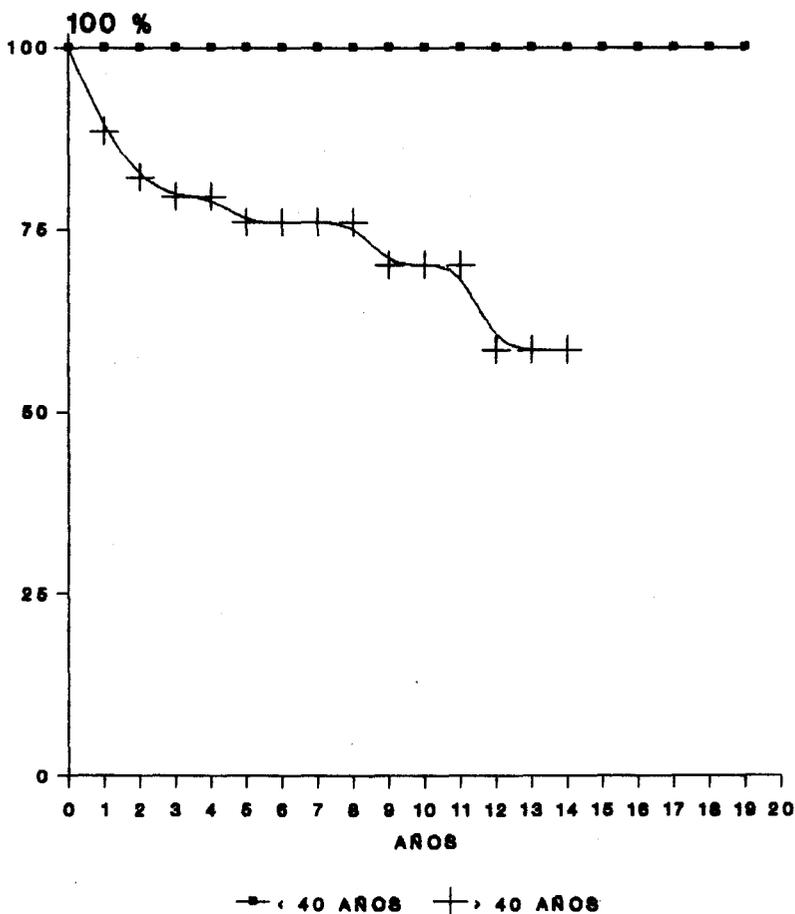
GRAFICA Nº 16.- SUPERVIVENCIA

**CANCER PAPILAR
EDAD: <40 Y >40 AÑOS**



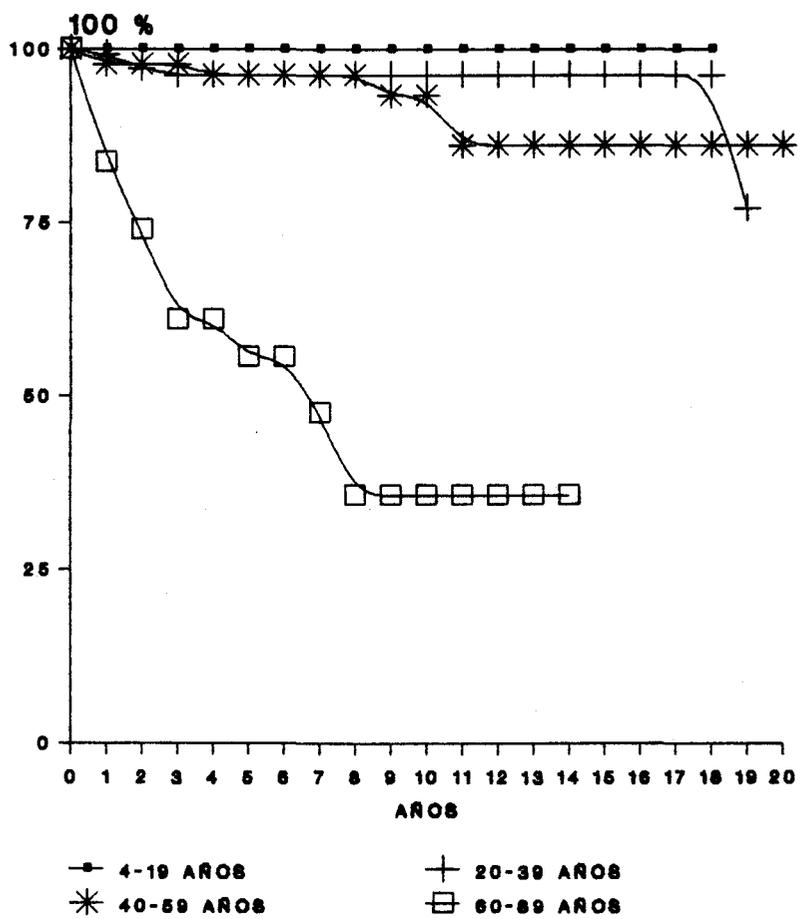
GRAFICA Nº 17.- SUPERVIVENCIA

**CANCER FOLICULAR
EDAD: <40 Y >40 AÑOS**



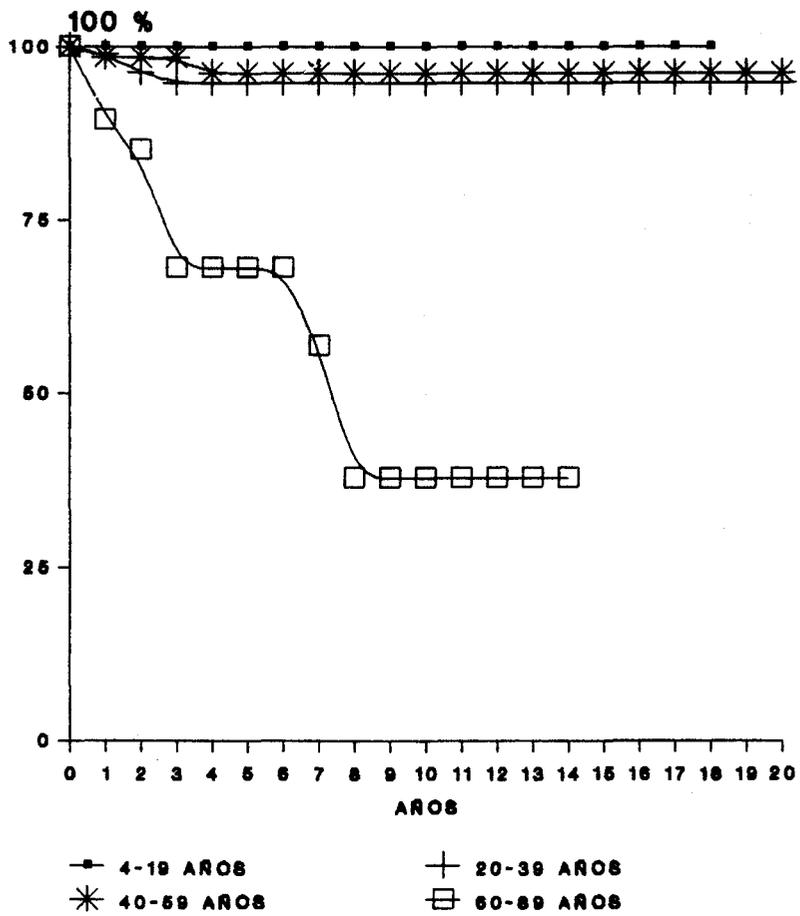
GRAFICA Nº 18.- SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO
EDAD: 4-19/ 20-39/ 40-59 Y 60-89 AÑOS.



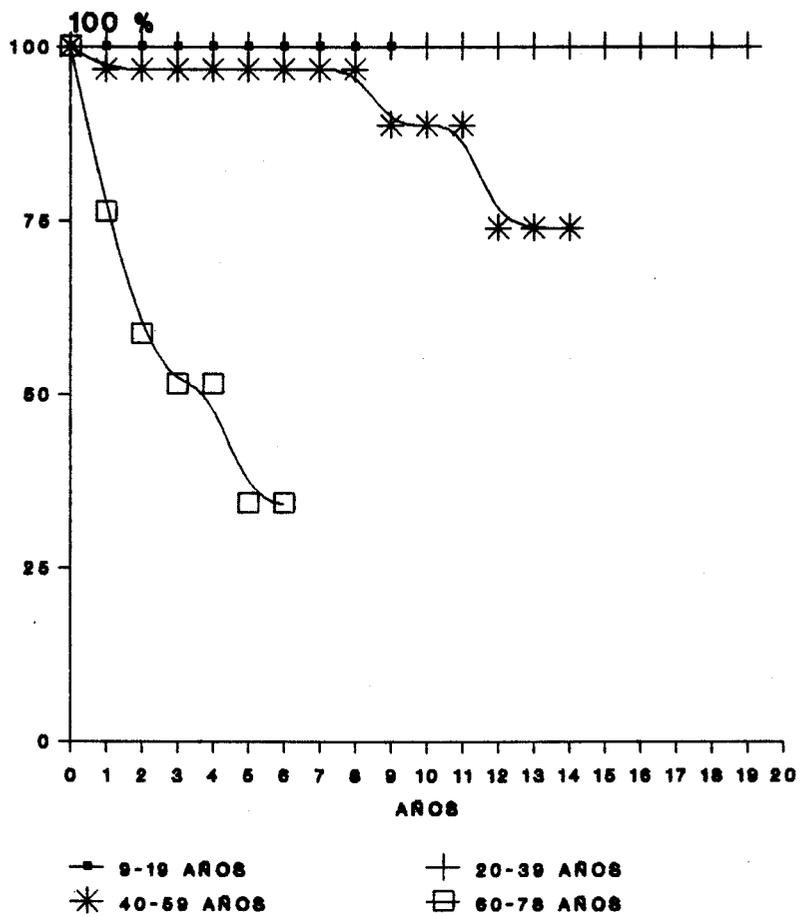
GRAFICA N° 19.-SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR EDAD: 4-19/ 20-39/ 40-59 Y 60-89 AÑOS.



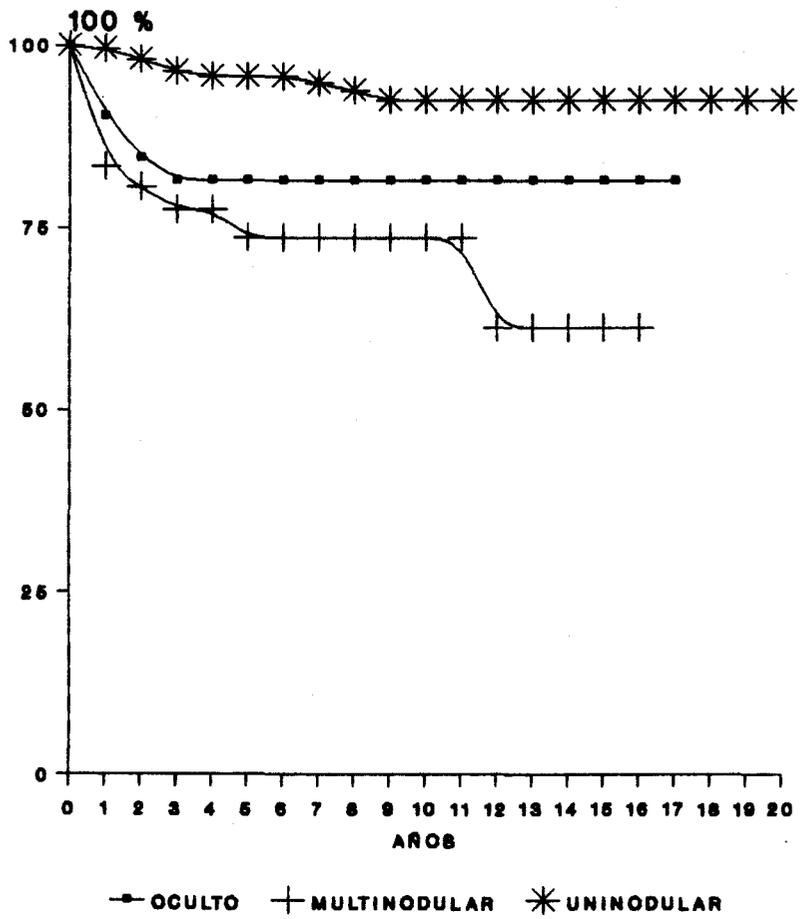
GRAFICA N° 20.- SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR EDAD: 9-19/ 20-39/ 40-59 Y 60-78



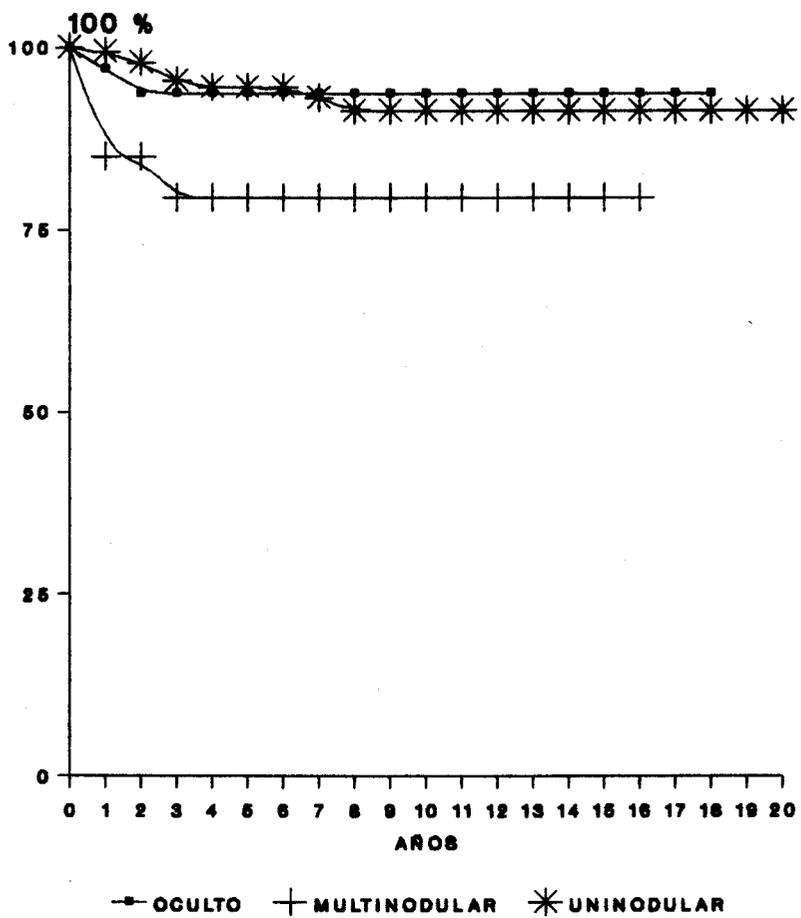
GRAFICA Nº 21.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO FORMAS DE PRESENTACION



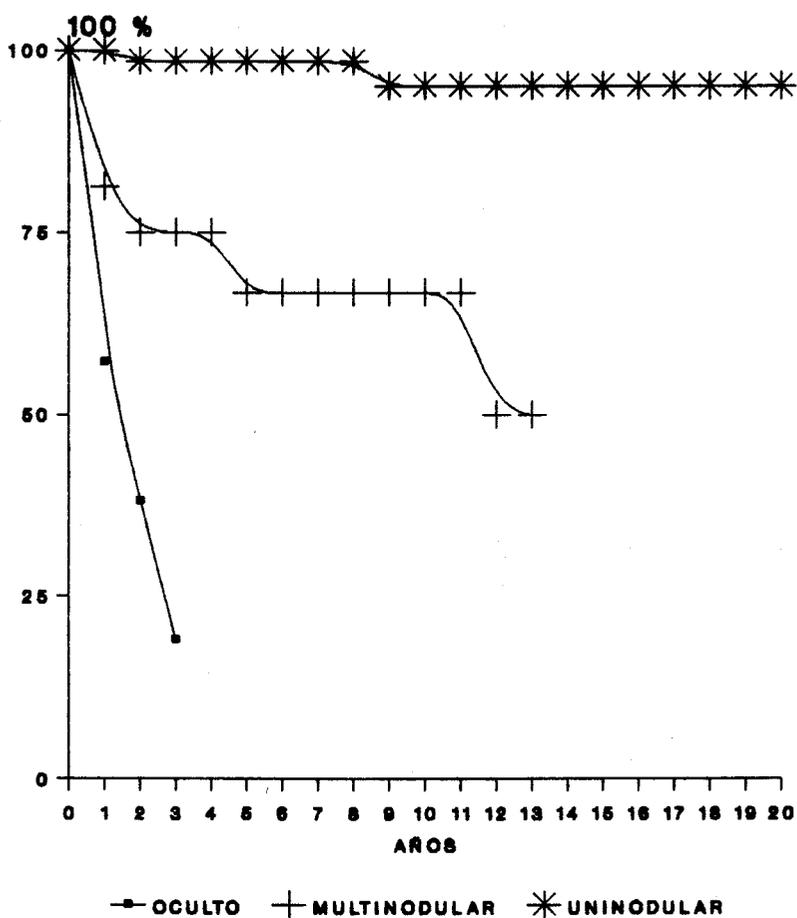
GRAFICA Nº 22.-SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR FORMAS DE PRESENTACION



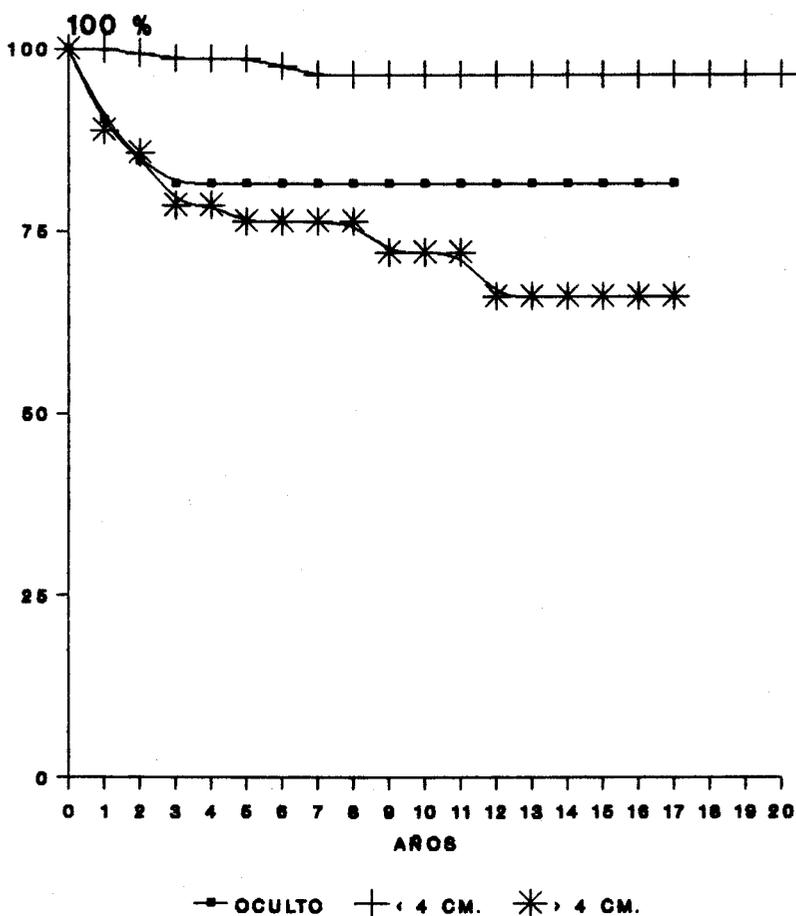
GRAFICA Nº 23.-SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR FORMAS DE PRESENTACION



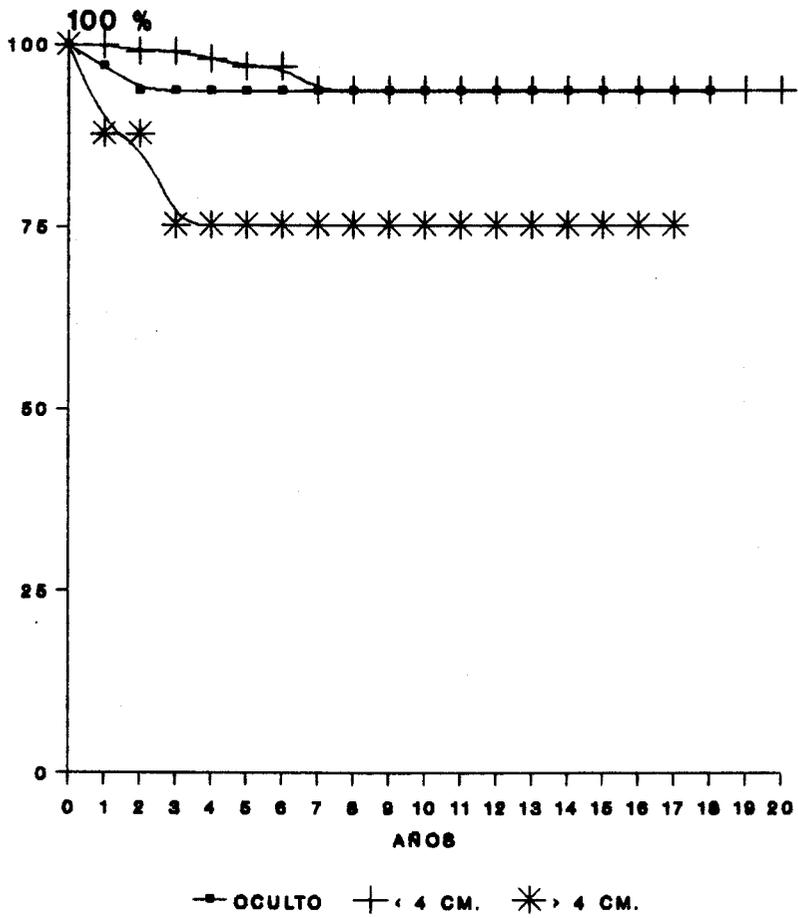
GRAFICA N° 24.- SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO TAMAÑO DEL TUMOR



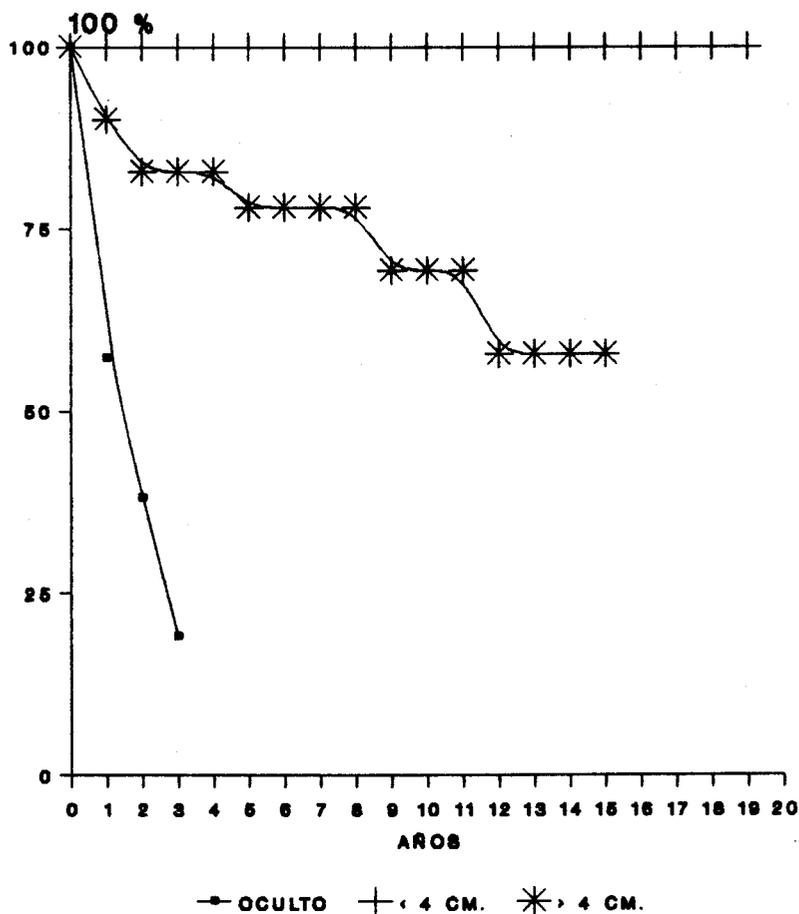
GRAFICA Nº 25.- SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR TAMAÑO DEL TUMOR



