

R. 4. 848



P
32

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA.
CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA (I).
PROF.DR. MIGUEL GARRIDO PERALTA.

CANCEROGENESIS EXPERIMENTAL DEL TIROIDES.
=====

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:
ALBERTO MAXIMO PEREZ CALERO.

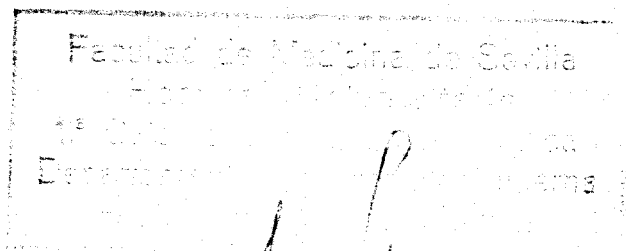
1982



MIGUEL GARRIDO PERALTA, CATEDRATICO DE PATOLOGIA
Y CLINICA MEDICA (I). FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICA:

Que D.Alberto Máximo Pérez Calero ha
realizado esta TESIS DOCTORAL sobre
CANCEROGENESIS EXPERIMENTAL DEL TI-
ROIDES, bajo mi dirección y la codi-
rección del Dr.Enrique Justo Alpañés.
Y para que conste, firmo el presente
en Sevilla a veinte de Enero de mil
novecientos ochenta y dos.



[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

A G R A D E C I M I E N T O
=====

Mi agradecimiento más sincero al Profesor Dr. Miguel Garrido Peralta, por haber dirigido esta Tesis Doctoral.

Igualmente agradezco al Dr. Enrique Justo Alpañés, codirector de esta Tesis Doctoral, la ayuda y el apoyo que me ha prestado.

Inestimable ha sido también la ayuda recibida por parte del Profesor. Dr. Hugo Galera Davidson y de los Drs. J. Amérigo Navarro y E. Lerma Puertas.

Por último, mi reconocimiento al Servicio de Estadística Médica del Hospital Universitario de Sevilla, por la cooperación prestada, que hizo más fácil esta Tesis Doctoral.

A mi esposa Ana.

A mi hijo Alberto.

"CANCEROGENESIS EXPERIMENTAL DEL TIROIDES"

Esta TESIS DOCTORAL ha sido realizada con una beca de Investigación concedida por el Ministerio de Educación y Ciencia.



I N D I C E

=====

<u>INTRODUCCION</u>	<u>PAGINA</u>
.- Tiroides normal. Morfología.....	11
.- Fisiopatología de la formación del nódulo tiroideo.....	14
.- Patofisiología del cáncer de tiroides..	17
.- Metabolismo normal del yodo.....	18
.- El exceso y defecto de yodo como factor generador de cáncer de tiroides,	21
.- Alteraciones que tienen lugar dentro del metabolismo del yodo, en los cánceres de tiroides.....	21
.- Receptores de TSH en los tumores tiroideos.....	24
.- Captación de yodo y producción de energía.....	25
.- Contenido de peroxidasas tiroideas en los tumores malignos de esta glándula..	26
.- Defectos estructurales en la síntesis de tiroglobulina.....	27
.- Función tiroidea e interrelación de la TSH con el cáncer de tiroides.....	29
.- Marcadores tumorales.....	34

- .- Tirocalcitonina circulante y otros productos de secreción por el cáncer medular de tiroides..... 35
- .- Antígeno carcino-embriionario circulante en el cáncer de tiroides..... 38
- .- Aspectos autoinmunes del cáncer de tiroides..... 39
- .- Etiología del cáncer de tiroides..... 42
- .- Clasificación de los cánceres de tiroides..... 46
- .- Alteraciones de la función tiroidea en el cáncer de tiroides..... 47
- .- Efectos de las radiaciones en la producción del cáncer de tiroides.
Estudio experimental..... 49
- .- Deficiencia de yodo y cáncer de tiroides..... 54
- .- Carcinógenos químicos inductores de cáncer de tiroides..... 56
- .- Cáncer de tiroides inducido por bociógenos..... 58
- .- Cáncer de tiroides inducido por las radiaciones en el hombre..... 61
- .- Evolución histórica de la relación radiación-cáncer de tiroides..... 63

, - Cuadro clínico de los cánceres
 tiroideos generados por las radiaciones. 69

. - Patología del cáncer de tiroides indu-
 cido por las radiaciones en el hombre... 74

. - Historia natural del cáncer de tiroides
 inducido por las radiaciones..... 77

. - Patogenia del cáncer de tiroides en el
 hombre generado por las radiaciones..... 78

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 84

MATERIAL Y METODOS..... 92

. - Animales de experimentación..... 93

. - Fármacos utilizados..... 94

. - Distribución de los grupos..... 99

. - Método histo-patológico.....102

. - Método estadístico.....107

RESULTADOS.....109

DISCUSION.....143

RESUMEN.....157

CONCLUSIONES.....164

BIBLIOGRAFIA.....167

FOTOGRAFIAS.....204

I N T R O D U C C I O N

=====

TIROIDES NORMAL.MORFOLOGIA.

La glándula tiroides está constituida por 2 lóbulos laterales ordenadamente conectados a través de un istmo de tamaño variable, situada en la base del cuello y adherida a la tráquea. El lóbulo derecho es a menudo algo más grande que el izquierdo. Normalmente el tiroides posee una consistencia elástica, coloración rojo-amari-llenta y está cubierto por una cápsula muy fina. La superficie al corte es brillante a causa del coloide, mostrando una rica vascularización a través de las arterias superiores e inferiores; los linfáticos que posee, drenan hacia los gánglios cervicales inferiores, gánglios pretraqueales y a los nódulos retroesternales.

El peso medio del tiroides normal es de 25 a 30 grs con una variación entre 10 y 60 grs; en estos últimos años se ha apreciado una disminución del peso de los tiroides a causa de la utilización del yodo en la sal.

La unidad histológica de la estructura del tiroides es el folículo rodeado por el epitelio, conteniendo en su interior coloide; los tamaños de los folículos son variables, presentando una media de diámetro de 200 μ .

Los lóbulos tiroideos están formados por 30 a 40 folículos unidos por tejido conectivo, irrigado por una arteria lobular, constituyendo una unidad ana-

tómica.

Los estudios realizados durante la última década han establecido, que el tiroides del hombre adulto al igual que el de otras especies animales, es responsable de la síntesis, almacenamiento y secreción de dos hormonas distintas, las cuales presentan funciones biológicas bien establecidas; una de estas hormonas es la T_4 (tetrayodo-levo-tironina) y la segunda es la T_3 (tri-yodo-levo-tironina); estas hormonas citadas son necesarias para el desarrollo y el crecimiento normal, así como para la regulación de la actividad metabólica¹²⁹. ROCHE, J, and MICHEL, R. (1955).

T_3 y T_4 forman juntas un primer grupo hormonal del tiroides; un segundo componente hormonal de esta glándula, viene representado por la hormona tirocalcitonina, que actúa sobre la homeostasis normal del calcio, a través de un descenso en la concentración plasmática del calcio, al inhibir la reabsorción del hueso⁷⁸. HIRCH, P, F. and MUNSON, P. L. (1969).

La existencia de T_4 se conoce desde 1919, gracias a los trabajos de KENDALL, E. C.⁸⁹. La existencia de la tirocalcitonina parte del trabajo de COOP, D, H., CAMERON, E. C., CHANEY, B. A., DAVISON, A. G. F. and HENZE, K. G. que data del año 1962.²⁹

Estas hormonas están secretadas por células distintas; así, T_3 y T_4 son sintetizadas por las cé-

lulas foliculares. El camino seguido para la producción de T_3 y T_4 es el siguiente:

Se parte de la síntesis de un complejo glicoproteico denominado TIROGLOBULINA, que por la vía de las vesículas secretorias de los derivados del Aparato de Golgi, se vierte en la luz del folículo tiroideo por exocitosis¹¹² NADLER, N.J., YOUNG, B.A., LEBLAND, C.P., and MITMAKER, B., (1964);¹¹⁴ NOVIKOFF, A.B., NOVIKOFF, P.M., MA, M., SHIN, W.Y., and QUINTANA, N. (1974). Las células foliculares también atrapan y transportan el yodo circulante a la luz del folículo y de este modo la tiroglobulina es yodada¹²⁹ ROCHE, J., and col, (1955) y almacenada en forma de coloide. Eventualmente esta glicoproteina es tomada por endocitosis desde la luz coloidal por las células foliculares, en forma de gotas coloidales a través de sus propios lisosomas. Posteriormente las enzimas lisosómicas hidrolizan la tiroglobulina yodada, liberando T_3 y T_4 , las cuales pasan desde las células foliculares a la circulación general¹⁶⁶ WETZEL, B.K., SPICER, S.S., and WOLLMAN, S.H., (1965);¹¹⁵ NUNEZ, E.A., BELSHAW, B.B., and GERSHON, M.D., (1972).

El pequeño polipéptido tirocalcitonina, está producido por las células parafoliculares del tiroides ó células C.¹²⁰ PEARSE, A.G.E. (1966).

La tirocalcitonina para su producción por estas células C, ha de seguir la siguiente vía:

Síntesis inicial por medio de los poliribosomas que están unidos al retículo endoplásmico. Una vez sintetizada la tirocalcitonina es almacenada en gránulos presecretorios por el Aparato de Golgi y en última instancia en forma de gránulos ya maduros en el citoplasma de las células C, para ser vertida a la circulación general.

Esta TIROCALCITONINA que estamos ahora estudiando, está integrada por 32 aminoácidos, absolutamente necesarios para que esta hormona sea activa, siendo inactiva la secuencia 1-31.

Se han aislado 3 calcitoninas humanas, que son:

- 1) CALCITONINA M...Monómero.
- 2) CALCITONINA D...Dímero.
- 3) CALCITONINA L...que es

idéntica al monómero, pero es una molécula lipofílica que contiene una modificación desconocida en un grupo polar. No se sabe si las dos variantes últimas circulan en la sangre.¹⁰ AZNAR REIG, A., (1974).

FISIOPATOLOGIA DE LA FORMACION DEL NODULO TIROIDEO.

El lóbulo tiroideo está consti-

tuido anatómicamente por 20 a 40 folículos unidos entre sí por tejido conjuntivo, que con su arteria final, representan la unidad funcional del tiroides humano; probablemente la hiperplasia focal del lóbulo, representa el punto de partida de la formación del nódulo.¹⁵² TAYLOR, S. (1960).

La hiperplasia lobular conducente a la formación del nódulo pasa por diferentes etapas evolutivas, según se puede demostrar mediante estudios microscópicos y autoradiográficos.¹⁵¹ TAYLOR, S. (1952). Inicialmente se produce un aumento difuso del tamaño del tiroides, caracterizado por una mayor vascularización de los lóbulos y muy pronto aparecen algunos focos de hiperactividad. Los nódulos se desarrollan progresivamente, y en algunos de ellos, se observa destrucción hemorrágica central. Posteriormente, el nódulo es reemplazado por un gran lago de coloide ó por una masa de nuevos folículos, incapaces de concentrar yodo.¹⁵³ TAYLOR, S. (1978).

Estas observaciones morfológicas concuerdan con los estudios funcionales efectuados con I^{131} . Así mismo, se ha constatado perfectamente la existencia de mecanismos de adaptación a la deficiencia de yodo, conducentes a la

formación de bocio ¹⁴⁵ STANBURY, J.B., BROWNWELL, G.L., RIGGS, D.S., PERINETTI, H., ITOIZ, J & DEL CASTILLO, E. (1954); ¹⁵ BECKERS, C. (1963); ¹⁷ BECKERS, C. (1969); ¹⁴⁶ STUDER, H., KOHLER, H & BURGI, H. (1974). A medida que se desarrolla el bocio, el recambio de yodo en el interior de la glándula resulta cada vez más heterogéneo, situación que queda subrayada por el desarrollo de los nódulos. Aparecen varias reservas de yodo, cada una de ellas con un contenido diferente de este elemento, así como una velocidad de recambio diferente ⁴⁰ DE VISSCHER, M., BECKERS, C., VAN DEN SCHRIECK, H.G., DE SMET, M.P., ERMANS, A.M., GALPERIN, H & BASTENIE, P. (1961); ³⁶ CHOUFOER, J.C., VAN RHYN, M., KASSENAER, A. A.H. & QUERIDO, A. (1963); ¹⁶ BECKERS, C., BARZELATTO, J., STEVENSON, C., GIANETTI, A., PARDO, A., BOBADILLA, E & DE VISSCHER, M. (1967).

La transformación nodular del tejido tiroideo es el resultado de la interacción de diversos mecanismos, el más importante de los cuales es probablemente, el de periodos alternativos de deficiencia y replección de yodo.

Según ²² BRAY, G.A. (1968) el efecto de la TSH es reforzado por un estado de relativa deficiencia intratiroidea de yodo. Los datos experimentales obtenidos por ¹⁷⁶ WOLLMAN, S.H., & BREITMAN, T.R., en ratas sometidas a periodos alternativos de

deficiencia y replección de yodo, son importantes para comprender el origen de la producción de los nódulos tiroideos. La deficiencia en yodo induce hiperplasia tiroidea.

DONIACH, I, (1960)⁴⁶ señaló que la TSH podría inducir hiperplasia e hipertrofia tiroidea; interesantes los estudios efectuados por AMERIGO, J. (1979)¹ en lo que concierne a este apartado.

PATOFISIOLOGIA DEL CANCER DE TIROIDES.

Hasta muy recientemente no se ha podido llegar al conocimiento de este apartado. En los últimos años, se han desarrollado nuevos métodos para precisar a través de procedimientos cuantitativos, la constitución de los tumores del tiroides, por lo que respecta a proteínas¹⁶² VAN HERLE, A.J., ULLER, R.P., MATHEWS, N.L., and BROWN, J. (1973), polipéptidos¹⁴⁹ TASHJIAN, A.H., Jr., HOWLAND, B.G., MELVIN, K.E.W., and HILL, C.S. (1970) y enzimas¹⁴ BEAVEN, M.A., and JACOBSEN, S. (1971), contenidos y secretados por estos tumores.

No cabe la menor duda, que en ciertos aspectos se ha conseguido mediante este sistema, llegar a conocer la patofisiología de algunos cánceres de tiroides.

Recientemente a través de los radioreceptores

se ha conseguido información sobre estos receptores de la TSH ¹⁰¹ MANDATO, E., MELDOLESI, M. F., and MACCHIA, V. (1975); ⁸² ICHIKAWA, Y., SAITO, E., ABE, Y., HOMMA, M., MURAKI, T., and ITO, K. (1976). No podían faltar los estudios inmunológicos aplicados en el estudio de estas neoplasias, lo mismo que se ha realizado en otros campos no sólo de la Oncología, sino en todo el contexto de la Patología Clínica. ¹³⁰ ROCHMAN, H., DE GROOT, L. J., RIEGER, C. H. L., VARNAVIDES, L. A., REFETOFF, S., JOUNG, J. I., and HOYE, K., (1975); ¹³¹ ROCKLIN, R. E., GAGEL, R., FELDMAN, Z., and TASHJIAN, A. H. Jr. (1977). De esta manera el clínico ha conseguido tener en sus manos unos métodos útiles para el diagnóstico del cáncer de tiroides, así como para mejorar el entendimiento sobre la naturaleza de otros tumores. Creemos necesario realizar un estudio sincronizado de estos aspectos sobre el tiroides normal para después conocer mejor las variaciones que se producen en el cáncer de tiroides.

METABOLISMO NORMAL DEL YODO.
=====

El metabolismo del yodo en las neoplasias tiroideas está frecuentemente alterado.

De una forma simplística, podemos decir, que las yodotironinas (tiroxina-T₄-; triyodotironi-

na-T₃-) que se desarrollan durante la evolución ontogénica, aseguran la homeotermia en los vertebrados de sangre caliente. De esta manera, podemos asegurar que la producción de T₃ y T₄ es esencial para un metabolismo normal y la vida de muchos animales.

El yodo en la geosfera se encuentra en cantidades limitadas; esta es la causa por la que la glándula tiroides ha tenido que desarrollar un mecanismo específico, el proceso de yodización, vital para múltiples especies ¹⁷⁴ WOLFF, J. (1964); este mecanismo implica la existencia de la BOMBA DE YODO, capaz de transportar el yodo contra un gradiente electroquímico. La efectividad de esta bomba de yodo, se pudo medir a través de la relación
$$\frac{\text{YODO TIROIDES}}{\text{YODO SÉRICO}}$$
; esta relación ó cociente está no sólo determinada por el influjo del yodo, sino que también está condicionada por la salida de este.

Estudios realizados in vivo sobre células tiroideas aisladas, indican que la TSH actúa favoreciendo la entrada del yodo en el interior de la célula y que su efecto se bloquea por compuestos que inhiben la síntesis proteica. De este modo podemos concluir, que la TSH incrementa la capacidad de la bomba de yodo a través de una estimulación de la síntesis proteica. ¹⁷⁰ WILSON, B., RAGHUPATHY, E., TONOUE, T., and TONG, W. (1968).

Una vez acumulado el yodo en la célula, se produce su oxidación y conversión en tiroglobulina, de la forma mencionada en el principio de este trabajo. El peróxido de hidrógeno interviene en la reacción de oxidación referida.

La producción final de T_3 y T_4 en la especie humana es, respectivamente, de 33,5 y 87 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Tanto en el hombre como en la rata Wistar de experimentación, una pequeña proporción de tiroglobulina escapa a la proteólisis y aparece en la circulación general.¹⁶² VAN HERLE, A.J., and cols. (1973);¹⁶¹ VAN HERLE, A.J., KLANDORF, H., and ULLER, R.P. (1975).

La discrepancia que existe entre estas cifras y la dosis oral requerida para sustituir esta secreción, se debe a que la absorción de la tiroxina a través del tracto intestinal en los sujetos eutiroides no es completa (68.0 \pm 12.6%)¹²⁷ READ, D.G., HAYS, M.T., and HERSHMAN, J.M. (1970)

Las anomalías del metabolismo del yodo que se objetivan en el cáncer de tiroides, se relacionan con 3 áreas concretas:

(1) DEFECTO Y EXCESO DE YODO EN EL
CANCER DE TIROIDES.

(2) ALTERACIONES EN EL METABOLISMO
DEL YODO EN EL CANCER DE TIROI-
DES Y POSIBLES MECANISMOS QUE
INTERVIENEN.

(3) INFLUENCIA DE LA TSH.

EL EXCESO Y DEFECTO DE YODO COMO FACTOR GENE-
RADOR DE CANCER DE TIROIDES.

En la actualidad no está perfectamente establecido que la deficiencia de yodo sea un factor condicionante en la producción del cáncer tiroideo, por dos motivos:

1º Las poblaciones en áreas bociógenas, con déficit en yodo, frecuentemente presentan niveles elevados de TSH, que como se sabe es un factor elemental en el desarrollo de la hiperplasia tiroidea.²⁴ BUTTFIELD, I.D., BLACK, M.L., HOFFMAN, M.J., MANSON, E.K., WELBY, B.F., and HETZEL, B.S. (1966);³⁵ CHOPRA, I.J., HERSMAN, J.M., and HORNABROOK, R.W. (1975).

2º Los cánceres foliculares y anaplásicos del tiroides, predominan en áreas bociógenas endémicas³⁰ CORREA, P., CUELLO, C., and EISENBERG, H. (1969), pero a su vez, en un área geográfica con exceso de yodo (Islandia), la incidencia de carcinoma papilar es mayor que en la de otra población control.¹⁶⁸ WILLIAMS, E.D., DONIACH, I., BJARNASON, O., and MICHIE, W. (1977).

ALTERACIONES QUE TIENEN LUGAR DENTRO DEL ME-
TABOLISMO DEL YODO, EN LOS CANCERES DE TI-

ROIDES.

De todos es conocido, que los tumores tiroideos presentan con gran frecuencia, dificultad para captar la molécula de yodo, según se puede poner de manifiesto con los radioisótopos I^{125} y I^{131} . Esta situación no es exclusiva de los tumores malignos, ya que los tumores benignos del tiroides, también presentan dificultad para la captación de estas moléculas de yodo.¹⁴¹ SHIMAOKA, K., and SOKAL, J.E. (1964);⁸⁰ HOFFMAN, G.L., THOMPSON, N.W., and HEFFRON, C. (1972).

La imposibilidad de concentrar el yodo in vitro, ha sido estudiada en los tumores tiroideos de forma reciente por⁵⁴ FIELD, J.B., LARSEN, P.R., YAMASHITA, K., MASHITER, K., and DEKKER, A. (1973). Estos autores han encontrado un descenso en la relación T/S ($\frac{YODO\ TIROIDEO}{YODO\ SERICO}$) en los estudios efectuados in vitro, para el yodo, tanto en los carcinomas papilares como en los adenomas de la glándula tiroidea, cuando se los compara con el resto de tejido tiroideo normal. Así mismo la posibilidad de transporte del yodo en otros tumores está alterada.

Se ha podido saber, que existe una notable diferencia en lo que se refiere a la transfor-

mación del yodo inorgánico en yodo orgánico, tras la estimulación por la TSH, entre los tumores malignos y benignos del tiroides. La organificación del yodo por la acción de la TSH, era exactamente igual en los tumores benignos y en el tejido tiroideo adyacente, mientras que la TSH (50 mu/ml) no tenía ó el efecto era mínimo en tres de cuatro tumores papilares estudiados. Esto último sugiere la presencia de un defecto bioquímico adicional en los cánceres papilares de tiroides.

Algunos mecanismos, podrían explicar la imposibilidad de las neoplasias del tiroides para concentrar el yodo, y la presencia de tiroglobulina pobremente yodada, observada además en ciertos tumores experimentales malignos (como los observados en la línea 1-1C2 de Wollman)⁸⁰ HOFFMAN, G.L. and cols. (1972), como son:

(1º) Falta de receptores de membrana de TSH en los tumores, dando lugar a un defecto en la actividad de la adenilciclase.

(2º) Falta de peroxidase tiroi-

deas, enzimas esenciales para el proceso de yodización en las células tiroideas.

(3º) Si para el transporte del yodo, se requiere energía, la falta de ésta en el nódulo frío, podría traducirse, bien por una falta de energía, ó por un defecto en el acoplamiento de ésta.

(4º) Un defecto en la cantidad ó en la fabricación bioquímica en la molécula de tiroglobulina.

Estos conceptos requieren su análisis más a fondo, por lo que vamos a discutirlos a continuación.

RECEPTORES DE TSH EN LOS TUMORES TIROIDEOS.

En los estudios realizados por ⁵⁴ FIELD, J.B., and cols. (1973), empleando homogeneizados de tiroides humanos, no se encontraron diferencias significativas en la actividad de la adenil-ciclasa basal en la mitad de los tumores papilares malignos del tiroides.

La estimulación de la adenil-ciclasa por la

tiroglobulina era menor del 50% en la mitad de los tumores malignos del tiroides; por el contrario, un estímulo similar causaba una respuesta mayor del 75% en todos los nódulos benignos de esta glándula. Esta disminución en la respuesta a la TSH, podría explicarse, por una menor unión de la TSH a los receptores de membrana, lo mismo que ocurre en los tumores experimentales, en los animales de la línea 1-8 de Wollman.¹⁰⁷ MONACO, F., GRIMALDI, S., SCUNCIO, G., and ANDREOLI, M. (1974) y ¹⁰¹ MANDATO, E., and cols. (1975). De todas formas, se requiere mayor investigación en lo concerniente a la respuesta de la adenil-ciclasa a la acción de la TSH, así como en la dinámica de la unión de la tirotropina a la membrana de los tumores.

CAPTACION DE YODO Y PRODUCCION DE ENERGIA.

Si la captación del yodo es energía-dependiente¹⁵⁴ TYLER, D.D., GONZE, J., LAMEY, F., and DUMONT, J.E., (1968);⁵⁴ FIELD, J.B. and cols (1973) han sugerido que el defecto en un nódulo frío tiroideo, podría deberse a una anomalía en la producción de energía ó en el acoplamiento de la ener-

gía para este proceso.

WOLFF, J., and HALMI, N.S., (1963)¹⁷⁵ han sugerido que la ouabain-sodio sensible y la ATPasa-k-activada, jugarían un papel relevante en este proceso energético.

FIELD, J.B., and cols. (1973)⁵⁴ no observaron diferencias significativas en la actividad de la ouabain-sensitiva-Na-K-ATPasa, por lo que respecta al tejido adenomatoso y a los tejidos tiroideos normales.

También los adenomas tiroideos tenían una concentración de ATP similares en los tejidos nodulares y paranodulares, sugiriéndose que es poco probable que existiese una normalidad en la producción.

Hasta la fecha no poseemos una información similar por lo que respecta a las lesiones malignas del tiroides.

CONTENIDO DE PEROXIDASA TIROIDEA EN LOS
TUMORES MALIGNOS DE ESTA GLANDULA.

Las peroxidasas tiroideas parecen ser enzimas claves en el proceso de yodización¹⁵⁰ TAUROG, A. (1970) y su contenido en los tumores malignos probablemente tenga alguna relación con los niveles de actividad de este proceso.

Sólo dos trabajos científicos poseemos en la actualidad para analizar el contenido de peroxidases tumorales¹⁶⁰ VALENTA, L.J., VALENTA, V., WANG, C.A., WICKERY, A.L., Jr., CAUFIELD, J., and MALOOF, F. (1973) y ¹⁵⁷ VALENTA, L.J. (1968); al examinarlos hemos comprobado que estos estudios son contradictorios, ya que señalan que las peroxidases tiroideas se encuentran disminuidas en ciertos tumores malignos¹⁶⁰ VALENTA, L.J. and cols. (1973) y elevadas en otros¹⁵⁷ VALENTA, L.J. (1968). Es posible que esta aparente discrepancia se deba a una mayor ó menor diferenciación de los tumores estudiados.

Un estudio de las peroxidases en los tumores tiroideos, podría ser motivo de otra Tesis Doctoral, para que aclarase la contradicción observada en estos dos trabajos aludidos.

DEFECTOS ESTRUCTURALES EN LA SINTESIS DE TIRO-
GLOBULINA.

La imposibilidad para concen-
trar el yodo, que parece ser un defecto prima-
rio en el metabolismo yodado de las lesiones
frias del tiroides, se refleja también en el
contenido de yodo-tiroglobulina de tales tumo-
res.¹⁴¹ SHIMAOKA, K., and SOKAL, J.E. (1964).

En los extractos de tumores que no captan radioyodo, el contenido de tiroglobulina fué 1/10 a 1/1000 del de los tejidos tiroideos normales¹⁵⁸ VALENTA, L., LISSITZKY, S., and AQUARON, R., (1968); sin embargo, la posibilidad de esta tiroglobulina para ser yodada, no estaba alterada.

Los tumores tiroideos transplantables de la línea 1-1C2 de Wollman son también incapaces de incorporar el ácido siálico en la tiroglobulina, a causa de un defecto en la sialil-transferasa.¹⁰⁸ MONACO, F., and ROBBINS, J. (1973). Hasta la fecha no se ha demostrado defectos similares en la molécula de tiroglobulina en los tumores tiroideos malignos del hombre.

POCHIN, E. E. (1969)¹²³ estableció previamente, que los defectos metabólicos descritos en los cánceres de tiroides, eran similares a los que se observaban en los bocios congénitos; no obstante, a nivel clínico, existen diferencias cualitativas: los bocios congénitos afectan al total de la glándula y con frecuencia conducen al hipotiroidismo, mientras que por el contrario, los pacientes con cáncer de tiroides son más eumetabólicos, porque la afectación de

la glándula tiroidea por la acción del tumor, no es lo suficientemente extensa como para producir hipotiroidismo.

FUNCION TIROIDEA E INTERRELACION DE LA TSH
CON EL CANCER DE TIROIDES.

Se duda de que un cáncer de tiroides diferenciado sin metástasis, pueda afectar el status metabólico del paciente.

Un estudio reciente demuestra, que no existen anormalidades en los niveles de hormonas tiroideas circulantes T_3 y T_4 en pacientes afectados de cánceres de tiroides inducidos por las radiaciones¹³⁶ SCHNEIDER, A.B., FAVUS, M.J., STACHURA, M.E., ARNOLD, J.E., RYO, U, Y., PINSKY, S., COLMAN, M., ARNOLD, M.J., and FRHOMAN, L.A. (1977).

Por diversos autores, se ha demostrado la asociación del hipertiroidismo⁹³ LEITER, L., SEIDLIN, S., MARINELLI, L.D., and BAUMANN, E.J. (1946) y¹⁵⁹ VALENTA, L., McMARCHAND-BERAUD, T., NEMEC, J., GRIESSEN, M., and BEDNAR, J. (1970), así como de la tireotoxicosis por efecto de T_3 ¹⁴⁷ SUNG, L.C., and CAVALIERI, R.R., (1973), con pacientes afectados de cáncer de tiroides, portadores de metástasis a distancia, no in-

ducidos por las radiaciones. En raras circunstancias se ha podido encontrar hipertiroidismo asociado con nódulos malignos hiperfuncionantes¹⁸ BECKER, F.C., ECONOMOU, P. G., and SCHWARTZ, T.B. (1963); ⁵⁸ FUJIMOTO, Y., OKA, A., and NAGATAKI, S (1972) así como la asociación de tumores malignos con la enfermedad de Graves (se piensa que el LATS y el LATS-protector contribuyan a la formación del tumor)¹³⁹ SHAPIRO, S.J., FRIEDMAN, N.B., PERZIK, S.L., and CATZ, B. (1970) y ⁶⁸ HANCOCK, B.W., BING, R.F., DIRMIKIS, S.M., MONRO, D.S. and NEAL, F.E. (1977).

