

CONTENIDO

AÑO 1997

NUMERO EXTRAORDINARIO

RELATO OFICIAL

"CANCER DE TIROIDES"

Dr. OSVALDO GONZALEZ AGUILAR MAAC - FACS

Profesor Titular de Cirugía

Facultad de Medicina, UBA

Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital "María Curie"

Colaboradores; Dres: *David O. Simkin MAAC*
Hugo A. Pardo MAAC
Angel M. Vannelli MAAC

CANCER DE TIROIDES (CT) INDICE

	Pagina
PROLOGO	61
INTRODUCCION	63
CAPITULO I	
EPIDEMIOLOGIA	
1. CONCLUSIONES	67
CAPITULO II	
ETIOPATOGENIA	
1. FACTORES PREDISPONENTES	68
2. RADIACION Y CANCER	70
3. BIOLOGIA MOLECULAR	72
a) Carcinoma papilar	72
b) Carcinoma folicular	74
c) Carcinoma medular	75
d) Carcinoma anaplásico	76
e) Linfoma	77
4. CONCLUSIONES	78
CAPITULO III	
METODOLOGIA DIAGNOSTICA	
1. EXAMEN CLINICO	79
2. METODOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO	80
a) Exámenes sanguíneos	80
b) Estudios radiológicos	81
c) Terapia supresiva como prueba diagnóstica	81
d) Centellografía	83
e) Radiotrazadores	83
f) Ultrasonografía	85
g) Punción aspiración con aguja fina	85
h) Biopsia a cielo abierto	90
3. CONCLUSIONES	90
CAPITULO IV	
CARCINOMAS DIFERENCIADOS (CDT)	
1. CARCINOMA PAPILAR (CPT)	92
2. CARCINOMA FOLICULAR (CFT)	95
3. CARCINOMA DE CELULAS DE HÜRTHLE	95
4. CANCER LOCALMENTE INVASIVO	96
5. CANCER OCULTO	97
6. CANCER DE TIROIDES Y OTRAS TIROIDEOPATIAS	97
a) Tiroiditis de Hashimoto	98
b) Hipertiroidismo	98
7. CANCER Y EMBARAZO	99
8. CANCER DIFERENCIADO EN LOS NIÑOS	99
9. CANCER DE QUISTE TIROGLOSO	99
10. CANCER DIFERENCIADO Y NEOPLASIAS DE OTROS ORGANOS	100
11. FACTORES PRONOSTICO Y GRUPOS DE RIESGO	100
12. TRATAMIENTO	105
a) Cirugía	105
13. SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS	109
a) Rastreo corporal	109
b) Dosaje de tiroglobulina plasmática	110
c) Dosis ablativa de I ¹³¹	111
d) Terapia supresiva	114
e) Radioterapia externa	115
f) Cirugía de las recidivas y metástasis	116
14. EXPERIENCIA PERSONAL	116
a) Material y métodos	116
b) Análisis estadístico	120
c) Resultados	120
d) Discusión	130
15. CONCLUSIONES	136