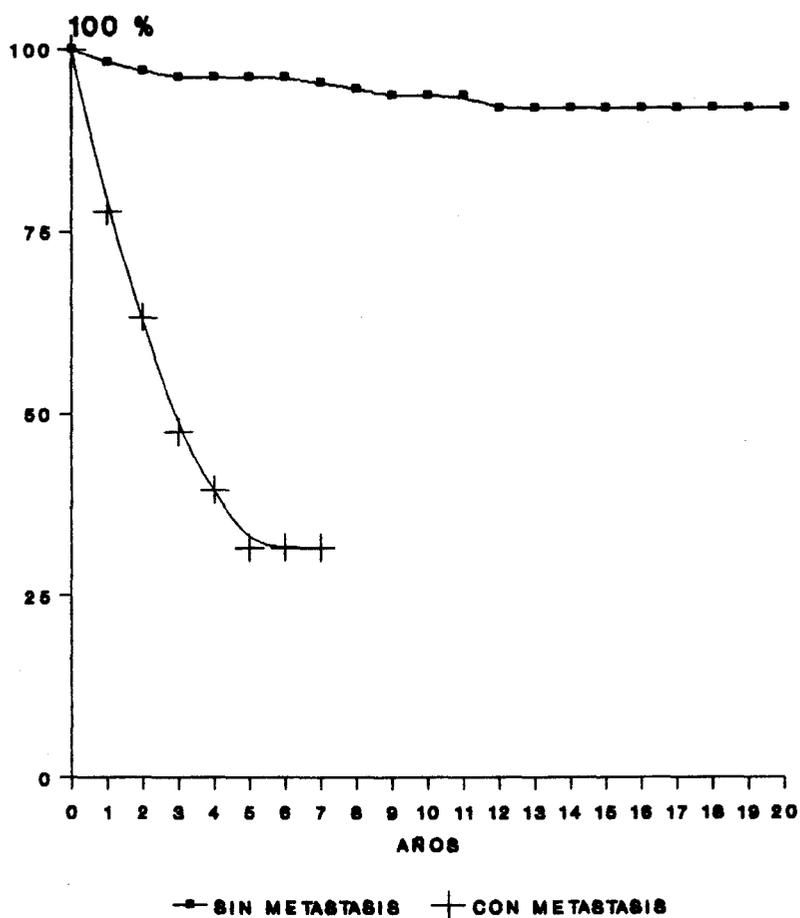
GRAFICA Nº 26.- SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR TAMAÑO TUMOR



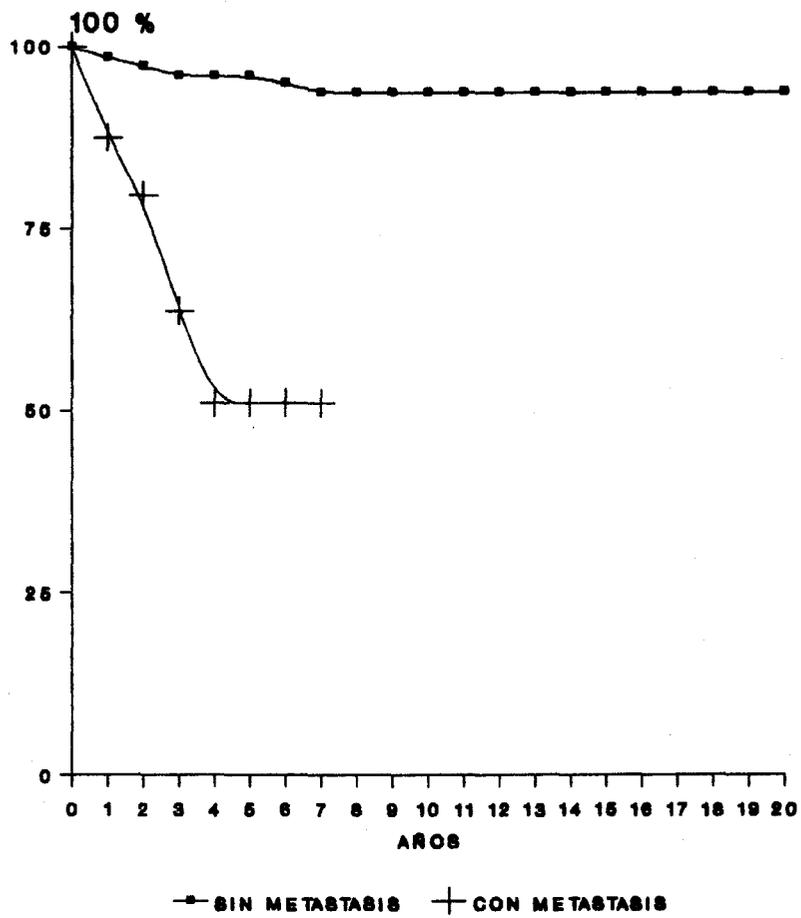
GRAFICA Nº 27.- SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO METASTASIS



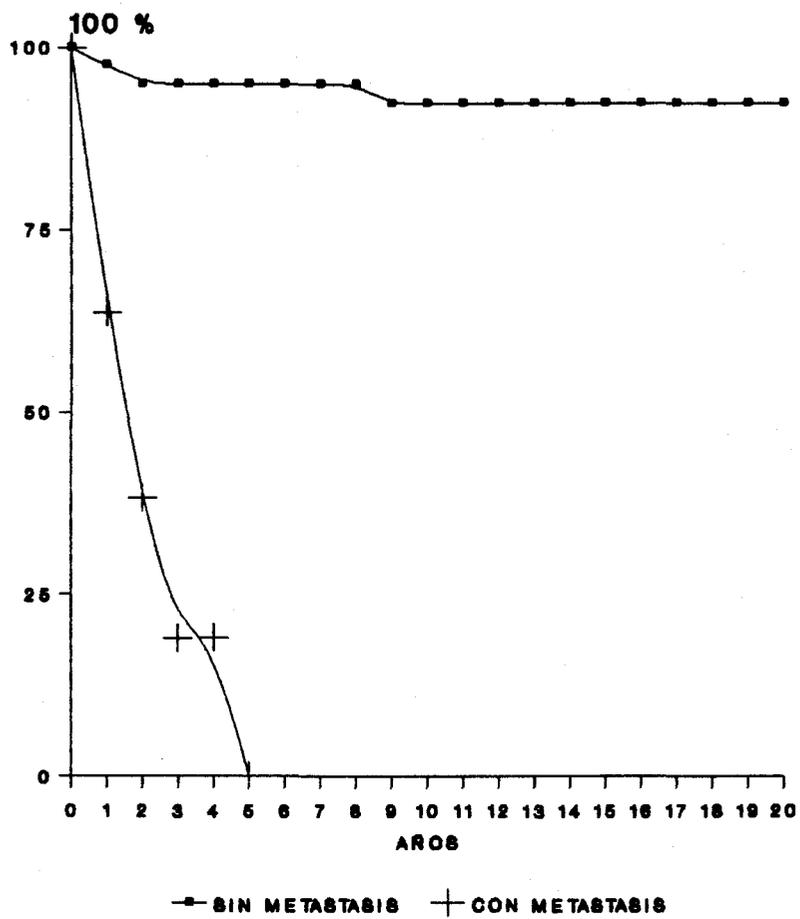
GRAFICA N° 28.- SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR METASTASIS



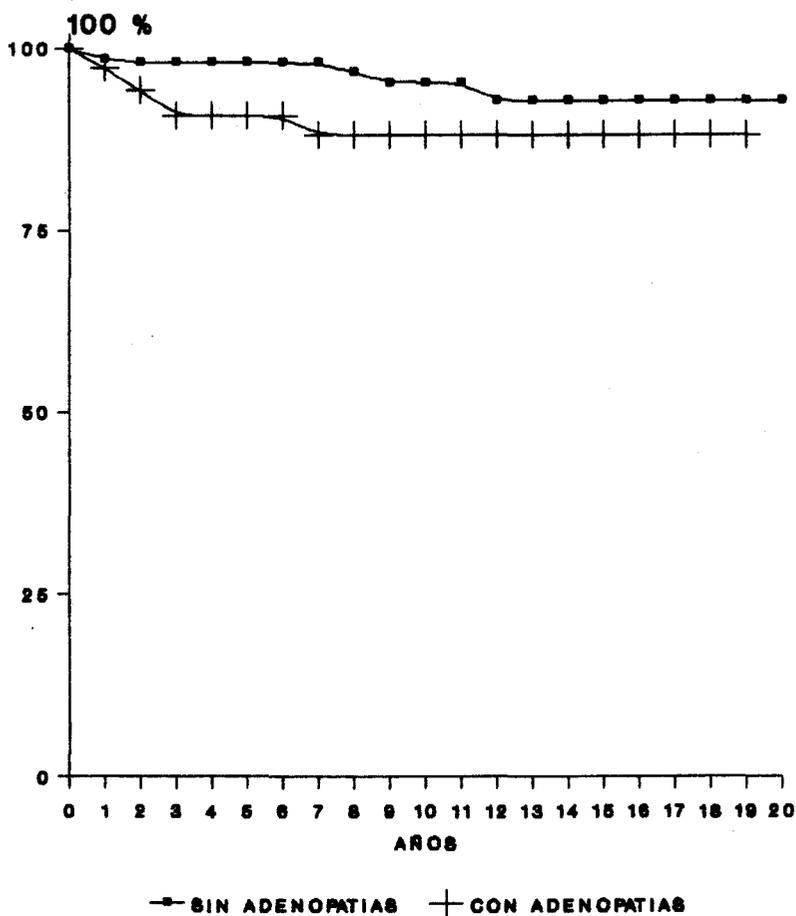
GRAFICA Nº 29.-SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR METASTASIS



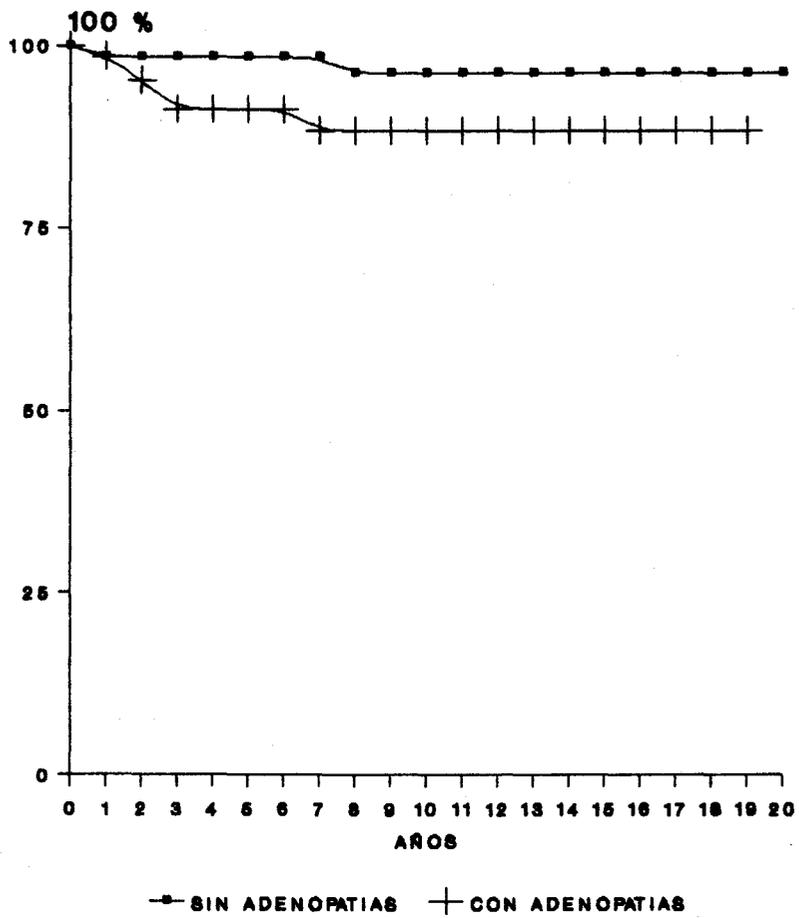
GRAFICA N° 30.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO ADENOPATIAS



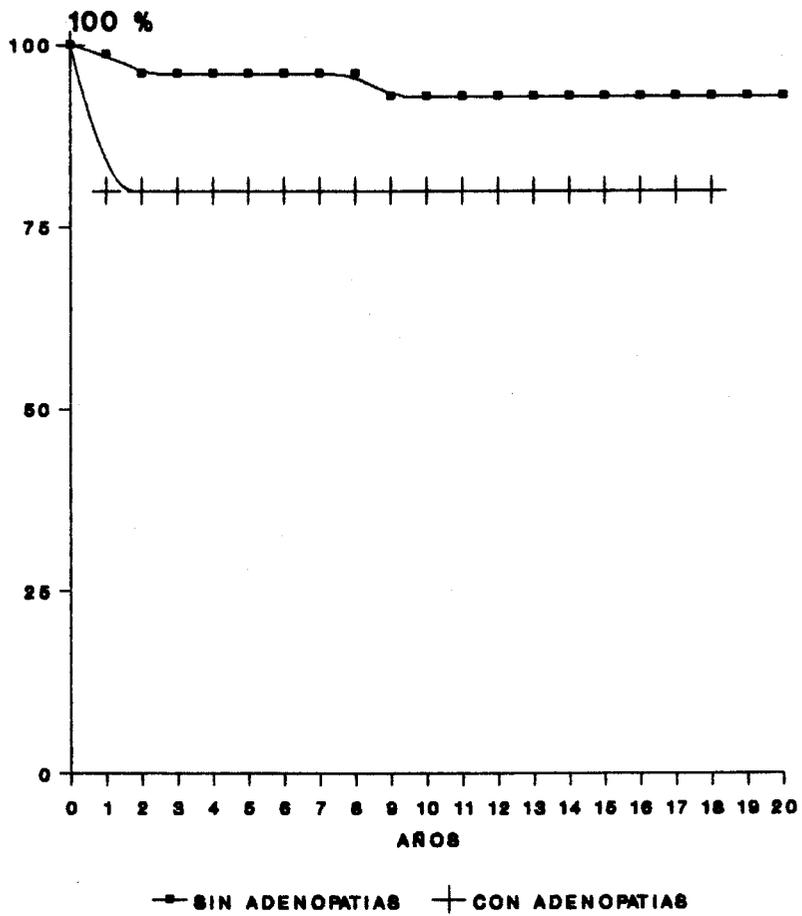
GRAFICA Nº 31.-SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR ADENOPATIAS



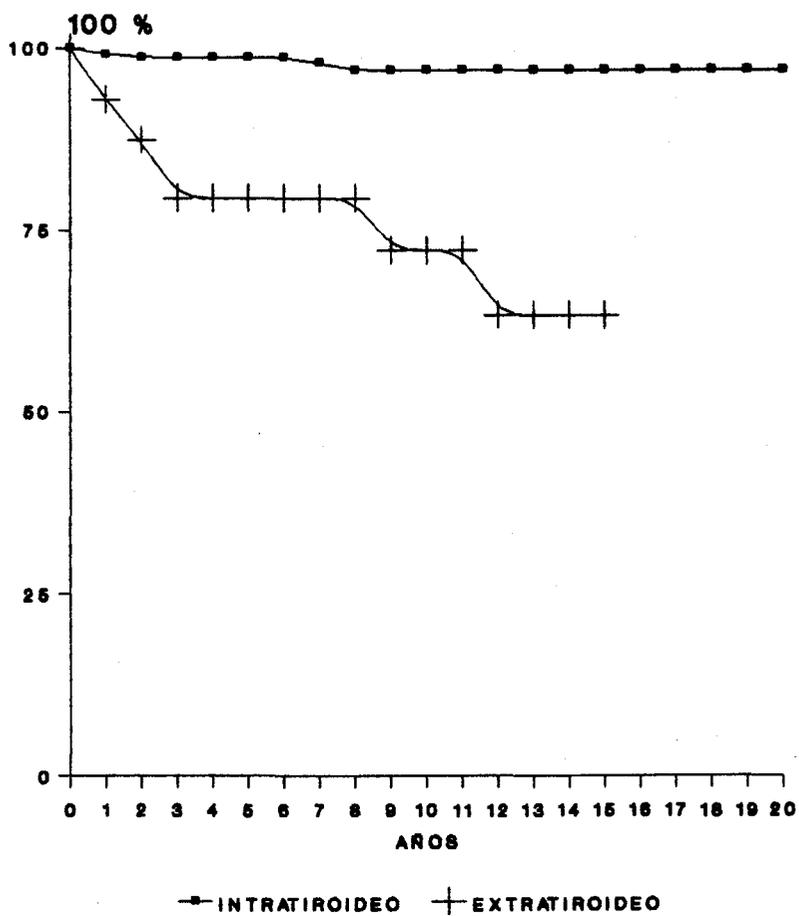
GRAFICA Nº 32.-SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR ADENOPATIAS



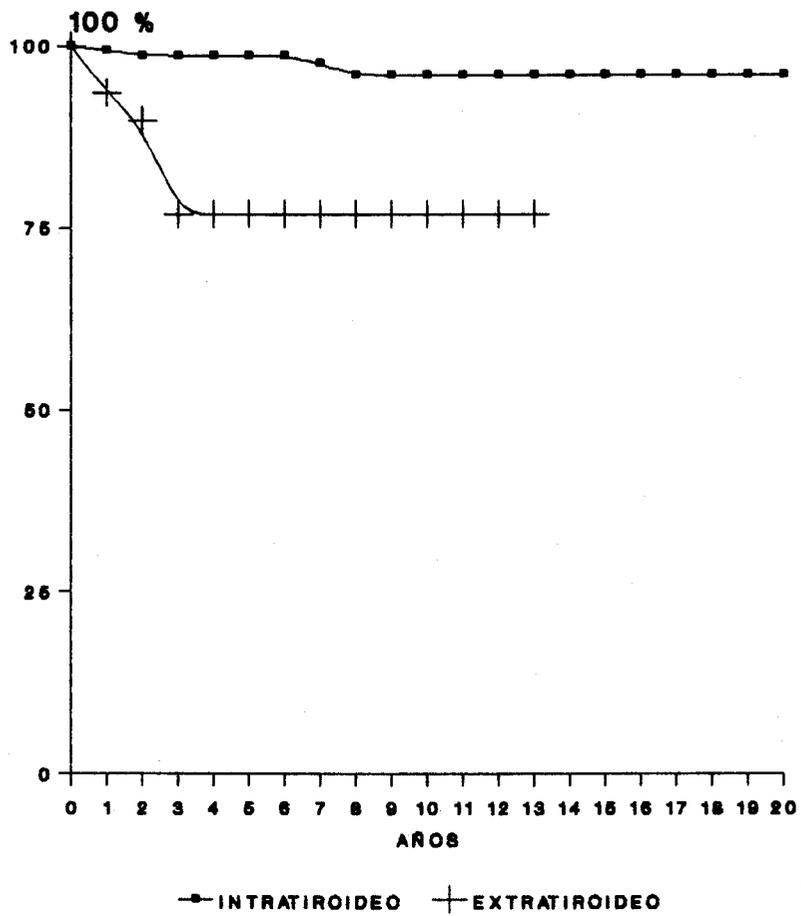
GRAFICA Nº 33.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO TUMOR INTRA-EXTRA TIROIDEO



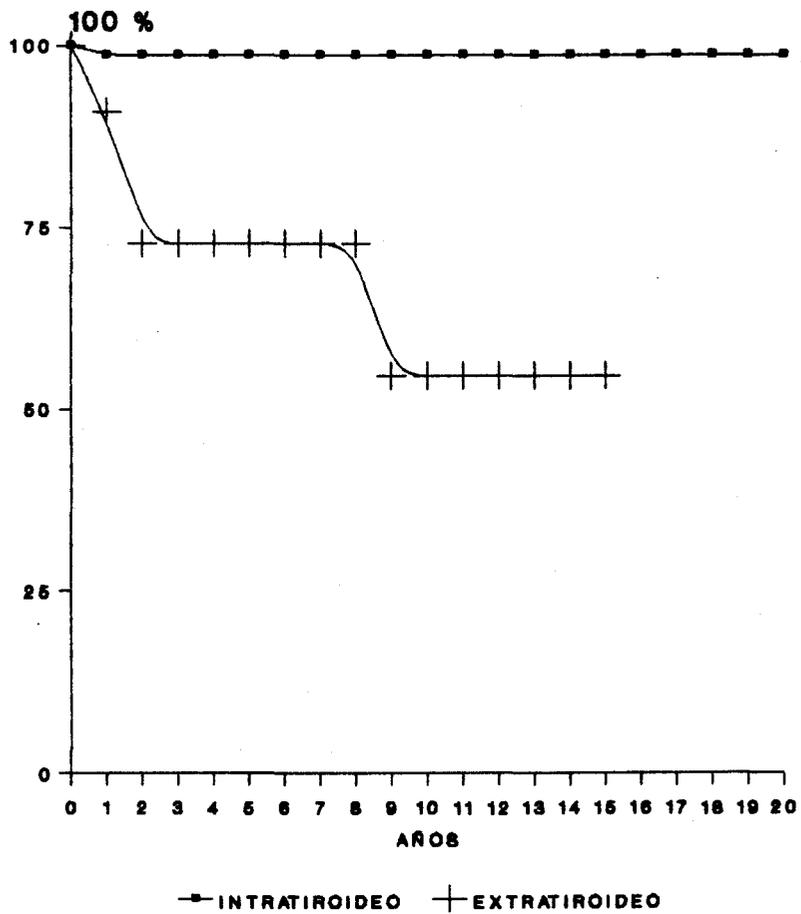
GRAFICA Nº 34.- SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR TUMOR INTRA-EXTRA TIROIDEO



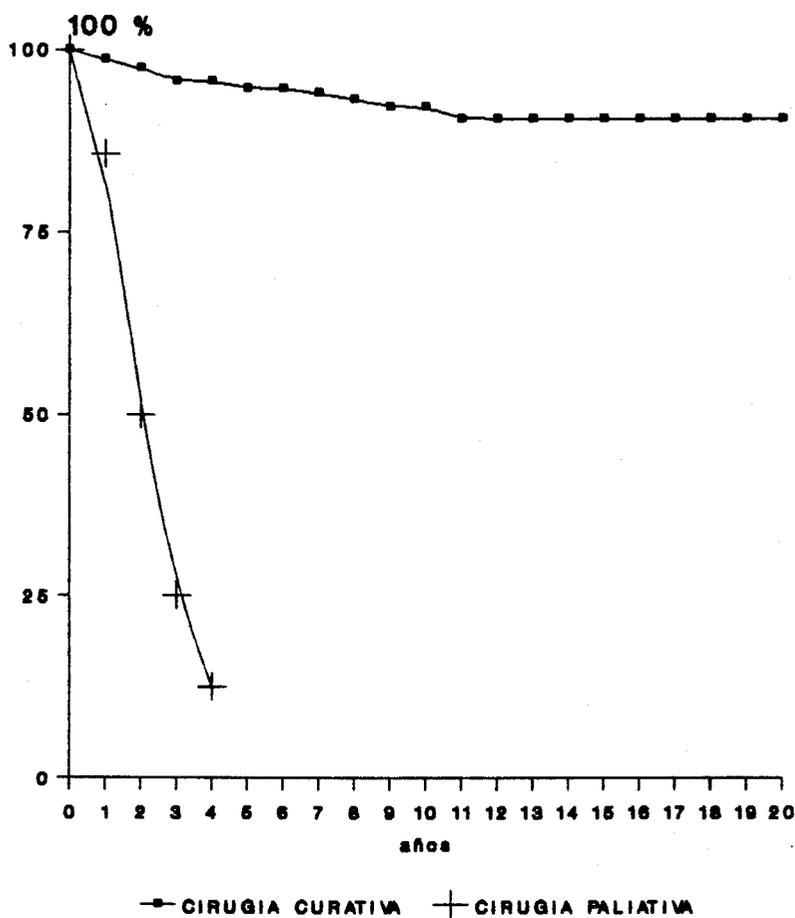
GRAFICA Nº 35.-SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR TUMOR INTRA-EXTRA TIROIDEO



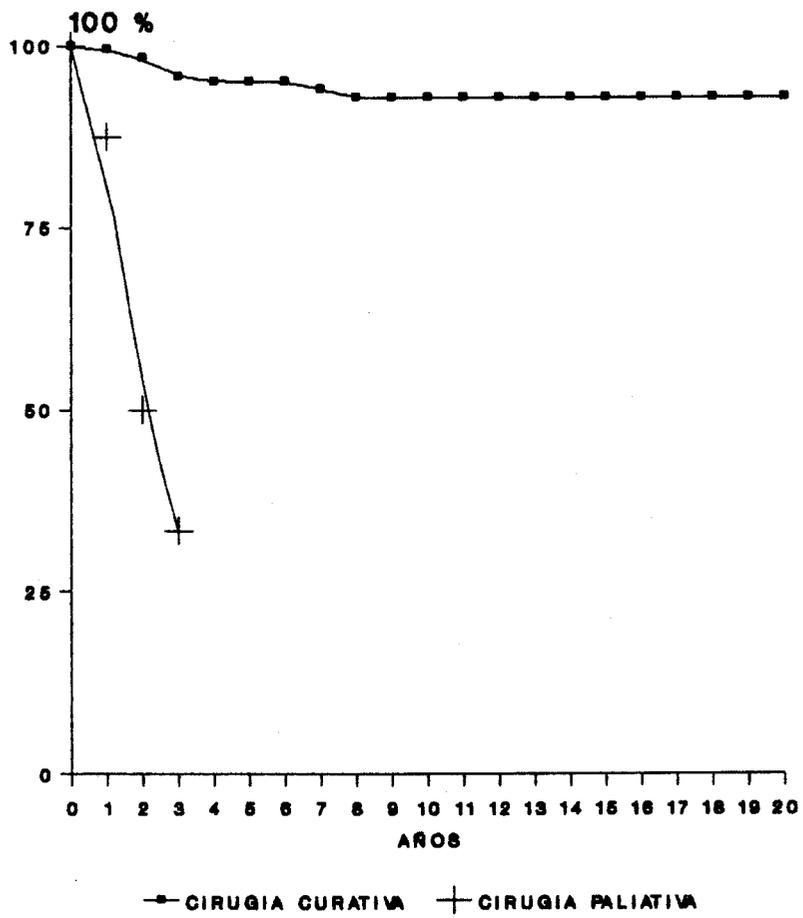
GRAFICA Nº 36.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO CIRUGIA