Los estudios de ¹³⁶ SCHNEIDER, A.B. and cols. (1977) señalan de forma evidente, que los niveles séricos de TSH no estaban elevados en los pacientes afectados de cáncer de tiroides radioinducidos, cuando se les comparaba con el grupo control.

La supresión de los niveles de TSH por la administración de hormona tiroidea exógena, es de importante valor clínico, en relación con la supresión del nódulo antes de la cirugía y en el tratamiento del cáncer de tiroides que sigue a ésta.

Los análisis por radioinmunoensayo para la TSH en la mayoría de los laboratorios son demasiado sensibles para poder distinguir

entre valores normales de TSH y la ausencia de ésta; además la medición de la TSH fué sólo útil para asegurar si un paciente tomaba dosis inadecuadas de hormonas tiroideas tal y como ocurre en los casos en los que la TSH se aproxima a los límites superiores de la normalidad.

Hoy en día, se disponen de dos medios para reemplazar las mediciones de la TSH sérica, a saber:

(1) Test de la TRH. Algunos autores han sugerido que este test es más práctico para juzgar la adecuada supresión de la TSH²³ BUSNARDO, B., VANGELISTA, R., GIRELLI, M. E., and LAZZI, C. (1976) y⁷⁹ HOFFMAN, D. P., SURKS, M. I., OPPENHEIMER, J. H., and WEITZMAN, E. D. (1977).

(2) Análisis altamente sensible, citoquímico, de la TSH. (sensibilidad 5×10^{-5} μ U/cc de TSH¹²² PETERSEN, V. B. and HALL, R. (1975).

Gracias a los recientes estudios de los receptores para la TSH en los tumores papilares de la glándula tiroides, los niveles de TSH han podido ser hallados en estos casos, representando un avance muy importante⁸²

ICHIKAWA, Y., and cols. (1976).

Las relaciones existentes entre los niveles

de TSH circulante y la presencia de la neoplasia tiroidea son de gran importancia, ya que este nivel nos proporciona un índice importante de la progresión de la neoplasia, mientras que un descenso en sus niveles, nos hará pensar en una regresión de la neoplasia⁵⁰ DUNHILL, T. (1937); y³² CRILE, G. (1957). La presencia de receptores de TSH en el cáncer de tiroides sería también muy útil para poder predecir el éxito ó el fracaso de los efectos supresivos con la administración de hormonas tiroideas, tal y como se prevee con los receptores de estrógenos en los cánceres de mama⁸⁴ JENSEN, E. V., BLOCK, G. E., SMITH, S., KYSER, K., and DE SOMBRE, E. R. (1971). y¹⁰² MCGUIRE, W. L., CHAMNESS, G. C., COSTLOW, M. E., and SHEPARD, R. E. (1974). HERSHMAN, J. M., and EDWARDS, L. (1972)⁷⁴ señalan, que los niveles endógenos de la TSH conseguidos tras la deprivación hormonal de T_3 , son equivalentes a los niveles observados después de la administración intramuscular de TSH bovina (10 IU), en los pacientes con cáncer de tiroides. En otro estudio reciente se demuestra la existencia de un incremento en los niveles séricos de TSH en todos los pacientes

en los que se había suprimido la terapéutica con T_3 durante un periodo de por lo menos dos semanas²³ BUSNARDO, B. and cols. (1976).

Los trabajos de HERSHMAN, J.M., and col. (1972) ya citados, señalan que la supresión de T_3 durante un periodo suficiente de tiempo, causaba una elevación sostenida en los niveles de TSH circulante comparables, a los niveles que siguen a la inmediata administración de TSH bovina. Esta TSH bovina, ofrece el riesgo de producir reacciones alérgicas serias, como también el peligro de la formación de anticuerpos que podrían interferir con la eficacia de las inyecciones de tirotropina administradas⁶⁹ HAYS, M.T., SOLOMON, D.F., and BEALL, G.N. (1967).

Estos estudios ahora mencionados, sugieren que poco ó nada se ha ganado con el empleo de la TSH bovina, en imágenes con radioyodo, en pacientes afectos de cáncer de tiroides, tras la tireoidectomía total²³ BUSNARDO, B., and cols. (1976);⁷⁴ HERSHMAN, J.M., and col. (1972);⁶⁹ HAYS, M.T. and cols. (1967).

MARCADORES TUMORALES.

Mediante las modernas técnicas de radioinmunoensayo, se ha podido demostrar, que los niveles de tiroglobulina marcada con I^{131} VAN HERLE, A.J., and ULLER, R.P.,¹⁶³ (1975) alcanzan unos valores en el hombre de 0 a 20.7 ng/ml. Estos autores, han podido demostrar mediante estas técnicas mencionadas, que la tiroglobulina vertida al torrente circulatorio, es por lo menos inmunológicamente, idéntica a la estándar.

Los niveles de tiroglobulina en la mayoría de los pacientes afectados de cáncer de tiroides diferenciado antes de ser sometidos a la cirugía, se encuentran elevados, lo mismo que ocurre en la mayoría de los pacientes afectados de adenomas foliculares; estos niveles de tiroglobulina elevados, no permiten distinguir las lesiones benignas de las malignas en la glándula tiroides. Los niveles de tiroglobulina retornan a la normalidad, una vez que son extirpadas las lesiones tiroideas malignas.

La normalización en la cuantía de tiroglobulina podría ser utilizada para determi-

nar una posible remisión de la enfermedad en aquellos pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, tras su intervención quirúrgica.

En los pacientes afectados de cáncer medular de tiroides, los niveles de tiroglobulina se muestran normales antes de aplicar cualquier terapéutica. La determinación de los niveles de tiroglobulina serviría así mismo, para determinar si existen metástasis tras ser intervenida quirúrgicamente la neoplasia diferenciada de tiroides, en cuyo caso estos niveles de tiroglobulina se encontrarían elevados. En caso de recidiva, los niveles de tiroglobulina se incrementarían de nuevo.

Observando estos datos, podemos decir, que la tiroglobulina resulta ser un excelente marcador tumoral, para el seguimiento de los pacientes afectos, una vez efectuada la tiroidectomía por cáncer diferenciado del tiroides.

TIROCALCITONINA CIRCULANTE Y OTROS PRODUCTOS DE SECRECIÓN POR EL CÁNCER MEDULAR DE

TIROIDES.

El mejor marcador sérico para el diagnóstico del cáncer medular de tiroides, es la medida de la tirocalcitonina circulante.

El cáncer medular del tiroides es un proceso maligno integrado por las células parafoliculares (secretoras de calcitonina) de la glándula tiroides, que se presenta con una incidencia del 5 al 10% de todas las neoplasias del tiroides; su presentación puede efectuarse de forma esporádica ó familiar; el diagnóstico del cáncer medular de tiroides de presentación esporádica se efectúa mediante biopsia. En el de presentación familiar, como se puede suponer será preciso someter a los miembros de la familia a continuada observación, para poder efectuar un seguimiento de la neoplasia, mediante determinación de calcitonina; incremento en los niveles de esta hormona en sangre de forma espontánea ó tras un test de provocación, constituye un excelente índice de la aparición de esta enfermedad.

La historia natural del cáncer medular de

tiroides señala, que esta enfermedad durante años, se comporta como una entidad patológica localizada, perfectamente controlable, para pasar rápidamente a una diseminación de las metástasis tumorales, ya bien a los pulmones, al hígado, a los huesos y a otros diversos órganos; es por lo que, la determinación de los niveles de calcitonina, nos pueden servir de índice para el diagnóstico precoz y su extirpación total.

Otras sustancias elaboradas por el cáncer medular de tiroides, son responsables de algunos de los signos y síntomas que acompañan a los pacientes afectados de ésta neoplasia, a saber:

(1) ACTH, ha sido la responsable de los ocasionales casos de enfermedad de Cushing observables en pacientes afectados de este tumor¹⁶⁹ WILLIAMS, E.D. MORALES, A.M., and HORN, R.C. (1968);⁴¹ DIRSCHMID, K., and WEICHELBAUMER, W., (1972).

(2) PROSTAGLANDINAS, causantes de cuadro diarreico asociado a ésta neoplasia.¹⁰⁵ MENAGE, J.J., BESNARD, J.C., GUILMOT, J.L., VAN DOOREN, M., and NEEL, J.L.

(1975). Estos autores han podido demostrar la ausencia de secreción de prostaglandinas en un caso de carcinoma medular de tiroides con diarrea

(3) INCREMENTO DE HISTAMINA EN SANGRE CIRCULANTE¹² BAYLIN, S.B., BEAVEN, M.A., ENGELMAN, K., and SJOERDSMA, A. (1970).

(4) VIP (polipéptido intestinal vasoactivo) podría estar relacionado en la producción de la diarrea comentada que se presenta en el carcinoma medular del tiroides¹¹⁶ O'DORISIO, T.M., SHARMA, H.M., SIRINEK, K.R., SENHAUSER, D.A., CROCKETT, S.E., MAZZAFERRI, E.L., and CATLAND, S. (1976);
¹³³ SAID, S.I., and FALOONA, G.R. (1975).

ANTIGENO CARCINO-EMBRIONARIO CIRCULANTE EN
EL CANCER DE TIROIDES.

Recientes estudios han puesto de manifiesto niveles elevados de CEA (antígeno carcino-embriionario) en pacientes afectos de cáncer de tiroides diferenciado¹³⁰ ROCHMAN, H. and cols. (1975). Empleando técnicas de inmunoperoxidasas ha sido confirmada la presencia del CEA en los carcinomas medulares⁸³ ISAACSON, P, and JUDD, M.A. (1976).

De todos es bien conocida la presencia del CEA en las neoplasias de c6lon⁹⁶ LO GERFO, P., KRUPPEY, J., and HANSEN, H. J. (1971) y ZAMCHEK, N., MOORE, T. L., DHAR, P., KUPCHIK, H. (1972)¹⁷⁷.

Los niveles de α_1 fetoproteina a6n no han sido estudiados en profundidad en los pacientes afectados de esta neoplasia de tiroides que estamos comentando.

ASPECTOS AUTOINMUNES DEL CANCER DE TIROIDES.

Un gran n6mero de c6nceres de tiroides han sido asociados a la tiroiditis linfoc6tica cr6nica y a la tiroiditis focal⁷⁵ HYRABAYASHI, R. N., and LINDSAY, S. (1965).

Algunos autores, como es el caso de ROCHMAN, H. and cols¹³⁰ (1975) y KORNSTAD, L⁹⁰ (1974) han informado de la existencia de un incremento del t6tulo de anticuerpos contra los diversos componentes del tiroides en pacientes afectados de c6ncer de tiroides, cuando se las compara con personas sanas. Este mismo trabajo del mencionado ROCHMAN, H. and cols.¹³⁰ (1975) compara los t6tulos de anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antimicrosomales, en

sujetos sanos, en los sujetos afectados de cáncer de tiroides desarrollados de forma espontánea (no provocado) y en los pacientes afectados de cáncer de tiroides inducidos por las radiaciones; los pacientes aquejados de cáncer de tiroides desarrollados de manera natural, mostraban un incremento en los títulos de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales, lo que no ocurría en los cánceres inducidos por las radiaciones.

En este instante conviene recordar que las respuestas linfocitarias y los test cutáneos de sensibilidad retardada, se encuentran alterados en los pacientes afectados de neoplasias en general²⁶ CATALONA, W.J., SAMPLE, W.F., and CHRETIEN, P.B. (1973); ¹⁴⁸ SUTHERLAND, R.M., INCH, W.R., and Mc GREDIE, J.A. (1971) y ⁸⁷ JUSTO ALPAÑES, E., LEDRO MOLINA, D., SANCHEZ COUSTEAU, J.A., PANTRIGO, C., RADA MORGADES, R., RAMIREZ MARTINEZ, R., SILBERIO ALDEBOT, M., GARRIDO PERALTA, M. (1980). Por lo que respecta al cáncer de tiroides no poseemos información de que la inmunidad celular alterada, pre-

ceda ó siga al desarrollo de la neoplasia.

AMINO, N., PYSHER, T., COHEN, E.P. and DE GROOT, L.J. (1975)⁴ estiman que la alteración de los test cutáneos de hipersensibilidad, sólo aparecen en los estadios finales del cáncer de tiroides, al contrario de lo que ocurre en los linfomas, datos estos que se asemejan a los encontrados por nosotros.

La respuesta de los linfocitos (in vitro) a la fitohemaglutinina (PHA), no fué significativamente diferente en los pacientes afectos de cáncer, de aquellos otros que no lo presentaban.

Mientras que ⁷⁰HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., SJÖGREN, H.O., and WARNER, G.A. (1971) señalan una incidencia del 88% de pacientes con enfermedades malignas desarrolladas espontáneamente en las que se podría implicar la existencia de inmunidad mediada por células específicas,³³ CURRIE, G.A., LEJEUNE, F., and FAIRLEY, G.H. (1971), hablan de que se trata de un fenómeno extraordinariamente poco corriente.

El trabajo ya mencionado de ¹³¹ROCKLIN,

R.E. and cols.(1977) se refiere a la respuesta de la inmunidad celular en los sujetos afectados de cáncer medular de tiroides de incidencia familiar, señalando éstos autores que la producción de MIF (factores inhibidores de la migración) y la proliferación linfocítica, tenían lugar en el 50% de los miembros no afectados en principio por esta enfermedad, cuando se les enfrentaba con antígenos tumorales específicos.

ETIOLOGIA DEL CANCER DE TIROIDES.

Hasta 1910 el bocio era una enfermedad muy frecuente en muchas zonas de los E.E.U.U. así como en Europa, en especial en Suiza; una vez que la causa del bocio se solucionó mediante la adición de yodo a la sal de la mesa, desaparecieron estos bocios "endémicos". En lo referente al cáncer de tiroides, podemos señalar que en la actualidad su incidencia se ha incrementado, siendo raro y excepcional antes de 1950. Las radiaciones ionizantes, constituyen la causa más común para el desarrollo de

este cáncer de tiroides; no hace mucho, se utilizaban éstas radiaciones ionizantes para el tratamiento de enfermedades benignas, tal y como por ejemplo, la irradiación de las amígdalas para con ello evitar la intervención quirúrgica; lógicamente es de esperar, que en la actualidad y durante muchos años venideros (período de latencia: más de 40 años) continúen apareciendo nuevos casos de cánceres de tiroides, pasados los cuales, casi con toda seguridad, asistiremos a una regresión en la incidencia de ésta neoplasia, al suprimirse la causa iatrogénica que la motivaba.

En la actualidad el cáncer de tiroides, constituye un verdadero problema, a causa de que muchos miles de personas fueron irradiadas durante su niñez a causa de enfermedades benignas.

Los estudios realizados sobre el cáncer de tiroides en este siglo, demuestran que éste cáncer se diagnosticaba con mayor incidencia en regiones bociógenas; es por lo que se consideró, que el bocio endémico, constituiría un importante factor en

la génesis del cáncer de tiroides que estamos estudiando.¹⁶⁵ WEGELIN, C., (1928). Posteriormente se reconoció que la deficiencia de yoduros determinaba la aparición de bocio, por lo que se dedujo, que la deficiencia de éstos yoduros, sería un factor importante en la producción de tumores tiroideos a través de los niveles altos y prolongados de TSH, generados dichos niveles por un descenso de la cuantía de hormonas tiroideas, que no se formarían precisamente por el déficit de los yoduros.

Mientras que autores como¹²¹ PENDERGRAST, W.; J., MILMORE, B. K., and MARCUS, S. C. (1961) no logran demostrar ninguna asociación entre el cáncer de tiroides y los bocios, otros autores como³¹ COSTA, A., FERRARIS, B. M., BUCCINI, G., FERRARA, G. C. and MAROCCO, F. (1966), estudiando el mismo problema, obtienen resultados evidentemente dudosos.

No faltan sin embargo, trabajos efectuados en animales¹⁶⁴ WALINDER, G., JONSSON, C. J., and SJÖDEN, A. M. (1972), los cuales pretenden demostrar de una manera eviden-

te, que el estímulo continuado del tiroides, por medio de la administración a los animales de experimentación de una dieta baja en yoduros, bociógenos ó tireidectomía parcial, conduce a una mayor incidencia de neoplasias tiroideas.

Se especula entonces en forma de hipótesis atractiva, que la dieta baja en yoduros produce un crecimiento continuado del tiroides en respuesta a niveles altos de TSH, dando lugar al desarrollo de tumores malignos y benignos. La TSH de ésta manera, se ha convertido en uno de los factores de mayor importancia en la formación y el desarrollo de los cánceres tiroideos. Los trabajos iniciales sobre epidemiología y etiología del cáncer de tiroides se complican, cuando en un principio se consideraba al cáncer de tiroides como una entidad única. Los cánceres de tiroides se comportan de formas muy distintas entre sí, abarcando desde tumores de lenta evolución clínica, hasta aquellos otros tumores de

crecimiento más rápido; el reconocimiento de dos tipos de células endocrinas en el interior del tiroides, cada una de ellas con funciones distintas y mecanismos de control diferentes capaces de generar tumores propios, ha contribuido a dejar bien claro, que cualquier discusión sobre la etiología del cáncer de tiroides debe de tener presente la clasificación Anatómo-Patológica de los mismos.

CLASIFICACION DE LOS CANCERES DE TIROIDES.

Diversos autores han expuesto distintas clasificaciones de estas neoplasias, según los diversos puntos de vista de cada uno de ellos; decir cuál es la más apropiada resulta difícil, pero haciendo una síntesis de todas ellas, elegimos la siguiente clasificación:

(A) Neoplasias propiamente del tiroides:

- .-CARCINOMA FOLICULAR.
- .-CARCINOMA MEDULAR.
- .-CARCINOMA MIXTO, PAPILAR-FOLICULAR.
- .-CARCINOMA PAPILAR.

.-CARCINOMA ANAPLASICO:

- a) células gigantes.
- b) células pequeñas.
- c) células espinosas.

(B) Otras neoplasias que pueden concurrir sobre el tiroides:

- .-LINFOMAS.
- .-PLASMOCITOMAS.
- .-HAMARTOMAS.
- .-TERATOMAS.
- .-TUMORES METASTASICOS.
- .-SARCOMAS.
- .-HEMANGIOENDOTELIOMAS.
- .-TUMORES MIXTOS.
- .-TUMORES ABERRANTES.
- .-CARCINOMAS DE CELULAS ESCAMOSAS, PRODUCTORES DE MUCINA.

ALTERACIONES DE LA FUNCION TIROIDEA EN
EL CANCER DE TIROIDES.

Decíamos que la glándula tiroides secreta tres hormonas: la T_3 y T_4 , las cuales controlan el estado metabólico del cuerpo, convirtiéndose la T_4 en T_3

de forma parcial. La tercera hormona, la denominada tirocalcitonina, está secretada como ya hemos mencionado por las células C del tiroides, siendo su función la regulación del metabolismo cálcico. La regulación de éstas hormonas tiroideas se efectúa a través de la hormona pituitaria TSH, mediante un mecanismo de feedback, que parte de la hormona hipotalámica TRH, estando regulado este mecanismo por influencias cerebrales y ambientales, de tal forma, que una disminución de la cantidad en sangre de hormonas tiroideas, en especial de la T_3 , provoca de forma inmediata una estimulación de la TSH. Dos son los mecanismos a través de los cuales funciona la TSH, a saber:

1) PRODUCCION HORMONAL (estimulación de las células).

2) TRANSCRIPCION CELULAR.

El primer mecanismo es más común en la edad adulta, mientras que el segundo es más propio de la niñez. Alteraciones en estos mecanismos homeostáticos, determinarían una hiperplasia de las células tiroideas, que se concretaría en forma nodu-

lar ó difusa; también se prodría producir alteraciones de las células pituitarias tireotropas, lo que daría lugar a la aparición de adenomas basófilos; la persistencia de éstos mecanismos alterados, actuando sobre la glándula tiroides daría lugar a la formación de cánceres de tiroides ó de la pituitaria, al menos ésto es lo que ocurre en la experiencia animal.

Los carcinógenos ya mencionados anteriormente, facilitarían la producción de las neoplasias del tiroides; hasta la actualidad no se ha podido saber el papel etiopatológico que podrían ejercer los virus en la cancerogénesis tiroidea.

EFECTOS DE LAS RADIACIONES EN LA PRODUCCION DEL CANCER DE TIROIDES. ESTUDIO EXPERIMENTAL.

Debido a la afinidad de las células tiroideas por el I^{131} , frecuentemente ha sido utilizado este isótopo radioactivo para el estudio de los tumores tiroideos, inducidos por las radiaciones.

La incorporación del I^{131} al interior de la célula próximo al núcleo, determina modificaciones en la cromatina de éste ocasionando la muerte celular y circunstancialmente mutaciones viables con potencial de malignidad. El carácter y la intensidad de los cambios celulares en la glándula tiroides irradiada, depende de:

- a) Dosis utilizada.
- b) Nivel de la dosis., por ejemplo: rad x rad, el I^{132} de vida corta tiene un efecto más deletéreo sobre la glándula tiroides, que el I^{131} de vida más larga¹⁶⁴ WALINDER, G., and cols. (1972).

El cáncer de tiroides provocado experimentalmente por medio de las radiaciones, ha sido revisado por⁹⁴ LINDSAY, S. (1969),⁴⁸ DONIACH, I. (1970) y³⁷ CHRISTOV, K., and RAICNEV, R. (1972); Motivo de una Tesis Doctoral realizada por AMERIGO, J.¹ ha sido el estudio de la regeneración de las células foliculares en el tiroides hiper-

estimulado.

DONIACH, I. (1953)⁴⁴ fué el primero en señalar, que la exposición a las radiaciones ionizantes daría lugar a cánceres de tiroides en las ratas; este mismo autor demuestra el desarrollo de adenomas tiroideos tras la ingestión de $32\mu\text{Cu}$ de I^{131} sólo ó en combinación con metiltiouracilo ó 2-acetilaminofluoreno. Dosis más pequeñas, por ejemplo: $5\mu\text{Cu}$ de I^{131} incrementaban la incidencia de adenomas tiroideos igualmente a la dosis antes mencionada, pero sin embargo, dosis superiores a los $100\mu\text{Cu}$ de I^{131} no incrementarían tal incidencia. La dosis óptima para la incidencia del tumor fué la de $30\mu\text{Cu}$ (dosis utilizada en nuestro trabajo).

Coetáneamente a éstos trabajos señalados, comenzaron a escribirse y demostrarse la existencia de cánceres de tiroides que aparecían en sujetos sometidos a radioterapia aplicada en cuello y tórax, especialmente en la infancia.⁴⁵ DONIACH, I. (1957) para

comparar los efectos carcinogénéticos de los Rx y del I^{131} , estudió el cáncer de tiroides en las ratas expuestas a los Rx y al I^{131} ; este autor encontró que una dosis de 5 a $10\mu\text{Cu}$ de I^{131} tendrían el mismo efecto inductor de neoplasias tiroideas que 500 ó 2000 rads de Rx. Si tenemos en cuenta que la cantidad equivalente a $5-10\mu\text{Cu}$ de I^{131} sería de 10000 a 15000 rads, con límites extremos entre 1000 y 30000 rads, DONIACH concluye que rads x rads, los Rx son más cancerígenos para el tiroides que el I^{131} . Los estudios realizados comparando el I^{131} con el I^{132} , demuestran que el nivel de la dosis es extremadamente importante para que se produzca la ecuación $\frac{\text{DAÑO}}{\text{RADIACIÓN}} = 164$ WALINDER, G., and cols. (1972).

El mecanismo por el cuál las radiaciones conducen a la producción de cáncer de tiroides, se relacionaría con la inducción de células mutantes con aumento del potencial de crecimiento; dosis subletales causan determinadas muertes celulares, dando lugar a un descenso en

la secreción de hormonas tiroideas, determinando un incremento en el nivel de TSH, por las células pituitarias tireotropas, lo que estimularía la proliferación del resto de las células potencialmente malignas; no obstante la muerte celular y la subsiguiente producción de TSH, no son motivos suficientemente necesarios para que ocurra la cancerogénesis, al menos en el hombre, para el que dosis tan pequeñas como 6 rads¹⁰⁶ MODAN, B., BAIDATZ, D., MART, H., STEINITZ, R., and LEVIN, S.G. (1974) podrían ocasionarle cáncer de tiroides. La administración de bociógenos ó la ingestión en la dieta, por parte de animales de experimentación, de niveles bajos de yoduros (habiendo sido irradiados éstos animales previamente), incrementa la incidencia de cánceres de tiroides, acortando el periodo de latencia de los mismos⁴³ DONIACH, I. (1950) y NADLER, N.J., MANDAVIA, M.G., and LEBLOND, C.F. (1969)¹¹¹. La ingestión de polvo de tiroides desecado, reduce el número de tumores tiroideos inducidos por las radiaciones¹⁰⁰ MALOOF, F. (1955). Esta expe-

riencia constituye la base para la terapéutica de sustitución con hormonas tiroideas en los pacientes con tumores tiroideos hormono-dependientes en sus comienzos y también explica la razonable terapéutica supresiva profiláctica con dichas hormonas tiroideas, en los pacientes con glándula tiroidea normal a la palpación pero con historia anterior de exposición a radiaciones.

DEFICIENCIA DE YODO Y CANCER DE TIROIDES.

En los inicios del siglo actual, los bocios coloideos se presentaban de forma endémica en diversas partes del mundo, siendo en la actualidad endémico en lo que se refiere a España, en ciertas zonas de montaña y en las Hurdes.

Fue ¹⁶⁵ WEGELIN, C (1928), quién comprobó que ratas procedentes de áreas de Suiza con bocios endémicos, presentaban con una alta incidencia, tumores de tiroides. En (1935)⁷¹ HELWIG, C.A., de forma experimental, dando de comer

a ratas dietas deficientes en yoduros, les indujo tumores tiroideos; posteriormente ésto mismo fué estudiado por²¹ BIELSCHOWSKY, F (1953), por⁵⁶ FOTNER, J.G., GEORGE, P.A., and STERNBERG, S.S. (1960), trabajando con hamsters y por¹³⁴ SCHALLER, R.T., Jr., STEVENSON, J.K., and HARKINS, H.N. (1964), éste último trabajando con ratones.

AXELRAD, A.A., and LEBLOND, C.P. (1955)⁹, para incrementar la frecuencia de tumores y acortar el periodo de latencia de los mismos, administraron a sus animales de experimentación AAF (2-acetilaminofluoreno) junto a una dieta carente de yoduros.

¹⁹BEIERWALTES, W.H., and AL-SAADI, A.A. (1968) trabajando con ratas Fischer a las que se les administró una dieta baja en yoduros, encontraron anomalías cromosómicas características en las células neoplásicas; éstas anomalías se podrían concretar del siguiente modo:

- 1.- Presencia de células aneuploides.
- 2.- Cromosomas marcados.
- 3.- Pérdida del (par 15) de los

cromosomas.

Sólo un escaso número de células mostraban éstas anomalías, cuando lo que predominaba era la hiperplasia; si los tumores eran de carácter autónomo, más de la mitad de las células mostraban las anomalías reseñadas.

El carácter de las aberraciones cromosómicas parecen reflejar la progresión de las células, desde la dependencia normal a la propia autonomía; por último, la presencia de los cromosomas marcados, refleja la individualidad de las células mutantes.

CARCINOGENOS QUIMICOS INDUCTORES DE CANCER
DE TIROIDES.

Vamos a comentar fundamentalmente en este apartado el 2-A.A.F. (acetil-amino-fluoreno), compuesto químico capaz de inducir cáncer de tiroides en los animales de experimentación. El 2-A.A.F. actúa además como un potente agente cancerígeno frente a otros tejidos¹⁷¹ WILSON, R. H., DE EDS, F., and COX, A. J., Jr (1941) y ARMSTRONG, E. C., and BONSER, G. N. (1-47)⁵. Por lo que respecta a la glándula tiroides, este compuesto actúa como agente cancerígeno

débil, ya que precisa de la presencia de los compuestos antitiroideos de síntesis, para conseguir dicha acción cancerígena.

Cuando el 2-A.A.F. se administra en grandes dosis es capaz de producir adenomas tiroideos, pero en combinación con la alil-tiourea, ocasionalmente generan carcinomas²⁰ BIELSCHOWSKY, F. (1945) y HALL, W.H. (1948)⁶⁶. Este último autor reseñado, indica que este compuesto podría actuar como iniciador, mientras que el antitiroideo actuaría como promotor, según se pudo demostrar en su trabajo, después de utilizar pequeñas dosis de 2-A.A.F, seguidas éstas de la administración de metiltiouracilo, 4 a 18 semanas más tarde.

HALL, W.H., and BIELSCHOWSKY, F. (1949)⁶⁷ encontraron que la combinación de ambos compuestos mencionados, aceleraba la aparición de adenomas, pero no la de carcinomas; el experimento lo continuaron hasta 64 semanas, sin que los tiroides mostraran diferencias con aquellos otros que sólo habían recibido durante ese tiempo, el antitiroideo.