CAPITULO V	
CARCINOMA MEDULAR (CMT)	138
1. CLASIFICACION	138
2. ESPORADICO	139
3. MEN TIPO 2 a	140
4. MEN TIPO 2 b	140
5. FAMILIAR NO MEN	140
6. FACTORES PRONOSTICO Y GRUPOS DE RIESGO	141
7. TRATAMIENTO QUIRURGICO	142
8. SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS	143
a) Bloqueos	143
b) Rastreo corporal	144
c) Radioterapia	144
d) Quimioterapia y otras modalidades de tratamiento	144
e) Hormonoterapia sustitutiva	144
9. EXPERIENCIA PERSONAL	145
a) Material y Métodos	145
b) Resultados	146
c) Discusión	147
10. CONCLUSIONES	149
CAPITULO VI	
CARCINOMAS ANAPLASICOS (CAT)	151
1. CUADRO CLINICO, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	151
2. EXPERIENCIA PERSONAL	152
a) Material y Métodos	152
b) Resultados	153
c) Discusión	155
3. CONCLUSIONES	157
CAPITULO VII	
TUMORES RAROS	159
A- DE ORIGEN LINFOIDEO	159
1. LINFOMAS (LT)	159
a) Clasificación	159
b) Origen, cuadro clínico y metodología diagnóstica	160
c) Tratamiento	162
2. EXPERIENCIA PERSONAL	162
a) Material y Métodos	162
b) Resultados	163
c) Discusión	163
3- PLASMOCTOMAS	165
B- DE ORIGEN EPITELIAL	165
1. CARCINOMA ESCAMOSO	165
2. CARCINOMA MUCINOSO	166
3. CARCINOMA INSULAR	166
C- DE ORIGEN MESENQUIMATICO	167
1. SARCOMAS	167
D- DE ORIGEN GERMINATIVO	167
1. TERATOMA MALIGNO	167
E- METASTASICOS	167
F- CONCLUSIONES	168
CAPITULO VIII	
1. CONDUCTAS INTRAOPERATORIAS Y SUS COMPLICACIONES	169
1. INVESTIGACION DEL NERVO RECURRENTE Y PARALISIS DE CUERDA VOCAL	169
2. INVESTIGACION DE LA RAMA EXTERNA DEL NERVO LARINGEO SUPERIOR Y LOS CAMBIOS EN EL TIMBRE Y AGOTAMIENTO DE LA VOZ	172
3. PRESERVACION DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES E HIPOPARATIROIDISMO	172
4. ERRORES DE LA BIOPSIA POR CONGELACION Y EL PROBLEMA DE LOS FALSOS NEGATIVOS	173
5. DRENAJE SISTEMATICO Y HEMATOMA SOFOCANTE	174
6. CONCLUSIONES	175
CAPITULO IX	
GUIA DE RECOMENDACIONES	177
BIBLIOGRAFIA	180

PROLOGO

No se sabe del peso de un Relato hasta que se enfrenta la realidad. El destino ha puesto sobre mis espaldas esa responsabilidad y la he asumido doy fé, con todas mis fuerzas y la experiencia de 30 años dedicados a este tema.

Agradezco a la Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Cirugía el honor y la distinción de que me ha hecho objeto, y por sobre todo la confianza depositada en mi persona y del Hospital al que represento.

Es el momento de recordar las dos etapas de mi carrera profesional. La primera, iniciada en 1962 en la Escuela Quirúrgica Municipal para Graduados del viejo y querido Hospital General de Aguados "Guillermo Rawson", finalizada en 1978 fecha de su desactivación. La segunda, en el hoy llamado Hospital "María Curie", al que le debo las mayores satisfacciones asistenciales y docentes.

Agradezco a todos mis jefes, algunos que ya no están con nosotros, Roberto Garriz, Francisco Galeano, Abraham Halperín, Nestor B. Turco padrino de mi tesis, José Yoel mi Maestro, y otros con quienes mantengo trato frecuente: Ricardo Almasqué Dedeu, Carlos Linares, Manuel J. Vázquez, Andrés Veppo, Delfín L. Vilanova y Eduardo Zancolli. Ellos, como fieles representantes de la Escuela Finochietto, supieron guiar mi formación y plasmaron en mí, hábitos quirúrgicos básicos que aún hoy conservo, pero por sobre todo me señalaron los supremos valores de conducta que deben guiar la vida de un cirujano: disciplina, orden, dedicación, sacrificio, humildad y ética.

El interés que despierta esta patología, se ha visto reflejado en su elección por parte de los Asociados de esta Corporación durante el LXVIº Congreso Argentino de 1995. Como respuesta propongo un Relato sencillo y práctico, que sirva a los cirujanos en su diario contacto con los enfermos que sufren esta enfermedad.

Pareciera que luego del completísimo Relato "Tumores Malignos de la Tiroides", de Felipe Manfredi en el Congreso de 1953 y de los formidables Relatos "Neoplasia de la Tiroides" de Ro-

berto Vidal, y "Tratamiento Quirúrgico del Cáncer Tiroideo" de José Yoel en las XXVº y XXXVIIº Jornadas Quirúrgicas de la Sociedad Argentina de Cirujanos de 1967 y 1979 respectivamente, poco quedaría por agregar. Pero no es así, el vertiginoso avance de los conocimientos sobre biología molecular, metodología diagnóstica, microscopía electrónica e inmunomarcación entre otros, ha revolucionado el manejo de la enfermedad.