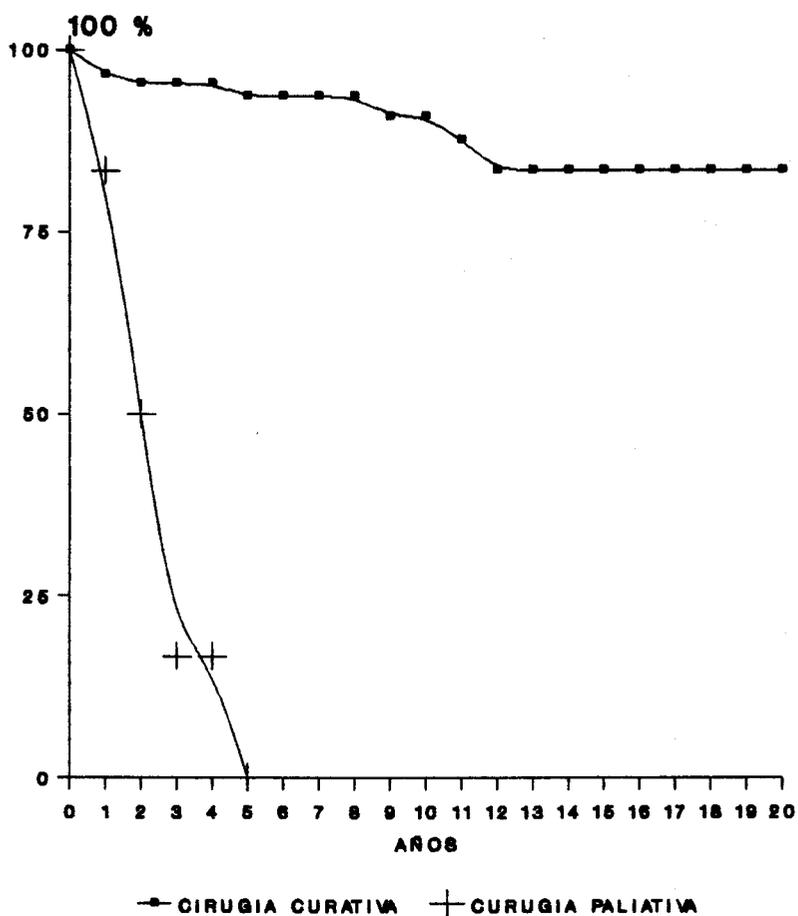
GRAFICA Nº 37.- SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR CIRUGIA



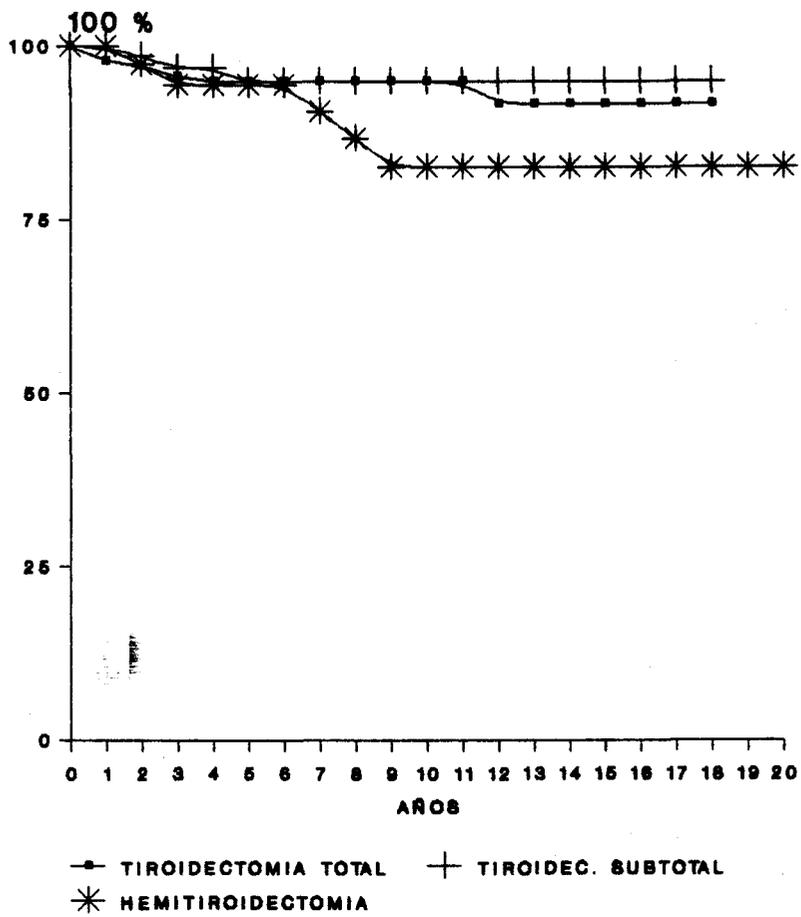
GRAFICA N° 38.-SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR CIRUGIA



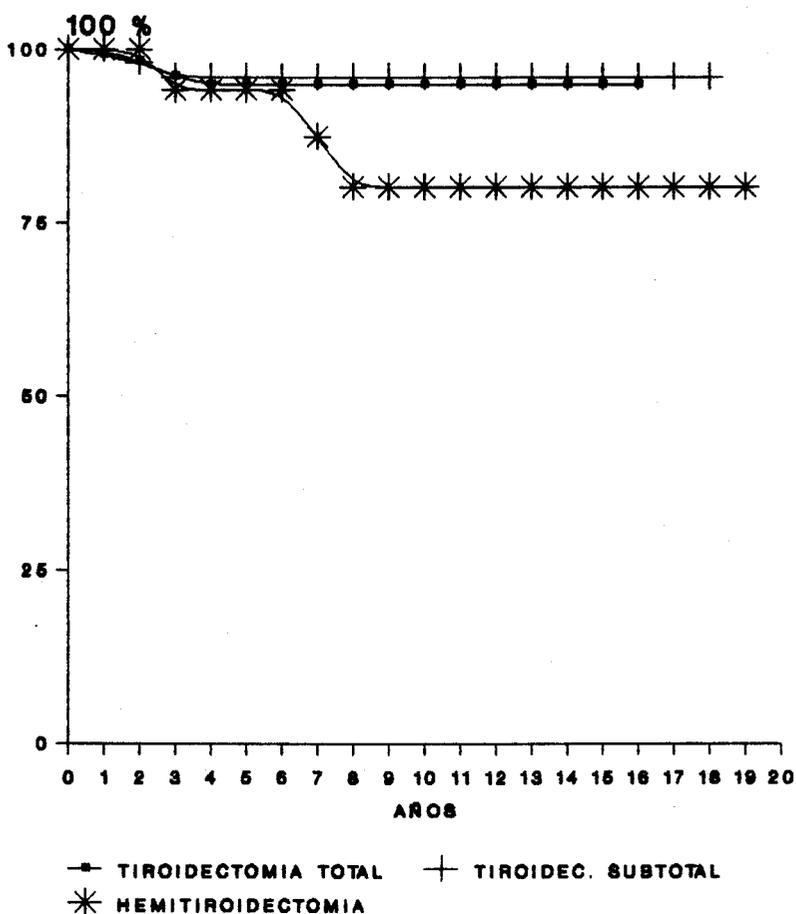
GRAFICA N°39.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO TECNICA QUIRURGICA I



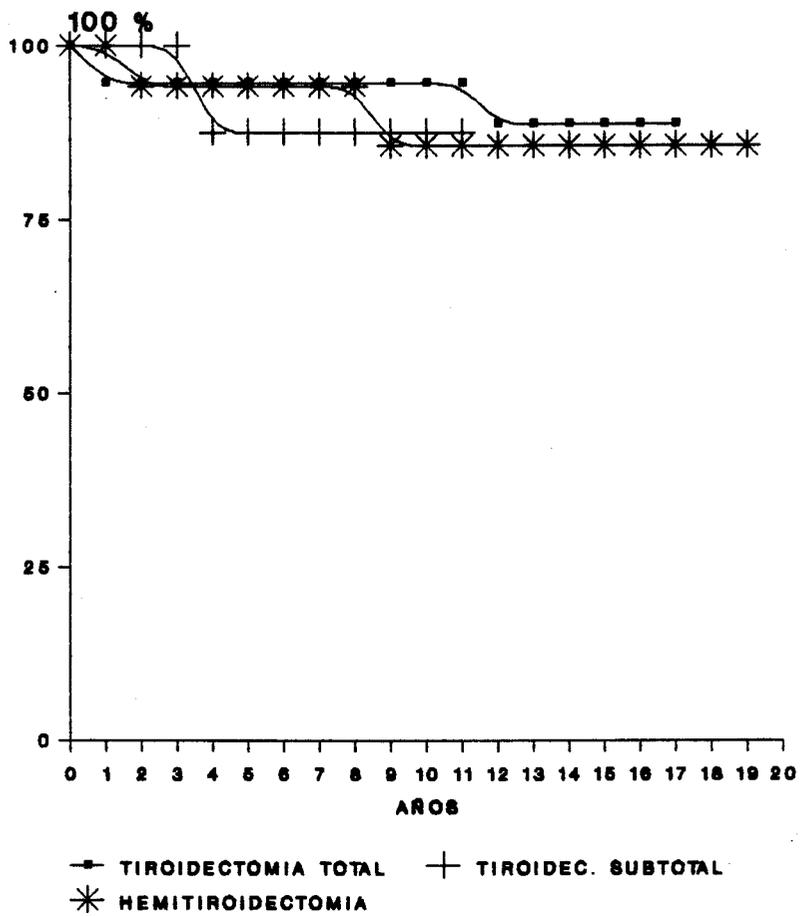
GRAFICA Nº 40.-SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR TECNICA QUIRURGICA I



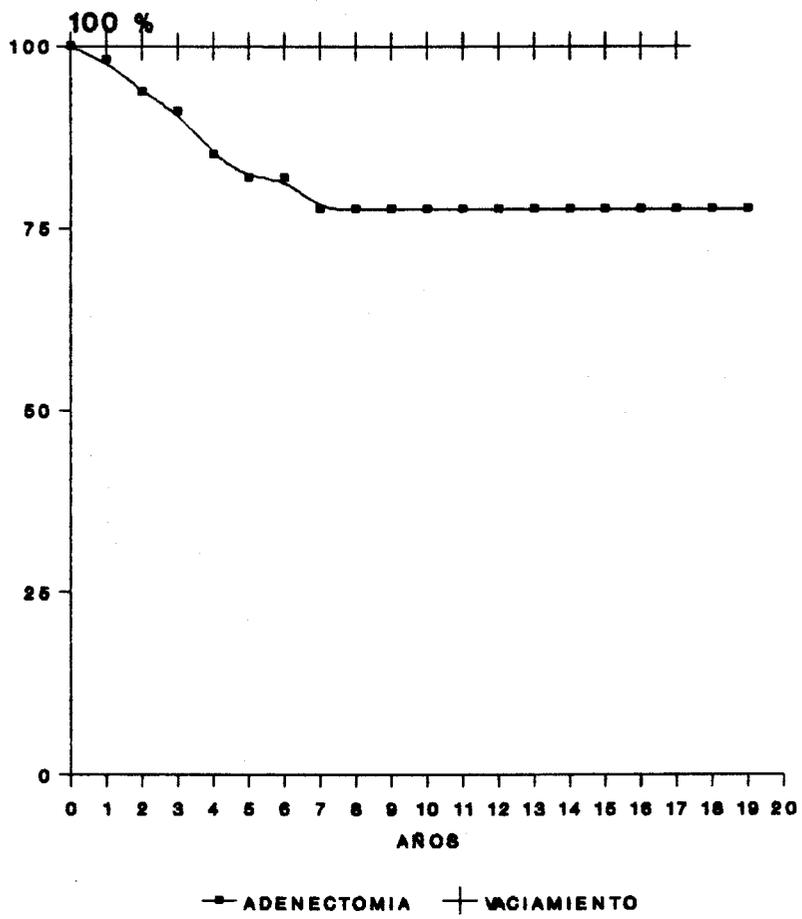
GRAFICA Nº 41.-SUPERVIVENCIA

CANCER FOLICULAR TECNICA QUIRURGICA I



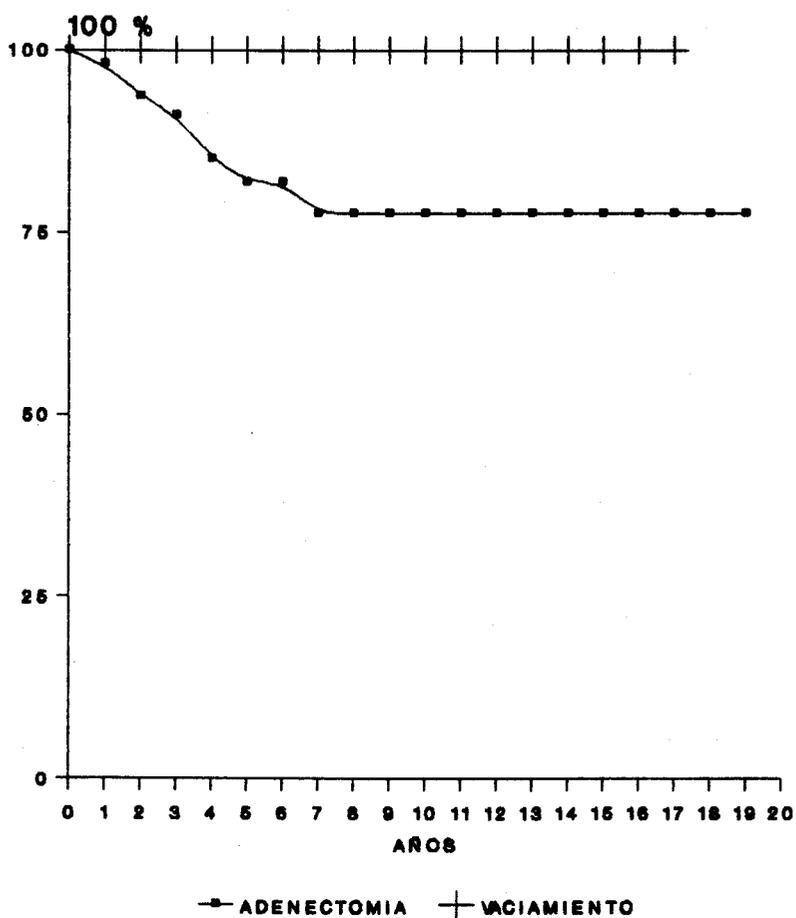
GRAFICA Nº 42.-SUPERVIVENCIA

CANCER DIFERENCIADO TECNICA QUIRURGICA II



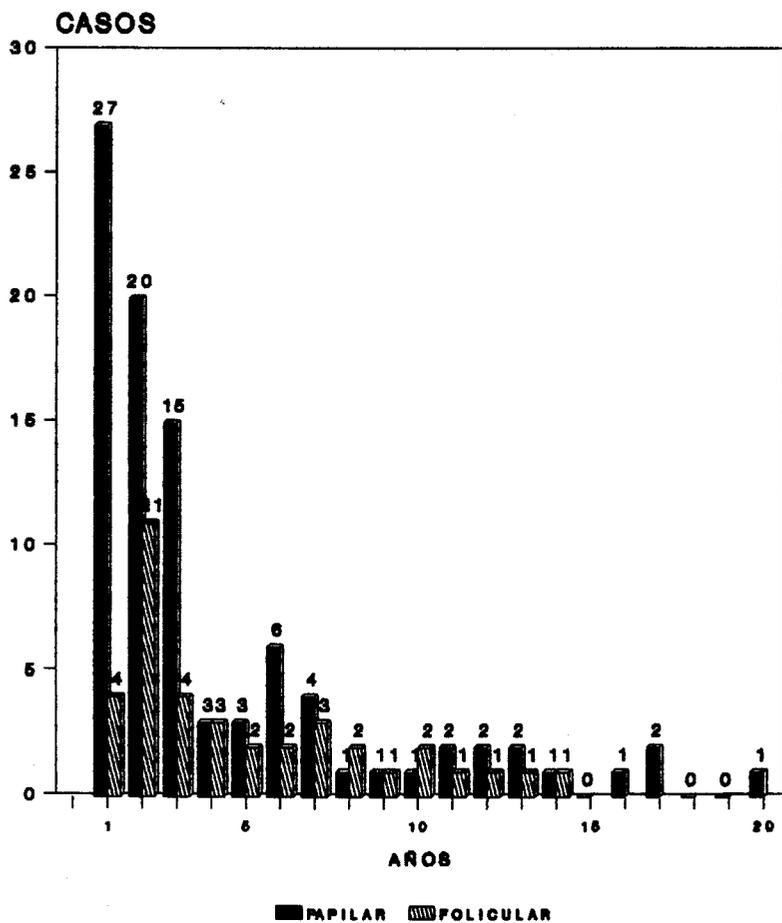
GRAFICA Nº 43.-SUPERVIVENCIA

CANCER PAPILAR TECNICA QUIRURGICA II



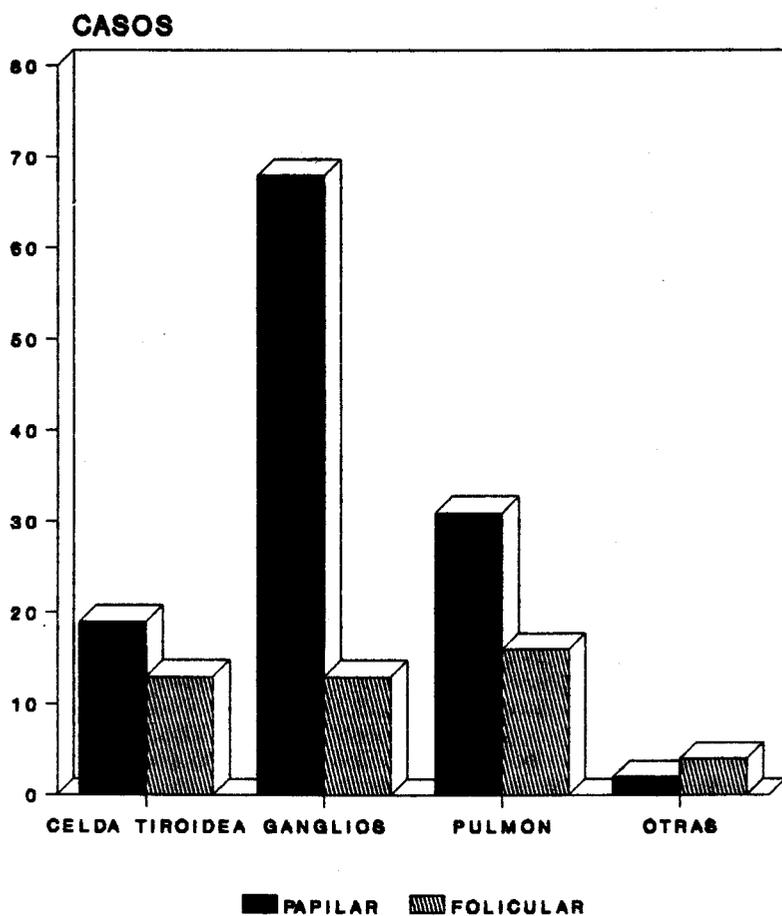
GRAFICA Nº 44.-SUPERVIVENCIA

**CANCER DIFERENCIADO
Nº CASOS / AÑO**



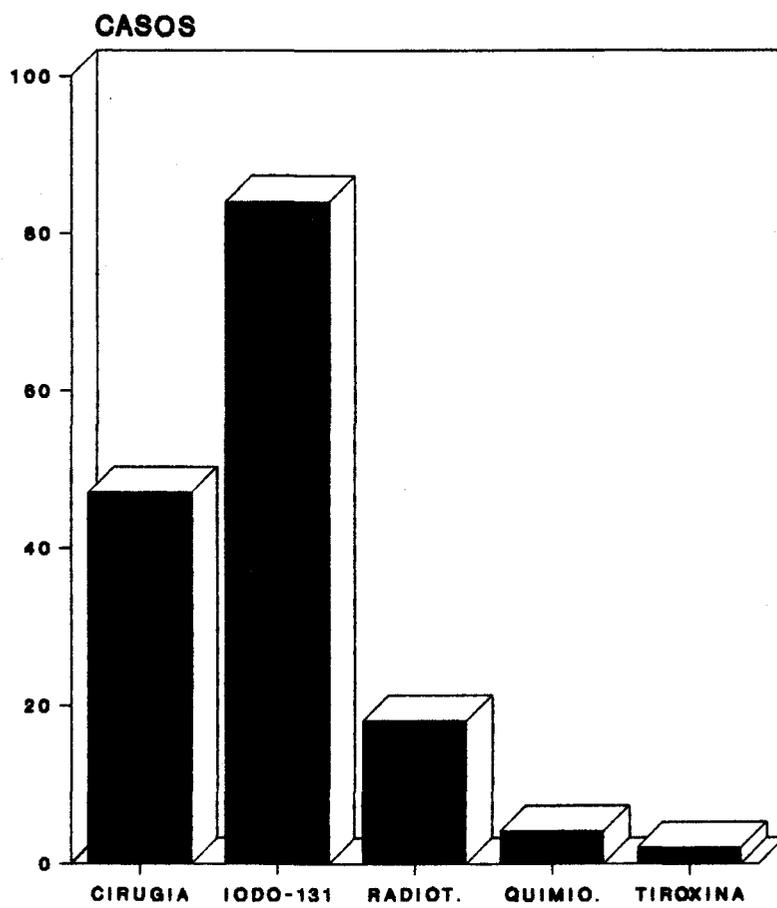
GRAFICA Nº46.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO LOCALIZACION



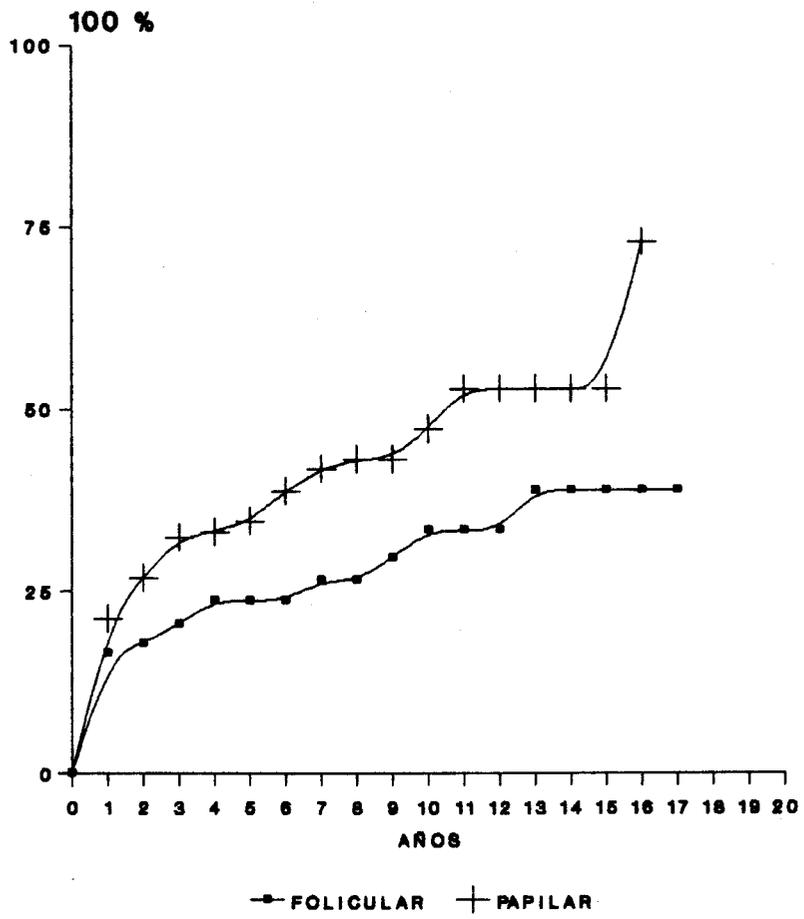
GRAFICA N°46.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO TRATAMIENTO



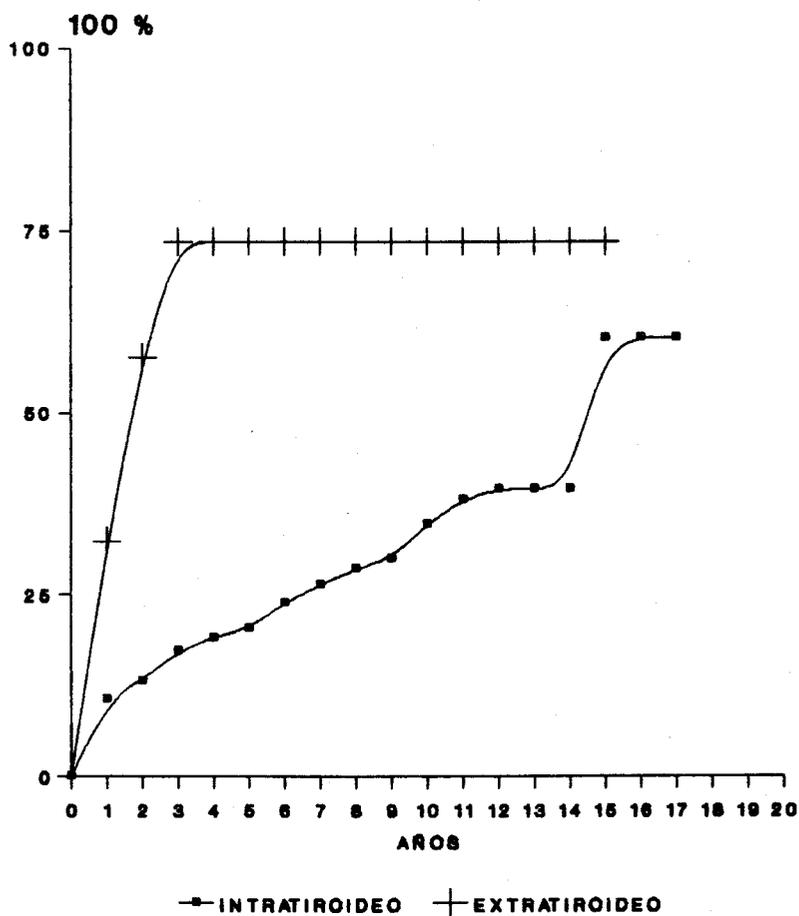
GRAFICA Nº 47.-RECIDIVAS.