PASCHKIS, K.E., CANTAROW, A., and STASNEY, J.¹¹⁹ (1948) usando el 2-A.A.F. y el metiltiouracilo de forma separadas, demostraron igual-

mente la experiencia anterior. Hoy por hoy, podemos afirmar, que el mecanismo de acción del 2-A.A.F. sobre las células tiroideas de las ratas es desconocido, pero que su función se incrementa de manera significativa por la estimulación con TSH.

CANCER DE TIROIDES INDUCIDO POR BOCIÓGENOS.

La inducción de neoplasias tiroideas por los agentes bociógenos se efectúa de manera indirecta a través de un bloqueo en la síntesis de hormonas tiroideas; este bloqueo determina la secreción de TSH desde la glándula pituitaria, que provoca una hiperplasia del tiroides. GRIESBACH, W.E., KENNEDY, T.H., and PURVES, H.D. (1941)⁶⁵ efectuaron un estudio similar y señalaron además, que las sustancias bociógenas tenían muy poco efecto sobre la glándula tiroidea en las ratas hipofisectomizadas.

Existen numerosas sustancias químicas que bloquean la síntesis de hormonas tiroideas; no obstante, ésta acción bociógena es también común a productos naturales utilizados normalmente en la alimentación

del hombre, tal y como ocurre con la col, la col rizada, los nabos y otros miembros de la familia Brassica.

Los experimentos de DONIACH, I. (1970)⁴⁸ y de CHRISTOV, K. and col. (1972)³⁷ han contribuido notablemente al conocimiento de la manera de actuar de los antitiroideos. Ya en 1928³⁴ CHESNEY, A.M., CLAWSON, T.A., and WEBSTER, M.H. observaron bocios en conejos alimentados con coles durante largo tiempo. BARKER, M.H. (1936)¹¹ en un estudio efectuado sobre enfermos hipertensos tratados con tiocianatos, señala en éstos pacientes el aumento de la glándula tiroides. No podemos olvidar en este momento, los trabajos de HERCUS, C.E., and PURVES, H.D.⁷³ (1936) que describen bocios hiperplásicos en las ratas alimentadas con rabinas, alimento de primer orden utilizado por la especie animal.

KENNEDY, T.H. (1942)⁹¹ demostró el efecto bociógeno de la alil-tiourea; Mc KENZIE, C.G., and Mc KENZIE, J.B. (1943)¹⁰³ y ASTWOOD, E.B. SULLIVAN, J., BISSELL, A., and TYSLOWITZ, R.,⁸ (1943), describen efectos similares en los tiroides producidos por la sulfanilamida y

la...tiourea respectivamente. La ingestión por los animales de tiourea durante periodos de tiempo próximos a los dos años, determina la aparición de carcinomas, lo mismo que el crecimiento rápido de adenomas, PURVES, H.D., and GRIESBACH, W.E. (1947)¹²⁶. No todos los bociógenos presentan la misma efectividad, encontrándose diferencias entre ellos y a su vez, entre las distintas especies animales; de ésta manera, la propiltiourea es once veces más efectiva que el metiltiouracilo en las ratas, no obstante lo cual, ambos tienen el mismo efecto sobre el tiroides del ser humano⁶⁴ GREER, M.A., KENDALL, J.W., and SMITH, M. (1964). Cuando al propiltiouracilo se le añaden pequeñas cantidades de tiroides desecado en la dieta, se incrementa el efecto bociógeno¹³⁸ SELLERS, E.A., and SCHONBAUM, E. (1962), sugiriéndose que alguna hormona tiroidea es necesaria para el correcto funcionamiento de la hormona tireotropa. Sin embargo, grandes dosis de hormonas tiroideas, provocan abolición completa del efecto bociógeno.

CANCER DE TIROIDES INDUCIDO POR LAS RA-
DIACIONES EN EL HOMBRE.

Hasta ahora la experiencia efectuada en animales, podría ser superpuesta al hombre, si no conociéramos la dificultad que esto entraña, ya que existen diferencias notables de reacción entre las distintas especies. Hasta la fecha podemos decir, que la exposición del tiroides a las radiaciones ionizantes, es un iniciador efectivo de la producción de cáncer de tiroides, tanto en el hombre como en los animales. Por lo que respecta al I^{131} , podemos decir, que su acción es menos cancerígena en el hombre que en los animales; esta diferencia podría explicarse en parte por el hecho de que las dosis de I^{131} usualmente utilizadas en el hombre, no son óptimas para la génesis de las neoplasias. Las dosis de I^{131} normalmente utilizadas en el hombre para la exploración del tiroides son demasiado pequeñas y las dosis terapéuticas empleadas bastante grandes para que se produzca cáncer de tiroides; no obstante,

los nucleidos del radioyodo de vida más corta procedentes de la fisión radioactiva, son efectivos en la producción del cáncer de tiroides en el hombre⁴⁹

DUFFY, B. J., Jr., and FITZGERALD, P. J. (1950).

La estimulación continuada del tiroides por promotores únicamente, ha demostrado acción cancerígena en los animales. En el hombre, se pensó formalmente que el bocio endémico predisponía al cáncer, aunque en la actualidad se duda de ésta afirmación.

la ingestión de bociógenos produce un aumento de la glándula tiroides, tanto en el hombre, como en los animales de experimentación. La prolongada ingestión de éstas sustancias por el hombre, podría determinar cáncer de tiroides.

Podemos afirmar, que la concentración de bociógenos en la ingesta normal parece ser demasiado baja y la administración terapéutica bastante breve, para el desarrollo de cáncer de tiroides.

EVOLUCION HISTORICA DE LA RELACION RADIA-
CION-CANCER DE TIROIDES.

La exposición de la glándula tiroides a las radiaciones ionizantes, sobre todo en la edad pre-puberal, es el único agente etiológico bien demostrado, que genere cáncer de tiroides en la especie humana.

En(1950)⁴⁹ DUFFY,B.J.,Jr.and col. sugirieron que el cáncer de tiroides podría ser inducido por la exposición de ésta glándula a los Rx; estos autores estudiaron 28 historias de niños y adolescentes con cáncer de tiroides, 10 de los cuales habían recibido tratamiento con radiaciones, por aumento de tamaño del timo; de este modo, estos autores se plantearon la pregunta de si la irradiación jugaba un papel etiológico en el desarrollo de éstas neoplasias.

CLARK,D.E.(1955)²⁷ fortaleció esta idea al analizar las historias de 13 jóvenes con cáncer de tiroides, los cuales habían recibido tratamiento con radiaciones. Recientemente WINSHIP,T.,and ROSWOLL,R.V.(1970)¹⁷³ informaron que el 76% de 476 niños con cán-

cer de tiroides tenían historia previa de tratamiento con radiaciones.

De esta forma surgen numerosos trabajos prospectivos y retrospectivos, de jóvenes en los cuales se pudo establecer el papel etiológico de la irradiación, en el desarrollo del cáncer de tiroides, de modo indudable¹⁵⁶ UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF RADIATION(1972).

El cáncer de tiroides antes de 1950 era una enfermedad rara en niños y jóvenes; concretamente en 1940 su incidencia era de 0,8 casos por 100.000 personas menores de 30 años, en el estudio de New York⁵³ FERBER, B., HANDY, V. H., GERHARDT, P. R., and SOLOMON, M. (1962).

Entre 1940 y 1949, el total de incidencia de cáncer de tiroides, se dobló entre las personas jóvenes y de mediana edad, sin que existiera incremento entre las personas mayores de 55 años.

CARROLL, R. E., HADDON, W., Jr., HANDY, V. H., and WILBEN, E. E., Sr. (1964)²⁵ estudiando el cáncer de tiroides en niños nacidos en diferentes décadas a partir de 1870,

demuestran un incremento en la incidencia de la neoplasia entre los nacidos en el periodo comprendido que va desde 1910 a 1919, periodo que coincide con la aplicación de las radiaciones, para el tratamiento de las hipertrofias tíficas.

Hay que tener presente, que entonces existía el concepto, de que la terapéutica de esta afección reseñada, disminuiría las dificultades respiratorias de los niños afectos. En 1930 se probó definitivamente la ineficacia de estos tratamientos, no obstante lo cuál, se continuaron haciendo hasta el año 1950.

SCHNEIDER, A.B., FAVUS, M.J., and STACHURA, M. F. (1978)¹³⁷ estudian a 5266 personas tratadas previamente con radiaciones, llegando a las siguientes conclusiones:

- 1.- La posibilidad de encontrar cáncer de tiroides en una glándula nodular es mayor.
- 2.- No existen factores de riesgo para el discernimiento completo de neoplasias benignas ó malignas.
- 3.- La recidiva de tumores tiroideos en los sujetos con historia pre-

via de cirugía, era mayor en el grupo que no tomaba hormonas tiroideas (supresión de la TSH), que en aquel que sí las tomaban.

De todos modos, estos autores se inclinan por la idea de ampliar dichos conceptos, previa revisión de los mismos.

En un estudio realizado CHRISTOV, K. (1978)³⁸ aplica radiaciones a dos lotes de ratas sobre la zona del cuello; uno de estos lotes, sólo contaban 10 días de edad, mientras que el segundo lote de ratas, eran adultas; este autor a través de este estudio comprobó que el periodo de latencia para la producción de las neoplasias tiroideas, era más corto en las ratas más jóvenes. Este autor comprobó que si estos mismos animales eran además tratados con metiltiouracilo, se produciría un mayor número de neoplasias tiroideas, benignas y malignas con un periodo de latencia todavía más corto que en el caso anterior; estos tumores producidos mediante este proceder, eran predominantemente del tipo folocular, siendo los tumores papilares y medulares menos frecuentes.

SHIMAOKA, K., GETAZ, E.P., and RAO LI. (1979)¹⁴⁰

en un estudio efectuado con 316 pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides, durante un periodo de 20 años, observaron cánceres anaplásicos en 41 de los pacientes, lo cual supone una incidencia del 13%; 3 pacientes tenían historia previa de irradiación de cara y cuello; la revisión de la literatura realizada por dicho autor, señala 12 casos adicionales de carcinomas anaplásicos asociados con la irradiación. El estudio realizado en la población japonesa expuesta a la bomba atómica en mil novecientos cuarenta y cinco, señala que cerca del 2% de esta población expuesta a una dosis completa de radiaciones desarrolló cáncer de tiroides, sobre todo del tipo papilar. Las mujeres jóvenes con una edad comprendida entre los diez años y los diecinueve, expuestas a más de 50 rads, tenían 8.8 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de tiroides que las mismas personas expuestas a menos de 1 rad. PARKER, L.N., BELSKY, J.L., YAMAMOTO, T., KAWAMOTO, S., and KEEHN, R.J., (1974)¹¹⁸. La población polinésica de las islas Marshall en 1954, sobre 229 personas

expuestas a radiaciones, frente a 311 no expuestas, de acuerdo con la última observación efectuada, mostró que 34 personas desarrollaron lesiones tiroideas, tres de las cuales (1.3%) eran cánceres de tiroides. La mayor incidencia de nodularidad tiroidea se produjo en 19 pacientes irradiados antes de los 20 años.²⁸ CONARD, R.A., et al. (1975). La exposición del tiroides fué debida a depósitos de radionucleidos y también a irradiación β y γ .

Las relaciones del cáncer de tiroides y el uso de las radiaciones para el tratamiento de las tonsilitis y procesos benignos de la nasofaringe, fué del orden del 6 al 7%, por lo que se refiere a los estudios de Chicago⁵² FAVUS, M.J., SCHNEIDER, A.B., STACHURA, M.E., ARNOLD, J.E., RYO, U.Y., PINSKY, S.M., COLMAN, M., ARNOLD, M.J., and FROHMAN, L.A. (1976) y ¹²⁸ REFETOFF, S., HARRISON, J., KARANFILSKI, B.T., KAPLAN, E.L., DE GROOT, L.J., and BEKERMAN, C. (1975). En un estudio efectuado en la Universidad de Rochester⁹² KOWALUK, E. (1978), se comprobó que un 5% de los pacientes tratados con radiaciones sobre la región ton-

silar, desarrollaron cáncer de tiroides. Otros estudios efectuados en el Japón y en las Islas Marshall, describen una incidencia de cáncer de tiroides en personas expuestas a las radiaciones del 0.2 y del 1.3% respectivamente.

CUADRO CLINICO DE LOS CANCERES TIROIDEOS GENERADOS POR LAS RADIACIONES.-

No difiere en absoluto de aquellos otros que tienen lugar de forma espontánea. Lo característico de la clínica, es la presencia de una tumoración no dolorosa, totalmente asintomática que se descubre en el cuello, y con mayor incidencia en la mujer. La diferenciación entre proceso benigno ó maligno, variará dependiendo del grupo que se encargue de estudiar estos procesos; ²⁸ CONARD, R.A., et al. (1975); ¹⁷² WILSON, S.M., PLATZ, C., and BLOCK, G.M. (1970); ⁸⁸ KAPLAN, E.L. and TAYLOR, J. (1976); la mayoría de los autores están de acuerdo, en que la cirugía debe ser siempre recomendada cuando nos encontremos ante un nódulo frío. la extirpación del tiroides debe ser completa, ya que el desarrollo de la neoplasia es multifocal y de este modo las recurrencias son menores.

Esta cirugía del tiroides debe ir seguida de la extirpación de los ganglios linfáticos del cuello, respetando el músculo esternocleidomastoideo, ya que en un alto porcentaje de casos, el cáncer tiroideo metastatiza en los ganglios regionales. En el postoperatorio, debemos prescribir hormonas tiroideas (terapia de reemplazamiento), para suprimir la secreción de la TSH.

El nivel de recurrencia no obstante, es alto a pesar de la terapéutica señalada. La terapia con I^{131} se reservará para aquellos pacientes con metástasis funcionales a distancia.

Los "cánceres ocultos" menores de 1 cm y medio de diámetro son, como se puede comprender, raramente palpables, por lo que es conveniente realizar mapas tiroideos con objeto de detectar precozmente las áreas frías

⁶ ARNOLD, J., PINSKY, S., RYO, U. Y., FROHMAN, L., SCHNEIDER, A., FAVUS, M., STACHURA, M., ARNOLD, M., and COLMAN, M. (1975). Algunos autores recomiendan la extirpación de estas zonas frías, pero en la reunión organizada por el Instituto Nacional del Cáncer (1975)¹³ BEAHR, O. H. et al. (1976) se acordó que lo ideal en

estos casos, sería la vigilancia anual de dichas zonas frías para efectuar la extirpación lo más precozmente una vez que se hiciesen palpables.

La incidencia de cánceres ocultos sorprendentemente es alta, por encima del 28% en el Japón⁵⁹ FUKANAGA, F.H., and YATANI, R. (1975) y del 13% en E.E.U.U.⁹⁸ LUDWIG, G., and NISHIYAMA, R.H. (1970). Estos cánceres ocultos por lo general son múltiples, invasivos y pueden incluso metastatizar, aunque raramente son fatales en su pronóstico; con frecuencia se diagnostican en las autopsias.

KAPLAN, E.L., and col. (1976)⁸⁸ recomiendan de forma tajante, la revisión de cualquier anomalía palpable en el cuello, no atribuible a tiroiditis, no obstante lo cual, en la citada reunión del Instituto Nacional del Cáncer se señaló, que si un nódulo era frío, no duro ó semiduro y captaba el I^{131} ó el per-
tacetato de tecnecio^{99m}, lo más indicado sería administrarle al paciente afecto, hormonas tiroideas.¹³ BEAHR, O, H. et al. (1976).
ASTWOOD, E.B., CASSIDY, C.E., and AURBACH, G.D. (1960)⁷ argumentan que la administración de

hormonas tiroideas es necesaria para disminuir ó suprimir la secreción de TSH. En las series de Rochester, así como en las de DE PAPP, A., PINCUS, R. A., and HEMPELMAN, L. H., (1970)³⁹ realizadas con un grupo de alto riesgo, se llegó a la conclusión de que los nódulos solitarios pequeños usualmente responden con rapidez a la terapéutica supresiva y a menudo regresan completamente durante largos periodos de tiempo. las lesiones mayores que aparecen en los bocios multinodulares con cambios estructurales y formación de quistes, no responden bien al tratamiento, incluso algunas continúan su crecimiento y pueden llegar a malignizarse después de la terapéutica supresiva. Por otro lado, es preciso matizar, que el hecho de que los cánceres inducidos por las radiaciones sean invasivos localmente y tiendan a recaer, no presupone que su pronóstico sea muy malo, ya que solamente 1 de cada 40 japoneses diagnosticados clínicamente de ésta afección, fallecen por la misma., PARKER, L. N. and cols. (1974)¹¹⁸. Otros estudios que vamos a mencionar también re-

flejan lo dicho hasta ahora:

.- En tres series de enfermos estudiados en Chicago con una media de seguimiento de diez años, sólo hubo 4 muertes de 157 casos confirmados de cáncer de tiroides. FAVUS, M.J. (1976)⁵²., WILSON, S.M. (1970)¹⁷² and cols, y PALOYAN, E., LAWRENCE, A.M., BROOKS, M.H., and PICKLEMAN, J.R. (1976)¹¹⁷.

.- Ninguno de los 24 pacientes con cáncer de tiroides en el estudio de Rochester, murió de ésta enfermedad, ya que 1 paciente con cáncer de tiroides descubierto recientemente, falleció de carcinoma de células espinosas, 37 años después de habersele practicado tratamiento.

El buen pronóstico de los enfermos afectados de cáncer de tiroides por irradiación, al que ya hemos hecho mención, no concuerda con otra estadística que muestra un 19% de muertes, entre 850 pacientes con cáncer de tiroides, generados en su mayor parte sobre glándulas previamente irradiadas, WINSHIP, T., and col. (1970)¹⁷³.

Esta disparidad en los resultados, podría explicarse por el inadecuado seguimiento de los pacientes; también hay que tener en

cuenta, que la alta incidencia de muertes por cáncer de tiroides postirradiación señalada por este último autor mencionado, se podría explicar por el hecho de que estos pacientes afectados, se encontraban en un estadio clínico avanzado al tiempo de practicárseles la cirugía oportuna, ya que 16 pacientes de la serie anotada, murieron dentro del mes de ser intervenidos y 36 dentro del año, tras sufrir tratamiento quirúrgico.

PATOLOGIA DEL CANCER DE TIROIDES INDUCIDO
POR LAS RADIACIONES EN EL HOMBRE.

En los primeros estadios del cáncer de tiroides inducido por radiaciones, las áreas hiperplásicas, cambios adenomatoides y la degeneración quística, se encuentran con frecuencia en distintas áreas de la misma glándula. AMERIGO NAVARRRO, J. (1979)². Esto es indicativo de que el proceso neoplásico, en diferentes focos es asincrónico.

Una vez que el cáncer tiroideo se ha diagnosticado, lo habitual es que predomine un tipo celular concreto, no obstante lo cuál,

pueden aparecer carcinomas mixtos foliculares-papilares.

La histopatología de los cánceres tiroideos postirradiación es imposible de distinguir de la de aquellos otros cánceres tiroideos que se desarrollan espontáneamente, con predominio de los carcinomas papilares bien diferenciados, foliculares y mixtos. Para dejar bien sentados estas afirmaciones, contamos con los trabajos de:

.- WINSHIP, T, and col. (1970)¹⁷³ referente a una serie de 606 casos de cáncer de tiroides desarrollados en niños tras sufrir irradiación, recogió un 73% del tipo papilar, un 17% del tipo folicular y sólo un 2.5% del tipo medular ó indiferenciado.

.- En las series de Rochester, 71% de 24 casos eran carcinomas del tipo papilar bien diferenciado ó mixtos, el 17% eran foliculares y el 12% restante, no eran clasificables.

.- Recientemente GREENFIELD, L.D. (1978)⁶³, ha descrito un nuevo caso de carcinoma de células espinosas, después de 37 años de estar el paciente expuesto a las radiaciones.

.- En la serie referida de ¹⁴⁰ SHIMAOKA, K., and cols. (1979) el diagnóstico de carcinoma anaplásico se confirmó en 41 pacientes, lo que representa el 13%; tres de éstos presentaban historial clínico previo de irradiación sobre cara y cuello.

.- Las citas japonesas son similares a las anteriores, siendo el 82% de los cánceres tiroideos de los del tipo papilar, folicular ó mixto.

.- Los carcinomas anaplásicos de la serie espontánea, varían entre el 5 y el 43%, mientras que en los irradiados el porcentaje era del 0 al 4%.

.- RUSSELL, W.O., IBANEZ, M.L., CLARK, R.L., HILL, C.S., Jr., and WHITE, E.C. (1969)¹³² informan que el 6% de los cánceres tiroideos encontrados eran del tipo papilar y folicular y que podrían sufrir una transformación a la neoplasia del tipo de células gigantes ó de células espinosas.

Los cánceres de tiroides inducidos por las radiaciones, a pesar de su histología bien diferenciada y de la buena respuesta a los tratamientos aplicados, tienen tendencia a la invasión de los tejidos adyacentes y a

recidivar. En las series estudiadas en el presente trabajo, se observa que la mitad ó incluso la tercera parte de los casos, habían metastatizado en los nódulos linfáticos, objetivable en la primera intervención quirúrgica que se les practicó; FAVUS, M.J., (1976)⁵²; WILSON, S.M. and cols. (1970)¹⁷² y PALOYAN, E., and cols. (1976)¹¹⁷. Las metástasis a distancia normalmente se produjeron en los pulmones, aunque con poca frecuencia (10% de los casos)¹⁷² WILSON, S.M. (1970) and cols;¹¹⁷ PALOYAN, E., and cols. (1976) y ⁷² HEMPELMANN, L.H., HALL, W.J. PHILLIPS, M., COOPER, R., and AMES, W.R. (1975).

HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE TIROIDES
INDUCIDO POR LAS RADIACIONES.

Algunos autores han informado, que pequeños nódulos presentes en glándulas tiroideas irradiadas, pueden regresar de manera espontánea, para reaparecer posteriormente³⁹ DE PAPP, A. and cols. (1970). En la serie de Rochester, parece probable, que el proceso neoplásico es reversible al principio; incluso lesiones que parecían ser metastásicas ó aquellas

otras que ya habían metastatizado tenían tendencia a crecer lentamente.

Los tumores tiroideos metastatizados en el pulmón, podrían persistir sin aparente crecimiento, durante largos periodos de tiempo.

PATOGENIA DEL CANCER DE TIROIDES EN EL
HOMBRE GENERADO POR LAS RADIACIONES.

El cáncer de tiroides inducido por las radiaciones en el hombre, presumiblemente puede seguir el mismo camino evolutivo, que acontece en los animales de experimentación. De este modo, la iniciación de la cancerogénesis tiroidea, se efectuaría a partir de mutaciones en ciertas células con especiales características en su crecimiento, si bien no tenemos una prueba directa de ésto en el hombre. Si se tiene la certeza de la presencia de daños severos ejercidos sobre los cromosomas de las células irradiadas del tiroides. De entre las lesiones observadas tenemos:

- 1.- ANEUPLOIDIA.
- 2.- ABERRACIONES CROMOSO-

MICAS ESTABLES.

3.- DEPLECIONES CROMOSOMICAS.

Más de un tercio de las células cultivadas 37 años después de ser irradiadas, mostraban anomalías cromosómicas, que no eran visibles en las células cultivadas de las glándulas tiroideas no irradiadas; DOIDA, Y., HOKE, C., and HEMPELMANN, L.H. (1971).⁴² Estas mutaciones tendrían lugar en las zonas tumorales y no tumorales; así, podría explicarse la naturaleza metastásica del proceso neoplásico.

La estimulación de la TSH parece promover el crecimiento de las células mutantes, no sólo en el hombre, sino además en los roedores.

En los habitantes de las Islas Marshall que sufrieron la irradiación, se observó niveles plasmáticos elevados de TSH, incluso en ausencia de nódulos ó de síntomas de hipotiroidismo²⁸ CONARD, R.A., et al. (1975).

En los pacientes de la serie de Rochester³⁹ DE PAPP, A., and cols. (1970), pudo

apreciar una regresión de los nódulos tiroideos, utilizando terapia supresiva. En este trabajo se comprobó así mismo, que el periodo de latencia mínimo en los niños irradiados era de 5 años, por lo que respecta al cáncer de tiroides y de 10 años, para las neoplasias benignas del tiroides, existiendo además diferencias sexuales, en el sentido de aparecer antes éstas neoplasias en los niños, que en las niñas. Para los adultos el periodo de latencia de los cánceres tiroideos es de 10 años.

Por otra parte, hemos de señalar, la existencia de una relación fundamental, entre DOSIS DE IRRADIACION y DESARROLLO DEL TUMOR. En los estudios de Chicago, en los cuales se efectuaron tratamientos con radiaciones sobre la región del cuello, se observó que la regresión tumoral mostraba una correlación altamente significativa, entre las dosis totales de irradiación y el desarrollo del nódulo¹⁷² WILSON, S.M., and cols. (1970).

Por lo que respecta al trabajo de Rochester, la incidencia del cáncer de tiroides

era proporcional a la dosis tiroidea estimada, sugiriéndose una respuesta a esa dosis; HEMPELMANN, L.H., and cols. (1975)⁷².

SHORE, R.¹⁴² (1978) observó una incidencia cuadrática independiente del componente lineal, estimando que la curva dosis-respuesta era probablemente curvilínea.

MODAN, B., and cols.¹⁰⁶ (1974) encontraron una alta incidencia de cáncer de tiroides en once mil personas a las cuales, se les había efectuado tratamiento con radiaciones sobre el scalp, durante la niñez para tratar las tiñas; la dosis tiroidea se estimó en estos pacientes en 6 rads.

En el estudio de Rochester, once de los veinticuatro casos observados eran judíos. Si tenemos presente que estos individuos afectados componían el 8% de la población irradiada, entonces tenemos que estimar, que podrían existir factores raciales en la génesis de éstas neoplasias⁷² HEMPELMANN, L.H., (1975).

Cuando las correcciones se efectúan teniendo en cuenta las diferencias en las dosis, sexos y edades, los judíos presentaban tres veces más riesgo de desarrollar un carcinoma tiroideo inducido por las radiaciones, que los no

judios. Por otra parte hemos de señalar, que los sujetos de esta raza mencionada, muestran un alto nivel de muertes por cánceres espontáneos de tiroides¹¹³ NEWELL, V.A. (1961), lo mismo que son más susceptibles a la leucemia¹⁰⁴ MC.MAHON, B and KOLLER, E.K. (1957). La causa de esta predisposición meramente racial hacia estas enfermedades mencionadas y sobre todo hacia el cáncer de tiroides, no es bien conocida, pero podría ser el resultado de la dieta, las características raciales-genéticas ó los cuidados médicos que dispensan, no obstante lo cual, otros autores, no han encontrado estos resultados.

De los estudios de Rochester, podemos deducir, que las mujeres presentan dos ó tres veces más posibilidades de desarrollar cáncer de tiroides que los varones, así como el hecho de que las mujeres adultas poseen cinco veces más riesgo. Después del periodo de latencia de cinco años, el riesgo permanece constante. Por otra parte señalaremos, que la dosis incrementa el riesgo a padecer cáncer de tiroides, proporcionalmente a la dosis tiroidea recibida, sin te-

ner relación con la dosis aérea. El riesgo absoluto es de 3 por año/1.000.000 de personas con la dosis tiroidea de un rad, incrementándose a tres por año/10.000 personas, cuando la dosis tiroidea es de 100 rads. La susceptibilidad de la raza judia es de tres a cuatro veces mayor que en los no judios y esta cifra se incrementa a 17 veces todavía más, si los judios son mujeres.

- - - - -

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estadísticamente el cáncer de tiroides constituye un problema sanitario de poca importancia, ya que sólo representa un 0.4% de todas las muertes por cánceres, determinando la pequeña cifra de 6 muertes por millón de personas y año, con lo cual referido a la población de Sevilla, las muertes por cáncer de tiroides, serían de 3.6 personas/año⁸⁵ JUSTO, E., FERREIRO, M., SANCHEZ COUSTEAU, J.A. (1977). Por el contrario su importancia clínica es inestimable, ya que diferenciar el cáncer tiroideo de los adenomas benignos y de los bocios multinodulares, es un problema de la clínica diaria. El capítulo del cáncer de tiroides como tantos otros de la Medicina, está en constante evolución, mejorando las técnicas de diagnóstico del cáncer tiroideo con el perfeccionamiento de las mismas y el mejor entendimiento de la enfermedad.

Se ha podido apreciar la dependencia hormonal de algunos tumores tiroideos y así, en 1963, farmacólogos como ⁷⁶ HIRSCH, P.F., GAUTHIER, G. F., and MUNSON, P.L. (1963) han descubierto una nueva hormona tiroidea, la tirocalcitonina. Muchos estudios presentan como factores etiológicos en el desarrollo del cáncer de tiroi-

des, a las radiaciones, al I^{131} , a los anti-tiroideos de síntesis y a la hormona TSH.

La mayoría de las referencias son recientes y muchas son bibliografías particularmente buenas⁷⁷ HIRSCH, P.F., VOELKEL, E.F., and MUNSON, P.L. (1964) y ⁵⁶ FOTNER, J.G., GEORGE, P.A., and STERNBERG, S.S. (1960).

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de los cánceres tiroideos, aún subsisten preguntas y problemas no contestados. La gran variedad de tipos histológicos y la amplia agresividad de los cánceres tiroideos, continúan complicando su diagnóstico y tratamiento.

Es paradójico que el bajo grado de malignidad del adenocarcinoma papilar y el alto grado de malignidad del cáncer de células gigantes, procedan del mismo epitelio folicular.