Conciente de mis limitaciones y sabiendo que otros Centros cuentan con rica experiencia, realicé una Encuesta entre 22 referentes en el tema. Debo agradecer la respuesta de Ahumada, Bertotti, Cornicelli, Esborrat, Guardo, Guillamondegui, Pilheu y Yoel de Argentina, y la de Cernea de Brasil.

Las naturales y lógicas limitaciones que impone la Asociación Argentina de Cirugía, imposibilita tratar la totalidad de los tópicos con la debida extensión, y referir la experiencia de prestigiosos autores nacionales, cuyas citas bibliográficas fueran anteriores a los últimos 5 años. A todos ellos les ruego acepten mis públicas disculpas, quedando a disposición de los Sres. Asociados en la sede de la Asociación Argentina de Cirugía 4 disquettes que contienen 2829 extractos sobre el tema.

Este Relato no hubiera sido posible sin el aporte de un grupo destacado de especialistas que desinteresadamente colaboraron conmigo desde noviembre de 1995 y a quienes les estaré eternamente reconocido: Marcelo González Della Valle quien desarrolló el tema "Biología Molecular", y Osvaldo Abella, Francisco De La Cruz, Boris Elsner, David Epsztejn, Aldo Freylejer, Marisa M. Márquez, Hugo Niepomniscze, Rafael Simone, Victor Sporn y Guillermo Temperley quienes me asesoraron en los tópicos de seguimiento, patología, ultrasonido, linfomas, endocrinología, radio y quimioterapia.

Quedo agradecido a la Dirección y Subdirección Médica de mi Hospital que durante dos años me permitieron la más amplia libertad de movimiento y pusieron todos los Servicios a mi

disposición, en especial el Archivo Central de Historias Clínicas y el Servicio Social, los cuales se ocuparon de la citación y contacto con los pacientes en lugares muchas veces remotos.

Destaco la labor del Editor Jefe de la Revista de la Asociación Argentina de Cirugía Eduardo B. Arribalzaga, por las sucesivas correcciones que

efectuara y la de Conrado Cimino por los consejos para la presentación.

Finalmente reconozco la enorme tolerancia y comprensión demostrada durante estos 2 años por mi amada esposa María Ester y mis hijos Alejandro y Marcelo, y dedico este trabajo, a mi querida madre fallecida debido a esta enfermedad.

INTRODUCCION

"Muchos pacientes tienen nódulos, algunos son malignos pero no muchos; algunos de ellos mueren pero son pocos"
Hamburger -1979-

Dado que el CT está representado por diferentes entidades biológicas, no es un problema común, habiendo sido para los cirujanos en general y para los de cabeza y cuello en particular, un verdadero desafío rico en controversias. Muchos recordarán las duras discusiones entre quienes indicaban tiroidectomía total o subtotal para tratar la enfermedad en los Congresos de esta Asociación, en las Sesiones de la Academia Argentina de Cirugía y en las de la nunca olvidada Sociedad Argentina de Cirujanos, sustentadas más en conocimientos vagos y empíricos o posiciones filosóficas y de Escuela, que sobre bases patológicas, pronósticas y estadísticas.

Los argumentos exhibidos por unos y otros resultaban convincentes y los resultados a corto plazo eran semejantes, pero pretender hoy día aplicar un tratamiento uniforme a todos los CT resultaría poco menos que descabellado. Otros factores ajenos al tratamiento, señalan el camino para indicar conductas más lógicas y racionales.

Así, desde la época en que todos los nódulos centellográficamente fríos, debían explorarse porque podían ser malignos, al día de hoy en que sólo algunos fríos y otros calientes se operan porque existe la certeza diagnóstica de cáncer, ha pasado no sólo tiempo, sino progresado la selección de los métodos auxiliares de diagnóstico y las bases científicas del conocimiento íntimo de la enfermedad.