CANCER DIFERENCIADO TIPOS HISTOLOGICOS



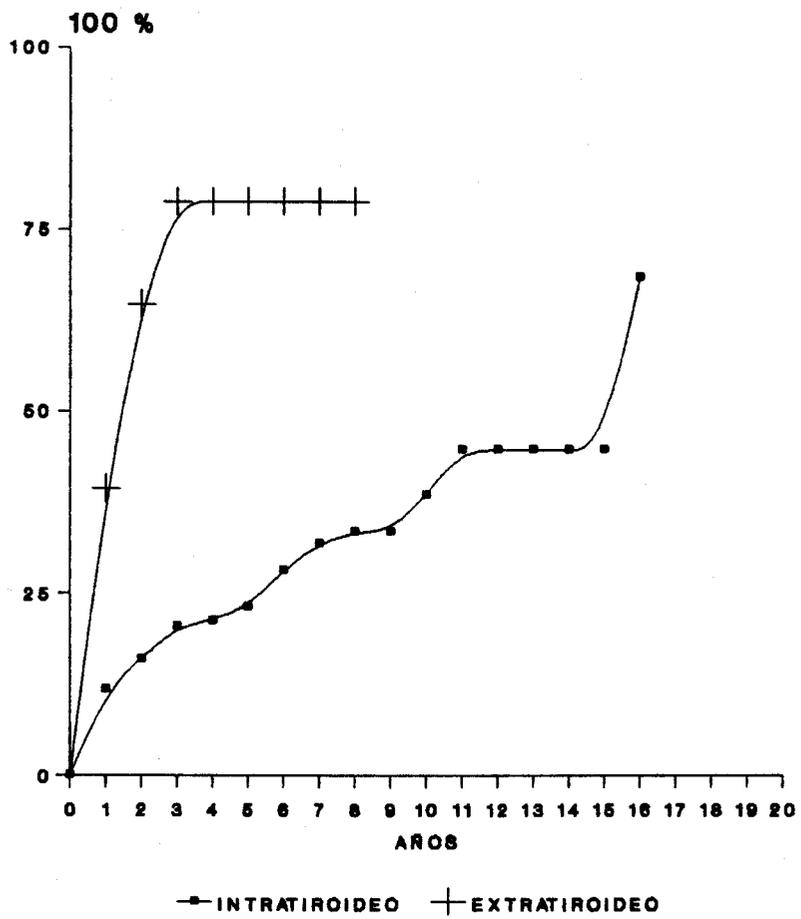
GRAFICA Nº 48.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO INTRA / EXTRA TIROIDEO



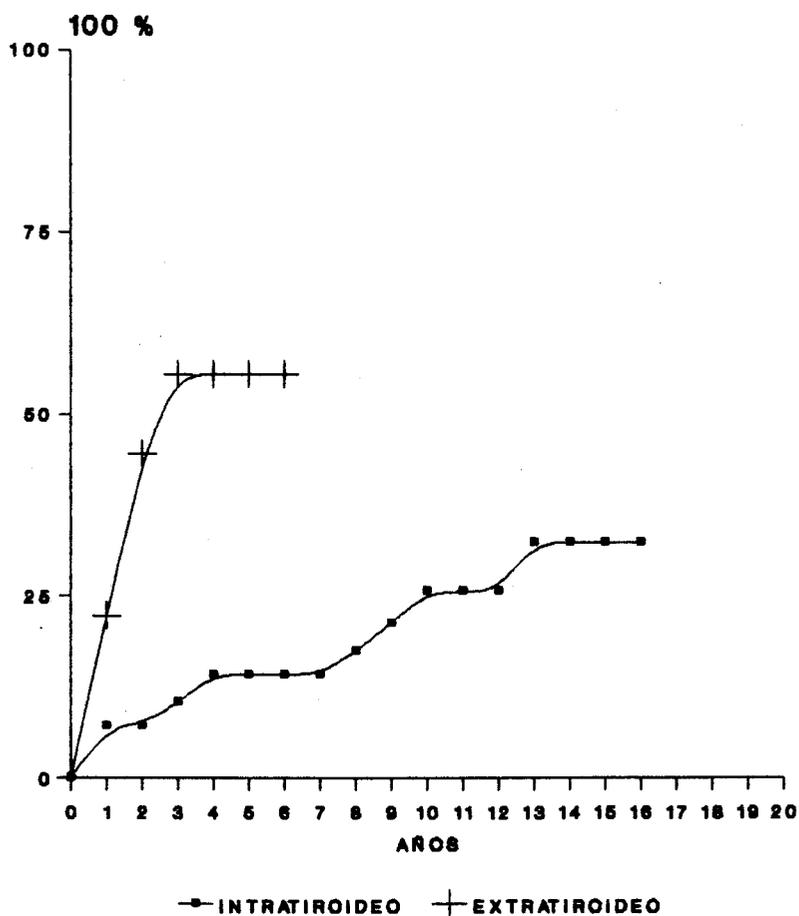
GRAFICA Nº 49.-RECIDIVAS

CANCER PAPILAR INTRA / EXTRA TIROIDEO



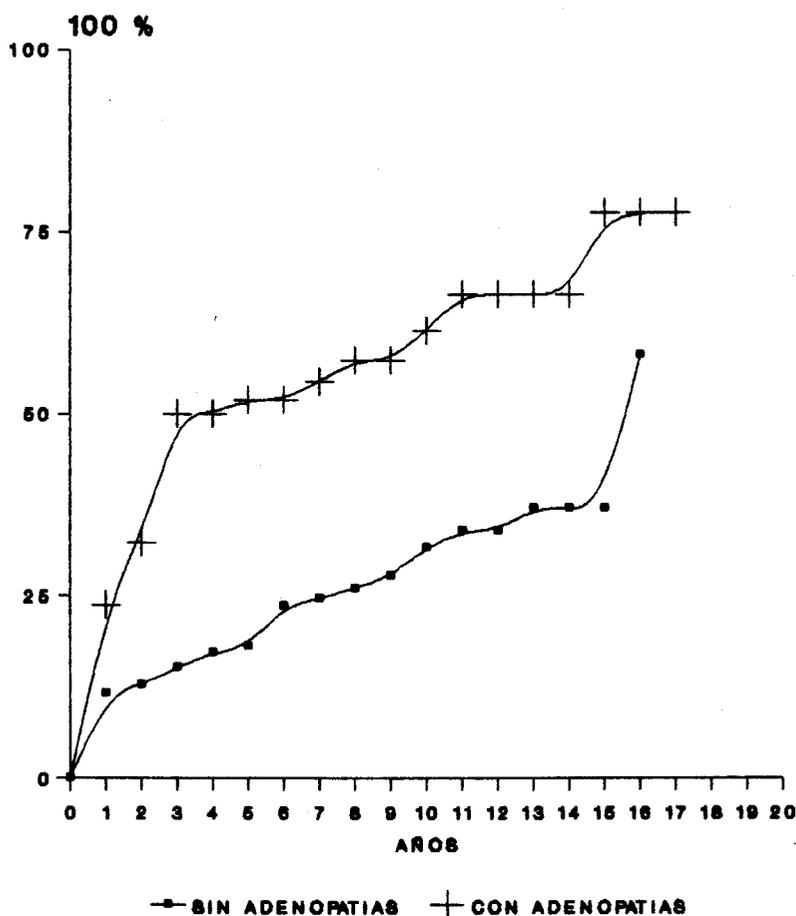
GRAFICA Nº 50.-RECIDIVAS

CANCER FOLICULAR INTRA / EXTRA TIROIDEO



GRAFICA Nº 51.-RECIDIVAS

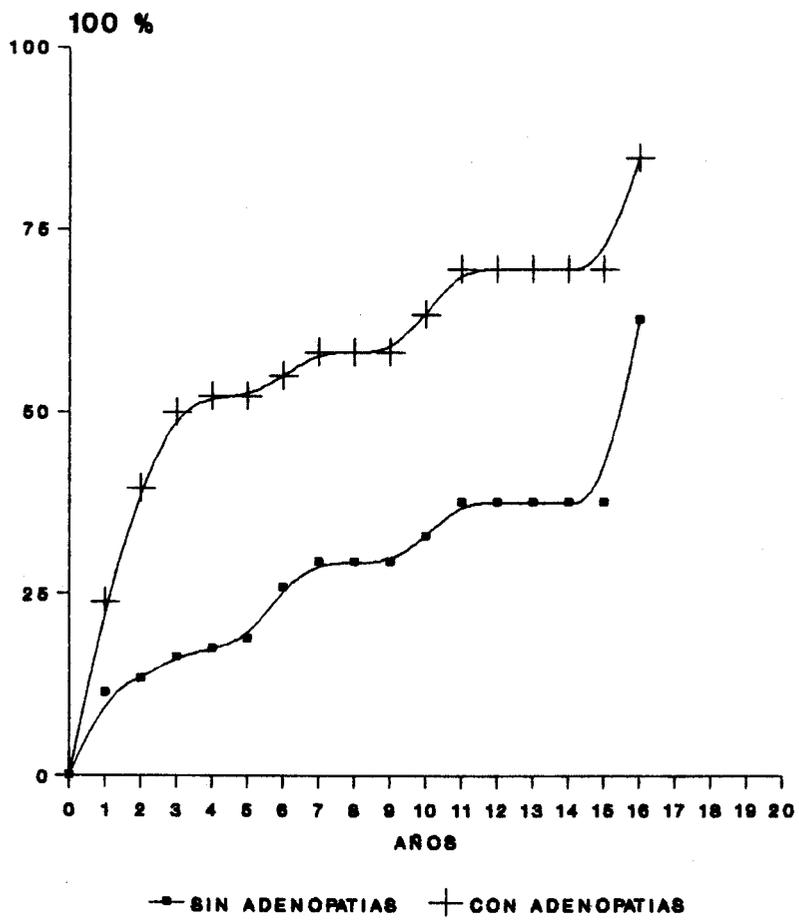
CANCER DIFERENCIADO ADENOPATIAS



GRAFICA Nº 52.-RECIDIVAS

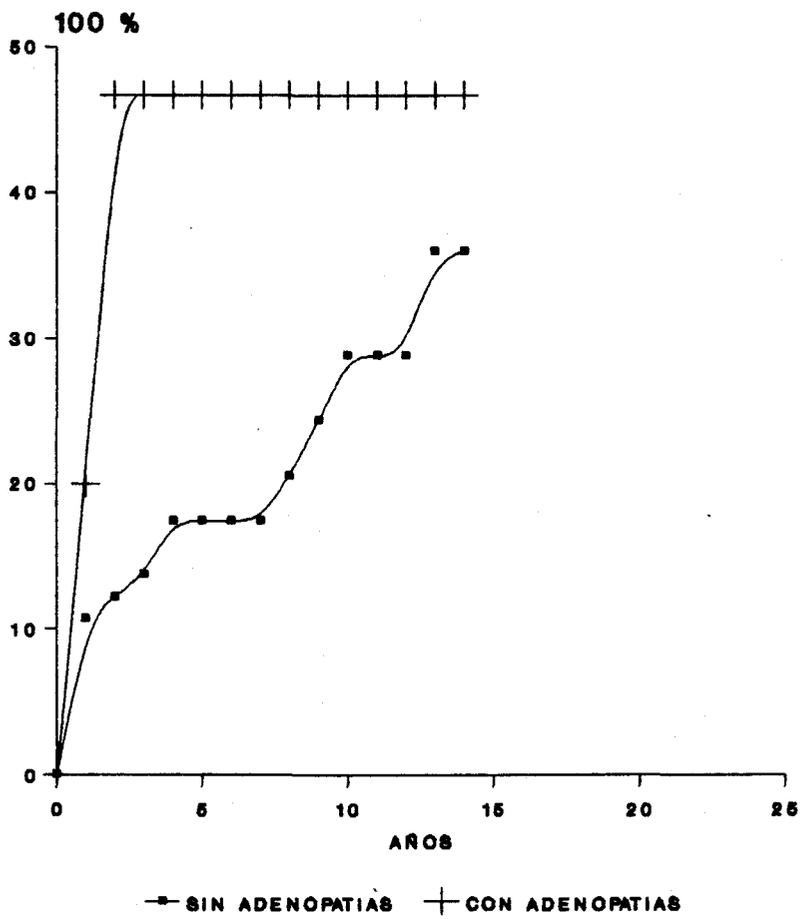


CANCER PAPILAR ADENOPATIAS



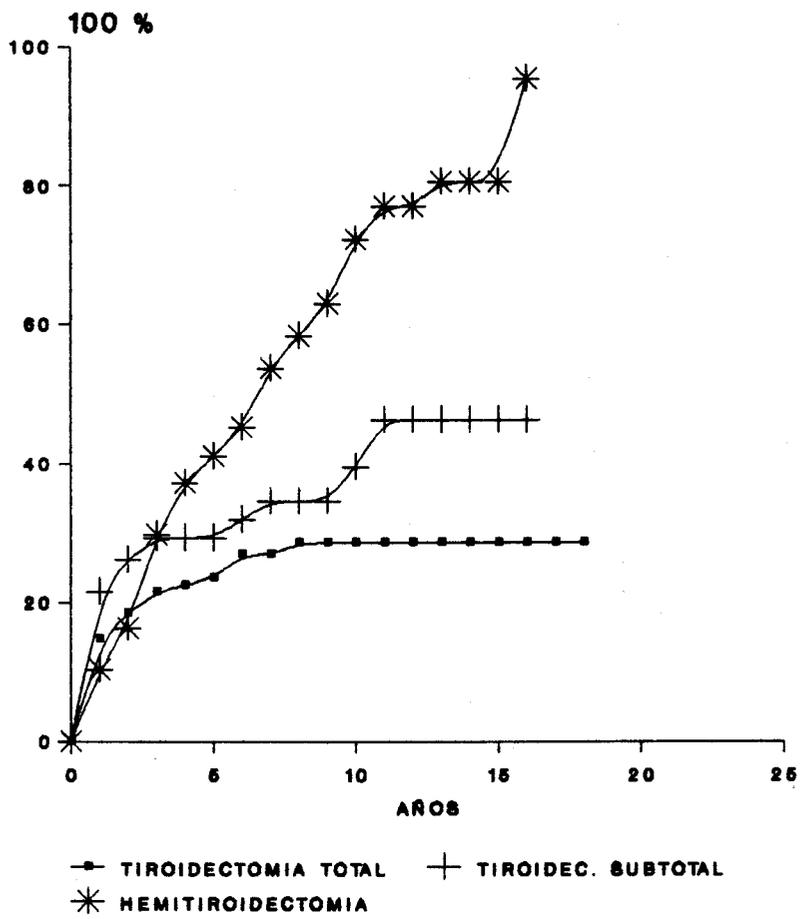
GRAFICA N° 53.-RECIDIVAS

CANCER FOLICULAR ADENOPATIAS



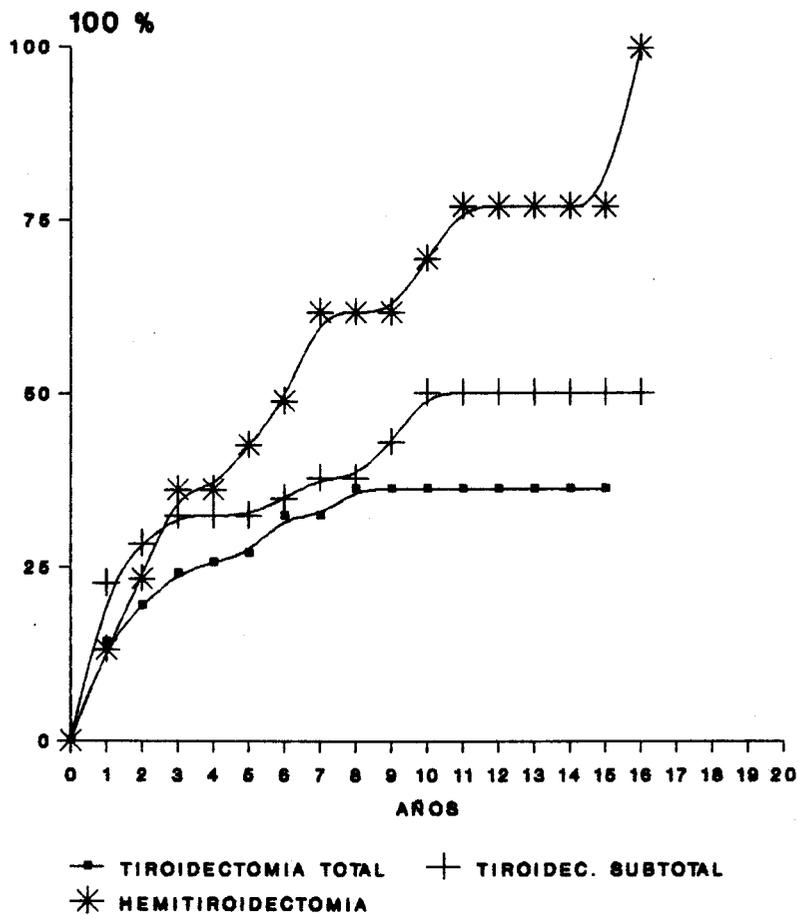
GRAFICA N° 54.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO TECNICA QUIRURGICA I



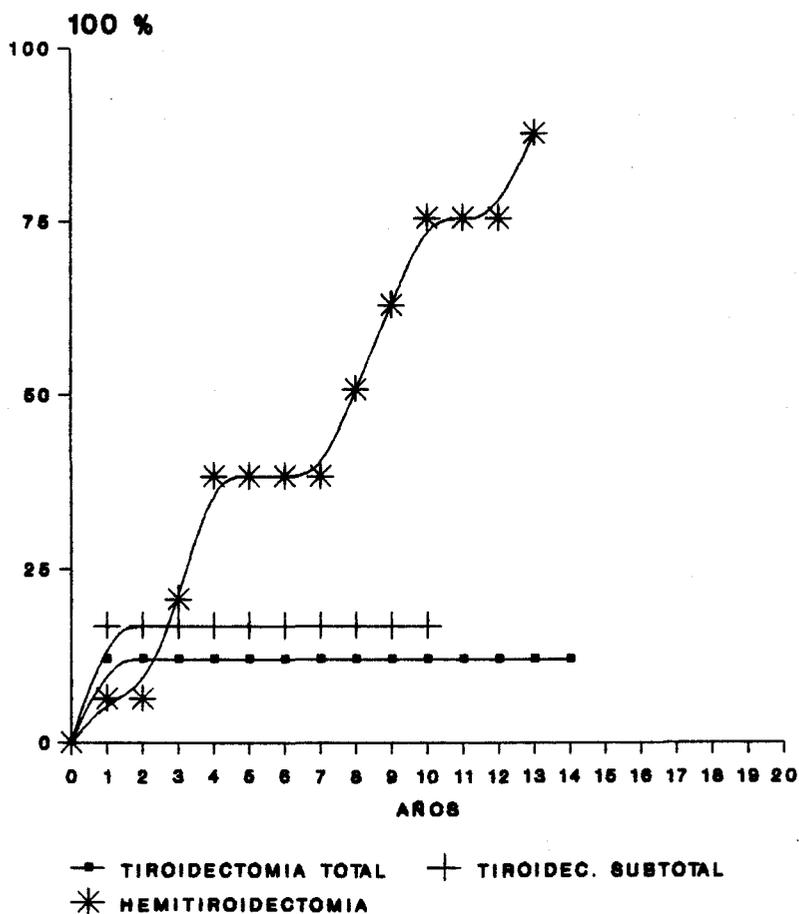
GRAFICA Nº 55.-RECIDIVAS

CANCER PAPILAR TECNICA QUIRURGICA I



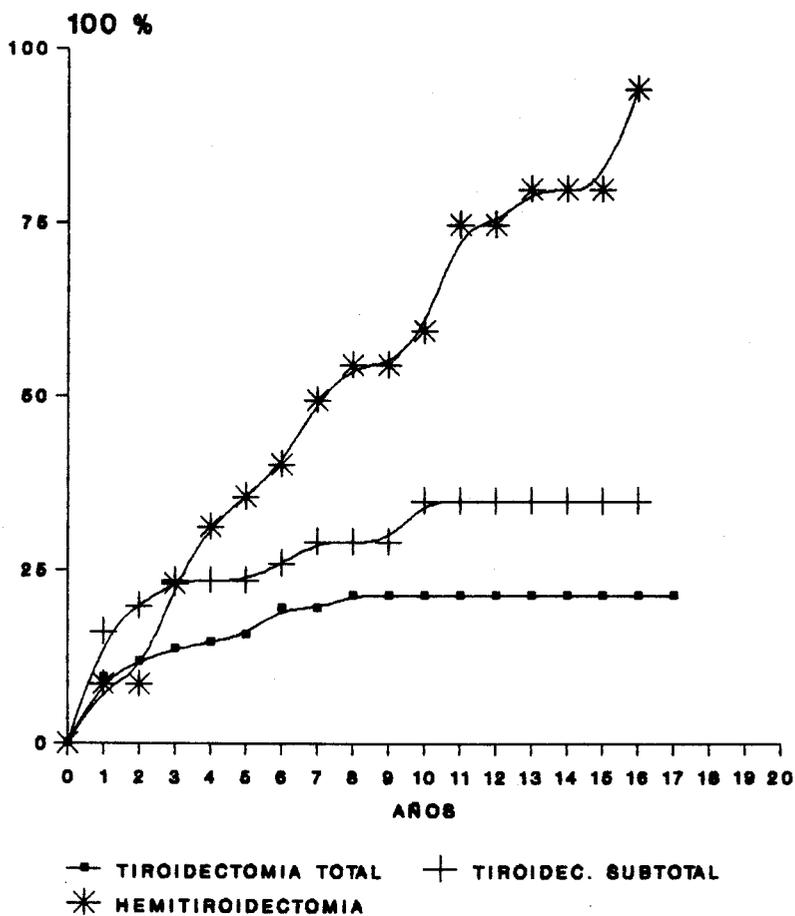
GRAFICA 56.-RECIDIVAS

CANCER FOLICULAR TECNICA QUIRURGICA I



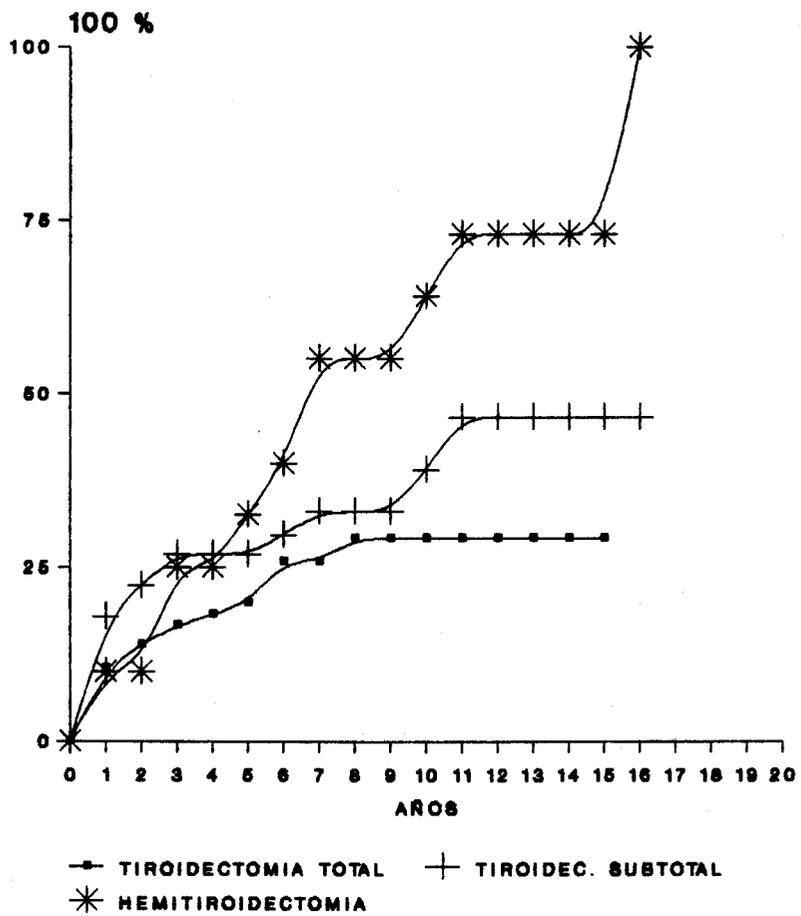
GRAFICA Nº 57.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO INTRATIROIDEO TECNICA QUIRURGICA I