Debemos decir con claridad, que no existe en la actualidad ningún criterio histológico preciso para una diferenciación exacta entre los distintos tipos de cánceres tiroideos. Por lo tanto, aunque toda clasificación implica una distinción precisa, deben agruparse los tumores que presenten una estructura heterogénea, lo cual se realiza generalmente ciñéndose al

tipo histológico predominante.

Algunos tumores se componen de partes aproximadamente iguales de estructuras diferentes, conociéndose a estos cánceres con el nombre de "tumores mixtos".

Decíamos que la etiología de los cánceres de tiroides aún se presenta confusa, por lo que será preciso recurrir al animal de experimentación para comprender el desarrollo de éstos cánceres y así, podemos definir como denominador común etiológico, el incremento mantenido de tirotrófina hipofisaria, la cuál determina una estimulación continuada de la glándula tiroidea.

En las ratas, la sólo deficiencia de yoduros ¹²⁵ PURVES, H.D., GREISBACH, W.E., and KENNEDY, T.H. (1951), puede inducir la producción de cáncer de tiroides con metástasis pulmonares; no obstante, la benignidad de dichas metástasis han hecho pensar a algunos autores si no son restos embrionarios que proliferan por la intensa estimulación de la TSH.

Numerosos autores han demostrado, que la administración de fármacos bociógenos ¹⁰⁹ MONEY, W.L., and RAWSON, R.W. (1950) durante prolongados periodos de tiempo, pueden inducir la

producción de adenocarcinomas papilares, posiblemente también por la estimulación mantenida de TSH.

DONIACH, I.⁴⁴ (1953) demostró que la combinación de la lesión producida en la célula tiroidea por el I^{131} con una administración prolongada de agentes bociógenos, constituye una circunstancia muy favorable para la producción de cáncer de tiroides.

FRANTZ, V.K., KLIGERMAN, M.M., HARLAND, W.A., PHILLIPS, M.E., QUIMBY, E.H.⁵⁷ (1957) comprueban así mismo, que el empleo del I^{131} sólo ó en combinación con las radiaciones roëntgent induciría la producción de cáncer de tiroides en los animales de experimentación⁵¹ EMERSON, CH.H., and BRAVERMAN, L.E. (1980) y ⁸¹ HOLM, L.E. DAHLQUIST, I., ISRAELSSON, A., and LUNDELL, G. (1980).

Los efectos de la irradiación sobre la glándula tiroides parecen ser dobles:

(1) Anomalías en la división celular ó en el desdoblamiento de los ácidos nucleicos, lo cuál predispondría por sí mismo a la producción de alteraciones carcinomatosas.

(2) Las células lesionadas elaborarían me-

-nos hormonas tiroideas y por lo tanto, pueden someterse a una estimulación por la TSH, tal y como ocurre con los agentes bociógenos.

A partir de estas consideraciones, parece posible, que al menos en los animales de experimentación, la estimulación por la TSH determinaría la producción de cáncer de tiroides. Partiendo de la base conocida, de que el cáncer espontáneo de tiroides es muy raro en las ratas, nuestra Tesis Doctoral, se ha planteado una serie de problemas que vamos a enunciar y comentar:

- (1) Sabiendo que el I^{131} y los antitiroideos de síntesis pueden producir cáncer de tiroides, deseamos conocer en que proporción se desarrollaría este, utilizando a diferencia de otros autores, dosis fisiológicas utilizadas habitualmente en la clínica humana, referidas al peso de las ratas.
- (2) Nos interesa conocer las modificaciones que se producen en la glándula tiroidea, hasta el desarrollo de la cancerogénesis, para lo cuál hemos dispuesto de diferentes

lotes de ratas que han sido sacrificadas a los 12,16 y 20 meses.

- (3) Sería oportuno saber si la cancerogénesis del tiroides se realiza a través del camino conocido hiperplasia--->adenoma--->carcinoma, ya que la mayoría de los autores confirman la misma a través de la acción fundamental de la TSH.
- (4) Nos gustaría conocer si la administración de TRH en las dosis proporcionales conocidas, incrementaría el número de las neoplasias tiroideas a través de un incremento de TSH.
- (5) Es importante dilucidar si la administración de hormonas tiroideas T_3 y T_4 en las dosis comentadas puede frenar la TSH y por lo tanto la cancerogénesis tiroidea.
- (6) Por último para completar este planteamiento de problemas a resolver, quedaría por saber, que tipos de cáncer de tiroides se producen, estudiados desde una perspectiva Anatómo-Patológica y que tiempo se precisa para la aparición de las neoplasias tiroideas en las ratas Wistar, tras la administración de I^{131} y antitiroideo. Para solucionar estas cuestiones hemos utilizado el

siguiente material y métodos.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

=====

MATERIAL Y METODOS.

1.- ANIMALES DE EXPERIMENTACION.

2.- FARMACOS UTILIZADOS:

a) Composición química y farmacológica.

b) Dosis utilizadas.

3.- DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS.

4.- METODO HISTO-PATOLOGICO.

5.- METODO ESTADISTICO.

.

ANIMALES DE EXPERIMENTACION.

Hemos contado en el presente trabajo con 300 ratas Wistar, procedentes del Animalario de la Facultad de Medicina de Sevilla. Estas ratas fueron elegidas de tal manera, que mostraban un tiempo similar en su fecha de nacimiento y en su peso, comprendido este, entre los 150 y los 200 grs.

Durante el tiempo de supervivencia(12,16 y 20 meses respectivamente) se las colocó en jaulas, cada una de las cuales contenían 25 animales, dos recipientes conteniendo cada uno de ellos, 500 cc. de agua y por último

un recipiente que portaba piensos compuestos para alimentación de las ratas.

El agua se utilizó además como vehículo de la medicación empleada.

Todos los animales elegidos para el trabajo, estuvieron sometidos a condiciones ambientales idénticas, por lo que su ingesta sólo se vió influida por la temperatura media existente en el animalario.

El sacrificio de las ratas, se efectuó previa anestesia con éter-etílico y posterior incisión media supratraqueal de piel, tejido subcutáneo, tejido blando muscular y glandular, con una definitiva ruptura de la porción traqueal que incluía los dos lóbulos y el cuerpo tiroideo.

FARMACOS UTILIZADOS.

a) Composición química y farmacológica.

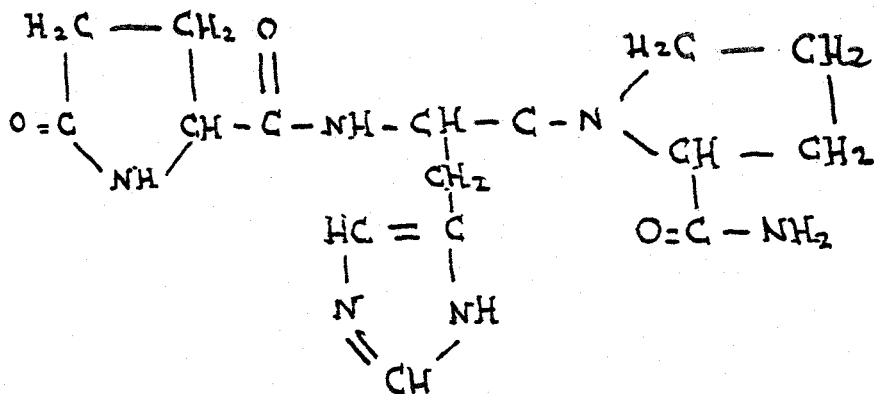
.- I^{131} . Se trata de un emisor de radiaciones ionizantes (90% β y 10% γ); el escaso poder penetrante y la gran intensidad de las radiaciones β , se aprovecha para producir lesiones locales en el tiroides, ya que el ión radioactivo se con-

centra allí tras la absorción oral ó parenteral como yoduro sódico. Su corta vida media(8 días), favorece su utilización clínica⁹⁷ LORENZO VELAZQUEZ.B. (1979).

Las radiaciones ionizantes dan lugar a una necrosis local seguida de fibrosis que inutiliza el tejido glandular.

.- T.R.H. Fué aislada por Schally y Guillemin. En la regulación de la secreción de las hormonas tiroideas, interviene la T.R.H. junto a la TSH y al L.A.T.S.

El T.R.H. es un factor u hormona producido en la eminencia media hipotalámica, cuya composición química es la de un tripéptido, de peso molecular: 362, formada por la L-piroglutamil-L-histidil-prolinamida. Esquemmatizada en el espacio, se representa de la siguiente manera:

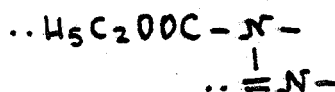
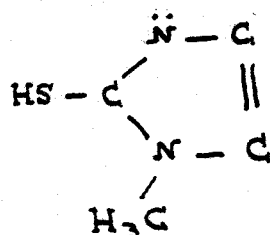


El T.R.H. ha sido obtenido sintéticamente, resiste la actividad proteolítica y es efectivo por vía oral.

El T.R.H. ó T.R.F. estimula la liberación de TSH ya formada y además posee acción sobre la modulación de la actividad neurónica del S.N.C., estando regulada su liberación por un carácter positivo noradrenérgico y negativo serotoninérgico.

Por último, se especula sobre el hecho, de que la T.R.H. medie la respuesta tiroidea a las influencias ambientales y así, en un ambiente frío, aumenta la liberación de T.R.H. lo que incrementará la actividad metabólica y producción de calor; lo contrario ocurrirá en un ambiente caluroso.

.- METIMAZOL. Esta tionamida responde a la siguiente estructura química:

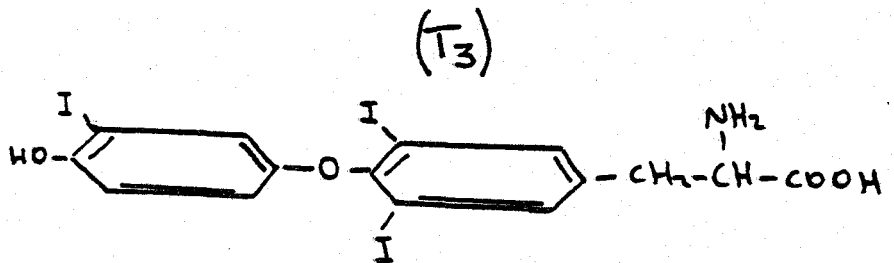
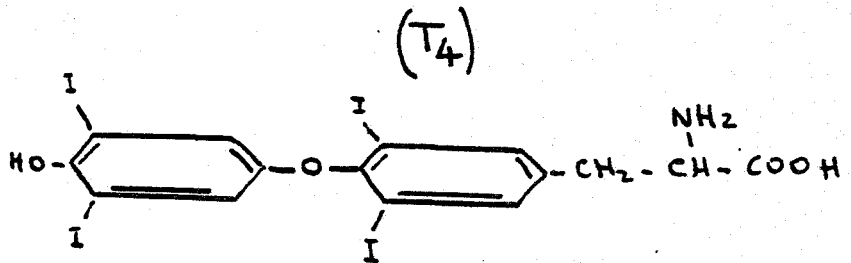


La estructura química del metimazol posee un azufre ionizable, engarzado en el esqueleto ureico, integrando el grupo tioamida, esencial para la acción antitiroidea. Se absorbe bien por vía oral, aproximadamente a la media hora de su ingestión; se distribuye bien por todos los tejidos, con una acción breve, indicando esto, su rápida inactivación ó excreción. No aparece en las heces. El periodo de latencia para ejercer su acción antitiroidea es de una a dos semanas.

El metimazol inhibe la síntesis de hormona tiroidea a través de tres mecanismos, según el tiempo que se prolongue su administración: precozmente, se inhibe la formación de yodotironilos en la molécula de tiroglobulina; más tarde, se interrumpe la yodación de los tironilos. Cuando el uso de metimazol se prolonga en el tiempo, da lugar a un bloqueo de la oxidación del yoduro.

.- T_3 y T_4 . Las hormonas tiroideas no se degradan en el tubo digestivo y son activas por vía oral. En el plasma se unen

a las siguientes proteínas: albúmina, prealbúmina y una tercera glicoproteína de peso molecular 50.000. La unión de T₃ a estas proteínas es más lábil, que la que ocurre con T₄; por otra parte, T₃ se metaboliza ántes y su acción es más fugaz. Responden a las siguientes estructuras químicas:



b) Dosis utilizadas.
.....

La idea al iniciar este trabajo ha sido, como en todo trabajo de investigación, efectuar una correlación entre las dosis empleadas en las ratas, teniendo presente su superficie corporal y peso y las dosis fisiológicas utilizadas en la terapéutica del ser humano. De este modo, las dosis utilizadas, han

sido las siguientes:

1.- I¹³¹.- Empleado mediante sonda esófago-gástrica y en dosis única.

× 30 μ C. por animal.

2.- METIMAZOL.- Utilizado por vía oral, en el agua de beber y diariamente.

× 1mg/1000.cc. de agua, para 25 animales.

× 0.04mg por animal.

3.- T.R.H..- Utilizada por vía oral, en el agua de beber y diariamente.

× 1,2mg/1000.cc. de agua, para 25 animales.

× 0.048mg por animal.

4.- T₃ y T₄.- Utilizadas por vía oral, en el agua de beber y diariamente.

T₄ | × 31.5 μ g/1000.cc. de agua, para 25 animales.

| × 1.26 μ g por animal.

T₃ | × 3.5 μ g/1000.cc. de agua, para 25 animales.

| × 0.14 μ g por animal.

DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS.

Las 300 ratas Wistar fueron distribuidas teniendo presente, por un lado la

fecha de su sacrificio y por otro, la terapéutica que se les aplicó en cada caso. De este modo, podemos ordenar los siguientes apartados:

- 1.- 100 ratas, fueron sacrificadas a los 12 meses.
- 2.- 100 ratas, fueron sacrificadas a los 16 meses.
- 3.- 100 ratas, fueron sacrificadas a los 20 meses.

.

Las 100 ratas que fueron sacrificadas a los 12 meses, teniendo presente la terapéutica que se les administró, fueron distribuidas, en cuatro grupos de 25 ratas cada uno, a saber:

- a) 25 ratas componían el grupo testigo,
- b) 25 ratas componían el grupo T.R.H. por ser esta la medicación que recibieron.
- c) 25 ratas componían el grupo I^{131} + Metimazol, por ser esta la medicación que recibieron.
- d) 25 ratas componían el grupo I^{131} + Metimazol + Hormonas Tiroideas, por

ser esta la medicación que recibieron.

.

Las 100 ratas que fueron sacrificadas a los 16 meses, teniendo presente la terapéutica que se les administró, fueron distribuidas, en cuatro grupos de 25 ratas cada uno, a saber:

- a) 25 ratas componían el grupo testigo.
- b) 25 ratas componían el grupo T.R.H. por ser esta la medicación que recibieron.
- c) 25 ratas componían el grupo I^{131} + Metimazol, por ser esta la medicación que recibieron.
- d) 25 ratas componían el grupo I^{131} + Metimazol + Hormonas Tiroideas, por ser esta la medicación que recibieron.

.

Las 100 ratas que fueron sacrificadas a los 20 meses, teniendo presente la terapéutica que se les administró, fueron distribuidas, en cuatro grupos de 25 ratas cada uno, a saber:

- a) 25 ratas componían el grupo testigo.
- b) 25 ratas componían el grupo T.R.H. por ser esta la medicación que recibieron.
- c) 25 ratas componían el grupo I^{131} + Metimazol, por ser esta la medicación que recibieron.
- d) 25 ratas componían el grupo I^{131} + Metimazol + Hormonas Tiroideas, por ser esta la medicación que recibieron.

METODO HISTO-PATOLOGICO.

- a) Microscopía óptica convencional.
.....

El estudio Anatómo-Patológico de los tiroides extirpados fué realizado por el Tesinando tras amplio entrenamiento, hasta el punto de conseguir, que la supervisión realizada por un experto Anatómo- Patólogo (Dr. AMERIGO NAVARRO, J) especializado en la patología del tiroides, coincidiera en los resultados.

Las piezas destinadas a la obser-

vación con el microscopio de luz, fueron inmersas en Líquido de Carnoy durante una hora y posteriormente en una solución tamponada de formol neutro al 10% durante 24 horas. El material fué procesado en parafina y los cortes histológicos fueron teñidos con hematoxilina-eosina.

Con el fin de estandarizar la totalidad de la evaluación de los parámetros morfológicos, consideramos solamente los folículos centrales, por ser los más activos y los que responden más intensamente a cualquier estímulo de la glándula tiroides y despreciamos los folículos periféricos, considerando como tales a los folículos de gran diámetro que ocupan al menos las dos hileras subyacentes a la cápsula tiroidea. Para conocer las variaciones que tienen lugar en el tiroides estimulado, es preciso previamente, saber como está dispuesta la histología del tiroides normal:

Usualmente el epitelio folicular está formado por un único estrato cuboidal, descansando en

la membrana basal. Estudios efectuados con el microscopio electrónico, señalan que la membrana basal envuelve al folículo en su totalidad, extendiéndose sin interrupción a lo largo de las células foliculares basales, pero nunca entre los espacios intercelulares. Los bordes laterales y la base de las células están cubiertos por una membrana plasmática con las membranas de las células adyacentes, separadas por un espacio de anchura relativamente constante. Sobre la superficie coloidal de las células, existe un borde en cepillo compuesto por las extensiones citoplásmicas ó microvillis, los cuales se proyectan hacia la luz del coloide. Los microvillis tienen una longitud aproximada de 0.2 μ .

En las restantes células el núcleo usualmente está situado en el centro, más ó menos esférico y aproximadamente del tamaño de un tercio del diámetro de las células. Las mitocondrias están uniformemente distribuidas dentro del citoplasma; son varillas cortantes orientadas de tal modo, que forman ángulos rectos a lo largo del eje.

El retículo endoplásmico es visible a través de la microscopía electrónica, encontrándose ampliamente distribuido, con una superficie rugosa. Los ribosomas descansan en el citoplasma a lo largo de las membranas que cubren las cisternas. El coloide es uniforme en densidad y ligeramente acidófilo. En el microscopio de luz, las vacuolas se ven a menudo en las zonas periféricas, dando un aspecto festoneado. Con el microscopio electrónico tales vacuolas no se ven.

En el tiroides estimulado, desde un punto de vista histológico, podemos encontrar:

El folículo tiroideo se hace más pequeño, lo mismo que le ocurre al coloide. Las células foliculares incrementan su altura, aumentando el tamaño de sus núcleos, que de este modo se aproximan a la base. Por otra parte, se produce un aumento del retículo endoplásmico y de los ribosomas, hipertrofiándose el Aparato de Golgi. Los microvilllis normalmente aparecen incrementados en número y tamaño. Las gotitas intracitoplasmáticas, aparentemente simulan gotas coloideas y representan al coloide que ha sido rodeado por pseudópodos citoplásmicos serpenteantes.

Teniendo presente estas alteraciones que acabamos de mencionar, el método histo-patológico y teniendo en cuenta la experiencia de diversos autores, acepta los siguientes parámetros valorativos de la estimulación tiroidea:

- 1º.- NUMERO DE VACUOLAS/REABSORCION DE COLOIDE.
- 2º.- ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.
- 3º.- INFLEXIONES PAPILARES.
- 4º.- VARIACIONES DE TAMAÑO/DISPOSICION FOLICULAR.
- 5º.- PRESENCIA DE ADENOMAS y/ó CARCINOMAS.

Estos parámetros se valoraron mediante observación microscópica convencional, de manera global y estimación por el sistema tradicional de cruces, que a continuación recordamos:

- : AUSENCIA.
- +/- : DUDOSO.
- + : OCASIONAL PERO EVIDENTE.
- ++ : EVIDENTE Y MULTIPLE.
- +++ : INTENSO.

b) Método de valoración histológica.

Intentamos con este proceder, calcular la altura de la célula folicular en los distintos tiroides examinados. Los resultados vienen expresados en micras. Para obtener los valores, hemos de utilizar la siguiente ecuación: mitad de la diferencia del total de los diámetros foliculares externos (membrana basal folicular) e internos (superficie apical).

Estas operaciones se efectuaron gracias a un analizador de imágenes, semiautomático (KONTRON, modelo MOP/AM/03) con objetivo 25x, existiendo dicho aparato en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Sevilla (Prof.H.Galera Davidson).

METODO ESTADISTICO.

Aceptamos normalidad en la distribución de las muestras; se realiza el T-test de STUDENT para datos no apareados en el estudio de las alturas de las células foliculares y el Test chi-cuadrado con la corrección de KULL

en los restantes parámetros, permitiéndonos esta corrección trabajar sin necesidad de agrupar valores pequeños. Aceptamos significatividad en la diferencia, para valores $P < 0.05$.

R E S U L T A D O S

=====

I.- GRUPO TESTIGO.

Estudiado el grupo testigo, integrado por 75 ratas Wistar, de las que 25 fueron sacrificadas a los 12 meses, otras 25 fueron sacrificadas a los 16 meses y las 25 restantes fueron sacrificadas a los 20 meses, no se observaron cambios Anatómo-Patológicos dignos de mención. La altura de las células foliculares se estudió mediante analizador de imágenes, tipo KONTRON, obteniéndose como valores extremos en cada tanda, los siguientes:

1ª Tanda.....	{límite máximo: 7.8 μ límite mínimo: 3.6 μ
2ª Tanda.....	{límite máximo: 7.4 μ límite mínimo: 3.7 μ
3ª Tanda.....	{límite máximo: 7.2 μ límite mínimo: 4.5 μ

Estadísticamente no se objetivó diferencia significativa al estudiar los diferentes parámetros, en ninguna de las tres tandas, ni tampoco cuando estas tandas se compararon entre sí. Fotografía N°:1.

.

TESTIGOS. 1ª TANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO // DISPOSICIÓN FOLICULAR.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+
VACUOLAS // REABSORCIÓN DE COLOIDE.	+	+	+	+	++	+	+	++	++	+	+	+
PRESENCIA DE ADENOMAS Y/O CARCINOMAS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	6,7 μ .	6,8 μ .	4,0 μ .	7,8 μ .	6,7 μ .	4,1 μ .	5,2 μ .	5,1 μ .	7,3 μ .	3,6 μ .	7,4 μ .	7,8 μ .

12 MESES.

TESTIGOS. 2ª TANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO // DISPOSICIÓN FOLICULAR.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VACUOLAS // REABSORCIÓN DE COLOIDE.	++	++	-	+	+	+	+	+	++	+
PRESENCIA DE ADENOMAS y/o CARCINOMAS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTIURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	7,2 μ .	6,0 μ	7,9 μ	3,7 μ .	6,0 μ	5,5 μ .	6,7 μ .	7,4 μ	7,1 μ .	5,9 μ .

16 MESES.

TESTIGOS 3ª TANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO // DISPOSICION FOLICULAR.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
VACUOLAS // REABSORCION DE COLOIDE.	+	+	++	+	++	+	+	++	+	+	+
PRESENCIA DE ADENOMAS Y/O CARCINOMAS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	4,7 μ .	7,2 μ .	6,4 μ .	4,5 μ .	6,5 μ .	5,5 μ .	6,3 μ .	5,8 μ .	5,7 μ .	5,0 μ .	7,2 μ .

20 MESES.

II.- GRUPO TRATADO CON T.R.H.

- a) lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 12 meses de iniciado el tratamiento.

Los tiroides estudiados mostraban normalidad a la microscopía óptica convencional. La altura de las células foliculares estudiadas, mostraban sus valores límites dentro de la normalidad; a saber: L.MAX: 7.7 micras, L.MIN: 5.1 micras.

- b) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 16 meses de iniciado el tratamiento.

Tras estudiar mediante microscopía óptica y bajo el prisma Anatómico-Patológico los tiroides de estas ratas, se apreció una estimulación moderada de los mismos, puesta de manifiesto por los parámetros: ondulaciones en la superficie apical y vacuolas/reabsorción de coloide.

No se objetivaron formas adeno/carcinomas en dichos tiroides.

La altura de las células foliculares, también se vió involucrada en la referida estimulación tiroidea y así, encontramos valores: L.MAX: 10.3 micras, L.MIN:

7.3 micras.

- c) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 20 meses de iniciado el tratamiento.

En estos animales se mantuvo el incremento de la actividad de sus tiroides, ya enunciada en la tanda anterior.

En uno de los tiroides se pudo comprobar la presencia de un microadenoma.

Por lo que respecta a la altura de las células foliculares, persistía un incremento moderado de las mismas, comparadas con las del grupo tomado como testigo. Sus valores fueron: L.MAX: 10.2 micras y L.MIN: 7.7 micras.

. . .

Valorados los resultados mediante el método estadístico se comprobó:

- a) Por lo que respecta a la altura de las células foliculares, confrontando el lote de ratas sacrificadas a los 12 meses con el sacrificado a los 16 meses, se vió que existía diferencia significativa $P < 0.001$. También existía diferencia significativa, $P < 0.001$, al confrontar las tandas 12 y 20 meses respectivamente. Por último, la confrontación que restaba: 16 meses con la de 20 meses, no mostraba diferencia significa-

tiva.

Los demás parámetros elegidos para determinar la existencia ó no de actividad tiroidea tras el tratamiento señalado, también fueron sometidos a valoración estadística, confrontándose los resultados habidos en las tres tandas referidas; de esta manera pudimos comprobar:

- b) Que existía diferencia significativa $P < 0.01$, para los parámetros: vacuolas/reabsorción de coloide, variaciones de tamaño/disposición folicular y ondulaciones en la superficie apical.
- c) No existía diferencia significativa, para el parámetro: inflexiones papilares.

.

T.R.H. 1ª TANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO // DISPOSICIÓN FOLICULAR.	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
VACUOLAS // REABSORCIÓN DE COLOIDE.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PRESENCIA DE ADENOMAS Y/O CARCINOMAS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	5,9μ.	6,5μ.	7,7μ.	7,0μ.	6,0μ.	7,4μ.	7,1μ.	5,1μ.	7,0μ.	6,1μ.	6,0μ.

12 MESES.


T.R.H.

2ª JANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO // DISPOSICION FOLICULAR.	-	+	++	-	++	-	++	-	++	++	+	-	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	++	-	+	++	+	++	++	++	+	++	+	++	++	+
VACUOLAS // REABSORCION DE COLOIDE.	++	+	++	+	++	++	++	+	++	++	+	++	++	++
PRESENCIA DE ADENOMAS y/o CARCINOMAS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELLIAS FOLICULARES.	10,3µ.	9µ.	10,1µ.	8µ.	8,9µ.	9,1µ.	8,3µ.	8,4µ.	7,9µ.	7,3µ.	10µ.	9,2µ.	7,3µ.	8,7µ.

16 MESES.

T.R.H. 3ª TANDA.

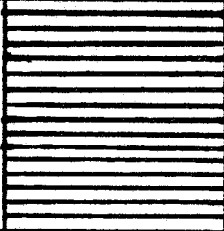
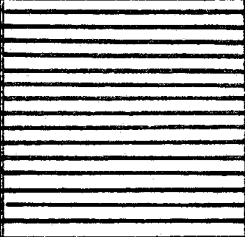
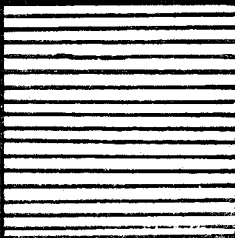
VARIACIONES DE TAMAÑO // DISPOSICION FOLICULAR.	+	+	+	+	+	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	+++	-	+	+	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	++	+	++	-	++	++	+
VACUOLAS // REABSORCION DE COLOIDE.	++	++	++	+	++	++	++
PRESENCIA DE ADENOMAS y/o CARCINOMAS.	-	-		-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	7,7μ.	8,4μ.	10,2μ.	7,7μ.	8,1μ.	8,7μ.	8μ.



MICROADENOMA.

20 MESES

ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.
ESTUDIO ESTADÍSTICO.

<u>T.R.H.</u>	12 Meses.	16 Meses.	20 Meses.
12 Meses.		P<0.001.	P<0.001.
16 Meses.	P<0.001.		N.S.
20 Meses.	P<0.001.	N.S.	

N.S.= No existe diferencia significativa.

III.- GRUPO TRATADO CON I¹³¹ + METIMAZOL.

- a) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 12 meses de iniciado el tratamiento.

Observamos una sensible estimulación de los tiroides examinados, debido a la medicación administrada y objetivable a través de los parámetros: Vacuolas/reabsorción de coloide y presencia de ondulaciones en la superficie apical.

Se observó la presencia de varios microadenomas en uno de los tiroides examinados; las alturas de las células foliculares, experimentaron igualmente un incremento señalado, con valores: L.MAX:16.8 micras y L.MIN:13.3 micras. Fotografías N°: 2,3 y 4.

- b) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 16 meses de iniciado el tratamiento.

El estímulo de los tiroides ejercido por la medicación utilizada fué muy señalado. Esta marcada actividad se concretó de forma remarcable en los parámetros: ondulaciones en la superficie apical y vacuolas/reabsorción de coloide.

Igualmente pudo comprobarse, que existía hiperplasia focal en el 25% de los tiroides estudiados e hiperplasia focal múltiple en semejante proporción.

Uno de los tiroides poseía en su interior un microadenoma. Fotografía N°:5.

Los límites de las alturas de las células foliculares fueron: L.MAX: 17.8 micras y L.MIN: 13.5 micras.

c) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 20 meses de iniciado el tratamiento.