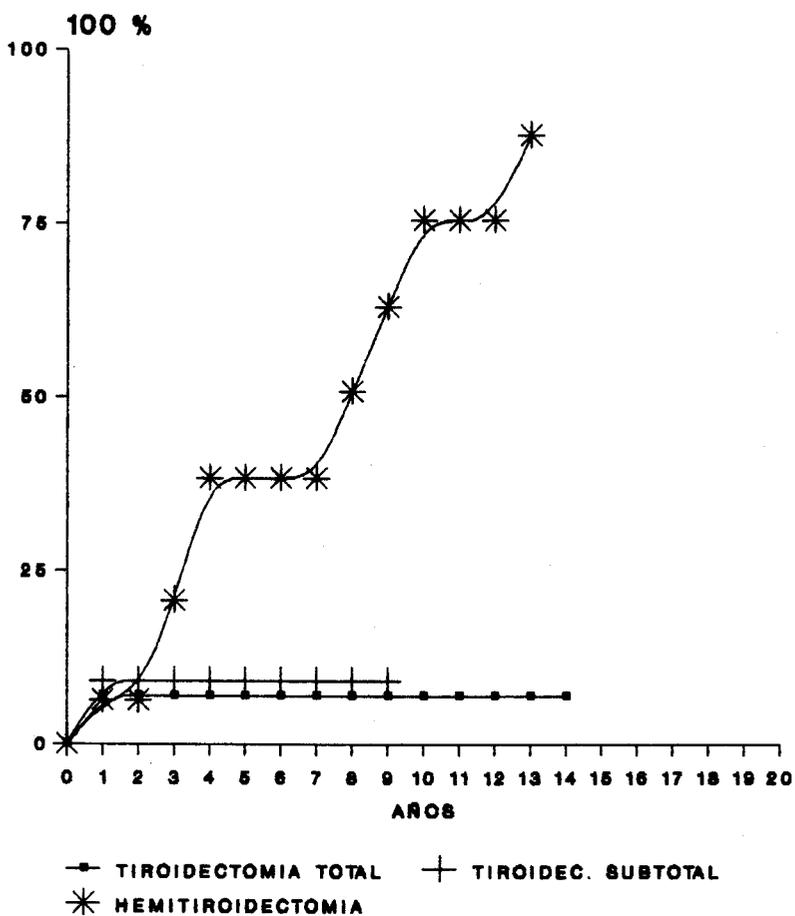
GRAFICA Nº 58.-RECIDIVAS

CANCER PAPILAR INTRATIROIDEO TECNICA QUIRURGICA I



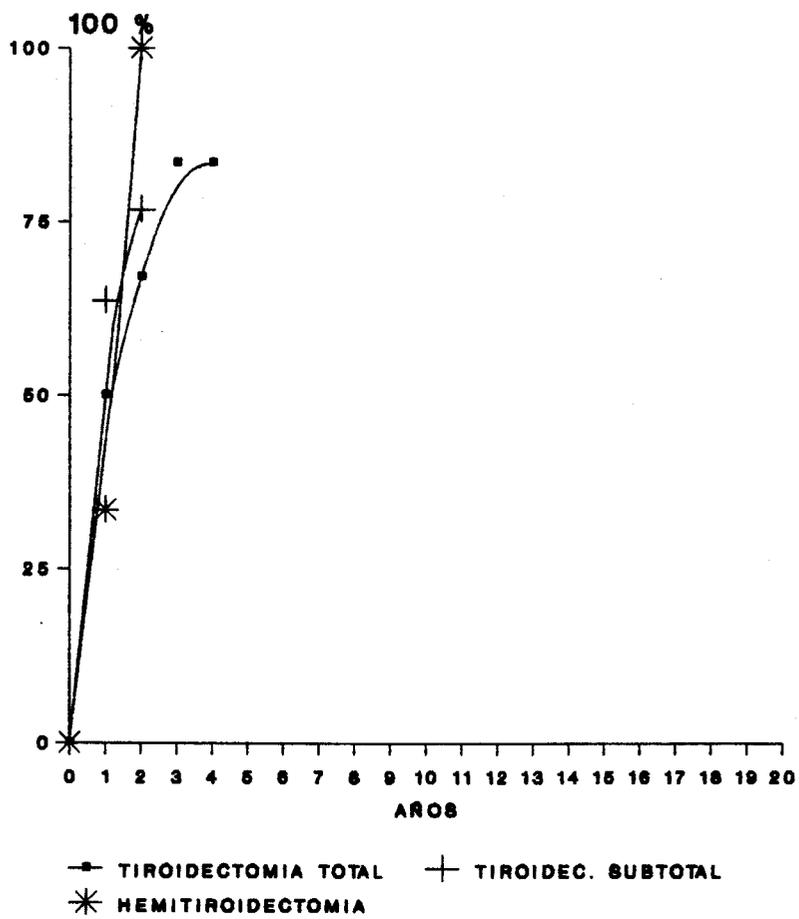
GRAFICA Nº 59.-RECIDIVAS

CANCER FOLICULAR INTRATIROIDEO TECNICA QUIRURGICA I



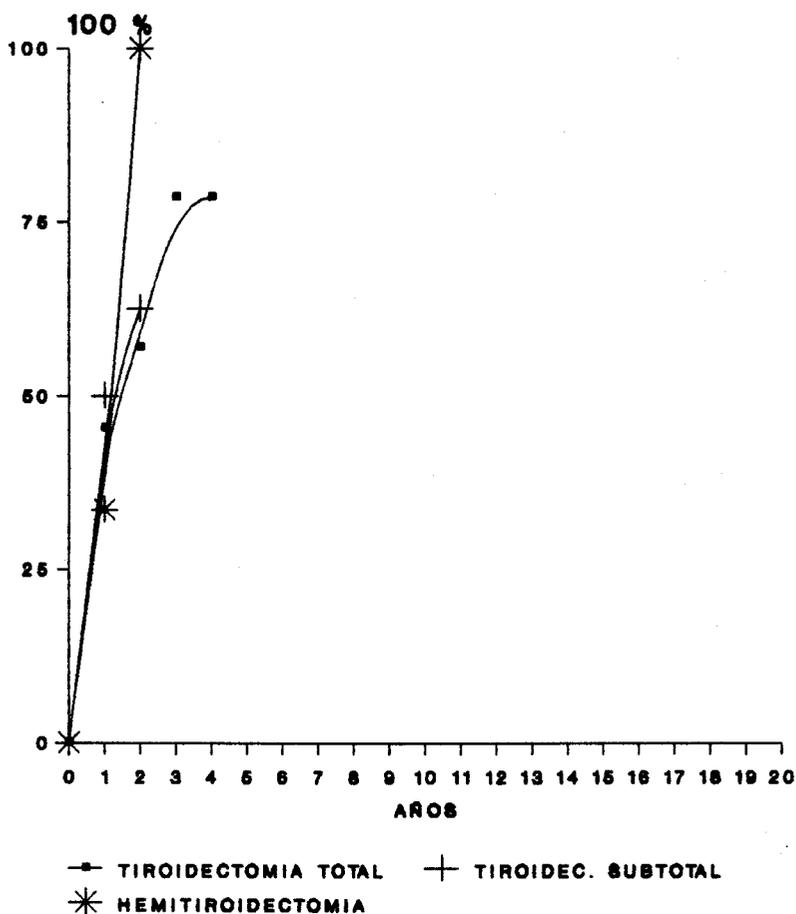
GRAFICA Nº 60.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO EXTRATIROIDEO TECNICA QUIRURGICA I



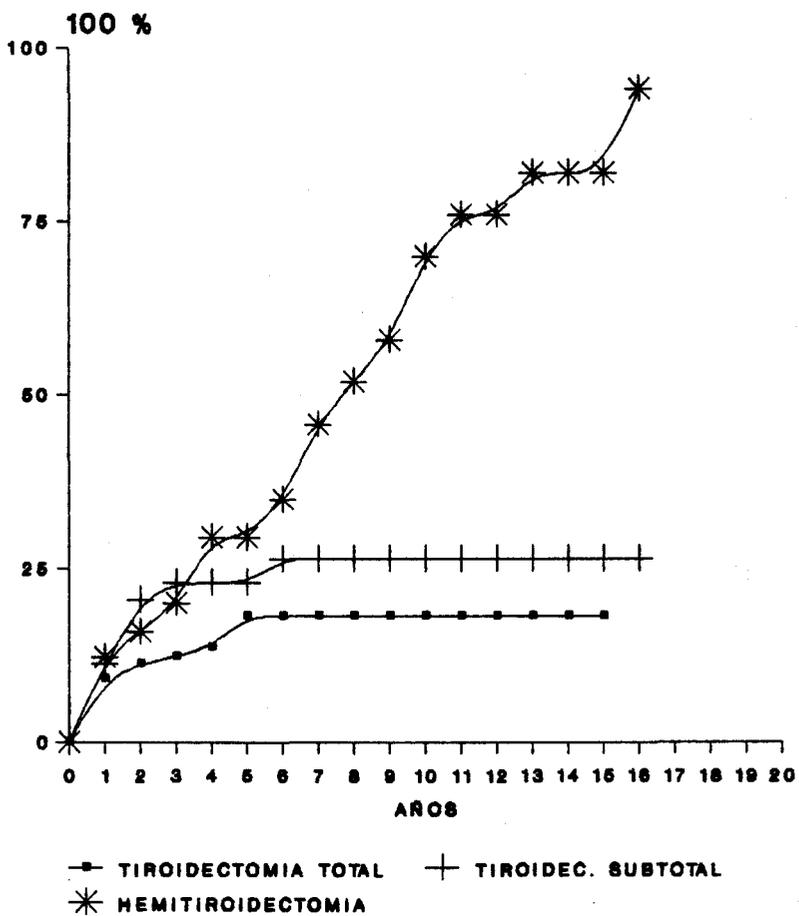
GRAFICA Nº 61.-RECIDIVAS

CANCER PAPILAR EXTRATIROIDEO TECNICA QUIRURGICA I



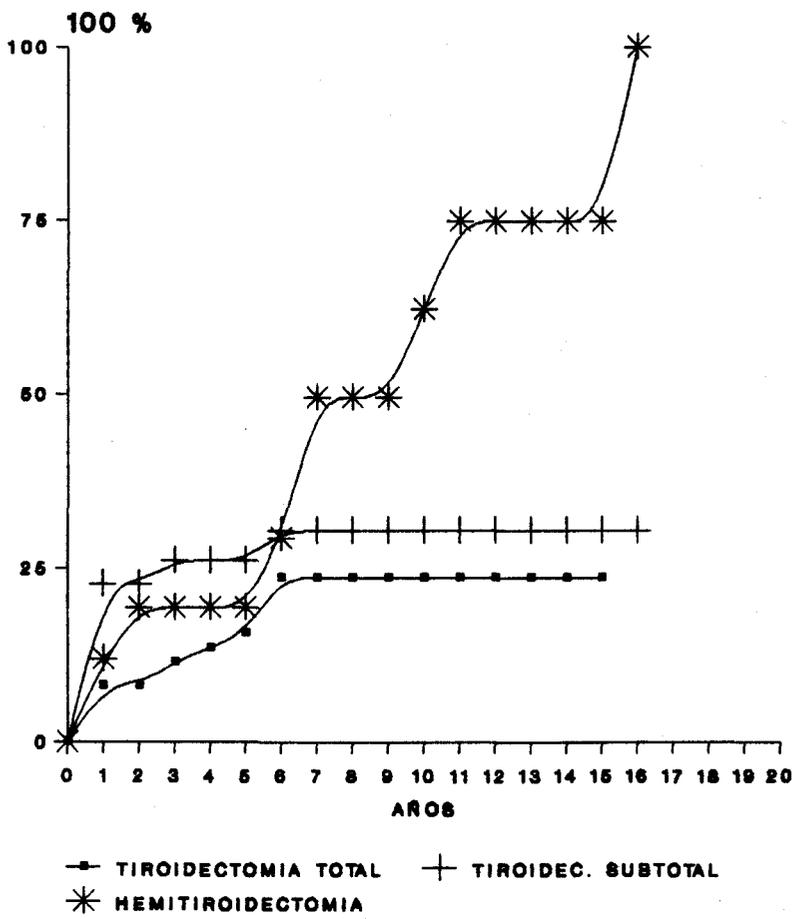
GRAFICA Nº 62.- RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO SIN ADENOPATIAS TECNICA QUIRURGICA I



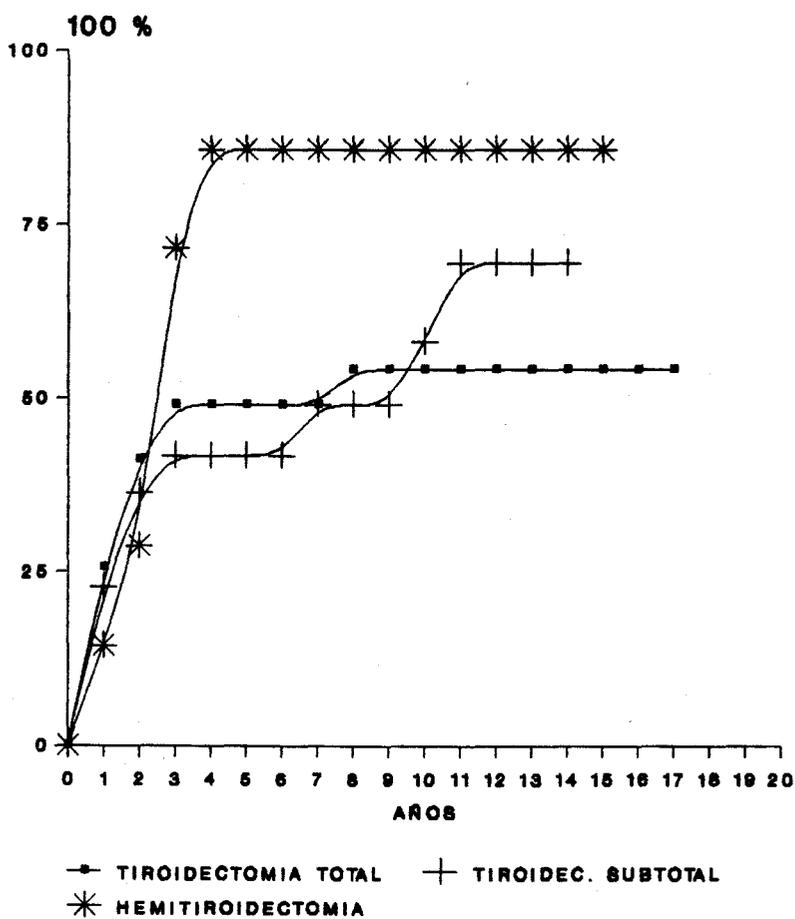
GRAFICA Nº 63.-RECIDIVAS

CANCER PAPILAR SIN ADENOPATIAS TECNICA QUIRURGICA I



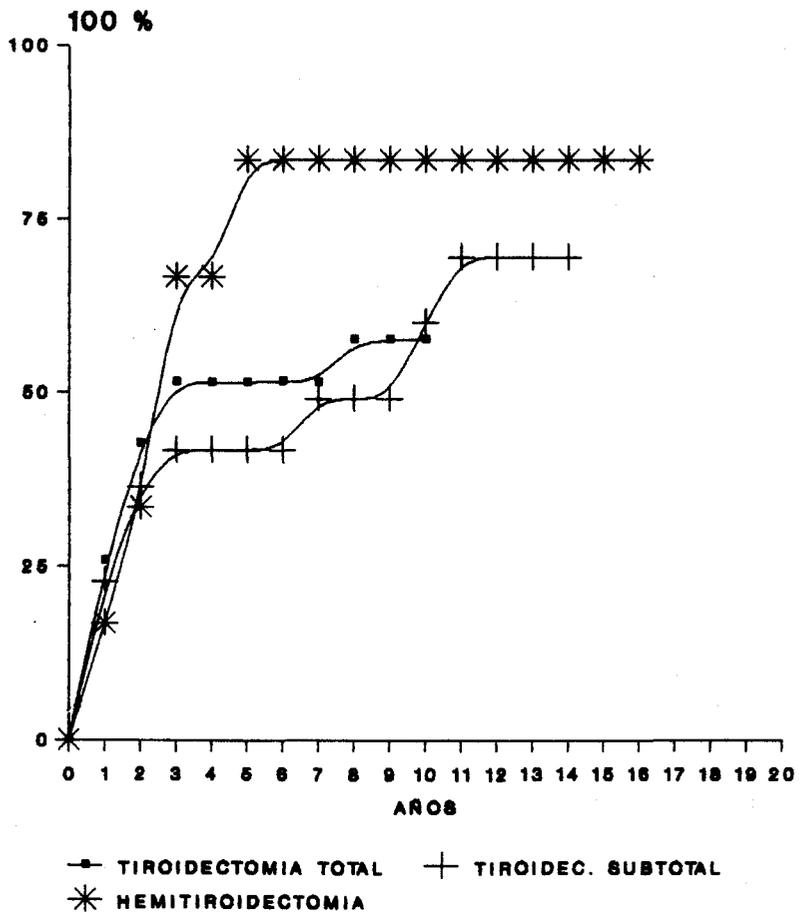
GRAFICA Nº 64.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO CON ADENOPATIAS TECNICA QUIRURGICA I



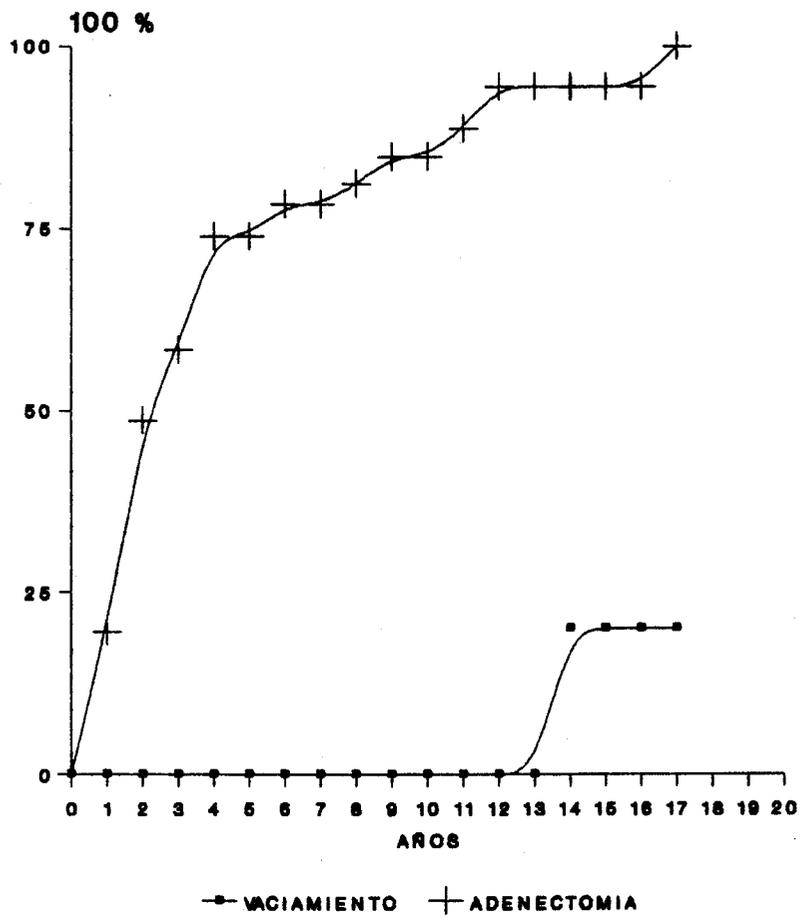
GRAFICA Nº 65.-RECIDIVAS

CANCER PAPILAR CON ADENOPATIAS TECNICA QUIRURGICA I



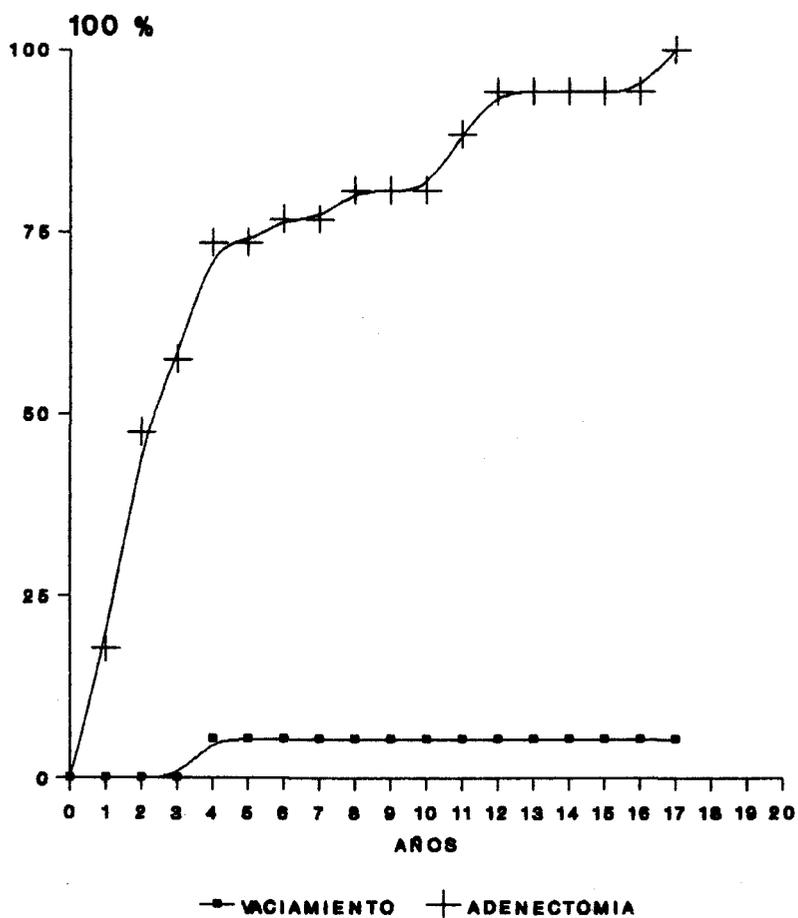
GRAFICA Nº 66.-RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO TECNICA QUIRURGICA II



GRAFICA Nº 67.-RECIDIVAS

CANCER PAPILAR TECNICA QUIRURGICA II



GRAFICA N° 68.- RECIDIVAS

CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

N = 307

con 1 año.....se revisan.....	304 casos
con 2 años.....se revisan.....	266 casos
con 3 años.....se revisan.....	229 casos
con 4 años.....se revisan.....	197 casos
con 5 años.....se revisan.....	178 casos
con 6 años.....se revisan.....	163 casos
con 7 años.....se revisan.....	139 casos
con 8 años.....se revisan	113 casos
con 9 años.....se revisan.....	96 casos
con 10 años.....se revisan.....	80 casos
con 11 años.....se revisan	71 casos
con 12 años.....se revisan	54 casos
con 13 años.....se revisan.....	45 casos
con 14 años.....se revisan.....	38 casos
con 15 años.....se revisan.....	26 casos
con 16 años.....se revisan.....	22 casos
con 17 años.....se revisan.....	15 casos
con 18 años.....se revisan.....	9 casos
con 19 años.....se revisan.....	7 casos
con 20 años.....se revisan.....	6 casos

8. -

DISCUSSION

Desde hace unos veinte años, y en nuestra labor como cirujano general, hemos tenido una especial dedicación a la cirugía endocrina. En este apasionante campo de actuación quirúrgica, el tratamiento del cáncer de tiroides ha ocupado gran parte de nuestra atención e interés profesional

Pocas afecciones médicas o quirúrgicas han suscitado tanta discusión sobre su tratamiento como el cáncer de tiroides. Dos factores, fundamentalmente, contribuyen a mantener la controversia.

En primer lugar, aún siendo el cáncer más frecuente entre los carcinomas endocrinos, su incidencia es escasa. Constituyen el 1% de los cánceres del ser humano, calculandosele una incidencia de 25-40 casos por millóm de habitantes y año.
(66,223,232,233)

En el Hospital Universitario Virgen del Rocio de Sevilla, en el periodo de tiempo transcurrido entre los años 1969 y 1989, han sido diagnósticados y/o tratados 358 pacientes con cáncer de tiroides.

Y en segundo lugar, los cánceres de tiroides, sobre todo los tumores diferenciados, evolucionan de forma muy indolente. La mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides mueren con la enfermedad, más que como resultado de esta. (66)

Se requieren, por tanto, series de amplio número de pacientes, con largo periodo de seguimiento, para poder valorar la eficacia de los distintos tratamientos; y ello no es fácil de encontrar en la literatura mundial.

Con el presente trabajo hemos pretendido mejorar nuestros conocimientos sobre las características clínicas de los cánceres de tiroides, además de valorar la eficacia de las técnicas terapéuticas utilizadas. Para esta valoración hemos analizado la supervivencia de los pacientes tratados y la recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento, en un amplio número de enfermos seguidos durante un largo periodo de años.

El cáncer de tiroides es más frecuente en mujeres en una relación de 2-3:1, siendo muy clara la predominancia en todas las variedades histológicas. Sin embargo la incidencia por edades es variable para cada tipo de neoplasia tiroidea. (234)

De los 358 pacientes con cáncer de tiroides de nuestra serie, 275 (76.5%) son mujeres y 83 (23.2%) son varones. En el momento del diagnóstico la edad media de estos pacientes, fue

de 37.22 años en los carcinomas papilares, de 43.26 años en los cánceres foliculares, de 42,28 años en los carcinomas medulares y de 66.58 años en los cánceres anaplásicos.

La clasificación mas sencilla y práctica de los cánceres de tiroides es:

- Carcinoma diferenciado (70-80%) :
 - PAPILAR (60-70%)
 - FOLICULAR (30-40%)
- Carcinoma Indiferenciado o ANAPLASICO (5-25%)
- Carcinoma MEDULAR (5-10%)
- Otros (1-2%)

En nuestra serie la proporción de los distintos tipos anatomopatológicos ha sido de: 59.49% de papilares, 26.25% de foliculares, 6.70% de anaplásicos, 6.98% de medulares y 0.55% de otros tumores.

Centrandonos en el grupo de Cancer diferenciado, objeto de nuestro estudio, y en un país geográficamente próximo al nuestro, Francia, ya que en España sólo hemos encontrado datos epidemilógicos aislados, la incidencia anual es de 1,9 por 100.000 en varones y de 3,4 por 100.000 en mujeres. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, se consideran tumores de personas jóvenes, estando su mayor incidencia entre los 25-50 años, siendo raros antes de los diez años de edad. (234,235)

La edad media de los pacientes con cáncer diferenciado, en nuestra experiencia, fue de 39.06 años, con un rango entre los 4 y los 89 años.

En lo referente a los factores etiológicos que se barajan en relación con los carcinomas diferenciados, como ya expusimos en la introducción de este trabajo, el estímulo prolongado de la glándula tiroides por la TSH y el antecedente de radiaciones en la infancia, son los dos factores mas importantes en la génesis de estos tumores.

Vamos a considerar algunas características peculiares de cada una de las variedades de carcinoma diferenciado:

La variedad Papilar constituye el 69.38% de nuestros cánceres diferenciados, siendo mas frecuente en mujeres con una relación de 2,6:1. El 60.09% de los pacientes con cáncer papilar, se diagnosticaron entre los 20 y los 50 años, siendo la segunda década la de mayor incidencia. El 75,5% de los cánceres de tiroides diagnosticados antes de los veinte años, han sido papilares. Estos datos coinciden con los publicados en la literatura mundial.

En el 3,75% de los enfermos con cáncer papilar existia el antecedente de radiación en la infancia, tres casos (1.4%) habian sido tratados con antitiroideos, en un caso habia antecedentes familiares de cáncer papilar, y una paciente fue

diagnosticada posteriormente de síndrome de Gardner.

El carcinoma papilar es una enfermedad de evolución lenta y cuyo pronóstico es más favorable en las primeras edades de la vida, de ahí la importancia del diagnóstico precoz en estas fases iniciales. (236)

Suele manifestarse clínicamente como un nódulo tiroideo, 84.03% de nuestros pacientes, aunque en ocasiones puede ser una adenopatía cervical, 14.51% de los enfermos de nuestra serie, el primer síntoma de la enfermedad, y en raras ocasiones son las metástasis a distancia, sobre todo pulmonares, 1.4% de nuestros casos, las que llevan al diagnóstico.

La variedad folicular constituye el 30.61% de nuestros enfermos, más frecuente en mujeres con una relación de 6.23:1, con una edad media de presentación ligeramente superior a los papilares. Representan el 20.40% de los cánceres de tiroides diagnosticados antes de los veinte años.

Sólo un paciente, de nuestros cánceres foliculares tenía antecedentes de radiación en la infancia, y dos enfermos habían tomado antitiroideos previamente.

Por regla general el cáncer folicular se manifiesta como un nódulo tiroideo sin adenopatías, y en el que histológicamente existe invasión capsular y/o vascular. Produce

metástasis por vía hemática, aunque no es excepcional la existencia de adenopatías regionales. Las metástasis a distancia, sobre todo pulmonares y óseas, se encuentran hasta en el 50% de los pacientes de algunas series, por lo que no es raro que sean la primera manifestación de la enfermedad (234)

El 92.55% de los enfermos de nuestra serie, con cáncer folicular, se presentaron clínicamente como tumor tiroideo; el 7.5% de los pacientes tenían adenopatías en el momento del diagnóstico y el 11.7% tenían metástasis a distancia. Siete enfermos (7.55%) debutaron clínicamente con metástasis a distancia.

A pesar de las características propias de cada uno de los tipos de carcinomas diferenciados, desde el punto de vista del diagnóstico, así como del tratamiento y de su pronóstico, tienen aspectos comunes:

El cáncer de tiroides se suele manifestar clínicamente como un nódulo tiroideo. En nuestra serie el 74.91% de los cánceres diferenciados de tiroides se presentaron en la clínica como un nódulo único, el 11.72% lo hicieron como bocios multinodulares y el 13.35% no tenían tumor tiroideo palpable

Se ha descrito una incidencia de nódulos tiroideos de un 4-7% de la población general. En un estudio de autopsia de pacientes sin anomalías palpables, en casi un 50% se detectaron nódulos en el tiroides. (14)

El diagnóstico de "nódulo tiroideo" no presupone otra cosa que un riesgo potencial o real de que tras su aparente inocencia exista un carcinoma de tiroides más o menos agresivo, más o menos diferenciado, pero siempre posible, sobre todo si se presenta en las edades extremas de la vida, el enfermo es varón, existen antecedentes de radiación en la infancia o familiares de cancer tiroideo, el tumor es de crecimiento rápido, apareciendo disfonía o disfagia alta, está localizado en el lóbulo derecho, duro y de límites imprecisos a la palpación, se acompaña de adenopatías cervicales, es frío en la gammagrafía, sólido en la ecografía, presenta microcalcificaciones en su interior, y sobre todo si la citología es sospechosa de carcinoma. (184)

Otra forma de presentación, como ya hemos comentado, es la aparición de adenopatías cervicales, que suelen ser indoloras, móviles y de crecimiento lento. El estudio citológico por punción aspirado o la biopsia quirúrgica, nos llevarán al diagnóstico. Como ya hemos visto, en el 14.5% de nuestros cánceres papilares fue una adenopatía cervical el primer síntoma clínico de la enfermedad.

En raras ocasiones son las metástasis pulmonares u óseas, 7.5% de nuestros cánceres foliculares y 1.4% de los papilares, el síntoma clínico que lleva al diagnóstico.

La incidencia de cáncer en pacientes intervenidos por nódulos tiroideos sin seleccionar, es menor al 1% (237,238).

El primer problema por tanto, que le surge al clinico es cribar y seleccionar aquellos "nódulos tiroideos" que puedan ser asiento de enfermedad maligna y por tanto tributarios de tratamiento quirúrgico, evitando cirugia innecesaria.

La observación permite señalar que ningun sintoma o signo clinico permite definir con seguridad que nódulo tiroideo es un cáncer, todo lo más podemos establecer un grado de sospecha.

A pesar de ello, la historia y exploración clinica siguen constituyendo elementos importantes en la evaluación de los nódulos del tiroides, la existencia de factores clinicos de alto riesgo (crecimiento rápido, dureza a la palpación, adenopatias palpables, disfonia, disfagia alta...) pueden ser utilizados como indicadores de cirugia, aún con citologias benignas.

En nuestra serie, el 40% de los pacientes con cánceres diferenciados tenian menos de un año de evolución, el 47.8% de los nódulos estaban localizados en el lóbulo derecho, el 49.1% eran duros a la palpación, en el 28.3% habia adenopatias palpables, y el 7.6% tenian afectación de cuerdas vocales.

Desde hace años se aplican técnicas para el estudio morfológico de la glándula, en un intento de seleccionar los nódulos tiroideos malignos, entre las que destacan: gammagrafía y ecografía.

Tras el estudio gammagráfico, el 85% de los nódulos tiroideos son "fríos", y los restantes son "templados" o "calientes". (145,146)

La gran mayoría de los cánceres de tiroides se manifiestan como nódulos fríos, hecho que hemos comprobado en los estudios practicados, con Tc-99 y con I-131, en nuestros pacientes. En raras ocasiones, un caso de nuestra serie, el cáncer se esconde bajo la imagen de un nódulo caliente.

Hasta hace poco tiempo el hallazgo de un nódulo frío, en la gammagrafía, se consideraba tributario de intervención quirúrgica, para excluir la malignidad anatomopatológica. De seguir este criterio, existen elevadas posibilidades de intervenir innecesariamente a muchos pacientes, ya que se calcula que sólo un 20% de los nódulos fríos son cánceres. (147)

A la luz de los resultados obtenidos, hemos de cuestionar el valor de la gammagrafía como método para diagnosticar la malignidad en los nódulos tiroideos (141,148,150)

La ecografía, es una técnica que puede aportar información diagnóstica, sirve de guía para la citología por punción aspiración y para control de los tratamientos supresores, pero que al igual que la gammagrafia, tiene escasa utilidad para cribar los nódulos malignos.

Aunque la máxima incidencia de carcinomas aparece en nódulos sólidos, entre un 20-40% son malignos, la mayoría de ellos son benignos. Una lesión quística, considerada tradicionalmente como benigna, pueden esconder un cáncer en el 7-13% de los casos. Entre un 10-25% de los nódulos mixtos son carcinomas. (130,154,158,160)

En nuestra experiencia, de los 108 pacientes en los que se realizó estudio ecográfico, el 88.8% eran sólidos, el 8,3% eran mixtos y el 0.9% eran quísticos.

En el momento actual la citología por punción aspirado, constituye la prueba que proporciona mas información diagnóstica en los nódulos tiroideos, ya que a diferencia de la ecografía y gammagrafia ofrece un diagnóstico patológico, sin necesidad de recurrir a la cirugía.

Esta técnica, tiene una sensibilidad, especificidad y eficacia, superior a la de las otras exploraciones habitualmente utilizadas. (154,161,162,163)

La citología por punción-aspiración, en manos experimentadas, reduce a la mitad el número de pacientes que sufren intervención quirúrgica por nódulo de tiroides, e incluso como señalan trabajos recientes, puede sustituir en la gran mayoría de casos a la biopsia peroperatoria. (239,240)

De los 145 pacientes con cáncer de tiroides, a los que se practicó citología por punción aspiración, en nueve casos (6.04%), no se sospechó el diagnóstico.

Creemos que la clinica junto a la citología por punción-aspiración, con la ayuda de gammagrafia y ecografía, son los parámetros fundamentales a considerar a la hora de decidir que nódulo tiroideo es tributario de tratamiento quirúrgico. (183)

En la serie examinada, y antes de utilizar la citología por punción aspiración en nuestro protocolo diagnóstico, las indicaciones quirúrgicas por "sospecha de malignidad" representaban el 88% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides; y desde que utilizamos sistemáticamente dicha exploración, las "sospechas de malignidad" como indicación quirúrgica suben al 93.94% de dichos enfermos.

La pauta terapéutica ante un "Nódulo de Tiroides" viene marcada por los datos que suministre la clinica y las exploraciones efectuadas:

1) Ante un nódulo tiroideo con citología sospechosa de malignidad, existe un amplio acuerdo en la literatura de adoptar una terapéutica quirúrgica. (121,161,163,165,169,183, 241,243,244).

Existen, sin embargo situaciones clinicas, que pueden hacer recomendable otra medida terapéutica. En pacientes con enfermedades concomitantes que eleven el riesgo quirúrgico, que rechacen la intervención, o en edades avanzadas, el tratamiento con hormona tiroidea de forma transitoria o definitiva, puede ser el adecuado. (133,245)

En el 2.60% de nuestros pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, no se realizó tratamiento quirúrgico.

2) Ante un nódulo con citología benigna hemos de diferenciar los sólidos de los quísticos, ya que la pauta será diferente.

En los nódulos quísticos, a veces la propia punción puede ser curativa. Cuando el quiste es mayor de 3 cm. o si recidiva tras la aspiración del liquido, se recomienda la intervención quirúrgica. (128,130,146)

Cuando el nódulo es sólido se proponen varias actitudes terapéuticas:

a) El tratamiento "supresor" con hormona tiroidea, al

menos durante seis meses, es la técnica recomendada por muchos autores, obteniéndose un 20-25% de buenos resultados. (121,246, 247)

En el caso de que durante el tratamiento supresor el nódulo tiroideo aumente de tamaño, la mayoría de autores están de acuerdo en recomendar la cirugía, pues el 18% de los casos serán carcinomas. (169,241,246,247,248)

Si el nódulo de tiroides no se modifica con el tratamiento, caben dos opciones, indicar la cirugía o seguir revisiones con nuevas punciones para citología. (249,250,251)

b) Una segunda actitud terapéutica ante el nódulo citológicamente benigno, es la conducta expectante con repetición de la citología por punción aspiración anualmente. Estaría indicada en pacientes con cardiopatías, en los ancianos y en aquellos que rechacen el tratamiento hormonal. (252,253)

c) Por último hay un grupo de pacientes, que a pesar de tener citología benigna, serán tratados quirúrgicamente. Nos referimos a aquellos que tengan manifestaciones clínicas sugestivas de malignidad, o que den síntomas compresivos, que tengan un hipertiroidismo, por problemas estéticos o por deseo del enfermo. (183)

El tener un diagnóstico fiable con respecto al tipo histológico de la lesión, nos permitirá hacer una "intervención quirúrgica definitiva" en el primer acto quirúrgico, evitando así los riesgos y la morbilidad inherentes a las reintervenciones, además de disminuir el gasto asistencial y la sobrecarga quirúrgica.

Para algunos autores los resultados de la citología por punción aspirativa, serían suficientes para decidir la intervención quirúrgica, ya que según ellos ofrece resultados superiores a la biopsia peroperatoria. (174,240,254)

Otros autores, entre los que nos encontramos, utilizan la biopsia rápida intraoperatoria para decidir la técnica quirúrgica, concientes de sus limitaciones. (183,255,256)

Los falsos negativos de la biopsia peroperatoria, oscilan entre el 2.7% y el 30% según las series consultadas, existiendo mayores dificultades cuando se trata de tumores foliculares que si ellos son papilares. (240,256)

En nuestra serie, el 80.85% de las biopsias peroperatorias realizadas fueron positivas, el 13.82% fueron falsos negativos y en el 5.31% de las ocasiones el diagnóstico fue "diferido". La cifra de biopsias positivas asciende al 89.92% cuando analizamos sólo los carcinomas papilares, y desciende al 55.10% cuando se estudian los cánceres foliculares.

El no hacer biopsia peroperatoria, fue la causa mas frecuente, 43.84%, de las reintervenciones practicadas en la serie analizada. Coinciden nuestros datos con los de las series consultadas. (257,258,259)

El tratamiento del nódulo de tiroides, que en potencia puede ser un cáncer, es la lobectomia del lado afecto, más el istmo, la pirámide y la porción central del lóbulo contralateral. (183)

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, se basa en tres armas terapéuticas, que combinadas adecuadamente van a permitir controlar la enfermedad: Cirugia, Iodo-131 y Hormona tiroidea. En segundo plano la radioterapia externa y la quimioterapia, son técnicas que pueden ser útiles en algunos casos de extensión de la enfermedad, no asequibles a los tratamientos más efectivos.

Actualmente se está de acuerdo que el mejor tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, es el quirúrgico. Pero sobre lo que no existe unanimidad de criterio es en la cuantia de la exéresis quirúrgica a realizar sobre la glándula -tiroidectomia total, tiroidectomia subtotal o hemitiroidectomia- y sobre los ganglios regionales -adenectomia, vaciamiento ganglionar radical o modificado-, asi como en los tratamientos isotópicos y opoterapicos. (61,78,181,186,222,223,224,229,232,233,260,261,262,263)

Con este trabajo hemos pretendido apotar la experiencia de nuestro Hospital a la discusión de estos conceptos. A lo largo de más de veinte años, como ya hemos expuesto en los resultados, se han realizado diferentes técnicas de tratamiento, en los pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides.

Hemos realizado una revisión actual y un estudio retrospectivo, con el fin de clarificar si en la evolución de estos pacientes influyen las diferentes técnicas empleadas; y si de alguna forma los resultados obtenidos apoyan nuestra actitud terapéutica.

Los pacientes a los que se les practicó una cirugía "curativa", como era de esperar, presentan una curva de supervivencia muy superior, con $p < 0.001$, a la de aquellos pacientes en que no pudo practicarse dicho tratamiento.

Nosotros hemos adoptado una técnica radical dentro de la cirugía del cáncer diferenciado de tiroides, con una morbilidad comparable a las técnicas subtotales, incluso para los cánceres papilares de pequeño tamaño, en los que por otra parte, no podemos excluir la multifocalidad sin extirpar el otro lóbulo. Multicentricidad que representa el 15.71% de nuestros casos, pero que puede llegar al 50% según algunos autores. (189,264)

No hemos encontrado en nuestro estudio, al igual que ocurre en la literatura, diferencias significativas al comparar las curvas de supervivencia de los pacientes a los que se practicó tiroidectomía total, tiroidectomía subtotal o hemitiroidectomía. (185,222,223)

Si hemos observado menor frecuencia de recidivas en relación con la amplitud de la exéresis quirúrgica, practicada a los cánceres diferenciados, con cifras significativas al comparar entre sí las tiroidectomías totales y las hemitiroidectomías; hecho que también hemos encontrado en la literatura. (185,223,262,265)

Estas diferencias en la frecuencia de recidivas son mayores, siendo estadísticamente significativas al comparar las hemitiroidectomías con las tiroidectomías totales y las subtotales, cuando se estudian aisladamente los cánceres intratiroideos y los que no tienen adenopatías. Cuando este análisis se efectúa en los pacientes con tumores extratiroideos o en los que tienen adenopatías, estas diferencias no existen.

Hemos comprobado que la curva de supervivencia de los pacientes en los que se produce recidiva, es inferior con cifras estadísticamente significativas, a la de aquellos en los que dicha recidiva no se producen. Y los pacientes en los que tras la cirugía "persiste la enfermedad" tienen una

supervivencia inferior a la de aquellos que quedan libres de enfermedad, con $p < 0.001$, tras la resección, como era lógico esperar.

En nuestro protocolo, como ya hemos comentado en material y método, administramos I-131 para la ablación de los "restos tiroideos" y completar así la radicalidad de la tiroidectomía. Vemos que la dosis media de radioisótopo que se administra a los pacientes que han sufrido una tiroidectomía total es inferior a la que reciben los enfermos con tiroidectomías subtotales, y la de estos, a su vez, menor a la de los enfermos tratados con hemitiroidectomías.

Las metástasis linfáticas son frecuentes en el cáncer papilar. En estudios efectuados sobre ganglios, procedentes de vaciamientos cervicales profilácticos, de pacientes portadores de un cáncer papilar, entre el 68-80% de ellos tenían micrometástasis. (223,266,267)

En los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, con adenopatías palpables, sobre todo si es del tipo papilar, el vaciamiento ganglionar cervical tiene menor índice de recidivas y mejor supervivencia, con cifras estadísticamente significativas, que la exéresis de las adenopatías afectadas.

En nuestra opinión, apoyada por los resultados de este estudio, creemos que el nódulo tiroideo sospechoso de

malignidad, debe tratarse quirúrgicamente, realizándole el "gesto quirúrgico mínimo" -lobectomía del lado afecto, más istmectomía, y exéresis de la pirámide de Laloutte y de la porción central del lóbulo contralateral- y enviar la pieza para estudio anatomopatológico intraoperatorio.

En cuanto a la técnica quirúrgica de elección, sobre la glándula, seguimos recomendando la tiroidectomía total; ya que evita dejar focos neoplásicos multicéntricos, tiene menor índice de recidivas, necesita menos dosis de Iodo radiactivo para la "ablación" de restos y facilita el diagnóstico de las metástasis en el centelleo nuclear. Los mayores beneficios de la tiroidectomía total sobre las técnicas más conservadoras, se obtienen cuando se tratan pacientes con tumores en estadios iniciales: cánceres diferenciados intratiroideos y sin adenopatías.

Si existen adenopatías afectadas, el vaciamiento ganglionar modificado es la técnica quirúrgica que tiene mejores resultados.

En cuanto a los "factores pronósticos" estudiados en los pacientes tratados por cáncer de tiroides, confirman en líneas generales los resultados obtenidos y publicados en las diferentes series de la literatura. (222,223,224,234,260,262, 263,268,269,270,271,272)

La curva de supervivencia global de los carcinomas de tiroides es de 78,3% a los veinte años. Analizados por tipos histológicos, como representamos en el gráfico nº 6, observamos que la mayor supervivencia se obtiene en los cánceres papilares con 90% a los 20 años; seguidos por los carcinomas foliculares con 80.7% a los 20 años; cánceres medulares, con 54.3% a los 16 años; y carcinomas anaplásicos con 0% a los 5 años. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

Dentro de los carcinomas diferenciados hemos podido demostrar peor pronóstico, con diferencias significativas, en los cánceres multicéntricos.

Al igual que toda la patología tiroidea patología tiroidea, el cáncer diferenciado de tiroides es mas frecuente en el sexo femenino, sin embargo parece ser, que tienen peor pronóstico en el sexo masculino. (186,262)

Hemos comprobado que la curva de supervivencia de las mujeres afectas de cáncer diferenciado de tiroides es mejor, con $p < 0.05$, que la de los varones.

Una de las claras diferencias de estos carcinomas con el resto de de los cánceres es la influencia de la edad, ya que mientras en la mayoría de los cánceres la juventud es un signo de mal pronóstico, aquí será una garantía de buena evolución. (52,76,262)

Hemos comprobado que los pacientes de mayor edad tienen peor pronóstico que los jóvenes. Las diferencias apreciadas entre los mayores y menores de 40 años, tienen cifras estadísticamente significativas, tanto cuando se analizan en conjunto como por tipos histológicos.

El análisis de nuestra serie nos ha demostrado que los pacientes que clínicamente se presentan como "nódulo único", tienen mejor pronóstico, con diferencias significativas, que los "múltiples". Los enfermos que no presentaron nódulo tiroideo palpable en la exploración clínica, presentaron una curva de supervivencia mejor que la de los "nódulos múltiples", pero peor que la de los "nódulos únicos", también con diferencias significativas.

En nuestra serie, al igual que otros trabajos de la literatura, el tamaño del tumor se ha mostrado también como factor pronóstico; comprobando que los pacientes con tumores menores de 4 cm tienen mejor supervivencia que los mayores de esta cifra. (222)

Por lo que respecta a la extensión de la enfermedad, y al igual que en los datos existentes en la literatura, hemos observado: (52,76,262)

Los pacientes tratados en estadio III, con metástasis a distancia, tienen peor supervivencia y mayor índice de

recidivas, que los enfermos de los estadios I y II, con cifras estadísticamente significativas.

No existen diferencias significativas al comparar las supervivencias de los pacientes con cáncer sin adenopatias, con aquellos que si las tienen.

Los cánceres papilares con adenopatias, presentan un mayor índice de recidivas, con diferencias significativas, que la de aquellos que no las tienen. Estas diferencias no se observan al analizar los cánceres foliculares.

Los cánceres intratiroideos, tienen mejor supervivencia y menor índice de recidivas, con cifras estadísticamente significativas, que los cánceres extratiroideos.

De nuestro trabajo se desprende, que entre los carcinomas de tiroides, los cánceres diferenciados son los de mejor pronóstico y dentro de ellos el de los papilares es mejor que el de los foliculares. Este pronóstico es mejor en el sexo femenino, en edades tempranas de la vida, cuando se presenta clínicamente como nódulo unico, es intratiroideo, no tiene metástasis a distancia, no es multicéntrico, y su tamaño es menor a 4 cm.

Aunque la presencia de adenopatias no parece influir en la curva de supervivencia de estos pacientes, si apreciamos en ellos mayor índice de recidivas.

9. -

CONCLUSIONES. -

De las observaciones realizadas en el presente estudio, podemos sacar las siguientes conclusiones:

1.- Entre los carcinomas del tiroides, los cánceres diferenciados con origen en la célula folicular, son los que tienen mayor "supervivencia".

2.- Los cánceres papilares de tiroides tienen mayor "supervivencia" que los carcinomas foliculares, aunque estos tienen menor índice de "recidivas" que aquellos.

3.- La "supervivencia" de los cánceres diferenciados es mayor en los pacientes jóvenes y en los del del sexo femenino.

4.- Entre los cánceres diferenciados, los nódulos únicos, tienen mayor "supervivencia" que los que no se palpan, y estos a su vez, la tienen mayor que los multinodulares.