Integran la parte fundamental de esta Tesis Doctoral, ya que la actividad de los tiroides estudiados llega a su máxima incidencia en todos sus parámetros.

Desde el punto de vista Anatómo-Patológico se encontraron formas evolutivas de la cancerogénesis tiroidea, a saber:

- .- El 33.5% de los tiroides estudiados mostraban una hiperplasia focal.
- .- El 75% de los tiroides examinados mostraban microadenomas múltiples y adenomas papilares/foliculares.
- .- El 25% de los tiroides observados mostraban en su interior un carcinoma folicular.

Al referirnos a la altura de las células foliculares, señalaremos que se alcanzó la máxima cota con valores de: L.MAX: 18.3 micras y L.MIN: 14.0 micras.

Fotografías N°:6,7,8,9 y 10.


Nos vamos a referir a continuación, al estudio estadístico de estos resultados.


Si nos referimos a los valores de las alturas de las células foliculares, señalaremos que no hubo diferencia significativa al confrontar las tandas 12 meses con 16 meses y lo mismo ocurrió al confrontar las tandas 16 meses con 20 meses. Sin embargo, si existió diferencia significativa $P < 0.001$ en la confrontación de las tandas 12 meses con la de 20 meses.

Estadísticamente se comprobó al estudiar los parámetros elegidos para la microscopía óptica, que existía diferencia significativa $P < 0.001$ para el parámetro: inflexiones papilares, mientras que no existían diferencias significativas para el resto de los parámetros elegidos: vacuolas/reabsorción de coloide, variaciones de tamaño/disposición folicular y ondulaciones en la superficie apical.

.

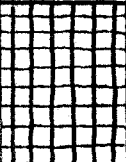
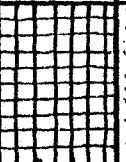


I¹³¹ + METIMAZOL. 1ª TANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO // DISPOSICIÓN FOLICULAR.	-	-	++	++	++	-	-	-	+	+	+	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	-	++	-	+	-	-	+	-	+	-	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	+	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	+	++
VACUOLAS // REABSORCIÓN DE COLOIDE.	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
PRESENCIA DE ADENOMAS Y/O CARCINOMAS.	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	16,6µ.	15,1µ.	15,9µ.	15,4µ.	16,8µ.	13,3µ.	16,3µ.	13,8µ.	13,9µ.	16,2µ.	16,5µ.	15,1µ.	16,0µ.

 MICROADEMAS FOLICULARES (varios)

12 MESES.

I¹³¹ + METIMAZOL. 2^a TANDA

VARIACIONES DE TAMAÑO// DISPOSICION FOLICULAR.	++	++	+	++	++	++	+	++
INFLEXIONES PAPILARES.	-	+++	-	++	+++	+++	-	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	++	++	++	+++	+++	++	++	++
VACUOLAS// REABSORCION DE COLOIDE.	++	++	++	++	++	++	++	++
PRESENCIA DE ADENOMAS Y/O CARCINOMAS.	-		-				-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES	15,5μ.	16,1μ.	13,5μ.	17,8μ.	17,8μ.	16,7μ.	17,3μ.	16,8μ.



HIPERPLASIA FOCAL.






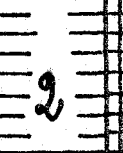
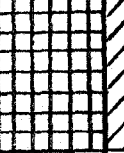

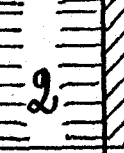
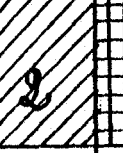


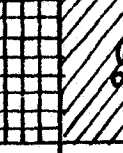

HIPERPLASIA FOCAL MULTIPLE.



MICROADENOMA PAPILAR.

16 MESES.


I¹³¹ + METIMAZOL. 3ª TANDA

VARIACIONES DE TAMAÑO// DISPOSICION FOLICULAR.	++	+	+++	+	+	+	+	+	+	-	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	+++	+	+++	+++	+	++	++	++	++	++	+	++
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
VACUOLAS// REABSORCION DE COLOIDE,	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
PRESENCIA DE ADENOMAS Y/O CARCINOMAS.	 2	Ca.  3	Ca.  2	 2		 1	 2	 2		Ca.  2		 2
ALTURA DE LAS CELULAS POMICULARES.	16,7μ	17,5μ	18,3μ	18μ	17,3μ	16,6μ	16,7μ	14,2μ	14μ	17,9μ	17,3μ	17,3μ

30 MESES.

 MICRO-ADENOMA.

 HIPERPLASIA FOCAL.

 ADENOMA PAPILAR.

Ca = Carcinoma folicular.

ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.
ESTUDIO ESTADÍSTICO.

<u>I¹³¹ + M.</u>	12 Meses.	16 Meses.	20 Meses.
12 Meses.		N.S.	P<0.001
16 Meses.	N.S.		N.S.
20 Meses.	P<0.001	N.S.	

N.S. = No existe diferencia significativa
M = Metimazol.

IV.- GRUPO TRATADO CON I^{131} +METIMAZOL+T₃ Y T₄.

- a) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 12 meses de iniciado el tratamiento.

Los tiroides examinados muestran una moderada estimulación, cuando se estudian los parámetros: ondulaciones en la superficie apical y vacuolas/reabsorción de coloide. Por lo que respecta a la altura de las células foliculares, sus valores extremos fueron: L.MAX: 10.2 micras y L.MIN: 7.6 micras.

- b) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 16 meses de iniciado el tratamiento.

El efecto estimulador que el antitiroideo ejercía sobre los tiroides, desciende sensiblemente por la acción de las hormonas tiroideas, lo que se deja sentir en los diversos parámetros elegidos para estudio microscópico.

La altura de las células foliculares desciende con respecto a la tanda anterior y sus valores extremos alcanzan los siguientes valores: L.MAX: 9.2 micras, L.MIN: 5.5 micras.

- c) Lote de 25 ratas Wistar sacrificadas a los 20 meses de iniciado el tratamiento.

El efecto hormonal es más acusado que en las dos tandas anteriores, lo que se deja sentir de manera evidente en los resultados obteni-

dos.

La altura de las células foliculares alcanzó los siguientes valores: L.MAX: 9.9 micras y L.MIN: 4.7 micras.

Desde el punto de vista estadístico y por lo que respecta al parámetro altura de las células foliculares, indicaremos, que existía diferencia significativa $P < 0.005$ al confrontar los lotes correspondientes a los 12 y a los 16 meses. Así mismo, existía diferencia significativa $P < 0.001$ en los lotes 12 y 20 meses y por último hacer notar que también existió diferencia significativa $P < 0.05$ al confrontar los lotes 16 y 20 meses.

Por lo que respecta a los parámetros observables a través de la microscopía óptica, indicaremos, que existía diferencia significativa $P < 0.001$ en el estudio estadístico global 12, 16 y 20 meses de los parámetros: vacuolas/reabsorción de coloide y ondulaciones en la superficie apical. También existía diferencia significativa $P < 0.05$ por lo que respecta al parámetro: inflexiones papilares.

En contra de los demás parámetros, no existía diferencia significativa en el parámetro: variaciones tamaño/disposición folicular.

.

I¹³¹ + METIMAZOL + T₃ y T₄. 1ª TANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO// DISPOSICION FOLICULAR.	+	-	-	++	+	+	+++	+	-	-	+	+	++	+
INFLEXIONES PAPILARES.	+	+++	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
VACUOLAS// REABSORCION DE COLOIDE.	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
PRESENCIA DE ADENOMAS y/o CARCINOMAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	10,2μ.	8,5μ.	9,4μ.	7,8μ.	9,2μ.	9,7μ.	7,9μ.	8,1μ.	8,2μ.	9,7μ.	8,1μ.	7,6μ.	9,5μ.	9,4μ.

12 MESES.

I^{131} + METIMAZOL + T_3 y T_4 . 2ª TANDA

VARIACIONES DE TAMAÑO// DISPOSICION FOLICULAR.	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	+	+	++	+	-	+	-	+	-	-
VACUOLAS// REABSORCION DE COLOIDE.	+	+	++	++	++	+	++	+	++	++
PRESENCIA DE ADENOMAS y/o CARCINOMAS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	8,7 μ .	7,2 μ .	6,8 μ .	6,4 μ .	8,7 μ .	7,2 μ .	5,5 μ .	7,0 μ .	8,2 μ .	9,2 μ .

16 MESES.

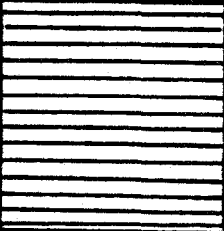
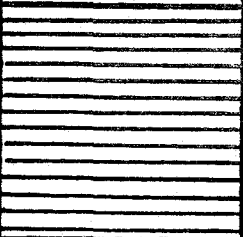
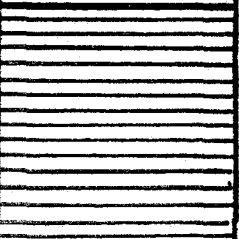
I¹³¹ + METIMAZOL + T₃ y T₄

3ª TANDA.

VARIACIONES DE TAMAÑO// DISPOSICION FOLICULAR.	+	+	+	+	+	+	+	++	-	-	-	+	+
INFLEXIONES PAPILARES.	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-
ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.	-	-	+	-	+	+	+	+	++	+	+	++	-
VACUOLAS// REABSORCION DE COLOIDE.	+	+	++	+	++	++	+	+	++	++	++	+	++
PRESENCIA DE ADENOMAS y/o CARCINOMAS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.	4,7μ.	5,5μ.	5,6μ.	6,2μ.	6,4μ.	5,5μ.	6,7μ.	7,1μ.	5,4μ.	5,3μ.	6,7μ.	7,4μ.	9,9μ.

20 MESES.

ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES.
ESTUDIO ESTADÍSTICO.

<u>I¹³¹ + M + H</u>	12 Meses.	16 Meses.	20 Meses.
12 Meses.		P < 0.005	P < 0.001.
16 Meses.	P < 0.005.		P < 0.05.
20 Meses.	P < 0.001.	P < 0.05.	

M = metimazol.

H = T₃ y T₄.

ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES

Estudio estadístico comparando los 4 grupos escogidos (testigos, T.R.H., I¹³¹+Metimazol y I¹³¹+Metimazol+T₃ y T₄.)

12 MESES.

a) Confrontación: testigos ←---→ T.R.H.
.....

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

b) Confrontación: testigos ←---→ I¹³¹+Metimazol.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

c) Confrontación: testigos ←---→ I¹³¹+Metimazol+
.....
+T₃.y.T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

d) Confrontación: T.R.H. ←---→ I¹³¹+Metimazol.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

e) Confrontación: T.R.H. ←---→ I¹³¹+Metimazol+
.....
+T₃.y.T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

f) Confrontación: I¹³¹+Metimazol ←---→ I¹³¹+Me-
.....
timazol+T₃.y.T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

.....

ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES. ESTUDIO ESTADISTICO.

<u>12 MESES.</u>	TESTIGOS	T. R. H.	I ¹³¹ + A	I ¹³¹ + A + H.
TESTIGOS.		NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.	P < 0.001	P < 0.001
T. R. H.	NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.		P < 0.001	P < 0.001
I ¹³¹ + A	P < 0.001.	P < 0.001.		P < 0.001
I ¹³¹ + A + H	P < 0.001.	P < 0.001.	P < 0.001.	

A = Antitiroideo.

H = Hormonas Tiroideas.

P < 0.001 = Existe diferencia significativa.

16 MESES.

a) Confrontación: testigos ←--→ T.R.H.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

b) Confrontación: testigos ←--→ I¹³¹+Metimazol.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

c) Confrontación: testigos ←--→ I¹³¹+Metimazol+
.....
+T₃.y.T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.05.

d) Confrontación: T.R.H. ←--→ I¹³¹+Metimazol.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

e) Confrontación: T.R.H. ←--→ I¹³¹+Metimazol+
.....
+T₃.y.T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.01.

f) Confrontación: I¹³¹+Metimazol ←--→ I¹³¹+
.....
+Metimazol+T₃.y.T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

.....

ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES. ESTUDIO ESTADISTICO.

<u>16 MESES.</u>	TESTIGOS	T.R.H.	I ¹³¹ +A.	I ¹³¹ +A+H.
TESTIGOS.		P<0.001	P<0.001	P<0.05
T.R.H.	P<0.001		P<0.001	P<0.01
I ¹³¹ +A	P<0.001	P<0.001.		P<0.001
I ¹³¹ +A+H	P<0.05.	P<0.01	P<0.001	

A = Antitiroideo.

H = Hormonas Tiroideas.

P<0.001 = Existe diferencia significativa.

P<0.01 = Existe diferencia significativa.

P<0.05 = Existe diferencia significativa.

20 MESES.

a) Confrontación: testigos ←--→ T.R.H.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

b) Confrontación: testigos ←--→ I¹³¹+Metimazol.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

c) Confrontación: testigos ←--→ I¹³¹+Metimazol+
.....
+T₃.y.T₄.

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

d) Confrontación: T.R.H. ←--→ I¹³¹+Metimazol.
.....

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

e) Confrontación: T.R.H. ←--→ I¹³¹+Metimazol+
.....
+T₃.y.T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.005.

f) Confrontación: I¹³¹+Metimazol ←--→ I¹³¹+
.....
+Metimazol+T₃ y T₄.

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA.

P<0.001.

.

ALTURA DE LAS CELULAS FOLICULARES. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

<u>20 MESES.</u>	TESTIGOS.	T.R.H.	I ¹³¹ + A.	I ¹³¹ + A + H
TESTIGOS.		P < 0.001	P < 0.001.	NO HAY DIFERENCIA-SIGNIFICATIVA.
T.R.H.	P < 0.001.		P < 0.001.	P < 0.005.
I ¹³¹ + A	P < 0.001	P < 0.001		P < 0.001.
I ¹³¹ + A + H	NO HAY DIFERENCIA-SIGNIFICATIVA.	P < 0.005	P < 0.001.	

A = Antitiroideo.

H = Hormonas tiroideas.

P < 0.001 = Existe diferencia significativa.

P < 0.005 = Existe diferencia significativa.

ESTUDIO ESTADÍSTICO GLOBAL.
12, 16 y 20 meses.

	T.R.H.	I ²¹ + M.	I ¹³¹ + M + H.
<u>VARIACIONES DE TAMAÑO x DISPOSICION FOLICULAR.</u>	P<001	N.S.	N.S.
<u>INFLEXIONES PAPILARES.</u>	N.S.	P<001.	P<05.
<u>ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.</u>	P<01.	N.S.	P<001.
<u>VACUOLAS x REABSORCION DE COLOIDE.</u>	P<001.	N.S.	P<001.

|| N.S. = No existe diferencia significativa
 || M = Metimazol.
 || H = T₃ y T₄.

ESTUDIO ESTADÍSTICO GLOBAL DE LOS
CUATRO GRUPOS ELEGIDOS. I; II; III; IV.

	12 MESES.	16 MESES.	20 MESES.
<u>VARIACIONES DE TAMAÑO x DISPOSICION FOLICULAR.</u>	N.S.	$P < 0.01$.	N.S.
<u>INFLEXIONES PAPILARES.</u>	$P < 0.1$.	$P < 0.05$.	$P < 0.001$.
<u>ONDULACIONES EN LA SUPERFICIE APICAL.</u>	$P < 0.001$.	$P < 0.001$.	$P < 0.001$.
<u>VACUOLAS x REABSORCION DE COLOIDE.</u>	$P < 0.001$.	$P < 0.025$.	$P < 0.001$.

NS = No existe diferencia significativa.

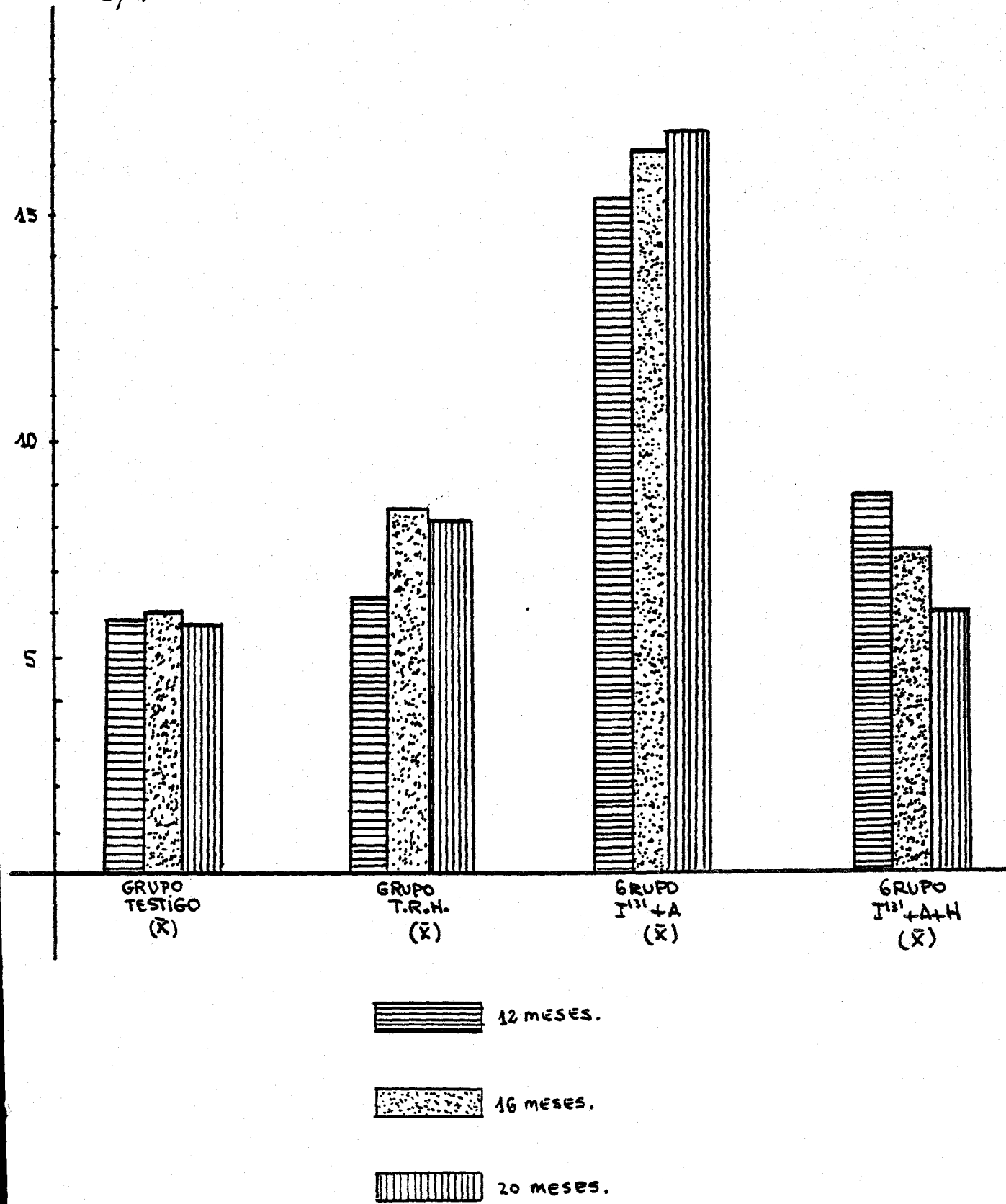
I = Grupo Testigo.

II = Grupo T.R.H.

III = Grupo I^{131} + Metimazol.

IV = Grupo I^{131} + Metimazol + T3 y T4.

A DE LAS CELULAS
CULARES (M).



D I S C U S I O N

=====

Para entrar de lleno en el tema de la discusión, tenemos que tener presente las características y clases de tumores espontáneos en los animales. Adenomas y más frecuentemente carcinomas se han descrito en peces, pájaros y mamíferos¹³⁵ SCHLUMBERGER, H.G. (1954).

La mayor incidencia de carcinomas tiene lugar en aquellas especies que frecuentemente exhiben bocios, sugiriéndose que la hiperplasia, quizás secundaria a la deficiencia de yoduros, pueda ser el precursor del cáncer, tal y como ocurre en la experiencia humana.

Se han descrito carcinomas de tiroides en perros, cuya histología se identifica con los adenocarcinomas pobremente diferenciados. Estos animales, ocasionalmente presentan cáncer de células espinosas que semejan a los sarcomas y que muestran también una apariencia histológica semejante al de los cánceres de células espinosas de los tiroides humanos. WILLIAMS, E.D.¹⁶⁷ (1966) estima que los tumores de células parafoliculares del perro y de la rata, se parecen a los cánceres medulares del tiroides humano, no obstante lo cuál, en las ratas la presencia de tumores

tiroideos espontáneos es rara, como ya ha sido mencionado en este trabajo.

En el gato, se han descrito algunos adenomas y ocasionales adenocarcinomas; este último también ocurre en las ovejas, ganado vacuno y cerdos. Entre los animales salvajes, el cáncer de tiroides es más corriente en el grupo canis, al que pertenecen, zorras y lobos. Los carcinomas de tiroides por otra parte, han sido hallados en osos, leones, tigres y otros.

En el grupo testigo de ratas examinado por nosotros en esta Tesis Doctoral, no hemos hallado ningún adenoma, ni carcinoma de tiroides, dato este, que coincide con el de aquellos científicos que se han encargado de estudiar dicho tema. Sí hemos encontrado cáncer espontáneo de mama en estas ratas estudiadas, dato este que también es coincidente con el de otros autores.

TUMORES EXPERIMENTALES EN LOS ANIMALES.

Mientras que los tumores espontáneos de la glándula tiroides en ratas y ratones son raros, la inducción de tumores experimentales en éstos y otros ani-

males de laboratorio, se puede conseguir a través de los siguientes procederes:

- 1º Radiación externa del tiroides⁹⁵ LINDSAY, S., SHELINE, G.E., POTTER, G.D., and CHAYKOFF, I.L. (1961).
- 2º Unica ó múltiples exposiciones al radioyodo⁶² GOLDBERG, R.C., LINDSAY, S., NICHOLS, C.W., Jr. and CHAIKOFF, I.L. (1964) y ¹²⁴ POTTER, G.D., LINDSAY, S., and CHAIKOFF, I.L. (1960)
- 3º Dieta baja en yoduros⁹ AXELRAD, A.A., and col. (1955).
- 4º Ingestión crónica de bociógenos¹¹⁰ MOONEY, W.L., and RAWSON, B.W. (1965).
- 5º Tiroidectomía parcial⁴⁷ DONIACH, I., and WILLIAMS, E.D. (1962).
- 6º Empleo del 2-Acetilaminofluoreno¹⁷¹ WILSON, R.H. and cols. (1941) y ARMSTRONG, E.C., and col. (1947).
- 7º Variadas combinaciones de estas técnicas.

TYPOND, P., and RAWSON, R.W.¹⁵⁵ (1965) fueron incapaces de inducir cáncer de tiroides mediante la aplicación intralocal de cancerígenos químicos en las ratas, a diferencia de lo fácil que resulta la inducción de

otros tumores en el tejido muscular 86
JUSTO ALPAÑES, E., SANCHEZ COUSTEAU, J. A.,
LEDRO MOLINA, D., ASTOLFI PEREZ DE GUZ-
MAN, J., FERREIRO MADUEÑO, M., AGUILERA MO-
RENO-AURIOLES, A., GARRIDO PERALTA, M.,
(1981).

Ya que muchos métodos generadores de tumores experimentales de tiroides tienen lugar a través de una hiperplasia folicular, se ha postulado, que el factor fundamental en la producción de tumores experimentales de tiroides, es un persistente nivel incrementado en sangre de hormona tireotropa, dato este observado por nosotros en los diferentes grupos que habían sido sometidos a la acción del radioyodo y del antitiroideo de síntesis y en mucho menor grado, en el grupo tratado con TRH, dato este último que no alcanzamos a comprender, supuesto que la TRH debería estimular la secreción de TSH, no obstante lo cual, la TRH en la especie humana se administra a grandes dosis, sin que se describan fenómenos hipertiroideos en la cuantía con que sería de esperar, dato este que podría estar en relación con mecanismos de retrocontrol lar-

go y retrocontrol corto.

Precisamente en los casos en los que hemos administrado hormonas tiroideas, como elemento frenador, la hiperplasia ha sido menor, presumiblemente por la acción de estas hormonas tiroideas sobre la TSH. Hemos también comprobado, que esta frenación no era inmediata sino retardada, observándose mayor actividad en los tiroides sacrificados a los 12 meses y decreciendo dicha actividad de manera evidente a los 16 meses y aún más a los 20 meses, donde los tiroides presentaban un aspecto Anatómico-Patológico, que muy poco diferían de los tiroides testigos.

SINHA, D., PASCAL, R., and FURTH, J.¹⁴³ (1965), han utilizado hormona tireotropa para inducir tumores tiroideos de manera directa similares a los tumores de células de Hürthle en la especie humana, que han servido para realizar transplantes de los mismos.

Nosotros no hemos utilizado la TSH, por no disponer de hormona específica y estimar que la de origen bovino, se inutilizaría a través de la formación de anticuerpos.

Siguiendo a la iniciación de un estadio hiperplásico, se desarrollan áreas locales de proliferación de células alteradas, teniendo lugar entonces la aparición de los adenomas y finalmente la presentación de carcinomas, datos estos que han podido ser confirmados por nosotros, al igual de lo que les ocurrió a otros autores ya mencionados en diversas partes de esta Tesis Doctoral.

Los tumores tiroideos tienen una variedad de patrones histológicos, que incluyen: células espinosas y papilares (nosotros hemos encontrado adenomas papilares y foliculares, así como carcinomas foliculares, que son los que nosotros hemos hallado.

FOTNER, J.G., and cols.⁵⁶ (1960) encontraron que los tumores inducidos en los hamsters eran foliculares y se relacionaban con hiperplasia, mientras que los tumores espontáneos no se asociaban con hiperplasia y eran del tipo papilar, folicular ó de células espinosas.

Los cánceres foliculares encontrados por nosotros efectivamente seguían la línea

evolutiva: Hiperplasia → Adenoma. La hiperplasia encontrada era unas veces focal y otras veces aparecía de forma difusa.

Los carcinomas foliculares pueden ó no, ser productores de coloide (los carcinomas hallados por nosotros poseían coloide y no gran tendencia a la eosinofilia).

MONEY, W.L., and col.¹¹⁰ (1965) han encontrado tumores tiroideos inducidos por el tiouracilo, que poseían capacidad para producir monoyodotironina, diyodotironina, T₃ y T₄. Los carcinomas desarrollados en ratas, muestran un crecimiento progresivo y matan al huésped por invasión de los tejidos que los rodean ó por metástasis diseminadas. Los tumores inducidos por bociógenos son inicialmente dependientes de la hormona tiroidea, para su crecimiento continuado; con los trasplantes seriados, muchos de estos tumores se hacen hormonoindependientes.

FURTH, J., KIM, U., and CLIFTON, K.H.⁶⁰ (1960) demuestran que la ablación del tiroides conduce a una estimulación sostenida de las hormonas tireotropas de la hipófisis y consecuentemente, se desarrollan tumo-

res pituitarios.

SKANSE, B.N.¹⁴⁴ (1948) estudió los efectos producidos sobre la glándula tiroidea tras la administración de uno, diez y cincuenta microcurios de I^{131} , comprobando, que este se concentraba igualmente bien en todo el tiroides con las distintas dosis citadas, en un porcentaje que oscilaba entre 12.5 y 13.5%.

Nosotros una vez administrado el I^{131} a través de sonda esófago-gástrica a los dos grupos de ratas que nos interesaban (I^{131} + Antitiroideo; I^{131} + Antitiroideo + Hormonas tiroideas), sacrificamos cinco animales de cada uno de estos grupos, enviando sus tiroides al Servicio de Endocrinología de la Facultad de Medicina (Cátedra del Profesor: A.AZNAR REIG), comprobando de forma inmediata la captación de yodo por dichos grupos, para pasar rápidamente a completar sus terapéuticas con las medicaciones elegidas. En el trabajo mencionado de SKANSE, B.N.¹⁴⁴ (1948), la definitiva inhibición del crecimiento tiroideo se produjo a los 16 días después de la administración del

I^{131} a las dosis de diez y cincuenta microcurios, sin que esto influyera en el crecimiento de las ratas⁴⁴ DONIACH, I. (1953). SKANSE, B.N.¹⁴⁴ (1948) concluye su trabajo remarcando, que la mayor parte del I^{131} aplicado, lo recibía el tiroides en los primeros días después de su administración, pero que se necesitaban muchos más días, para que se produjeran efectos biológicos en los mismos.

FINDLAY, D., and LEBLOND, C.P.⁵⁵ (1948), estudian la histología del tiroides de dos ratas muertas, seis días después de una sola inyección de I^{131} calculada para dar una irradiación tiroidea total de 20.000 rep; estas dos ratas además, previamente habían sido mantenidas con dieta baja en yoduros. Estos autores señalados encuentran los siguientes cambios en los tiroides de estas ratas afectas:

- 1) La mayoría de los folículos, especialmente el central, habían perdido su contenido coloideo, habiendo sido reemplazados por grupos irregulares de células epiteliales, algunas de las cuales, mostraban

degeneración nuclear y citoplasmática.

2) El edema intersticial era marcado.

3) La infiltración linfocítica era ligera.