5.- La "supervivencia" es mayor cuando el cáncer diferenciado es intratiroideo, cuando no tiene metástasis, cuando tiene menos de 4 cm., o cuando no es multicéntrico.

6.- La afectación de los ganglios cervicales, no influye en la "supervivencia" de los carcinomas diferenciados, aunque sí en el índice de "recidivas" de los cánceres papilares.

7.- Cuando la Cirugia es capaz de eliminar la enfermedad la "supervivencia" de los pacientes es mejor, que cuando ello no es posible.

8.- No existen diferencias entre las "supervivencias" que se obtienen tras la tiroidectomia total, tiroidectomia subtotal y hemitiroidectomia; pero si las hay en el "índice de recidivas", en favor de la tiroidectomia total.

9.- Los vaciamientos ganglionares regionales, obtienen menor índice de "recidivas" y mayor "supervivencia" , que las adenectomias.

10.-

BIBLIOGRAFIA

- 1.- LANGER P.- El bocio endémico. O.M.S. serie monografías. nº44, p.9, Ginebra 1961.
- 2.- PIULACHS P., CAÑADELL J.M.- Enfermedades del tiroides, p.416, ed.Janés, Barcelona 1950.
- 4.- PATIÑO J.F.- Bocio y cáncer de tiroides, p.13, ed.Fondo Educativo Interamericano, Colombia 1976.
- 4.- NAVARRETE F.- Cáncer de tiroides en Asturias. Tesis doctoral, Oviedo 1979.
- 5.- WERNER S.C., INGBAR S.H.- El tiroides, p.5, ed.Salvat, Barcelona 1977.
- 6.- DE VITA V., HELLMAN S., ROSEMBERG S.- Cáncer. Principios y prácticas de oncología, p.899, ed.Salvat, Barcelona 1984.
- 7.- SEDGWICK C.E., FILTZER H.S.- Cirugía del tiroides, p.1, ed.Científico Médica, Barcelona 1978.
- 8.- PERZIK S.L.- Cirugía de la enfermedad tiroidea, p.25, ed.Panamericana, Buenos Aires 1983.
- 9.- BECKER W.F.- Pionners in thyroid surgery. Ann.Surg. 185:493, 1977.

- 10.- SHABA A., JAFFE B.M.- Complications of thyroid surgery performed by residents. Surgery 104:1109, 1988.
- 11.- DE GROOT L.J., LARSEN P.R., REFETOFF S., STANBURY J.B.- The Thyroid and its diseases. p.756, ed.J.Wiley and Sons, New York 1984.
- 12.- THOMAS C.G.- Terapéutica de Conn. p.662-666, ed. Panamericana, Buenos Aires 1989.
- 13.- KASAI N., SAKAMOTO A.- New subgrouping of small thyroid carcinomas. Cancer 60:1767, 1987.
- 14.- MORTENSEN J.D., WOOLNER L.B., BENNET W.A.- Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J.Clin.Endocrinol.Metab. 15:1270, 1955
- 15.- SAMPSON R.J., WOOLNER L.B., BAHN R.C., KURLAND L.- Occult thyroid carcinoma in Olmsted County Minnesota: Prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer 34:2072, 1974.
- 16.- HARACH H.R., FRANSSILA K.O., WASENIUS V.M.- Occult papillary carcinoma of the tFinland. A systematical autopsy study. Cancer 56:531, 1985.

- 17.- DE GROOT L.J., SRIDAMA V.- Thyroid neoplasia. En De Groot L.J. ed. Endocrinology. Filadelfia, W.B.Saunders p 758. 1989.
- 18.- BEIRWALTERS W.H.- Report of the committee on nomenclature of the American Thyroid Association. J.Clin.Endocrinol.Metab. 29:860, 1969.
- 19.- HENDINGER C., WILLIAMS E.D., SOBIN L.- The W.H.O. histological classification of thyroid tumors: A commentary on the second edition. Cancer 63:908, 1989.
- 20.- WILLIAMS E.D.- The etiology of thyroid tumours. Hypothyroidism and goitre. Clin.Endocrinol.Metab. 8:193, 1979
- 21.- WILLIAMS E.D., DONIACH I., BJARNASON O., MICHIE W.- Thyroid cancer in an iodine rich area. Cancer 39:215, 1977
- 22.- OSHIMA M., WARD J.M.- Dietary iodine deficiency as a tumore promoter and carcinogen in male F344/NCr rats. Cancer Res 46:877, 1986.-
- 23.- WILLIAMS E.D., DONIACH M.D., BJORNASON O., MICHIE W.- Thyroid cancer in an iodine rich area. Cancer 39:215, 1977
- 24.- WHANER H.W., CUELLO C., CORREA P., URIBE L.F., GAITAN E.- Thyroid carcinoma in an endemic goiter area. Amer.j.Med. 40:58, 1966.

- 25.- WADE J.S.-The etiology and diagnosis of malignant tumours of the thyroid gland. Brit.J.Surg. 62:760, 1975
- 26.- EMERSON C.E., BRAVERMAN L.E.- Thyroid irradiation. One view. N.Engl.J.Med. 303:217, 1980
- 27.- SCHNEIDER A.B., RECENT W., PINSKY S.M., YUN RIO U., BEKERMAN C., SHORE-FREEDMAN E.- Radiation induced thyroid carcinoma. Clinical course and results of therapy in 296 patients. Ann.Intern.Med. 105:405, 1986
- 28.- SAMPSON R.J., WOOLNER L.B., BAHN R.C.- Occult thyroid carcinoma in Olmsted. Conty, Minesota: Prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer 34:2072, 1974.
- 29.- KUNG T.M., NG W.L., GIBSON J.B.- Volcanoes and carcinoma of the thyroid. A possible association. Arch.Environ.Health. 36:265, 1981.
- 30.- GONZALEZ VILLALPANDO C., FROHMAN L.A., BEKERMAN D., FAVUS M., PINSKY S., YUN RIO U., SHORE-FREEDMAN E., SCHNEIDER A.B.- Scintigraphic thyroid abnormalities after radiation. A controlled study with 99-Tc pertechnate scanning. Ann.Intern.Med. 97:55, 1982

- 31.- SCHNEIDER A.B.- Radiation-induced thyroid tumors. Endocrinol.Metab.Clin.North.Am. 19:495, 1990
- 32.- SMALLRIDGE R.C., WARTOSKY L., BURMAN K.D.- Thyroid carcinoma and Hodgkin disease. Ann.Intern.Med. 94:412, 1981
- 33.- KORFF J.M., De GROOT L.J.- The management of radiation-induced tumors of the thyroid. Clin.Endocrinol.Metab. 33:287, 1981.
- 34.- CLARK D.E.- Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. JAMA 159:1007, 1955
- 35.- WINSHIP T., ROSVOLL R.V.- Childhood thyroid carcinoma. Cancer 14:734, 1961
- 36.- WITT T.R., MENG R.L., ECONOMOU S.G.- The approach to the irradiated thyroid. Sug.Clin.North.Am. 59:45, 1979.
- 37.- DE GROOT L.J., REILLY M., PINNAMENINI K., et al.- Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease. Am.J.Med. 74:852, 1983.
- 38.- FAVUS M.J., SCHNEIDER A.B., STACHURA M.E., et al.- Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. N.Engl.J.Med. 294: 1019, 1976.

- 39.- GREENSPAN F.S.- Radiation exposure and thyroid cancer. J.A.M.A. 237:2089, 1977.
- 40.- FUNKUNAGA F.H., YATAMI R.- Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. Cancer 36:1095, 1975
- 41.- CAMIEL M.R., MULE J.E., ALEXANDER L.L. et al.- Association of thyroid carcinoma whith Gardener's syndrome in siblings. N.Engl.J.Med. 278:1056, 1968.
- 42.- DELAMARRE J.G., DUPAS J., CAPRON J., et al.- Polipose rectocolique familiale, syndrome de Gardner et cancer thyroïden. Gastroenterol.Clin.Biol. 6:1016, 1982.
- 43.- LEON J., BUEZAS G., SERRANO J.- Síndrome de Gardner y cáncer papilar de tiroides. Gastroen. y Hepat. 13:81, 1990.
- 44.- SOGOL P.B., SUGAWARA M., GORDON H.E.- Cowden's disease: Familial goiter and skin hamartomas. West.J.Med. 139:324, 1983.
- 45.- LEVER E.J., MEDEIROS NETO G.A., De GROOT L.J.- Inherited disorders of thyroid metabolism. Endocr.Rev. 4:213, 1983.

46.- COOPER D.S., AXELROD L., De GROOT L.J., VICKERY A.L., MALOOF F.- Congenital goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodine: clinical, pathological, kinetic and biochemical studies and a review of the literature. J.Endocrinol.Metab. 52:294,1981

47.- PANZA N., DEL VECHIO L., MAIO M., DE FELICE M., LOMBARDI G., MINOZZI M., ZAPPACOSTA M.- Strong association between an HLA-DR antigen and thyroid carcinoma. Tissue Antigen. 20:155, 1982

48.- SIRIDAMA V., HARA Y., FAUCHET R., DeGROOT L.J.- Association of differentiated thyroid carcinoma with HLA-DR7. Cancer 56:1086, 1985

49.- BRUNT L.M., WELLS S.A.- Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. Surg.Clin.North.Am. 67:263, 1987.

50.- GRAUER A., RAUE F., GAGEL R.F.- Changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. Cin.Endocrinol.Metab.North.Am. 19:613, 1990

51.- PALOYAN E., HOFMANN C., PRINZ R.A., OSLAPAS R., SHAN K.,
KU W.W., ERNST K., SMITH M., LAWRENCE A.M.- Castration induces
a marked reduction in the incidence of thyroid cancer.

Surgery 92:839, 1982

52.- FRANSSILA K.O.- Prognosis in thyroid carcinoma.

Cancer 36:1138, 1975

53.- ROSEN I.B., WALFISH P.G.- Pregnancy as a predisposing
factor in the thyroid neoplasia. Arch.Surg. 121:1287, 1986

54.- DONEGAN W.L.- Cancer in pregnancy.

Cancer 33:194, 1983

55.- McTIERNAN A.M., WEISS N.S., DALIN J.R.- Incidence of
thyroid cancer in women in relation to reproductive and
hormonal factors. Am.J.Epidemiol 120:423, 1984.

56.- FRAUMAN A.G., MOSES A.C.- Oncogenes and growth factors in
thyroid carcinogenesis.

Clin.Endocrinl.Metab.North.Am. 19:479, 1990

57.- GRIECO M., SANTORO M., BERLINGIERI M.T.- Ptc is a novel
rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently
detected in human thyroid papillary carcinomas. Cell 60:557

1990

- 58.- COHN K.H., BACKDAHL M., FORSDUND G.- Biologic considerations and operative strategy in papillary carcinoma: Arguments against the routine performance of total thyroidectomy. Surgery 96:957, 1984
- 59.- CORRALES J.J.- Carcinoma de tiroides. p.55, Monografía 4, ed. Junta Castilla-León. Madrid 1986.
- 60.- THOMPSON N.W., NISHIYAMA R.H., HARNESS J.K.- Thyroid carcinoma: Current controversies. Curr.Probl.Surg.25:5, 1979
- 61.- MAZZAFERRI E.L.- Papillary thyroid carcinoma: Factor influencing prognosis and current therapy. Sem.Oncol. 14:315, 1987
- 62.- FAVUS M.J., SCHNEIDER A.B., STACHURA M.E.- Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. Evaluation of 1046 patients. N.Engl.J.Med. 294:1019, 1976
- 63.- SIMONOWITZ D., THOMSEN S., MOOSA A.R.- The treatment of incidental thyroid cancer. 11:457, 1976
- 64.- SWELSTAD J., SCANLON E.F., MURPHY E.D.- Thyroid disease following irradiation for benign conditions. Arch.Surg. 112:380, 1977

- 65.- SCHRODER S., BOCKER W., DRALLE H.- The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary carcinoma. *Cancer* 54:90, 1984
- 66.- BELL R.M.- Carcinoma de tiroides. *Cli.Q.Nort.Am.* 66:1, 1986
- 67.- HAWK W.A., HAZARD J.B.- The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Clev.Clin.Q.* 43 207, 1976
- 68.- CADY B., SEDWICK C.E., MEISNER W.A.- Changing clinical pathologic, treatment and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Am.Surg.* 184:541, 1976
- 69.- PERZIK S.L.- The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. *Am.J.Surg.* 132:480, 1976
- 70.- CORRALES J.J.- Carcinoma de tiroides, p.71, Monografía 4, Ed. Junta Castilla-León, Madrid 1986.
- 71.- WITT T.R., MENG R.L., ECONOMOU S.G.- The approach to the irradiated thyroid. *Surg.Clin.North.Am.* 59:45, 1979
- 72.- SAMMARTIN A., FOZ M.- Cancer de tiroides. *Medicine* 35:1420, 1989.

- 73.- MAZZAFERRI E.L., YOUNG R.L., OERTEL J.E., KEMMERER W.T., PAGE C.P.- Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 56:171, 1977
- 74.- MASSIN J.P., SAVOIE J.C., GARNIER H., GUIRAUDON G., LEGER F.A., BACOURT F.- Pulmonary metastasis in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 53:982, 1984
- 75.- MAHESHWARI Y.K., HILL C.S., HAYNIE T.P., HICKEY R.C., SAMAN N.A.- ¹³¹I-therapy in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 47:664, 1981
- 76.- WOOLNER L.B., BEHARS O.H., BLACK B.M., McCONAHEY W.M., KEATING F.R.- Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a 30 years period. *Am.J.Surg.* 102:354, 1961
- 77.- TUBIANA M., SCHLUMBERGER M., ROUGIER P., LAPLANCHE A., BENHAMOU E., GARDET P., CAILLOU B., TRAVAGLI J.P., PARMENTIER P.- Long-term results and prognosis factors in patients with differentiated thyroid carcinomas. *Cancer* 55:794, 1985
- 78.- CARCANGUI M.L., ZAMPI G., PUPI A., CASTAGNOLI A., ROSAI J.- Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55:805, 1985

- 79.- McCONAHEY W.M., HAT I.D., WOOLNER L.B.- Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations pathological findings therapy and outcome. Mayo Clin.Proc. 61:978, 1986
- 80.- SIMPSON W.J., McKINNEY S.E.- Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients. Am.J.Med. 83:479, 1987
- 81.- HARNES J.K., THOMPSON N.W., McLEOOD M.K.- Follicular carcinoma of the thyroid: Trends and treatment. Surgery 96:977, 1984
- 82.- YOUNG R.L., MAZZAFERRI E.L., RAHE A.J.,- Pure follicular thyroid carcinoma. J.Nucl.Med. 21:733, 1980
- 83.- CRILE G., PONTIUS K.J., HAWK W.A.- Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. Surg.Gynecol.Obstet. 160:409, 1985
- 84.- HEITZ P., MOSER H., STAUB J.J.- Thyroid cancer: a study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty year period. Cancer 37:2329, 1976
- 85.- TOLLEFSEN H.R., SHAH J.P., HUVOS A.J.- Follicular carcinoma of the thyroid. Am.J.Surg. 128:523, 1973

- 86.- RUEGEMER J.J., HAY I.D., BERGSTRALH E.J.- Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 67:501, 1988
- 87.- THOMPSON N.W., DUNN E.L., BATSAKIS J.G.- Hurthle cell lesions of the thyroid gland. Surg.Gynecol.Obstet. 139:155, 1974
- 88.- GUNDRY S.R., BURNEY R.E., THOMPSON N.W.- Total thyroidectomy for Hurthle cell neoplasms of the thyroid.
Arch.Surg. 118:529, 1983
- 89.- HEDINGER C.-Histological Typing of Thyroid Tumors, p.7, ed.Springer-Verlag, Berlin 1988.
- 90.- TOLLEFSEN H.R., SHAH J.P., HUVOS A.G.- Hurthle cell carcinoma of the thyroid. Am.J.Surg. 130:390, 1975
- 91.- WATSON R.G., BRENNAN M.D., GOELLNER J.R.- Invasive Hurthle cell carcinoma of the thyroid: Natural history and management.
Mayo Clin.Proc. 59:851, 1984
- 92.- HAR E.G., HADAR T., SEGAL K.- Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. Cancer 57:1613, 1986
- 93.- GONZALEZ-CAMPORA R., HERRERO-ZAPATERO A, LERMA E.- Hurthle cell at mitochondriomrich cell tumors. Cancer 57:1154, 1986

94.- SAMAAAN N.A., SCHULTZ P.N., HAYNIE T.P., ORDOÑEZ N.G.-
Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma:
treatment results in 101 patients. J.Endocrinol.Metab. 65:376,
1985.

95.- SAMAAAN N.A., MAHESHWARI Y.K., NADER S., HILL C.S., SCHULTZ
P.N., HAYNIE T.P., HICKEY R.C., CLARK R.L., GOEPFERT H., IBAÑEZ
M.L., LITTON C.E.- Impact of the therapy for differentiated
carcinoma of the thyroid: an analisis of 706 cases.
J.Endocrinol.Metab. 56:1131, 1983

96.- CARCANGIU M.L., STEEPER T., ZAMPI G., ROSAI J.- Anaplastic
thyroid carcinoma. A study of 70 cases. Am.J.Clin.Pathol.
83:135, 1985

97.- ALDINGER K.A., SAMAAAN N.A., IBAÑEZ M., HILL C.S.-
Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of 84 cases of
spindle and giant cell carcinoma of the thyroid.
Cancer 41:2267, 1978.

98.- JARVI K., MOKKA R., VORNE.- Problems of cancer diagnosis
in thyroid nodules. Acta Chir.Scand. 154:93, 1988

99.- MAZZAFERRI E.- De Los SANTOS E.- Solitary thyroid nodule:
Diagnopsis and Treatment. Med.Clin.North.Am. 72:1177, 1988

- 100.- THOMAS C.G., BUCKWALTER J.A.- Poorly differentiated neoplasms of the thyroid gland. Am.Surg. 177:632, 1973
- 101.- HAZARD J.B., HAWK W.A., CRILE G.- Medullary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. J.Clin.Endocr. 19:152, 1959
- 102.- WOLFE H.J., DELELLIS R.A.- Familiar medullary thiroid carcinoma and C cell hypwerplasia. Clin.Endocrinol.Metab. 10:351, 1981
- 103.- BLOCK M.A., JACKSON C.E., GREENAWALD K.A., YOTT J.B., TASHJIAN A.H.- Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. Arch.Surg. 115:142, 1980
- 104.- SAAD M.F., ORDOÑEZ N.G., RASHID R.K., GUIDO J.J., HILL C.S., HICKEY R.C., SAMAAAN N.A.- Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and pronostic factors in 161 patients. Medicine (Baltimore) 63:319, 1984
- 105.- De la TORRE W., PEREZ A., GARCIA-AMEIJEIRAS A.- Carcinoma medular de tiroides; formas de presentación, diagnóstico precoz y conducta a seguir. Endocrinologia 35:152, 1988.

106.- FARNDON J.R., LEIGHT G.S., DILLEY W.G., BAYLIN S.B., SMALLRIDGE R.C., HARRISON T.S., WELLS S.A.- Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. Brit.J.Surg. 73:278, 1986

107.- CHONG G.C., SIZEMORE G.W., WOOLNER L.H.- Medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer 35:695, 1975

108.- ROSSI R.L., CADY B., MEISSNER W.A., WOOL M.S., SEDGWICK C.E., WERBER J.- Non familial medullary thiroid carcinoma. Am.J.Surg. 139:554, 1980.

109.- WILLIAMS E.D.- Malignant lymphoma of the thyroid. Clin.Endocrinol.Metab. 10:379, 1981

110.- HAMBURGER J.I., MILLER JM., KINI S.R.- Lymphoma of the thyroid. Ann.Inter.Med. 99:685, 1983

111.- DEVINE R.M., EDIS A.J., BANKS P.M.- Primary lymphoma of the thyroid: a rview of the Mayo Clinic experience though 1978. World J.Surg. 5:33, 1981

112.- PUÑAL J.A., BARREIRO F., BEIRAS A., CASAL M., GOMEZ D., RIOS A.- Linfoma de tiroides. Cir.Esp. 40:1151, 1986

- 113.- ERICSSON M., BIORKLUND A., CEDERQUIST E., INGEMASSON S., AKERMAN M.- Surgical treatment of metastatic disease in the thyroid gland. J.Surg.Oncol. 17:15, 1981
- 114.- CZECH J.M., LICHTOR T.R., CARNEY J.A., VAN HEERDEN J.A.- Neoplasms metastatic to the thyroid gland. Surg.Gynecol.Obstet. 155:503, 1982
- 115.- MESSARIS G., KYRIAKOU K., VASILOPOULOS P., TOUNTAS C.- The single thyroid nodule and carcinoma. Brit.J.Surg. 61:943, 1974
- 116.- BROOKS J.R.- The solitary thyroid nodule. Am.J.Surg. 125:477, 1973
- 117.- LIECHTY R.D., STOFFEL P.T., ZIMMERMAN D.E., SILVERBERG S.G.- Solitary thyroid nodules. Arch.Surg. 112:59, 1977
- 118.- SMEDS S., MADSEN M., RUTER A., LENNQUIST S.- Evaluation of preoperative diagnosis and surgical management of thyroid tumours. Acta Chir.Scand. 150:573, 1984
- 119.- FRANKLYN J.A., SHEPPARD M.C.- Thyroid nodules and thyroid cancer: diagnostic aspects. Clin.Endocrinol.Metab. 2:761, 1988

120.- BROWN C.L.- Pathology and management of thyroid disease. Pathology of the cold nodule. Clin.Endocrinol.Metab. 10:235, 1981

121.- LEAL A., GARCIA-LUNA P.P., ASTORGA R.- SANTOS C., ACOSTA D.- Actitud del clinico ante la patologia nodular. Med.Clin. 84:285, 1985

122.- HALF R.C., SCHECTER B.C., ARMSTRONG R.G., EVANS W.E.- Factors increasing the probability of malignancy in thyroid nodules. Am.J.Surg. 131:707, 1976

123.- COMPAGNO J., OERTE J.F.- Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 245 cases. Am.J.Pathol. 74:1, 1980

124.- FRANKLYN J.A. SHEPPARD M.C.- Aspiration cytology of the thyroid. Brit.Med.J. 295:510, 1987

125.- STAUNTON M.D., GREENING W.P.- Clinical diagnosis of thyroid cancer. Brit.Med.J. 4:532, 1973

126.- KENDALL L.W., CONDON R.E.- Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. Lancet 1:1071, 1969

127.- BLUM M., ROTHSCHILD M.- Improved nonoperative diagnosis of the solitay "cold" thyroid nodule. Surgical selection based on risk factors and three months of supression. JAMA 243:242, 1980.

128.- ASHCRAFT, M.W., VAN HERLE A.J.- Management of thyroid nodule: History and physical examination, blood test, X-ray test and ultrasonography. Head Neck Surg. 3:216, 1981

129.- TOURNIAIRE J., BERNARD M.H.- Nodules froids thyroïdiens. Etude prospective des criteres de malignite chez 407 malade operes. Nouv.Press.Med. 10:309, 1981

130.- ROJESKI M.T., GHARIB H.- Nodular thyroid disease. Evaluation and management. N.Engl.J.Med 313:428, 1985

131.- WILLIAMS E.D.- The epidemiology of thyroid cancer. Ann.Radiol. 20:703, 1977

132.- CANNON C.R.- Evaluation of the thyroid nodule. Laryngoscope 33:147, 1986

133.- MILLER J.M.- Evaluation of the thyroid nodules. Accent on neddle biopsy. Med.Clin.North.Am. 69:1063, 1985

134.- GARCIA-SOLIS D., RODRIGUEZ J.R., ACOSTA D., ASTORGA R.-
Tiroglobulina sérica en el seguimiento de los pacientes
tratados de carcinoma diferenciado de tiroides. Evaluación de
los factores que condicionan su eficacia. Med.Clin. 86:748,
1986

135.- TUBIANA M., MIHAUD G., COUTRIS G.- Medullary carcinoma
and thyrocalcitonin. Brit.Med.J. 4:87, 1968

136.- ROUGIER P., TRAVAGLI J.P., CALLON B.- Cancer medullaire
de la thyroide. Formes cliniques, conduites diagnostques et
therapeutiques. Rev.Pract. 32:1997, 1982

137.- NOYEK A.M., GRYSON N.D.- Thyroid tumor imaging.
Arch.Otorlaryngol. 109:205, 1983

138.- STARK D.D., CLARK O.H., MOSS A.A.- Magnetic resonance
imaging of the thyroid, thymus and parathyroid glands.
Surgery 96:1083, 1984

139.- KULKARNI M.V., SANDLER M.P.- Clinical magnetic resonance
imaging with nuclearmedicine correlation. J.Nucl.Med. 26:944,
1985

140.- KASAR N., TSUYA A.- Xeroradiography of the thyroid.
Radiology 141:439, 1981

141.- LATRE J.M.- La medicina nuclear en el diagnóstico del bocio nodular. p.145 de "Problemas de actualidad en patología tiroidea", ed.Dircosa. Sevilla 1983.