GOLDBERG, R.C., and CHAIKOFF, I.L.⁶¹ (1952) estudiaron los progresivos cambios que ocurren en los tiroides de ratas adultas, al administrarles varias dosis de I^{131} y sacrificarlas después de intervalos de uno, dos y tres días, una, dos y tres semanas y uno, seis y ocho meses, observando estos autores, que una cuantía de I^{131} de 875 microcurios, producían una destrucción total del tiroides, que podría evidenciarse dentro de las 48 horas de su administración, junto a edema fibrinoide y cambios inflamatorios agudos, seguidos de una proliferación fibroblástica y trombosis central (arterial). A las tres semanas del tratamiento, la infiltración de colágeno ocupaba la estructura original de la glándula y a los seis meses, era reemplazada por bandas de colágeno hialinizado.

Las células tiroideas sobrevivientes a los

ocho meses de tratamiento, aparecían más numerosas y formaban ocasionales folículos periféricos con contenido coloideo.

MALOOFF, F., DOBYNS, B.M., and VICKERY, A.L.⁹⁹

(1952) observaron después de dos días de haber administrado I^{131} a las dosis de 300 μ C. la presencia de degeneración parenquimato-
sa e inflamación intersticial en los tiroides de las ratas tratadas.

Después de un año de tratamiento a ratas, con cinco, veinte, cincuenta y cien microcurios, se apreció una marcada hipertrofia celular, si al I^{131} mencionado, se le añadía tiouracilo.

DONIACH, I⁴⁴ (1953) empleó una dosis de metiltiouracilo de 1gr/litro de agua; si tenemos presente que la dosis fisiológica diaria para un hombre de 70 Kg. de este medicamento es de 200 mg, fácil será comprender que DONIACH empleó una dosis de antitiroideo muy alta.

Nuestro propósito en esta Tesis Doctoral, ha sido, emplear dosis fisiológicas de los medicamentos utilizados en los distintos grupos, teniendo en cuenta el peso de

un adulto normal, relacionándolo de manera proporcional con el peso conjunto de 25 ratas, que componían cada lote en cada una de las tres tandas (12, 16 y 20 meses).

DONIACH, I⁴⁴ (1953) a los 15 meses de haber administrado 30 microcurios de I¹³¹ (dosis única) y 1 gr/1. de metiltiouracilo (dosis diaria), para una supervivencia de 20 animales, encuentra desde el punto de vista Anatómico-Patológico, la presencia de adenomas más ó menos pequeños, únicos ó múltiples en casi todos los animales, así como la presencia de carcinomas en 5 de ellos.

CHRISTOV, K³⁸ (1978) obtiene resultados parecidos a los del autor mencionado anteriormente.

PURVES, H.D. and col¹⁰⁶ (1947) a los 20 meses de tratamiento, encuentran 7 adenocarcinomas de un número de 13 ratas sacrificadas.

Nosotros, utilizando 30 microcurios de I¹³¹ en dosis única, junto a dosis fisiológicas de metimazol, referida al peso de los animales, hallamos la presencia de varios microadenomas en uno de los tiroides estudiados, a los 12 meses de tratamiento. Empleando el mismo sistema, a los 16 meses, pudimos consta-

tar la existencia de hiperplasia focal única, hiperplasia focal múltiple y un microadenoma, dato este que concuerda con el hallado por MALOOF, F. and cols⁹⁹ (1952).

A la conclusión del trabajo (20 meses) obtuvimos, hiperplasia focal única, adenomas ó microadenomas en casi todos los animales y como dato relevante, la presencia de 3 carcinomas foliculares en 12 animales que sobrevivieron hasta esa fecha.

Con respecto al grupo tratado con I^{131} + Metimazol + T_3 y T_4 , hemos de señalar que desde el punto de vista Anatómo-Patológico, la esperada frenación que las hormonas tiroideas ejercerían sobre el efecto estimulador del I^{131} y del Metimazol, sólo comenzó a notarse a partir de los 16 meses de iniciado el tratamiento.

Por último señalar la escasa actividad hiperplásica-hipertrófica efectuada por la T.R.H. a lo largo de todo el trabajo.

- - - - -

R E S U M E N
=====

Para la realización de la presente TESIS DOCTORAL, hemos utilizado 300 ratas Wistar procedentes del Animalario de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Nuestro propósito ha sido, estudiar experimentalmente la cancerogénesis de la glándula tiroides, a través del empleo de una serie de fármacos (I^{131} , Metimazol, T_3 y T_4) que son de uso diario en la terapéutica del ser humano, empleando dosis fisiológicas referidas al peso de las ratas.

Para llevar a cabo esta idea, las 300 ratas seleccionadas fueron divididas en 4 grupos, según la medicación recibida:

1º Grupo Testigo.

2º Grupo T.R.H.

3º Grupo I^{131} + Metimazol.

4º Grupo I^{131} + Metimazol + T_3 y T_4 .

Cada uno de estos grupos quedó integrado por 75 ratas.

Para que los resultados fuesen valorables, se eligieron además 3 fechas para sacrificar a dichos animales, a saber:

1ª Tanda..... 12 meses.

Se sacrificaron 100 animales (25 animales de cada uno de los 4 grupos mencionados).

2ª Tanda..... 16 meses.

Se sacrificaron 100 animales (25 animales de cada uno de los 4 grupos mencionados).

3ª Tanda..... 20 meses.

Se sacrificaron 100 animales (25 animales de cada uno de los 4 grupos mencionados).

La introducción de los grupos T.R.H. y I^{131} + Metimazol + T_3 y T_4 (estas hormonas utilizadas para frenar la acción estimuladora del I^{131} y del antitiroideo de síntesis), supone una experiencia muy importante que merece la pena destacar, ya que los resultados que hemos obtenido con estos dos grupos nos sirven claramente para aplicarlos al ser humano. Por un lado, de todos es conocido el amplio uso que se hace de la T.R.H. en los cuadros clínicos de depresión; si nosotros hemos utilizado esta medicación en las ratas durante 20 meses (que por término medio es lo que vive una rata) y durante todo este tiempo sólo hemos logrado producir un caso de microadenoma y en las restantes una moderada estimulación de los tiroides, podemos concluir diciendo, que la T.R.H. al menos en nuestro trabajo, no

ha generado cáncer de tiroides, al ser administrada a las ratas en estudio. Este dato importante de la ausencia de cancerogénesis por parte de la T.R.H. debe servirle a todos los clínicos que utilicen dicho fármaco, a sabiendas de que la ausencia mencionada no supone que se dejen de revisar de forma periódica, todos los tiroides de personas que reciben de forma crónica este medicamento; este seguimiento será útil para descartar cualquier anomalía que tuviese lugar en los mismos.

Resulta también de particular interés el estudio de los resultados obtenidos al utilizar T_3 y T_4 como fármacos frenadores de la acción estimulante que sobre el tiroides ejercen el I^{131} y el metimazol, dosificados en las ratas según se indica en el apartado correspondiente. El interés se acrecentó al comprobar, que la esperada acción frenadora de las hormonas tiroideas no era inmediata sino retardada y prácticamente no se completaba hasta el final del estudio, es decir, a los 20 me-

ses de iniciado el mismo.

Sin lugar a dudas el peso específico fundamental de esta Tesis Doctoral ha radicado en el grupo de ratas tratadas con I^{131} + Metimazol y los resultados que con él hemos obtenido, a lo largo de los 12,16 y 20 meses, que como hemos señalado, marcan las etapas de sacrificio de los animales. Si tenemos en cuenta que DONIACH, I⁴⁴ (1953) administrando I^{131} a una dosis de 30 microcurios y metiltiouracilo a una dosis de 1 gr/litro (dosis que se aleja enormemente de una dosis equiparable a la utilizada en la clínica humana, es decir, una dosis no terapéutica) obtiene 5 carcinomas y nosotros con el empleo de I^{131} a una dosis de 30 microcurios y metimazol a dosis fisiológicas utilizadas en la clínica humana, referidas al peso de los animales, obtenemos 3 carcinomas, podemos concluir señalando, que efectivamente existe una cancerogé- sis tiroidea ejercida a través de la combinación de estos dos fármacos y que

la misma puede ser aplicada al ser humano, teniendo en cuenta lógicamente las características de cada una de las especies y los problemas que supone transferir los resultados de unos animales de experimentación al hombre.

C O N C L U S I O N E S

=====

- 1ª. El empleo de I^{131} en dosis única de $30\mu C$ a través de sonda esófago-gástrica junto al antitiroideo Metimazol, utilizado a dosis continuadas, empleadas en la clínica humana, estando referida al peso de las ratas, induce cancerogénesis en la glándula tiroides de las ratas Wistar utilizadas.
- 2ª. La incidencia del carcinoma generado ha sido del 25% del total de ratas Wistar sobrevivientes al término del trabajo (20 meses), en el grupo tratado con I^{131} y Metimazol.
- 3ª. El carcinoma inducido a través de este proceder, es desde el punto de vista Anatómo-Patológico del tipo folicular.
- 4ª. El uso de la TRH a las dosis referidas, produce sólo hiperplasia y excepcionalmente adenomas, aunque su empleo diario se prolongue por espacio de 20 meses.
- 5ª. La combinación farmacológica I^{131} + Metimazol + Hormonas Tiroideas (T_3 y T_4) en ratas Wistar a las dosis referidas, determina los siguientes efectos:
 - a) El efecto frenador de las Hormonas Tiroideas a los 12 meses de ser utiliza-

- das diariamente era cuestionable, ya que si estudiamos desde el punto de vista Anatómico-Patológico y Estadístico los parámetros: Vacuolas/Reabsorción de coloide, Variaciones de tamaño/Disposición Folicular, Inflexiones Papilares, Ondulaciones en la Superficie Apical, comprobaremos que la presentación de los mismos era mayor. Por lo que respecta a las alturas de las células foliculares, sus valores se encontraban incrementados, lo mismo que ocurría con el grupo tratado con I^{131} + Metimazol.
- b) Este efecto frenador por parte de T_3 y T_4 se hizo más patente a los 16 meses del tratamiento, comprobándose que los parámetros mencionados con anterioridad reducían sus valores.
- c) A los 20 meses de tratamiento con frenación a través de las Hormonas Tiroideas era completo, ya que los tiroides de las ratas estudiadas desde el punto de vista Anatómico-Patológico eran comparables prácticamente con aquellos otros tenidos como testigos.
- 6^a. En la cancerogénesis tiroidea debe existir otro factor distinto de la TSH, ya que por sí sola, esta hormona estimulante de la

glándula tiroides, no posee efecto cancerígeno, como se demuestra por la ausencia de neoplasias tiroideas en los tiroides de las ratas Wistar tratadas con TRH.

7^a. La evolución cronológica y Anatómo-Patológica del cáncer de tiroides en las ratas Wistar tratadas con I^{131} + Metimazol como agente antitiroideo, pasa por los siguientes estadios:

- 1.-Hiperplasia; 2.-Microadenoma; 3.-Adenoma;
- 4.-Carcinoma.

8^a. El origen de la cancerización tiroidea, precisa en las ratas Wistar, una prolongación de tiempo manifiesta. En nuestro estudio se necesitaron 20 meses para alcanzarla (prácticamente el tiempo que normalmente vive una rata de este tipo).

9^a. La cancerogénesis tiroidea, al utilizar I^{131} + Metimazol a las dosis indicadas, sólo tiene lugar si la administración de estos dos fármacos se realiza en los primeros meses de vida de la rata Wistar.

B I B L I O G R A F I A
=====

BIBLIOGRAFIA.

1. AMERIGO NAVARRO, J.: Regeneración de las células foliculares en el tiroides hiperestimulado: estudio morfométrico, autorradiográfico y ultraestructural. Tesis Doctoral., pág: 27. Facultad de Medicina. Sevilla.
2. AMERIGO NAVARRO, J.: Regeneración de las células foliculares en el tiroides hiperestimulado: estudio morfométrico, autorradiográfico y ultraestructural. Tesis Doctoral., pág: 33-34. Facultad de Medicina. Sevilla.
3. AMERIGO NAVARRO, J.: Regeneración de las células foliculares en el tiroides hiperestimulado: estudio morfométrico, autorradiográfico y ultraestructural. Tesis Doctoral., pág: 48. Facultad de Medicina. Sevilla.
4. AMINO, N., PYSHER, T., COHEN, E.P., y DE GROOT, L.J.: Immunologic aspects of human thyroid cancer. Cancer(Philadelphia), 36:963, 1975.

5. ARMSTRONG, E.C., y BONSER, G.N.: The carcinogenic action of 2-Acetylaminofluorene on various strains of mice.

J. Pathol. Bacteriol., 59, 19, 1947.

6. ARNOLD, J., PINSKY, S., RYO, U.Y., FROHMAN, L., SCHNEIDER, A., FAVUS, M., STACHURA, M., ARNOLD, M., y COLMAN, M.: ^{99m}Tc pertechnetate thyroid scintigraphy in patients predisposed to thyroid neoplasms by prior radiotherapy to the head and neck.

Radiology, 115, 653, 1975.

7. ASTWOOD, E.B., CASSIDY, C.E., y AURBACH, G.D.: Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid.

JAMA, 174, 459, 1960.

8. ASTWOOD, E.B., SULLIVAN, J., BISSELL, A., y TYSLOWITZ, R.: Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat.

Endocrinology, 32, 210, 1943.

9. AXELRAD, A.A., y LEBLOND, C.P.: Induction of thyroid tumors in rats by low iodine diet.
Cáncer(Philadelphia), 8, 339, 1955.
10. AZNAR REIG, A.: Calcitonina: Aplicaciones clínicas. Metabolismo del calcio., A. RAPADO., J.M. CASTRILLO, y cols. EDT. OTEC. MADRID. pág: 233-234. 1974.
11. BARKER, M.H.: Blood cyanates in the treatment of hipertensión.
JAMA, 106, 762, 1936.
12. BAYLIN, S.B., BEAVEN, M.A., ENGELMAN, K., y SJOERDSMA, A.: Elevated histaminase activity in medullary carcinoma of the thyroid gland.
N. Engl. J. Med., 283, 1239, 1970.
13. BEAHRS, O.H. et al.: Workshop on late effects of irradiation to the head and neck in infancy and childhood. Information for physicians on irradiation-related thyroid cancer.
Cáncer, 26(3), 150, 1976.
14. BEAVEN, M.A., y JACOBSEN, S.: A new assay

for histaminase activity: measurement of tritiated water from beta(side chain label)-H³-histamine.

J.Pharmacol.Exp.Ther.,176,52,1971.

15. BECKERS, C.: L'hormonogenése dans les goitres endémiques et sporadiques. Bruxelles: Editions Arscia; Paris: Librairie Maloine, 262 pp. 1963.
16. BECKERS, C., BARZELATTO, J., STEVENSON, C., GIANETTI, A., PARDO, A., BOBADILLA, E y DE VISSCHER, M.: Endemic goiter in Pedregoso (Chile). II. Dynamic studies in iodine metabolism. Acta Endocrinológica, 54, 591. 1967.
17. BECKERS, C.: Pathophysiology of non toxic goiter. In endemic goiter (Ed). Stanbury, J.B. Pan American Health Organization (WHO), Science publication. N°: 193, p. 30. 1969.
18. BECKER, F.O., ECONOMOU, P.G., y SCHWARTZ, T.B.: The occurrence of carcinoma in "hot" thyroid nodules. Ann. Intern. Med., 58, 877, 1963.

19. BEIERWALTES, W.H., y AL-SAADY, A.A.:
Sequential cytogenetic changes in the development of metastatic thyroid carcinoma, in Thyroid Neoplasia, Young, S and Inman, D.R., Eds., Academic Press, New York, 1968, p, 319.
20. BIELSCHOWSKY, F.: Experimental nodular goitre.
Br. J. Exp. Pathol., 26, 270, 1945.
21. BIELSCHOWSKY, F.: Chronic iodine deficiency as a cause of neoplasia in thyroid and pituitary of aged rats.
Br. J. Cancer 7, 203, 1953.
22. BRAY, G.A.: Increased sensitivity of the thyroid in iodine depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin.
Journal of Clinical Investigation, 47, 1640. 1968.
23. BUSNARDO, B., VANGELISTA, R., GIRELLI, M.E., y LAZZI, C.: TSH levels and TSH response to TRH as a guide to the replacement treatment of patients with

thyroid carcinoma.

J.Clin.Endocrinol.Metab, 42, 901, 1976.

24. BUTTFIELD, I.H., BLACK, M.M., HOFFMAN, M.
J., MANSON, E.K., WELBY, M.L., GOOD, B.F.,
y HETZEL, B.S.: Studies of the control
of thyroid function in endemic goi-
ter in eastern New Guinea.

J.Clin.Endocrinol.Metab., 26, 1201, 1966.

25. CARROLL, R.E., HADDON, W., Jr., HANDY, V.H.
y WILBEN, E.E., Sr.: Thyroid cancer:
cohort analysis of the increasing in-
cidence in New York State, 1941-1962.

J.Natl.Cancer.Inst., 33, 277, 1964.

26. CATALONA, W.J., SAMPLE, W.F., y CHRETIEN,
P.B.: Lymphocyte reactivity in cancer
patients. Correlation with tumor his-
tology and clinical stage.

Cancer(Philadelphia), 31, 65, 1973.

27. CLARK, D.E.: Association of irradiation
with cancer of the thyroid in children
and adolescents.

JAMA, 159, 1007, 1955.

28. CONARD, R.A., et al.: A Twenty-year Re-

view of Medical Findings in a Marshallese Population Accidentally Exposed to Radioactive Fallout, BNL. 50424, Brookhaven National Laboratory, Upton, N.Y., 1975.

29. COPP, D.H., CAMERON, E.C., CHANEY, B.A., DAVISON, A.G.F., y HENZE, K.G.: Evidence for calcitonin-A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.

Endocrinology, 70, 638, 1962.

30. CORREA, P., CUELLO, C., y EISENBERG, H.: Epidemiology of different types of thyroid cancer, in Thyroid Cancer, Vol, 12, UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER, Monograph Series, Hedinger, C.E., Ed., Springer-Verlag, Berlin, 1969, 81.

31. COSTA, A., FERRARIS, B.M., BUCCINI, G., FERRARA, G.C., y MAROCCO, F.: The relationship between endemic goitre and thyroid cancer. In Tumours of the thyroid gland. (Ed) Appaix, A, pp, 197-214, Basel: S.Karger. 1966.

32. CRILE, G.: The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth.
Cancer(Philadelphia), 10, 1119, 1957.
33. CURRIE, G.A., LEJEUNE, F., y FAIRLEY, G.H.: Immunization with irradiated tumor cells and specific lymphocyte cytotoxicity in malignant melanoma.
Bri. Med. J. 2, 305, 1971.
34. CHESNEY, A.M., CLAWSON, T.A., WEBSTER, B.: Endemic goitre in rabbits: incidence and characteristics.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 43, 261, 1928.
35. CHOPRA, I.J., HERSMAN, J.M., y HORNABROOK, R.W.: Serum thyroid hormone and thyrotropin levels in subjects from endemic goiter regions of New Guinea.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 326, 1975.
36. CHOUFOER, J.C., VAN RHYN, M., KASSE-NAER, A.A.H y QUERIDO, A.: Endemic goiter in Western New Guinea. Iodine metabolism in goitrous and non

goitrous subjects.

Journal of Clinical Endocrinology
and Metabolism, 23, 1203. 1963.

37. CHRISTOV, K., y RACHEV, R.: Experimental thyroid carcinogenesis.

Curr Top. Pathol., 56, 79, 1972.

38. CHRISTOV, K.: Radiation-induced thyroid tumors in infant rats.

Inst. Oncol., Acad Med. Sofia

Bull. Radiat. Res. 73/2 (330-339). 1978.

39. DE PAPP, A., PINCUS, R. A., y EEMPELMAN, L. H.: Treatment of radiation-induced nodular goiters.

J. Nucl. Med. 11, 496, 1970.

40. DE VISSCHER, M., BECKERS, C., VAN DEN SCRIECK, H., DE SMET, M. P., ERMANS, A. M., GALPERIN, H y BASTENIE, P.: Endemic goiter in the Uele region (Republic of Congo). I. General aspects and functional studies.

Journal of Clinical Endocrinology
and Metabolism. 21, 175. 1961.

41. DIRSCHMID, K., y WEICHSELBAUMER, W.: Medullares schilddrüsenkarzinom mit

Cushing syndrom.

Monatsscht. Ohrenheilkd. Laryngo Rhi-
no1., 106, 491, 1972.

42. DOIDA, Y., HOKE, C., y HEMPELMANN, L.H:

Chromosome damage in thyroid cells
of adults irradiated with X-rays in
infancy.

Radiat. Res., 45, 645, 1971.

43. DONLACH, I.: The effect of radioacti-

ve iodine alone and in combination
with methylthiouracil and acetylamino-
fluorene upon tumor production in
the rat's thyroid gland.

Br. J. Cancer, 4, 223, 1950.

44. DONLACH, I.: The effect of radioacti-

ve iodine alone and in combination
with methylthiouracil upon tumor pro-
duction in the rat's thyroid gland.

Br. J. Cancer, 7, 181, 1953.

45. DONLACH, I.: Comparison of the carci-

nogenic effect of X-irradiation with
radioactive iodine on the rat's thy-
roid.

Br. J. Cancer. 11, 67, 1957.

46. DONLACH, I.: Types of thyroid growth.
Brit. Med. Bull. 16:99, 1960.
47. DONLACH, I., y WILLIAMS, E.D.: The development of thyroid and pituitary tumours in the rat two years after partial thyroidectomy.
Brit. J. Cancer. 16:222-231, 1962.
48. DONLACH, I.: Experimental thyroid tumors, in Tumors of the thyroid gland, Smithers, D.W., Ed., E&S Livingstone, Edimburgh, 1970, chap, 5, p, 73.
49. DUFFY, B.J., Jr., y FITZGERALD, P.J.: Thyroid cancer in childhood and adolescence: a report on 28 cases.
Cancer (Philadelphia), 3, 1018, 1950.
50. DUNHILL, T.: The surgery of the thyroid gland.
Lettsomian lectures. Transactions of the medical society of London. London, 1937, 247.
51. EMERSON, CH, H., y BRAVERMAN, L.E.: Thyroid irradiation-one view.
The New. Engl. Journal of Medic. vol 303.
nº 4. pág: 217-218. Jul. 1980.

52. FAVUS, M. J., SCHNEIDER, A. B., STACHURA, M. E., ARNOLD, J. E., RYO, U. Y., PINSKY, S. M., COLMAN, M., ARNOLD, M. J., and FROHMAN, L. A.: Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and neck-irradiation. Evaluation of 1056 patients.
N. Engl. J. Med., 294, 1019, 1976.
53. FERBER, B., HANDY, V. H., GERHARDT, P. R. & SOLOMON, M.: Cancer in New York State exclusive of New York City, 1941-1960, New York State Bureau of Cancer Control, New York State Department of Health, Albany, N. Y., 1962.
54. FIELD, J. B., LARSEN, P. R., YAMASHITA, K., MASHITER, K., & DEKKER, A.: Demonstration of iodine transport defect but normal iodine organification in nonfunctioning nodules of human thyroid glands.
J. Clin. Invest. 52, 2404. 1973.
55. FINDLAY, D., & LEBLOND, C. P.: Partial destruction of rat thyroid by large doses of radio-iodine.
Amer. J. Roentgenol. 59, 387-395. 1948.

56. FOTNER, J.G., GEORGE, P.A., & STERNBERG, S.S.: Induced and spontaneous thyroid cancer in the Syrian (golden) hamster. Endocrinology. 66:364.1960.
57. FRANTZ, V.K., KLIGERMAN, M.M., HARLAND, W. A., PHILLIPS, M.E. & QUIMBY, E.H.: A comparison of the carcinogenic effect of internal and external irradiation on the thyroid gland of the male Long-Evans rat. Endocrinology. 61:574.1957.
58. FUJIMOTO, Y., OKA, A., and NAGATAKI, S: Occurrence of papillary carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule, report of a case. Endocrinol, Jpn., 19, 371.1972.
59. FUKANAGA, F.H., and YATANI, R.: Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. Cancer (Philadelphia), 36, 1095.1975.
60. FURTH, J., KIM, U., and CLIFTON, K.H.: On evolution of the neoplastic state; progression from dependence to autonomy. Nat. Cancer Inst. Monogr. 2:149-177.1960.

61. GOLDBERG, R.C., and CHAIKOFF, I.L.: Induction of thyroid cancer in the rat by radioactive iodine.
Arch. Path. 53, 22-8. 1952.
62. GOLDBERG, R.C., LINDSAY, S., NICHOLS, C.W., Jr. and CHAIKOFF, I.L.: Induction of neoplasm in thyroid gland of rats by subtotal thyroidectomy and the injection of one microcurie of I^{131} .
Cancer Res. 24:35-43. 1964.
63. GREENFIELD, L.D.: Thyroid Cancer. Edt. CRC Press, p:45. USA. 1978.
64. GREER, M.A., KENDALL, J.W. and SMITH, M.: Antithyroid compounds, in The Thyroid Gland, Vol, I, Pitt-Rivers, R, and Trotter, W, R, .Eds., Butterworth, London, 1964, p:357.
65. GRIESBACH, W.E., KENNEDY, T.H., and PURVES, H.D.: Studies on experimental goitre. III. The effect of goitrogenic diet on hypophysectomized rats.
Br. J. Exp. Pathol. 22, 249. 1941.
66. HALL, W.H.,: The role of initiating and promoting factors in the pathogenesis of tumors of the thyroid.
Br. J. Cancer, 2, 273. 1948.

67. HALL, W.H. and BIELSCHOWSKY, F.: The development of malignancy in experimentally induced adenomata of the thyroid.
Br. J. Cancer, 3, 534. 1949.
68. HANCOCK, B.W., BING, R.F., DIRMIKIS, S.M., MONRO, D.S., and NEAL, F.E.: Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism, a study of ten patients.
Cancer (Philadelphia), 39, 298. 1977.
69. HAYS, M.T., SOLOMON, D.H., and BEALL, G.N.: Suppression of human thyroid function by antibodies to bovine thyrotropin.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 27, 1540. 1967.
70. HELLSTROM, I., HELLSTROM, K.E., SJOGREN, H, O., and WARNER, G.A.: Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasm of various histological types.
Int. J. Cancer, 7.1. 1971.
71. HELLWIG, C.A.: Thyroid adenoma in experimental animals.
Am. J. Cancer, 23, 550. 1935.
72. HEMPELMANN, L.H., HALL, W.J., PHILLIPS, M., COOPER, R., and AMES, W.R.: Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy fourth survey in 20 years.

J.Natl.Cancer.Inst.55,519.1975.

- 73.HERCUS,C.E., and PURVES,H.D.: Studies on endemic and experimental goiter.

J.Hyg.36,182.1936.

- 74.HERSHMAN,J.M., and EDWARDS,L.: Serum thyrotropin(TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: implications for I¹³¹ treatment of thyroid carcinoma.

J.Clin.Endocrinol.Metab.34,814.1972.

- 75.HYRABAYASHI,R.N., and LINDSAY,S.: The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis.

Surg.Ginecol.Obstet.121,243.1965.

- 76.HIRSCH,P.F.,GAUTHIER,G.F., and MUNSON,P.L.: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting. The response to parathyroidectomy in rats.

Endocrinology.73:224.1963.

- 77.HIRSCH,P.F.,VOELKEL,E.F., and MUNSON,P.L.: Thyrocalcitonin hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid glands.

Science.N.Y.146:412.1964.

- 78.HIRCH,P.F., and MUNSON,P.L.: Thyrocalcitonin.

Physiol.Rev.49,548.1969.

- 79.HOFFMAN,D.P.,SURKS,M.I.,OPPENHEIMER,J.H., and WEITZMAN,E.D.: Response to thyrotropin releasing hormone: an objective criterion for the adequacy of thyrotropin suppressive therapy.

J.CLIN.ENDOCRINOL.METAB.44,892.1977.

- 80.HOFFMAN,G.L.,THOMPSON,N.W., and HEFFRON,C.:. The solitary thyroid nodule: a reassessment.

Arch.Surg.(Chicago),105,379,1972.

- 81.HOLM,L.E.,DAHLQUIST,I.,ISRAELSSON,A., and LUNDELL,G.: Malignant thyroid tumors after iodine-I¹³¹ therapy.

New.Engl.Journ.of Med. pág:188-191.vol 303.nº 4;1980.

- 82.ICHIKAWA,Y.,SAITO,E.,ABE,Y.,HOMMA,N., MURAKI,T., and ITO,K.:. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasm.

J.Clin.Endocrinol.Metab.,42,395.1976.

- 83.ISAACSON,P., and JUDD,M.A.:. Carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma

of thyroid.

Lancet, 2, 1016. 1976.

84. JENSEN, E.V., BLOCK, G.E., SMITH, S., KYSER, K. and DE SOMBRE, E.R.: Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy.

Natl. Cancer. Inst. Monogr., 34, 55. 1971.

85. JUSTO, E., FERREIRO, M., SANCHEZ COUSTEAU, J.A.: Datos no publicados. Revisiones hasta el año 1977.

86. JUSTO, E., SANCHEZ COUSTEAU, J.A., LEDRO, D., ASTOLFI PEREZ DE GUZMAN, J., FERREIRO, M., RAMIREZ, L., AGUILERA MORENO-AURIOLES, A., y GARRIDO PERALTA, M.: Inducción de tumores por carcinógenos químicos. Estudio experimental.

Rev. Clin. Española. Tomo: 161, nº: 2, pág: 95-97. 1981.

87. JUSTO, E., LEDRO, D., SANCHEZ COUSTEAU, J.A., PANTRIGO, C., RADA, R., RAMIREZ, R., SILVERIO, M., GARRIDO PERALTA, M.: Significación de los test de inmunidad celular en las neoplasias.

Rev. Clin. Española. Tomo: 156, nº: 1, pág: 17-18. 1980.

88. KAPLAN, E.L. and TAYLOR, J.: Recent development in radiation-induced carcinoma of the thyroid.
Surg.Clin.North.Amer. 56, 199. 1976.
89. KENDALL, E.C.: Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid.
J.Biol.Chem. 39, 125. 1919.
90. KORNSTAD, L.: Organ-specific autoantibodies in thyroid cancer.
Acta.Pathol.Microbiol.Scan. suppl, 248, 123. 1974.
91. KENNEDY, T.H.: Thyoureas as goitrogenic substance.
Nature(London), 150, 233. 1942.
92. KOWALUK, E.: Personal communication.
Thyroid Cancer. Edt. CRC PRESS, pág: 45. USA. 1978.
93. LEITER, L., SEIDLIN, S., MARINELLI, L.D. and BAUMANN, E.J.: Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and functional metastases. I. Studies with thiouracil and radioiodine.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 6, 247, 1946.
94. LINDASY, S.: Ionizing radiation and experimental thyroid cancer: A review, in

- Thyroid Cancer, Vol. 12, Unión Internacional contre le cancer. Monograph Series, Hedinger, C.E. Edt. Springer-Verlag, Berlin, 1969, p:161.
95. LINDSAY, S., SHELINE, G.E., POTTER, G.D., and CHAIKOFF, I.L.: Induction of neoplasms in the thyroid gland of the rat by x-irradiation of the gland.
Cancer Res. 21:9-16. 1961.
96. LO GERFO, P., KRUPPEY, J., and HANSEN, H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia.
N. Engl. J. Med. 285.138. 1971.
97. LORENZO VELAZQUEZ, B.: Farmacología y su proyección a la clínica. Edt. Oteo. 14ª edición. Madrid. España. Págs: 740-746. 1979.
98. LUDWIG, G., and NISHIYAMA, R.H.: The prevalence of occult papillary carcinomas in 100 consecutive autopsies in an American Population, presented at the 65th Annual Meeting of the International Academy of Pathology, Boston, March, 23. 1970.
99. MALOOF, F., DOBYNS, B.M. and VICKERY, A.L.: The effects of various doses of radioactive iodine on the function and structure

re of the thyroid of the rat.

Endocrinology, 50, 612-638. 1952.

100. MALOOF, F.: The effects of hypophysectomy and of thyroxine on the radiation-induced changes in rat thyroid.

Endocrinology, 56, 209. 1955.

101. MANDATO, E., MELDOLESI, M.F., and MACCHIA, V.: Disminished binding of thyroid-stimulating hormone in a transplantable rat thyroid tumor as a possible cause of hormone unresponsiveness.

Cancer. Res., 35, 3089. 1975.

102. MCGUIRE, W.L., CHAMNESS, G.C., COSTLOW, M.E., and SHEPARD, R.E.: Hormone dependence in breast cancer.

Metab. Clin. Exp. 23, 75. 1974.

103. MCKENZIE, C.G., and MCKENZIE, J.B.: Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism.

Endocrinology, 32, 185. 1943.

104. McMAHON, B., and KOLLER, E.K.: Ethnic differences in the incidence of leukemia.

Blood, 12, 1. 1957.

105. MENAGE, J.J., BESNARD, J.C., GUILLMOT, J.L., VAN DOOREN, M., and NEEL, J.L.: Preuves de

l'absence de secretion de prostaglandi-
nes par un carcinome medullaire de la
thyroide avec darrhea motrice.

Nouv.Présse.Méd.4,2862.1975.

- 106.MODAN,B.,BAIDATZ,D.,MART,H.,STEINITZ,R.,
and LEVIN,S.G.: Radiation-induced head
and neck tumors.

Lancet I,277.1974.

- 107.MONACO,F.,GRIMALDI,S.,SCUNCIO,G., and
ANDREOLI,M.: Isolation of desialylated
and low-iodinated thyroglobulin in an
experimental rat thyroid tumor.

Acta.Endocrinológica(Copenhagen),77,517.
1974.

- 108.MONACO,F., and ROBBINS,J.: Defective
thyroglobulin synthesis in an experimen-
tal rat thyroid tumor.

J.Biol.Chem.,248,2328.1973.

- 109.MONEY,W.L., and RAWSON,R.W.: The experi-
mental production of thyroid in the rats
exposed to prolonged treatment with thio-
uracil.

Cancer,3:321.1950.

- 110.MONEY,W.L., and RAWSON,B.W.: Intrathyroid

implantation of chemical carcinogens,
in the rat.

Arch.Path.79:470-474.1965.

111. NADLER, N.J., MANDAVIA, M.G., and LEBLOND, C.P.: Influence of preirradiation on thyroid tumorigenesis by low iodine diet in the rat, in Thyroid Cancer, Vol, 12, U.I. C.C. Monograph Series, Hedinger, C.E., Edt. Springer-Verlag, Berlin, 1969, p:125.
112. NADLER, N.J., YOUNG, B.A., LEBLOND, C.P., and MITMAKER, B.: Elaboration of thyroglobulin in the rat follicle.
Endocrinology, 74, 333. 1964.
113. NEWWELL, V.A.: Distribution of cancer mortality among ethnic subgroups of the white populations of New York City.
J. Natl. Cancer. Inst., 26, 405. 1961.
114. NOVIKOFF, A.B., NOVIKOFF, P.M., MA, M., SHIN, W, Y., and QUINTANA, N.: Chemical studies of secretory and other granules associated with the endoplasmic reticulum in rats thyroid epithelial cell, in Cytopharmacology of Secretion, CECARELLI, B., MELDOLESI, J., and CLEMENTI, F., Eds., Raven

Press, New York. 1974, p:349.

115. NUNEZ, E.A., BELSHAW, B.B., and GERSHON, M. D.: A fine structural study of the highly active thyroid follicular cell of the African Basenji dog.
Am. J. Anat., 113(463), 1972.
116. O'DORISIO, T.M., SHARMA, H.M., SIRINEK, K.R., SENHAUSER, D.A., CROCKETT, S.E., MAZZAFERRI, E.L., and CATLAND, S.: Radioimmunoassayable Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) in Medullary Thyroid Carcinoma and Thyroid C-cell Hyperplasia. Abstr. 197, 58th ANNU. MEET. ENDOCRINE SOCIETY. San Francisco. 1976, p:155.
117. PALOYAN, E., LAWRENCE, A.M., BROOKS, M.H., and PICKLEMAN, J.R.: Total thyroidectomy and parathyroid autotransplantation for radiation-associated thyroid cancer.
Surgery, 80, 70. 1976.
118. PARKER, L.N., BELSKY, J.L., YAMAMOTO, T., KAWAMOTO, S., and KEEHN, R.J.: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation. A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki. 1958-1971.
Ann. Intern. Med., 80, 600. 1974.

119. PASCHKIS, K.E., CANTAROW, A., and STASNEY, J.: Influence of thyouracil on carcinoma induced by 2-acetylaminofluorene.
Cancer.Res, 8, 257. 1948.
120. PEARSE, A.G.E.: The citochemistry of the thyroid cells and their relariorship to calcitonin.
Proc.R.Soc.London.Ser.B, 164, 478. 1966.
121. PENDERGRAST, W.J., MILMORE, B.K., and MARCUS, S.C.: Thyroid cancer and thyrotoxicosis in the United States: their relation to endemic goiter.
Journal of Chronic Diseases, 13, 22-38. 1961.
122. PETERSEN, V.B., and HALL, R.: The study of thyroid stimulators with the highly sensitive cytochemical assay.
Excerpta.Med.Int.Cong.Ser, 361, 41. 1975.
123. POCHIN, E.E.: Thyroid adenocarcinoma: a functioning tumour.
Lancet, 1, 94. 1969.
124. POTTER, G.D., LINDSAY, S., and CHAIKOFF, I.L.: Induction of neoplasms in rat thyroid glands by low doses of radiiodine.

Arch.Path.69:257-269.1960.

- 125.PURVES,H.D.,GREISBACH,W.E., and KENNE-
DY,T.H.: Studies in experimental goitre;
malignant change in a transplantable
rats thyroid tumour.

Brit.J.Cancer,5:301.1951.

- 126.PURVES,H.D., and GRIESBACH,W.E.,: Stu-
dies on experimental goitre.VIII. Thy-
roid tumors in rats treated with thiou-
rea.

Br.J.Exp.Pathol,28,46.1947.

- 127.READ,D.G.,HAYS,M.T., and HERSHMAN,J.M:
Absorption of oral thyroxine in hypothy-
roid and normal man.

J.Clin.Endocrinol.Metab,30,798.1970.

- 128.REFETOFF,S.,HARRISON,J.,KARANFILSKI,B.
T.KAPLAN,E.L.,DE GROOT,L.J., and BEKER-
MAN,C.: Continuing occurrence of thy-
roid carcinoma after irradiation to the
neck in infancy and childhood.

N.Engl.J.Med,292,171.1975.

- 129.ROCHE,J., and MICHEL,R.: Nature, biosyn-
thesis and metabolism of thyroid hormo-
nes.

Physiol.Rev,35,583.1955.

130. ROCHMAN, H., DE GROOT, L.J., RIEGER, C.
H.L., VARNAVIDES, L.A., REFETOFF, S.,
JOUNG, J.I., and HOYE, K.: Carcinoem-
bryonic antigen and humoral antibody
response in patients with thyroid car-
cinoma.
Cancer Res, 35, 2689. 1975.
131. ROCKLIN, R.E., GAGEL, R., FELDMAN, Z., and
TASHJIAN, A.H., Jr.: Cellular immune res-
ponses in familial medullary thyroid
carcinoma.
N. Engl. J. Med., 296, 835. 1977.
132. RUSSELL, W.O., IBANEZ, M.L., CLARK, R.L.,
HILL, C.S., Jr., and WHITE, E.C.: Follicu-
lar (organoid) carcinoma of the thyroid
gland. Report of 34 cases, in Thyroid
Cancer, Vol. 12, Union Internationale con-
tre le Cancer, Monograph Series, Hedinger,
C.E., Ed., Springer-Verlag, Berlin, 1969,
p. 14.
133. SAID, S.I., and FALOONA, G.R.: Elevated
plasma and tissue levels of vasoacti-
ve intestinal polypeptide in the wa-
tery-diarrhea syndrome due to pancrea-
tic, broncogenic and other tumors.

N.Engl.J.Med,293,155.1975.

134. SCHALLER, R. T., Jr., STEVENSON, J. K.,
and HARKINS, H. N.: Development of
carcinoma of the thyroid in mice.
Surg.Forum,15,354.1964.
135. SCHLUMBERGER, H. G.: Spontaneous hyper-
plasia and neoplasia in the thyroid
of animals. Pp.169-191. In: The Thyroid.
Upton, N. Y.: Biology Dept., Brockhaven
National Laboratory Symposya in Biolo-
gy. No. 7. 1954.
136. SCHNEIDER, A. B., FAVUS, M. J., STACHURA, M. E.,
ARNOLD, J. E., RYO, U. Y., PINSKY, S., COLMAN,
M., ARNOLD, M. J., and FRHOMAN, L. A.: Plas-
ma thyroglobulin in detecting thyroid
carcinoma after childhood head and neck
irradiation.
Ann. Intern. Med, 86, 29. 1977.
137. SCHNEIDER, A. B., FAVUS, M. J., STACHURA, M.
F., et al.: Incidence, prevalence and
chraracteristics of radiation-induced
thyroid tumors.
Am. J. Med, 64/2(243-252). 1978.
138. SELLERS, E. A., and SCHONBAUM, E.: Goitro-
genic action of thyroxine administered

with propylthiouracil.

Acta Endocrinológica (Copenhagen), 40,
39.1962.

139. SHAPIRO, S.J., FRIEDMAN, N.B., PERZIK, S,
L., and CATZ, B.: Incidence of thyroid
carcinoma in graves disease.
Cancer (Philadelphia), 26, 1261.1970.
140. SHIMAOKA, K., GETAZ, E.P., and RAO LI.:
Anaplastic carcinoma of thyroid. Ra-
diation-associated.
Dept Med. Roswell Park Mem. Inst. Buffalo.
N.Y. USA. N.Y. State. J. Med. 79/6 (874-877).
1979.
141. SHIMAOKA, K., and SOKAL, J.E.: Differen-
tiation of benign and malignant thyroid
nodules by scintiscan.
Arch. Intern. Med, 114, 36.1964.
142. SHORE, R.: Personal communication.
Thyroid Cancer. Edt. CRC PRESS, USA. 1978,
p. 46.
143. SINHA, D., PASCAL, R., and FURTH, J.: Trans-
plantable thyroid carcinoma induced by
thyrotropin: Its similarity to human
Hürthle cell tumors.
Arch. Path, 79:192-198.1965.

144. SKANSE, B.N.: Biologic effect of irradiation by radioactive iodine.
J. Clin. Endocrin, 8, 707-716. 1948.
145. STANBURY, J.B., BROWNWELL, G.L., RIGGS, D.S., PERINETTI, H., ITOIZ, J & DEL CASTILLO, E.: Endemic goiter: The adaptation of man to iodine deficiency. 209 pp. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press. 1954.
146. STUDER, H., KOHLER, H & BURGI, H.: Iodine deficiency. In handbook of Physiology. Endocrinology III (ED) GREER, M.A & SALOMON, D.H., p. 303. Washington D.C.: American Physiological Society. 1974.
147. SUNG, L.C., and CAVALIERI, R.R.: T₃-thyrotoxicosis due to metastatic thyroid carcinoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab, 36, 215. 1973.
148. SUTHERLAND, R.M., INCH, W.R., and Mc GREDDIE, J.A.: Phytohemagglutinin (PHA) induced transformation of lymphocytes from patients with cancer.
Cancer (Philadelphia), 27, 574. 1971.
149. TASHJIAN, A.H., Jr., HOWLAND, B.G., MELVIN, K.E.W., and HILL, C.S.: Immunoassay of

human calcitonin. Clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma.

N.Engl.J.Med, 283, 890.1970.

150. TAUROG, A.: Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis.

Recent.Prog.Horm.Res. 26.187.1970.

151. TAYLOR, S.: The size of follicles in nontoxic goiter.

Lancet. 1, 175.1952.

152. TAYLOR, S.: Genesis of the thyroid nodule:

British.Medical.Bulletin, 16, 102.1960.

153. TAYLOR, S.: Sporadic nontoxic goiter. In the thyroid (Ed) Werner S.C & Ingbar, S.H., 4th edition. p.505. New York: Harper & Row. 1978.

154. TYLER, D.D., GONZE, J., LAMEY, F., and DUMONT, J.E.: Influence of mitochondrial inhibitors on the energy-dependent uptake of iodide by thyroid slices.

Biochem.J, 106, 123.1968.

155. TYPOND, P., and RAWSON, R.W.: The growth and function of thiouracil-induced thyroid tumors transplanted into non-

inbred rats thymectomized at birth.

Cancer Res, 25:423-431.1965.

156. UNITED NATIONS: Ionizing radiation: Levels and effects, a report of the United Nations Scientific Committee on the effects of radiation, vol. 2. New York, 1972, p. 87, 211.

157. VALENTA, L.J.: Thyroid peroxidase, thyroglobulin, cAMP, and DNA in human thyroid.

J. Clin. Endocrinol. Metab, 28, 437.1968.

158. VALENTA, L.J., LISSITZKY, S., and AQUARON, R.: Thyroglobulin iodine in thyroid tumors.

J. Clin. Endocrinol. Metab, 28, 437.1968.

159. VALENTA, L.J., McMARCHAND-BERAUD, T., NEMEC, J., GRIESSEN, M., and BEDNAR, J.: Metastatic thyroid carcinoma provoking hyperthyroidism with elevated circulating thyrostimulators.

Am. J. Med, 28, 72.1970.

160. VALENTA, L.J., VALENTA, V., WANG, C.A., WICKERY, A.L., Jr., CAUFIELD, J., and MALOOF, F: Subcellular distribution of peroxidase activity in human thyroid tissue.

J. Clin. Endocrinol. Metab, 37, 560.1973.

161. VAN HERLE, A. J., KLANDORF, H., and ULLER, R. P.: A radioimmunoassay for serum rat thyroglobulin. Physiologic and pharmacological studies. J. Clin. Invest., 56, 1073. 1975.
162. VAN HERLE, A. J., ULLER, R. P., MATHEWS, N. L., and BROWN, J.: Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. J. Clin. Invest., 52, 1320. 1973.
163. VAN HERLE, A. J., and ULLER, R. P.: Elevated serum thyroglobulin, a marker of metastases in differentiated thyroid carcinoma. J. Clin. Invest., 56, 272. 1975.
164. WALINDER, G., JONSSON, C. J., and SJÖDEN, A. M.: Dose rate dependence in the goitrogen stimulated mouse thyroid. A comparative investigation of the effects of roentgen, I^{131} and I^{132} irradiation. Acta Radiol., 11, 24. 1972.
165. WEGELIN, C: Malignant disease of the thyroid gland and its relations to goitre in man and animals. Cancer Review, 3, 297-313. 1928.

166. WETZEL, B.K., SPICER, S.S., and WOLLMAN, S.H.: Changes in fine structure and acid phosphatase localization in rat thyroid cells following thyrotrophin administration.
J. Cell. Biol., 25, 593. 1965.
167. WILLIAMS, E.D.: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid.
J. Clin. Path., 19:114-118. 1966.
168. WILLIAMS, E.D., DONLACH, I., BJARNASON, O., and MICHIE, W.: Thyroid cancer in an iodine rich area.
Cancer (Philadelphia), 39, 215. 1977.
169. WILLIAMS, E.D., MORALES, A.M., and HORN, R.C.: Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome.
J. Clin. Pathol., 21, 129. 1968.
170. WILSON, B., RAGHUPATHY, E., TONOUE, T., and TONG, W.: TSH-like actions of dibutyryl-cAMP on isolated thyroid cells.
Endocrinology, 83, 877. 1968.
171. WILSON, R.H., DE EDS, F., and COX, A.J., Jr.: The toxicity and carcinogenic activity of 2-acetaminofluorene.

Cancer.Res,1,595.1941.

172. WILSON, S.M., PLATZ, C., and BLOCK, G.M.:
Thyroid carcinoma after irradiation.
Characteristic and treatment.

Arch.Surg.(Chicago),100,330.1970.

173. WINSHIP, T., and ROSWOLL, R.V.: Thyroid
carcinoma in childhood: final report
on a 20 year study.

Clin.Proc.Child.Hosp.Natl,Med,Cent,26,
327.1970.

174. WOLFF, J: Transport of iodide and other
anions in the thyroid gland.

Physiol.Rev,44,45,1964.

175. WOLFF, J., and HALMI, N.S.: Thyroid iodide
transport V: The role of Na^+/K^+ adti-
vated, ouabain-sensitive adenosine-tri-
phosphate activity.

J.Biol.Chem,238,847.1963.

176. WOLLMAN, S.H., & BREITMAN, T.R.: Changes
in DNA and weight of thyroid glands
during hyperplasia and involution.

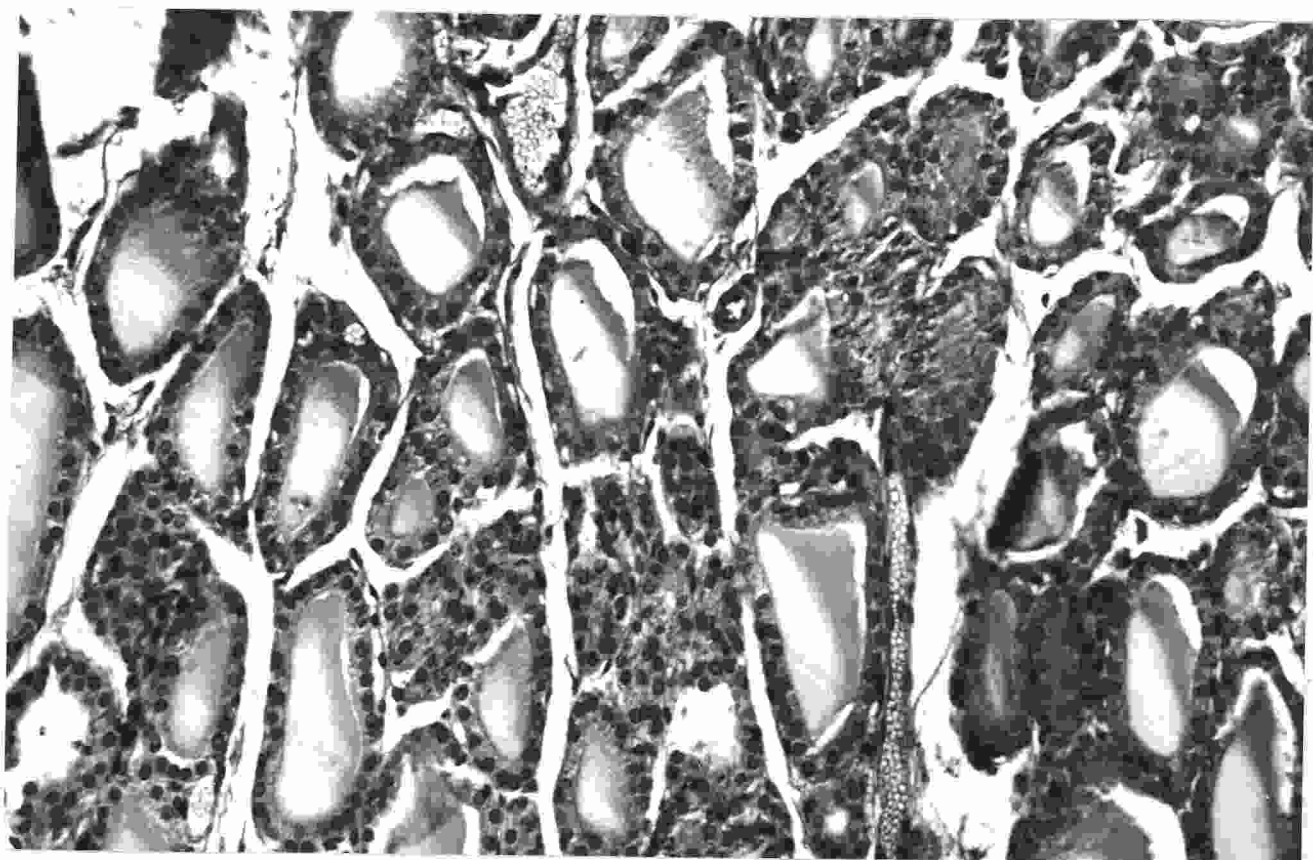
Endocrinology,86,322.1970.

177. ZAMCHEK, N., MOORE, T.L., DHAR, P., KUPCHIK,
H: Immunologic diagnosis and prognosis
of human digestive tract cancer: carci-

noembryonic antigens.

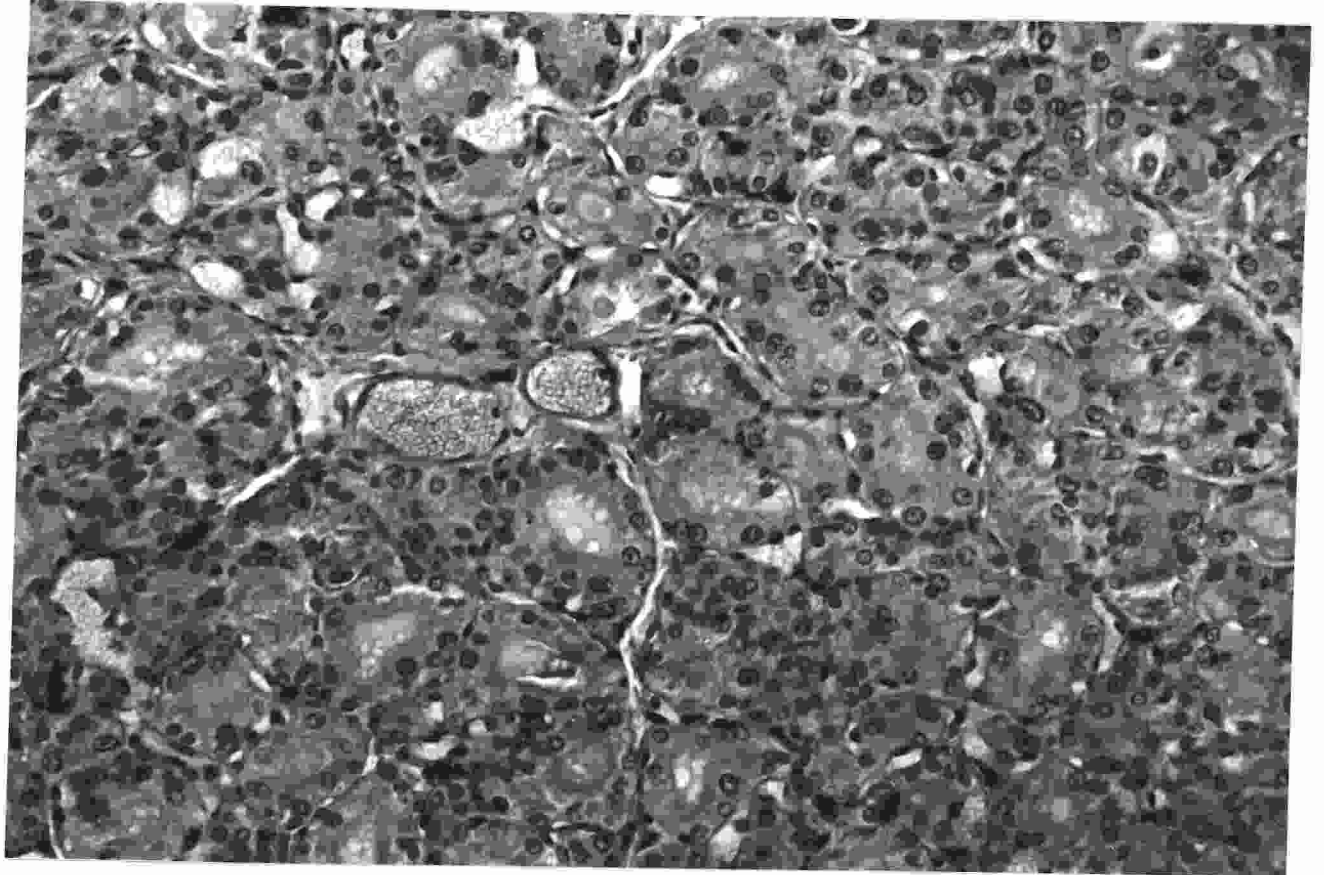
N.Engl.J.Med, 286, 83.1972.

F O T O G R A F I A S



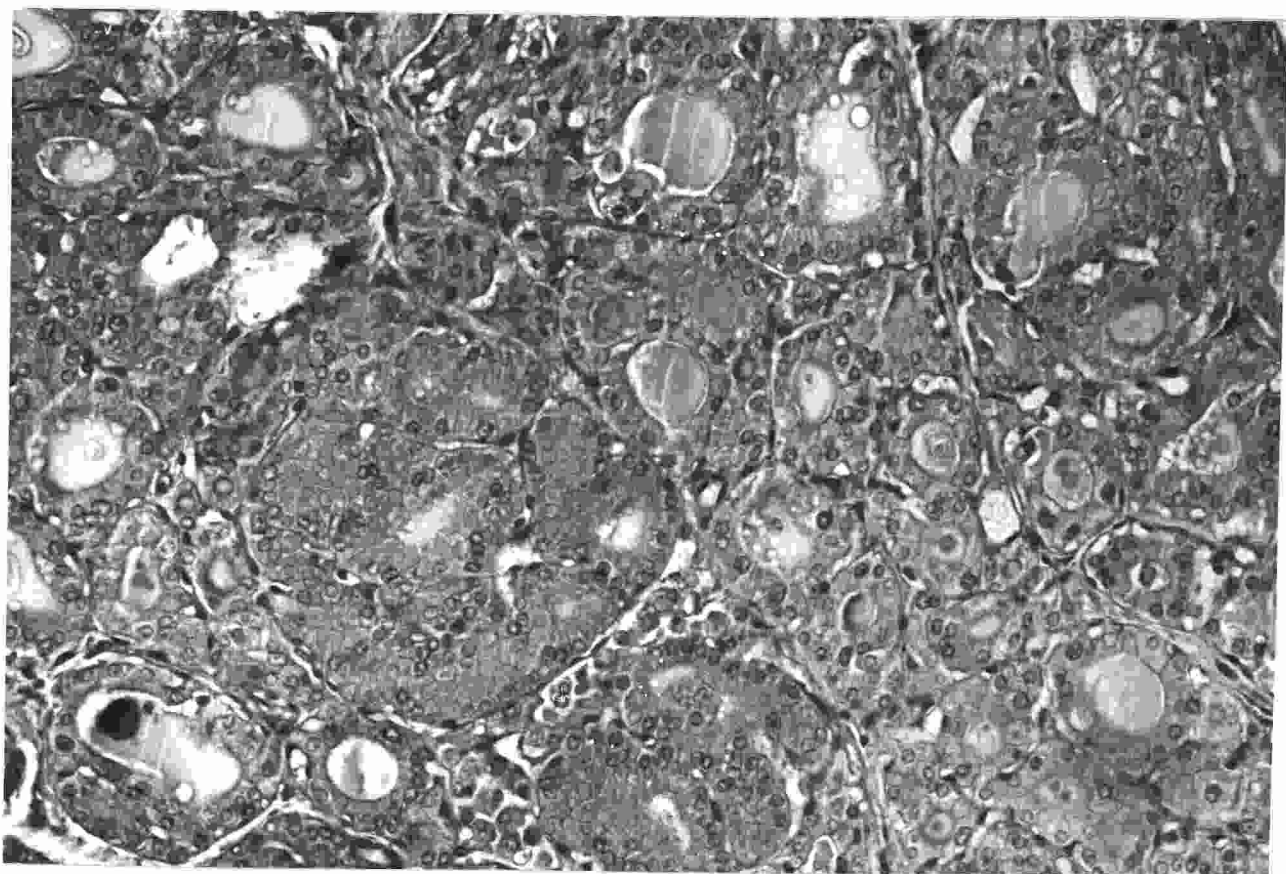
Fotografía nº 1

Tiroides normal en el que se evidencia notable uniformidad en el tamaño y forma de los folículos. HE (16x). Grupo testigo.