142.- WEBER P.M., JASKO J.A., DOS REMEDIOS L.W.- Thyroid scintophotography in 1000 patients: Rational use of ^{99m}Tc and I-131 compounds. J.Nucl.Med. 12:673, 1971.

143.- ASTORGA R., GARCIA SOLIS D.- Gammagrafia de tiroides: Comparación entre gammógrafo lineal y gammacámara pinhole. XX Reunión Sociedad Española Endocrinología. Palma de Mallorca 1981.

144.- SOSTRE S., ASHAREE A.B., QUINONES J.D., SCHIEVE J.B., ZIMMERMAN J.M.- The thyroid scintigraphy pinhole images versus rectilinear scans. Radiology, 129:759, 1978

145.- FRIEDMAN M., TORIUMI D.M., MAFEE M.F.- Diagnosis imaging techniques in thyroid cancer. Am.J.Srug. 155:215, 1988

146.- ASHCRAFT M.W., VAN HERLE A.J.- Management of thyroid nodules: scanning techniques thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. Head Neck Surg. 3:297, 1981.

147.- REASNER C.A., ISLEY W.L.- Thyroid scanning in patients with suspected thyroid disease. ANN.int.Med. 102:209, 1985

148.- THOMAS C.F., PEPPER F.D., OWEN J.- Differentiation of malignant from benign lesions of the thyroid gland using complementary scanning with ⁷⁵-seleniomethionine and radioiodine. Ann.Surg. 170:396, 1969

149.- KAPLAN W.D., HOLMAN B.L., SELENKON H.A.- ⁶⁷-Ga-citrate and the non functioning thyroid nodule. J.Nucl.Med. 6:424, 1974

150.- RODRIGUEZ J.R., ASTORGA R., CRESPO A.- Estudio de los nódulos tiroideos con citrato de galio-⁶⁷. Radiologia 16:649, 1974

151.- MORI T., HAMAMOTO K., TORIZUKA K., ONOYAMA A.- Tumor imaging of a ⁹⁹-Tc labeled bleomycin. J.Nucl.Med. 16:414, 1975

152.- CUBERTA F.J., RODRIGUEZ J.R., LEAL A., ASTORGA R.- La gammagrafía con Tc-⁹⁹-Bleomicina en el diagnóstico del bocio nodular. XVIII Reunión Sociedad Española Endocrinología. Valladolid 1977.

153.- ASHCRAFT M.W., VAN HERLE A.J.- Management of thyroid nodule:History and physical examination, blood test, X-ray test and ultrasonography. Head Neck Surg. 3:216, 1981.

154.- VAN HERLE A.J., RICH P., LJUNG B.M., ASHCRAFT M.W., SOLOMON D.H., KEELER E.B.,- The thyroid nodule. Ann.Intern.Med. 96:221, 1982

- 155.- SOLBIATI L., VOLTERRANI L.- The thyroid gland with low uptake lesions. Evaluation by ultrasound. Radiology 155:187, 1985
- 156.- BRUNETON J.N., CARAMELLA E.- Ecographie ultrasonore en temps reel de haute definition des tumeurs du corps thyroideo. A propos de 379 cases operes. J.Radiol 66:59, 1985
- 157.- WALKER J., FINDLAY D.- A prospective study of thyroid ultrasound scan in the clinically solitary thyroid nodule. Brit.J.Radiol. 58:617, 1985
- 158.- TALEGON A.- La ecografía en el diagnóstico del cáncer de tiroides. Ponencia al XII Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología. Sevilla 1987
- 159.- SIMEONE J.F., DANIELS GH.- High resolution real-time sonography of the thyroid. Radiology, 145:431. 1982
- 160.- COX M.R., MARSHALL S.G., SPENCE R.A.- El nódulo tiroideo solitario: una evaluación prospectiva de la exploración escintigráfica y ecográfica. Br.J.Surg. (esp.) 5:335, 1991
- 161.- ASTORGA R., GARCIA CANTON J.A., RODRIGUEZ J.R., LEAL A., ACOSTA D., GAVILAN I., GARCIA LUNA P.P., LEON J.- Fiabilidad de la punción aspirativa con aguja fina en el bocio nodular no tóxico. Correlación con los hallazgos quirúrgicos y punciones repetidas. Med.Clin. 85:733, 1985

162.- LOWHAGEN T., WILLENS J.S.- Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. World J.Surg. 5:61, 1981

163.- NAVARRO E.- Evaluación de la punción aspirado con aguja fina en el diagnóstico y seguimiento de la patología nodular del tiroides. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla, 1990.

164.- GARCIA CANTON J.A.- La citología por punción con aguja fina: técnicas citológicas en el diagnóstico del bocio nodular. en: "Problemas de actualidad en patología tiroidea", p.203, ed.Dircosa, Sevilla 1983.

165.- LOWHAGEN T., GRAMBERG P.O., LUNDELL G., SKINNARI P., SUNDBLAD R., WILLENS J.S.- Aspiration biopsy cytology in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. Surg.Clin.North.Am. 59:3, 1979

166.- TORRES A., GALERA H., DURAN S.- La punción aspiración en el nódulo frío tiroideo. I: Patrones citológicos. Med.Clin. 88:43, 1987

167.- GHARIB H., GOELLNER J.R., ZINSMEISTER A.R., GRANT C.S., VAN HEERDEN J.A.- Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: the probleme of suspicious cytologic findings. Ann.Int.Med. 101: 25, 1984

- 168.- HADJU S.I., EHYA H., FRABLE W.J.- The value and limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary tumors. A symposium. Acta Cytol. 31:587, 1987
- 169.- LOGERFO P., COLACCHIO T.A., CAUSHAJ F., WEBER C., FEIND C.- Comparison of fine needle biopsy and coarse needle biopsies in evaluating thyroid nodules. Surgery 92:835, 1982.
- 170.- SCHMID K., LADURNER D.- Clinicopathologic management of tumors of the thyroid gland in an endemic goiter area. Acta Cytol 33:27, 1989
- 171.- WRIGTH R.G., CASTLES H., MORTIMER R.- Morphometric analysis of thyroid cells aspirates. J.Clin.Pathol. 40:443, 1987
- 172.- BENGTSSON A., MALAMEUS J.- Measurement of nuclear DNA content in thyroid diagnosis. World J.Surg. 9:980, 1985
- 173.- KINI S.R., MILLER J.M., HAMBURGER J.L.- Problems in the cytologic diagnosis of the cold thyroid in patients with lymphocytic thyroiditis. Acta Cytol. 25:506, 1981
- 174.- WILLENS J.S., LÖWHAGEN T.- Fine needle aspiration cytologic in thyroid disease. Clin.Endocrinol.Metab. 10:257, 1981

175.- TORRES A., TORRES F.J., GALERA H., DURAN S.- La punción aspiración con aguja fina en el nódulo frío tiroideo. II: correlación citohistológica, criterios de intervención quirúrgica y repercusión sobre el gasto sanitario.

Med.Clin. 88:49, 1987

176.- LLATJOS A., LUCAS A.- La citología por punción con aguja fina en el diagnóstico de las tiroidopatías. Medicine 35:1371
1989

177.- SANTOS J.E., LEIMAN.- Nonaspiration fine needle cytology. Application of a new technique to nodular thyroid disease.

Acta Cyto. 32:353, 1988

178.- NISHIYAMA R., BIGOS S.T.- The efficacy of simultaneous fine-needle aspiration and large-needle biopsy of the thyroid gland. Surgery 100:1133, 1986.

179.- CORRALES J.J.- Carcinoma de tiroides. Aspectos clínicos. p.129, Monografía 4, ed Junta Castilla-León. Madrid 1986

180.- MAZZAFERRI E.L., YOUNG R.L.- Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Amer.J.Surg. 70:511, 1981.

181.- CLARK O.H.- Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer.

Ann.Surg. 196:361, 1982

182.- STARNES H.F., BROOKS D.C., PINKUS G.S., BROOKS J.R.- Surgery for thyroid carcinoma. Cancer 55:1376, 1985.

183.- LEON J.- Actitud ante el nódulo tiroideo. Internacional College of Surgeons. Reunión conjunta de la sección Italiana y Española. Barcelona 1989.

184.- GONZALEZ M., ABUSAD R., MARTINEZ M., GARCIA A., JIMENEZ A.- Tratamiento del cáncer de tiroides. Jarpyo editores. Madrid 1985

185.- CRILE G.C.- Changing and results in patients with papillary carcinoma of the thyroid. Surg.Gynecol.Obstet. 132:460, 1971

186.- CADY B.- Surgery of thyroid cancer. World.J.Surg. 5:3, 1981

187.- WADE J.S.- The management of malignant thyroid tumours. Brit.J.Surg. 70:253, 1983.

188.- BLOCK M.A.- Management of carcinoma of the thyroid. Ann.Surg. 185:133, 1977

189.- CLARK R.L., WHITE E.C., RUSSELL W.O.- What constitutes an adequate operation for carcinoma of the thyroid ?. Ann.Surg. 185:133, 1966

190.- WINSHIP T., ROSVOLL R.V.- Thyroid carcinoma in childhood. Final report on a 29 year study. Clin.Proc.Child.Hosp. 26:327, 1970

191.- BUCKWALTER J.A., THOMAS C.G.- Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinoma. Ann.Surg. 175:565, 1972

192.- TOLLEFSEN H.R., SHAH J.P., HUVOS A.G.- Papillary carcinoma of the thyroid: Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. Am.J.Surg. 124:468, 1972

193.- BEIERWALTES W.H.- The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. Sem.Nucl.Med. 8:79, 1978

194.- CRILE G.- The fallacy of the conventional radical neck dissection for papillary carcinoma of the thyroid. Ann.Surg. 145:317, 1957.

195.- ROSEN I.B., MAITLAN M.B.- Changing the operative strategy for thyroid cancer by node sampling. Am.J.Surg. 146:504, 1983.

- 196.- FRAZEELL E.L., FOOTE F.W.- Papillary cancer of the thyroid. Cancer 11:895, 1958
- 197.- MELLIERE D., BERTIN J., LANGE F.- Valeur de la thyroïdectomie totale avec curage cervicale dans le traitement des cancers thyroïdiens différenciés. Nouv.Press.Med. 6:2327, 1977
- 198.- ISHHARA T., YAMAZAKI J., KOBAYASI A.- Resection of the trachea infiltrated by thyroid carcinoma. Ann.Surg. 195:496, 1982
- 199.- SANDERS L.E., ROSSI R.L., CADY B.- Surgical complications and their management. en: Cady B., Rossi R.L., Surgery of the thyroid and parathyroid glands. p.326, Saunders Co.Philadelphia 1991.
- 200.- COPE O.- Cirugia del tiroides. en: Means J.H., De Groot L.J., Stambury J.B., p.563, Enfermedades del tiroides, ed.Toray Barcelona 1966.
- 201.- HODGE M.B.- Role of thyroid-stimulating hormone suppression and radioactive iodine in differentiated carcinoma of thyroid gland. en: Cady B. and Rossi R., Surgery of the thyroid and parathyroid glands. p.223, Saunders Co. Philadelphia 1991.

202.- HURLEY J.R., BECKER D.V.- The use of radioidine in the management of thyroid cancer. Nuclear Medicine Annual 42:516, 1983

203.- HELLMAN P.E., KARTCHNER M., VAN ANTWERP J.D., SALMON S.E., PATTON D.D., O'MARA R.- Radioidine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. J.Clin.Endocrinol.Metab. 48:451, 1980

204.- BEIERWALTES W.H.- Carcinoma of the thyroid. Radioiodine diagnosis, therapy and follow-up. Clin.Oncol. 5:23, 1986

205.- EDMONDS C.J., SMITH T.- The long term hazards of treatment of thyroid cancer with radioidine. Brit.J.Radiol. 59:45, 1986.

206.- MASSIN J.P., SAVOIE J.C., GARNIER H., GUIRAUDON G., LEGER F.A., BACOURT F.- Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment.Cancer 53:982, 1984

207.- CASARA D., ZORAT P.L., BUSNARDO B., GIRELLI M.E.- Pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma detected only by radionuclide imaging. Brit.J.Radiol. 54:362, 1981

208.- LEEPER R.D.- Cancer tiroideo. Clin.Med.Nort.Am. 5:1129, 1985

209.- SAMAAN NA., SCHULTZ P.N., HAYNIE T.P., ORDOÑEZ N.G.- Pulmonary metastases of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. J.Endocrinol.Metab. 65:376, 1985

210.- HARNES J.K., THOMPSON N.W., SISSON J.C., BEIERWALTES W.H.- Differentiated thyroid carcinomas. Treatment of distant metastases. Arch.Surg.108:410, 1974

211.- MAHESHWARI Y.K., HILL C.S., HAYNIE T.P., HICKEY R.C., SAMAAN N.A.- 131-therapy in differentiated thyroid carcinoma. M.D.Anderson hospital experience. Cancer 47:664, 1981

212.- SIMPSON W.J., CARRUTHERS J.S.- The role of external radiation in the management of papillary and follicular thyroid cancer. Am.J.Surg. 136:457, 1978

213.- MAZZAFERRI E.L.- Papillary and follicular thyroid cancer: A selective approach to diagnosis and treatment. Ann.Rev.Med. 32:73. 1981

214.- BALME H.W.- Metastatic carcinoma of thyroid successfully treated with thyroxine. Lancet I:812, 1954

215.- CRILE G.- The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. Cancer 10:1119, 1957

216.- CLARK O.H.- TSH supression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. World J.Surg. 5;39, 1981

217.- TUBIANA M.- External radiotherapy and radioiodine in the treatment of thyroid cancer. World.J.Surg. 5:39, 1981

218.- TUBIANA M., HADDAD E., SCHLUMBERGER M., HILL C., ROUGIER P., SARRAZIN D.- External raditherapy in thyroid cancer. Cancer 55:2062, 1985

219.- ROSSI R.L., NIERODA C., CADY B., WOOL M.S.- Procesos malignos de la glándula tiroides. Experiencia de la clinica Lahey. Clin.Q.Nort.Am. 2:213, 1985

220.- BROWN A.P., GREENING W.P., McCREADY V.R., SHAW H.J., HARMER C.L.- Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. Brit.J.Radiol. 57:323, 1984

221.- DROZ J.P., CHARBORD P., ROUGIER PH.- Echec de la chiimiotherapie des cancers de la thyroide. Bull.Cancer. 68:350, 1981

222.- HAY I.D.- Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol.Metab. Clin.North.Am. 19:545, 1990

223.- ROSSI R.L., CADY B.- Differentiated carcinoma of thyroid gland, en: Cady B., Rossi R.L., Surgery of the thyroid and parathyroid glands. p.139, Saunders Co, Philadelphia 1991.

224.- COOPER D.S., SCHNEYER C.R.- Follicular an Hurthle cell carcinoma of the thyroid. Endocrinol.Metab.Clin.North.Am. 19:577, 1990

225.- GRAUER A., RAUE F., GAGEL R.F.- Changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. Endocrinol.Metab.Clin.North.Am. 19:613, 1990

226.- SOYBEL D.I., WELLS S.A.- Medullary thyroid carcinoma. en: Cady B., Rossi R.L., Surgery of the thyroid and parathyroid glands, p.152, Saunders Co, Philadelphia. 1991

227.- SAMAAAN N.A., ORDOÑEZ N.G.- Uncommon types of thyroid cancer. Endocrinol.Metab.Clin.North.Am. 19:637, 1990

228.- ROSSI R.L., CADY B.- Undifferentiated carcinoma and lymphoma of thyroid gland. en Cady B., Rossi R.L., p.179, Saunders Co, Philadelphia 1991

- 229.- DEMEURE M.J., CLARK O.H.- Surgery in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol.Metab.Clin.North.Am.* 19:663, 1990
- 230.- CARRASCO J.L.- El análisis estadístico de la supervivencia. *Monografías bioestadísticas*, ed.Ciencia, Madrid 1990
- 231.- ALMENAR D.J.- Programa de supervivencia. *Laboratorios Serono*. Madrid 1990.
- 232.- BLOCK M.A.- Surgery of thyroid nodules and malignancy. *Curr.Probl.Surg.* 20:133, 1983.
- 233.- CADY B.- Cancer of the thyroid. en Nealon T.F., *Management of the patient with cancer*, pp.160, ed Saunder Co., Philadelphia. 1986.
- 234.- SANTOS C., ACOSTA D., GARCIA P.P.- Tratamiento del cancer diferenciado de tiroides. Seguimiento clinico. en: *Problemas de actualidad en patologia tiroidea*, pp.233, ed.Dircosa, Sevilla 1983.
- 235.- PARMENTIER C., SCHLUMBERGER M., CHARBORD P., TRAVAGLI J.P., CAILLOU B., LACOURT J.- Les épithéliomas différenciés du corps thyroïde. *Rev.Prat.* 32:1981, 1982.

236.- PROYE C., MAES B., LAGACHE G., FOSSATI P., LINQUETE M.-
L'age, facteur de pronostic des cancers thyroïdiens
différenciés ? Press.Med. 10:3071, 1981.

237.- SOKAL J.E.- The problem of malignancy in nodular goiter:
recapitulation and a challenge. JAMA 170:405, 1959.

238.- HILL L.D., BEEBE H.G., HIPPI R.- Thyroid suppression.
Arch.Surg. 108:403, 1974.

239.- HAMBERGER B., GHARIB H., MELTON L., GOELLNER J.R.,
ZINSMEISTER A.R.- Fine-needle aspiration biopsy of thyroid
nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. Am.J.Med.
73:381, 1982

240.- HAMBURGER J.I., HAMBURGER S.W.- Declining role of frozen
section in surgical planning for thyroid nodules. Surgery
98:307, 1985.

241.- COLACCHIO T.A., LOGERFO P., FEIND C.R.- Fine needle
cytologic diagnosis of thyroid nodules. Review and report of
300 cases. Am.J.Surg. 140:568, 1980

242.- NORTON L.W., WANGESTEEN S.L., DAVIS J.R., PAPLANUS S.H.,
WERNER S.C.- Utility of thyroid aspiration biopsy. Surgery
92:700, 1982.

- 243.- HARSOULIS P., LEONTSINI M., ECONOMOU A., GERASIMIDIS T., SMBARQUINIS C.- Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer: comparative study of 213 operated patients. Brit.J.Surg. 73:461, 1986.
- 244.- CORRALES J.J., GOMEZ J.M., FERRER J.E., SOLER J., NOVIALS A.- Proliferaciones foliculares en la citología aspirativa de nodulos tiroideos. Med.Clin. 86:579, 1986
- 245.- MILLER J.M., HAMBURGER J.J., KINI S.R.- Thyroid nodules and needle biopsy. Ann.Int.Med. 101:718, 1984
- 246.- RAMACCIOTI C.E., PRETORIUS H.T., CHU E.W., BRENNAN M.F., ROBINS J.- Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Arch.Int.Med. 144:1169, 1984
- 247.- MOLITCH M.E., BECK J.R., DREISMAN M., GOTTLIEB J.E., PAUKER S.G.- The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. Endocrin.Rev. 5:185, 1984.
- 248.- BLUM M.- The diagnosis of the thyroid nodule using aspiration biopsy and cytology. Arc.Int.Med. 144:1140, 1984
- 249.- BELLIDO D., AGUIRRE M., PEREZ-BARRIOS,A., DE AGUSTIN P., RIGOPOULOU D., HAWKINS F.G.- Evaluación de la punción aspiración con aguja fina en el diagnostico del nódulo tiroideo. Med.Clin. 84:255, 1985.

250.- GARCIA-AMEIJEIRAS A.G., CORCOY R.- Diagnóstico de los nódulos tiroideos. Med Clin. 84:272, 1985.

251.- GERESHENGORN M.C., McCLUNG M.R., CHU E.W., HANSON T.A., WEINTRAUB B.D., ROBBINS J.- Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. Ann.Int.Med. 87:265, 1977.

252.- HAMBERGER B., GHARIB H., MELTON L.J., GOELLNER J.R., ZINSMEISTER A.R.- Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. Amer.J.Med. 73:381, 1982

253.- WALFISH P.G., STRAWBRIDGE H.T., ROSEN I.B.- Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. Surgery 98:1179, 1985.

254.- GOLDFARB W.B., BIGOS T.S., EASTMAN R.C., JOHNSON H., NISHIYAMA R.H.- Needle biopsy in the assesment and management of thyroid nodules. Am.J.Surg. 143:406, 1982.

255.- MENCHACAJ.R., GARCIA REVALDEIRA M.L.- Biopsia rápida por congelación y nódulo de tiorides. Rev.Clin.Esp. 131:225, 1973

256.- GRAMATICA L., SPITALE L.S., LADA P.E.- Biopsia ppor congelación de tiroides y su relación con la cirugía. Cir.Esp. 42:76, 1987.

257.- SIERRA A., EGEA D., De LA CRUZ F.- Tratamiento del cáncer de tiroides. Comentarios a proósito de 100 casos. Cir.Esp. 40:653, 1986

258.- GOMEZ J., SUEIRAS A., PUIG O., FORT J.M., GARCIA C., TRESANCHEZ J.M., GASPAR A.- Cáncer de tiroides.Revisión de 124 casos. Rev.Quir.Esp. 13:193, 1986

259.- LOPEZ P., BENITO E., VARO E., ALGUACIL F., DIAZ J.M., SANCHEZ F., CASTILLO A., PERA C.- Reintervenciones en cirugía tiroidea por cáncer: factores determinantes y morbilidad.

260.- BALDET L., MANDERSCHEID J.C., GLINOER D., JAFFIOL C.- The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey. Acta Endocrinol. 120:547, 1989.

261.- CHARLO T., LEON J., VALE A., MENA J., BERNARDOS A.- Tratamiento del cancer de tiroides. Med.Clin. 38:23, 1984

262.- SAN ROMAN J.M.- TURRION F.- CARREIRA M., RAMOS F., URIBE L.C.- Tratamiento del cancer diferenciado de tiroides. Controversia:¿Influye la técnica utilizada en la evolución a largo plazo? Cir.Esp. 42:67, 1987

263.- SUEIRAS A., PUIG O., LLOSA J.C., AZEM J., FORT J.M., GALOFRE J., GOMEZ J.- Cáncer de tiroides. Nuestra experiencia en 155 casos. Cir.Esp. 46:858, 1989

264.- CLARK R.L., WHITE E.C., RUSSELL W.O.- Total thyroidectomy for cancer of the thyroid: Significance of intraglandular dissemination. Ann.Surg. 149:858, 1959.

265.- OSAKI O., NOTSU T., HIRAI K., MORI T.- Differentiated carcinoma of the thyroid gland. World.J.Surg. 7:181, 1983.

266.- ATTIE J.N., KHAFIF R.A., STECKLER R.M.- Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid. Am.J.Surg. 112:464, 1971

267.- NOGUCHY S., NOGUCHY A., MURAKAMI N.- Papillary carcinoma of the thyroid. Developing patterns of metastasis. Cancer 26:1053, 1970.

268.- PONCE J.L., GUILLAMON A., ILLANA J., NOÑO A., SORIA T., RODRIGUEZ M., ROMERO E., MARTINEZ J.J., ASCASO J., PARRILLA P.- Cáncer de tiroides, Revisión a propósito de 38 casos. Cir.Esp. 33:193, 1979.

269.- RODRIGUEZ J.M., CANDEL M.F., PONCE J.L., SOLA J., ALBARRACIN A., NUÑO J.A., PARRILLA P., ROBLES R.- Análisis de los marcadores de malignidad del nódulo tiroideo. Estudio de 500 casos. Cir.Esp. 45: 823, 1989

270.- BOTELLA J.A., SANCHO FORNOS S., PALLAS J.A., ORBIS F., SEGUI J., MOYA A., PEREZ A.- Cáncer diferenciado de tiroides localmente invasivo. Cir.Esp. 44:107, 1988

271.- ALONSO M.C., BARNADAS A., de ANDRES L., SANCHEZ M., BIETE A., PICO C., CARRIO I., OJEDA B., VILADIU P., SUBIAS A.- Cáncer de tiroides: evolución clínica de 217 pacientes y estudio de factores pronósticos. Cir.Esp. 44:795, 1988

272.- ROSELL J., TORRES E., RUIZ M., MORALES O.I., MUÑOZ M., GUERRERO J.A., VARA R., ESCOBAR F.- Cáncer diferenciado de tiroides. Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, y calidad de vida en 208 pacientes. Cir.Esp. 48:151, 1990.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

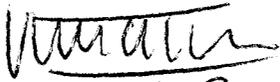
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar al Veto Doctoral de
D. MAN LEON RONERO

titulado Análisis de los resultados a largo plazo del
tratamiento del Cáncer de Tiroides en relación a los
aspectos quirúrgicos y Radioterapéuticos
se acordó otorgarle la calificación de APTO - CUM LAUDE por
unanimidad

Sevilla, 27 de septiembre

1991

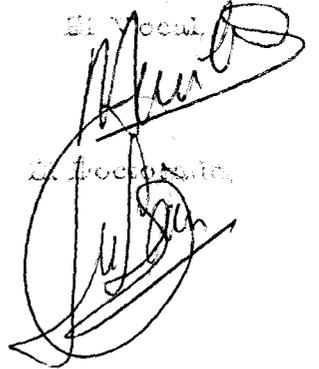
El Vocal,



El Vocal,



El Vocal,



El Presidente,



El Secretario,



El Locutorio,