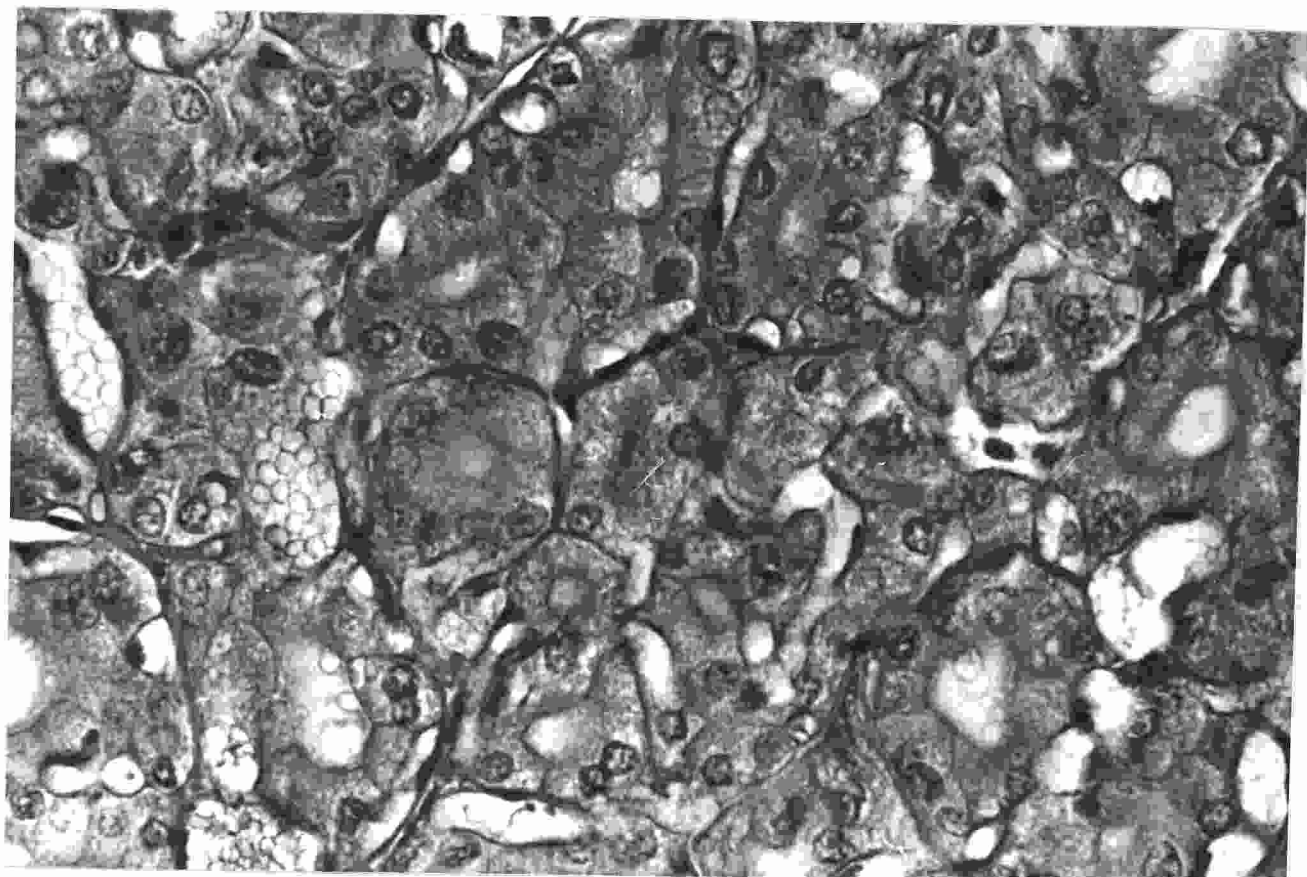
Fotografía nº 2

Marcado incremento del número de folículos por superficie, que aparecen muy compactos entre sí. Las células foliculares aparecen hipertróficas y existen además, aumento del tamaño de los núcleos, así como irregularidades de los mismos. HE (16x). Grupo tratado con I^{131} +Metimazol, 1ª tanda (12 meses).



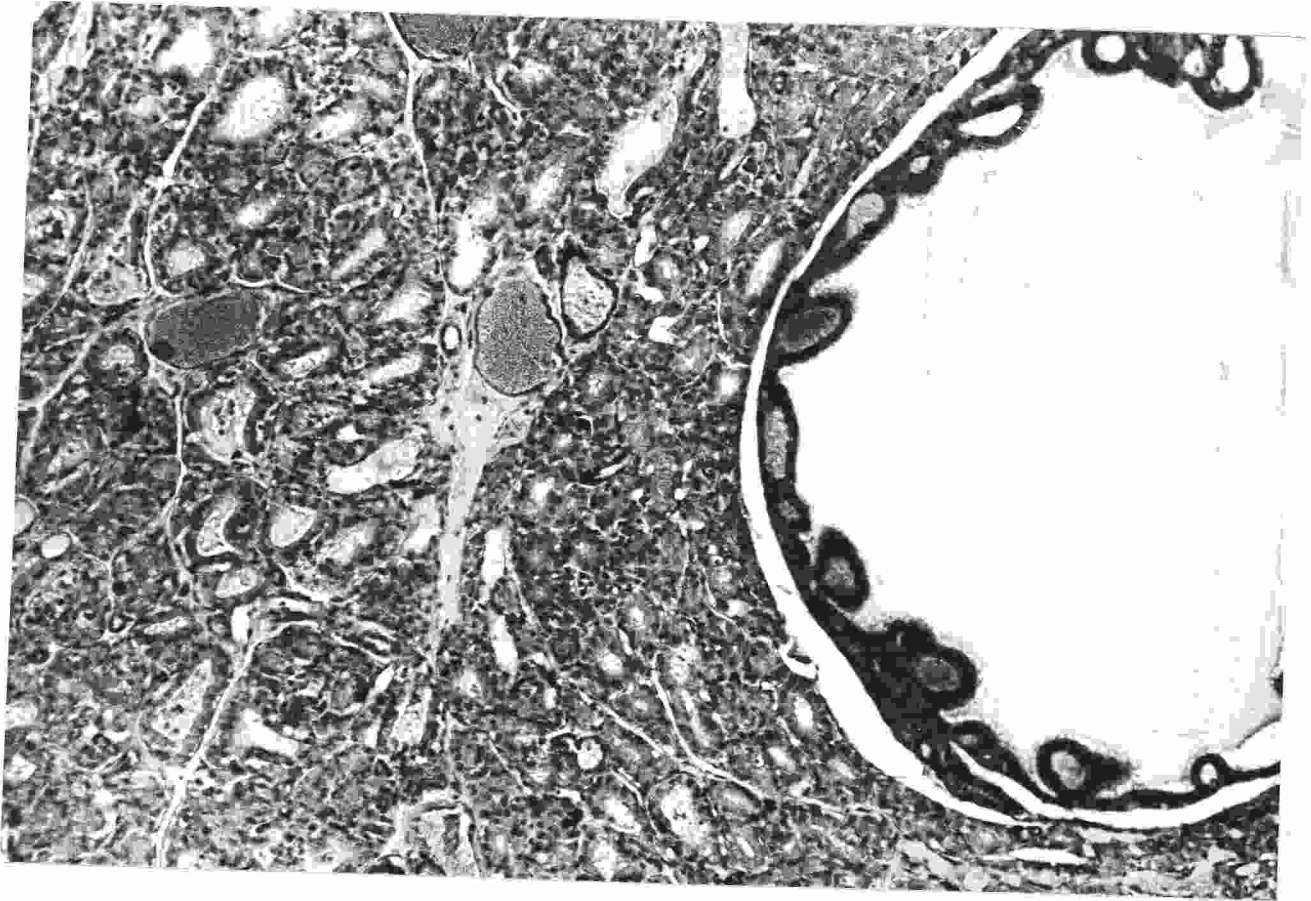
Fotografía nº 3

Microadenomas foliculares en el seno de un
tejido tiroideo notablemente activo. HE (16x).
Grupo I¹³¹+Metimazol, 1ª tanda (12 meses).



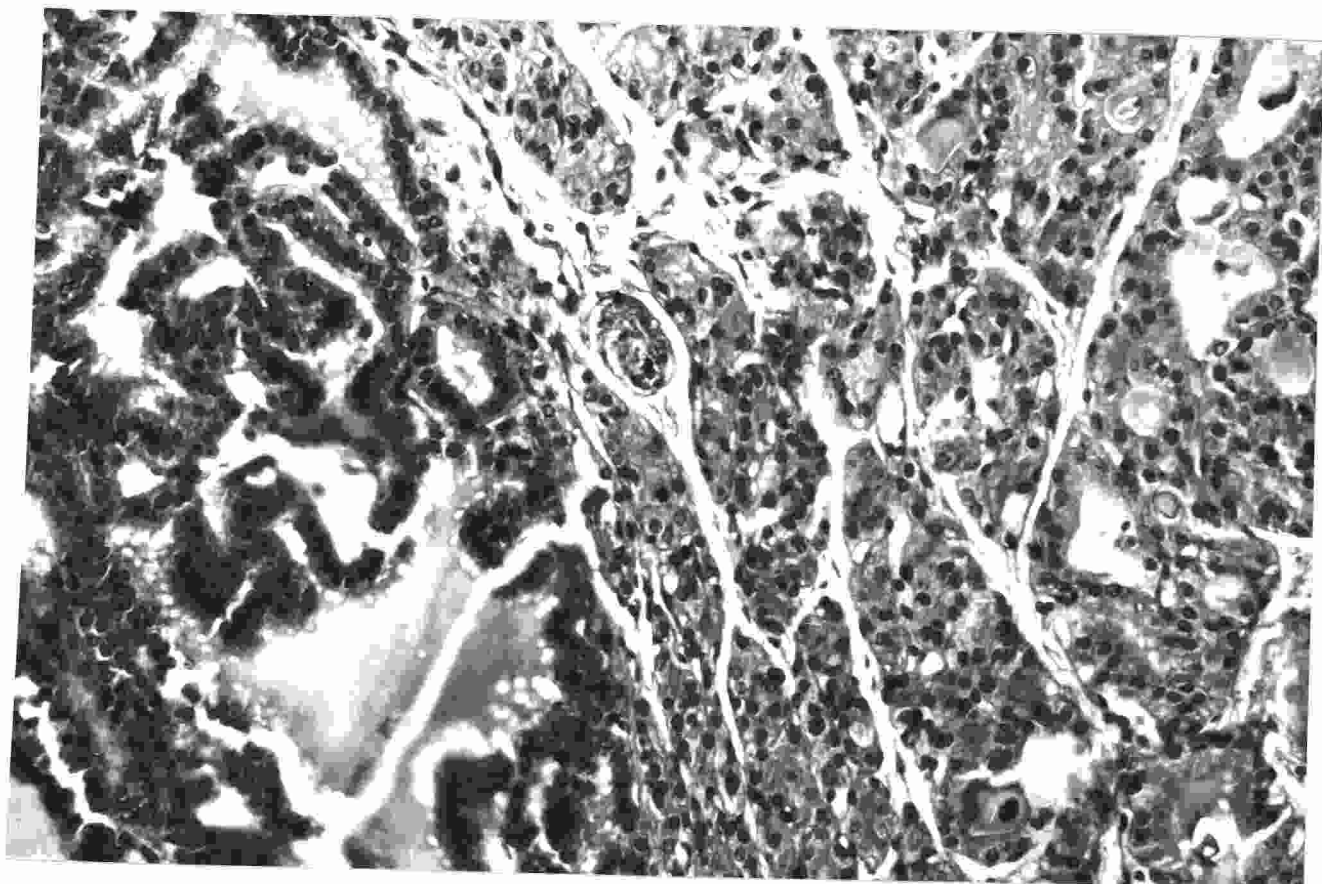
Fotografía nº 4

Folículos muy activos con evidente hipertrofia de las células foliculares, las cuales adoptan forma cilíndrica y presentan abombamiento de la porción apical de la membrana y núcleos aumentados de tamaño. HE (40x). Grupo tratado con I^{131} +Metimazol, 1ª tanda (12 meses).



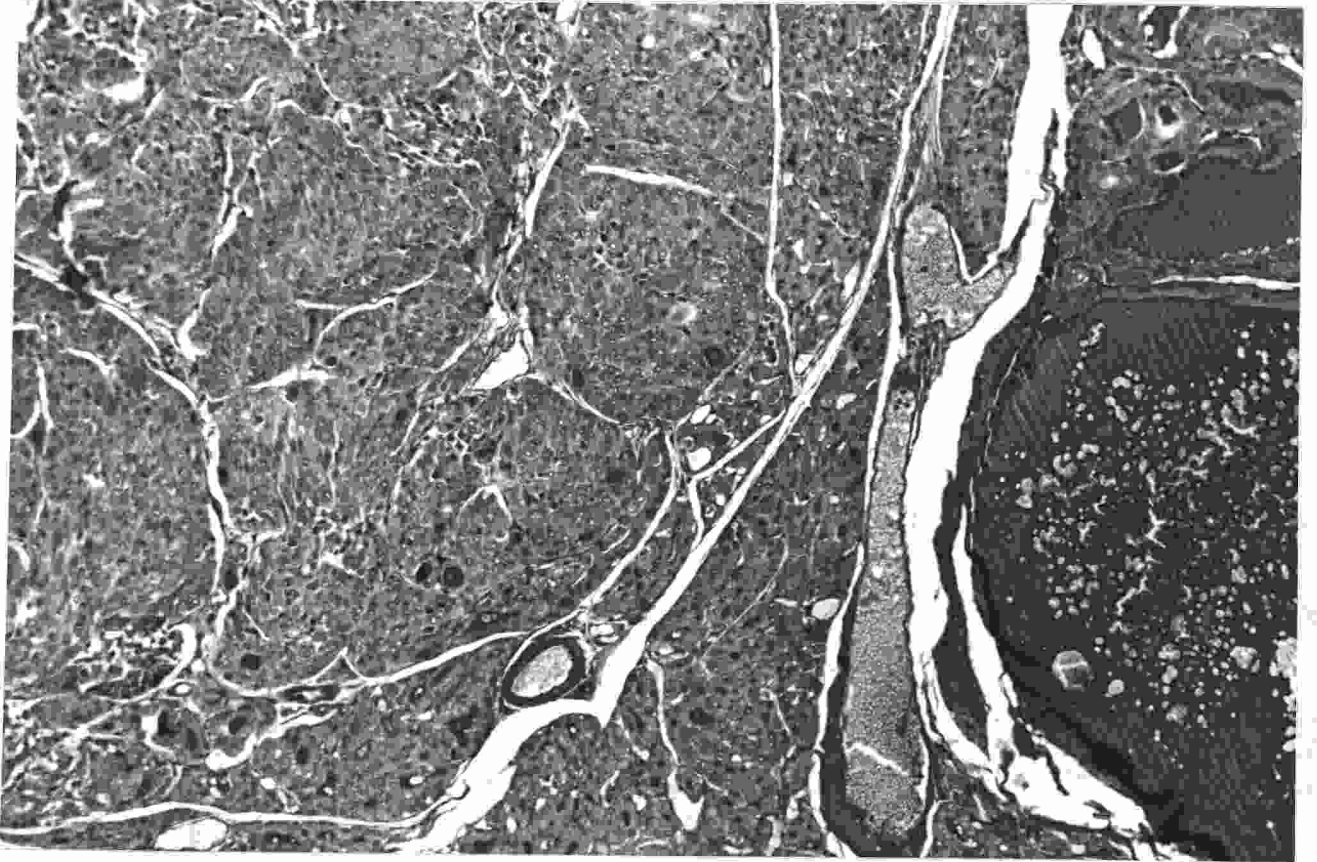
Fotografía nº 5

Microadenoma que muestra numerosas papilas proyectándose en una luz vacía de coloide. HE (4.5x). Grupo tratado con I^{131} +Metimazol, 2ª tanda(16 meses).



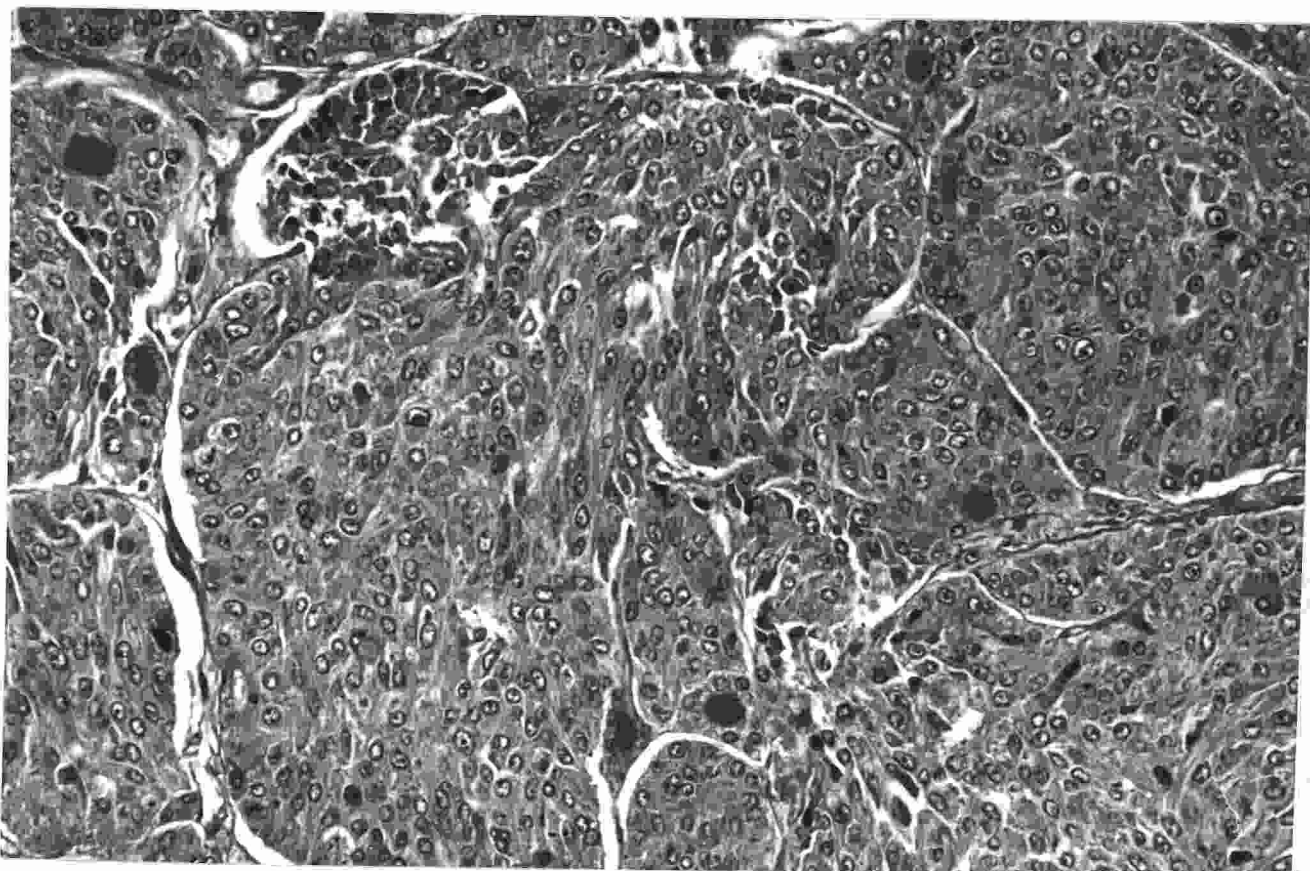
Fotografía nº 6

Adenoma papilar con abundante presencia de
coloide y vesículas de reabsorción. HE (16x).
Grupo tratado con I^{131} +Metimazol, 3ª tanda
(20 meses).



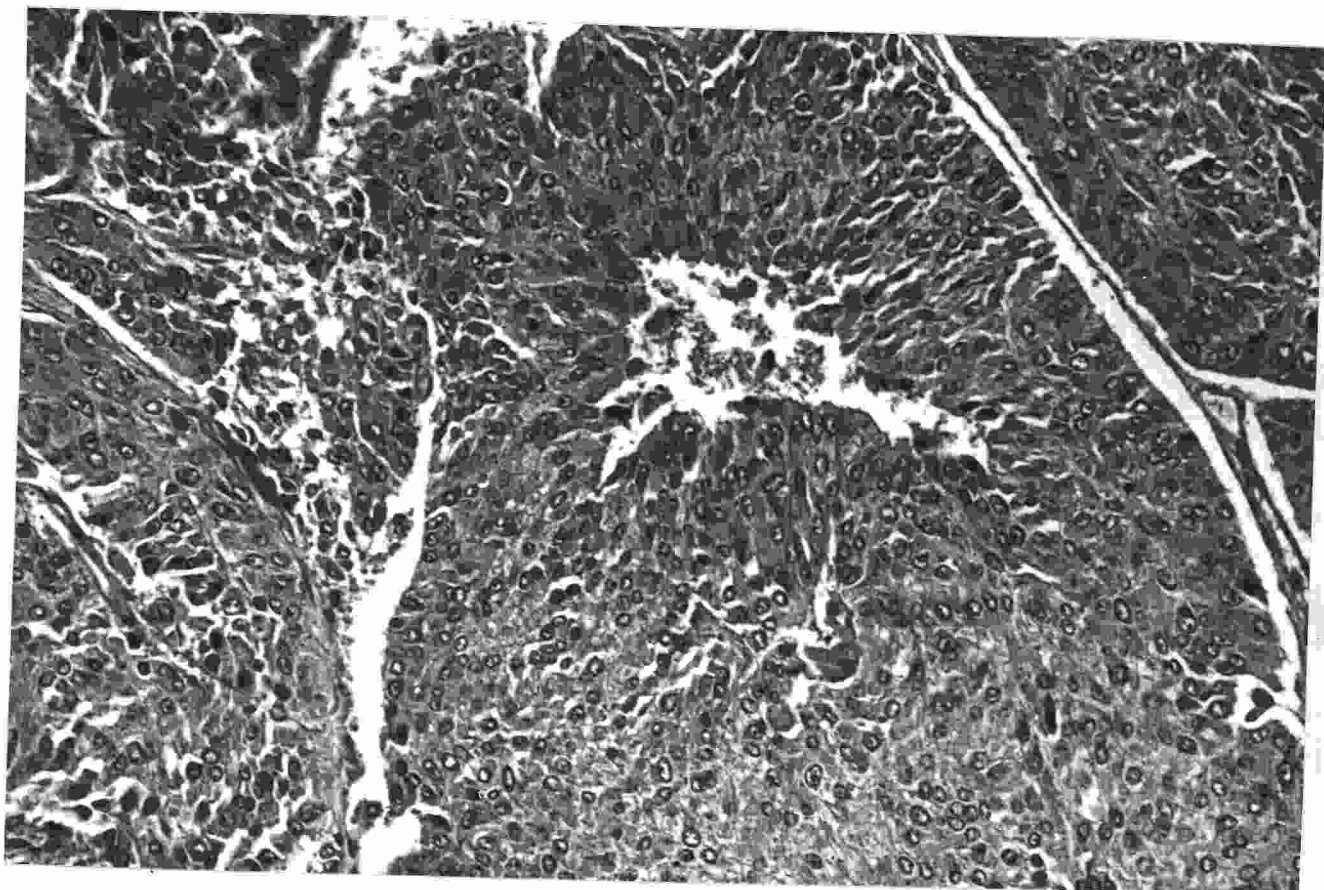
Fotografía nº 7

Coexistencia de un carcinoma folicular(izqda) con un adenoma folicular(dcha) cuyas luces foliculares se hallan repletas de coloide.HE (6.5x).Grupo tratado con I^{131} +Metimazol,3ª tanda(20 meses).



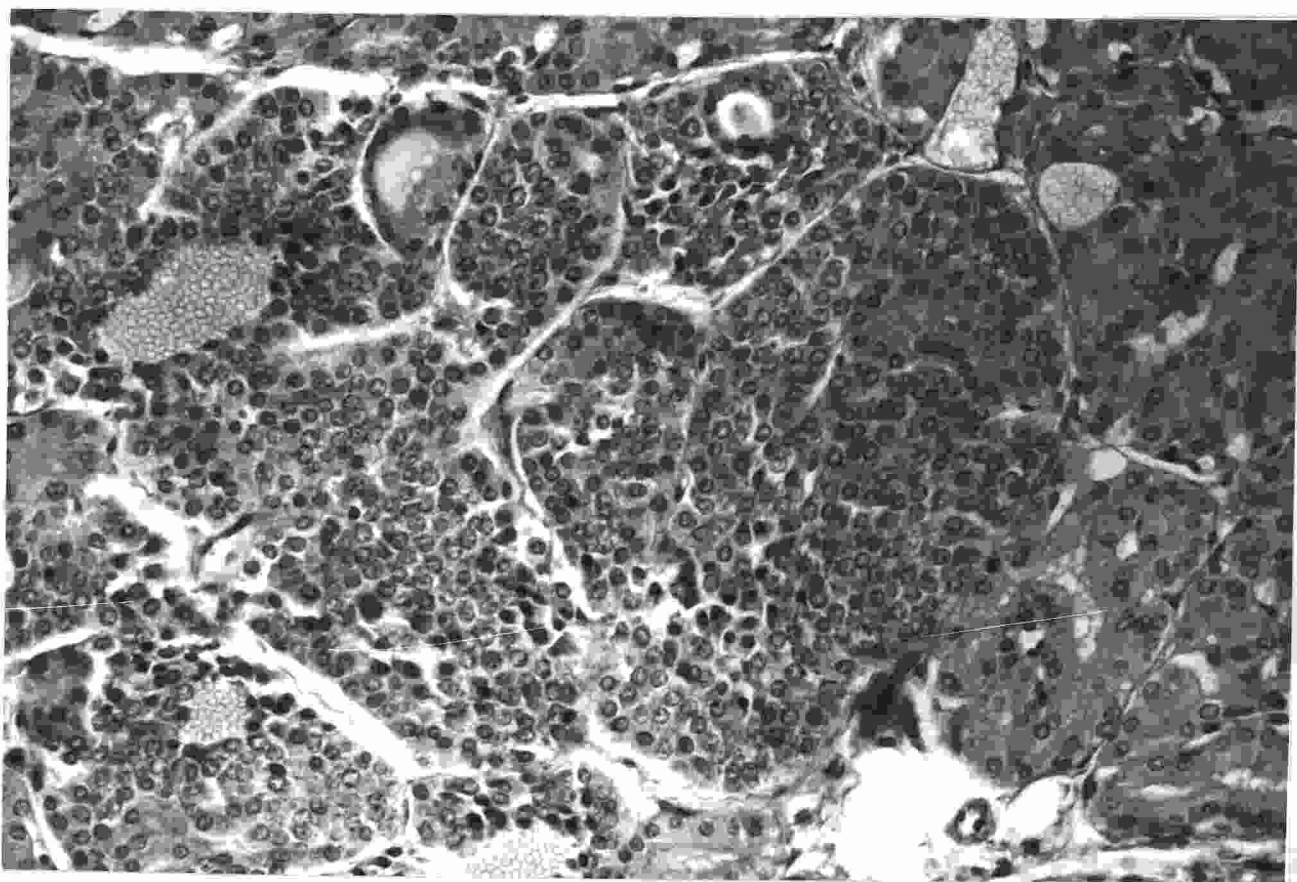
Fotografía nº 8

Detalle de la imagen anterior (Fotografía 7) donde se objetivan células foliculares con marcadas atipias que adoptan un patrón en masas sólidas, con formación de ocasionales folículos. HE (16x). Grupo tratado con I^{131} + Metimazol, 3ª tanda (20 meses).



Fotografía nº 9

Ampliación de la fotografía nº 7, donde se aprecian áreas de necrosis en el seno de un carcinoma folicular. HE (16x). Grupo tratado con I^{131} +Metimazol, 3ª tanda (20 meses).



Fotografía nº 10

Microadenoma folicular que se dispone en forma de nidos sólidos con tendencia a la formación de folículos. Aunque no existen atipias evidentes, se observan pequeños focos de necrosis. HE (16x). Grupo tratado con I^{131} +Metimazol, 3ª tanda (20 meses).