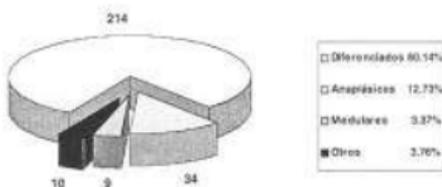
Es sabido que todo aquello que deja de ser controvertido pierde interés. Una prueba de que el CT conserva esa condición es que de los 44000 trabajos publicados sobre distintas tiroideopatías en los últimos 20 años, la cuarta parte se refiere a tumores malignos. De la revisión de más de 3000 extractos correspondientes a los últimos 5 años se han seleccionado 295 trabajos que sirvieron de base a la actualización del tema, que por

sus características, plantea diversos interrogantes y puntos de discusión:

- factores que favorecen el riesgo de adquirir la enfermedad.
- estado actual del conocimiento de la biología molecular.
- valoración de los métodos auxiliares de diagnóstico.
- elección de los enfermos que deben ser explorados quirúrgicamente.
- extensión de la cirugía sobre el tumor primario y el cuello.
- necesidad del I^{131} como tratamiento complementario.
- justificación de otros tratamientos adyuvantes.
- decisiones intraoperatorias y sus consecuencias.

Para responder a ellos, se ha desarrollado en 9 capítulos una puesta al día de los avances del conocimiento etiopatogénico, y los puntos debatibles del diagnóstico y tratamiento de las distintas formas histológicas, confrontándola con la experiencia personal de 267 enfermos inicialmente tratados, con seguimiento completo y mínimo de por lo menos 2 años o hasta su muerte, que se recogió a partir de 1978 en el Hospital "María

CUADRO GENERAL
Distribución de Enfermos según Histología



Curie", en el Sanatorio "Güemes" y en la práctica privada.

Fueron excluidos los correspondientes a la serie previa a 1978 atendidos en el ex Hospital "Rawson" de la que se obtuvieran datos aislados, los enfermos secundariamente tratados y todos

aquellos con información insuficiente en su Historia Clínica, perdidos al seguimiento o sin comprobación fehaciente de su estado al cierre de la observación, lo que significó dejar fuera del análisis al 34.2% de los enfermos vistos en ese período.

CAPITULO I

EPIDEMIOLOGIA

El CT representa el 89% de las neoplasias endócrinas malignas, pero sólo el 2% de todas las tiroideopatías y el 5% del bocio nodular.

La incidencia mundial de cáncer se estima en 43.000.000 de nuevos casos por año. Del 1.500.000 que se diagnostica en los EE.UU. que 16.000 (1.1%) corresponden a CT.

Supera la mortalidad del conjunto de las endocrinopatías malignas luego de las de ovario. Sin embargo, sólo el 7.2% fallece debido a la enfermedad representando apenas el 0.1 y 0.3% de las muertes que, por cáncer, sufren los hombres y mujeres respectivamente²⁴². En nuestro país dicho índice alcanza el 0.3% con una variación del 0.2% en los varones y 0.5% en las mujeres¹⁷¹. A pesar de que la incidencia aumenta, la mortalidad tiende a disminuir debido a la mayor proporción de CPT y al diagnóstico cada vez más temprano de la enfermedad.

Dada su estrecha relación con el CT, no se puede obviar el análisis de la incidencia y prevalencia de los nódulos en la población general. La primera se estima en 100 nuevos casos/100.000 habitantes/año, fluctuando del 0.06% en el masculino al 0.1% en el femenino, con un incremento anual del 0.1%, lo que equivale en los EE.UU. a 250.000 nuevos portadores de nódulos por año¹⁰⁶. De ellos, 1 de cada 20 tienen diagnóstico de cáncer.

Salvo en Japón y Hawaii donde la prevalencia es más elevada, la población general presenta nódulos palpables en el 4-5%, observándose según el estudio de Framingham²¹, en el 6.4% de las mujeres y en el 1.6% de los hombres. Se considera que 13.000.000 de habitantes de EEUU tienen nódulos clínicamente palpables y que 1.650.000 argentinos padecerán enfermedad nodular en el año 2.000.

La prevalencia depende de la edad, el sexo, el método de examen, y los factores externos de riesgo.

La enfermedad nodular es de crecimiento lineal con la edad, siendo del 0.22-1.8% en la población escolar, 2% en la segunda década de la vida, 5% en la quinta y 7% en la sexta.

Si bien las mujeres tienen mayor tendencia a desarrollar nódulos, cuando ocurren en el hombre, el riesgo de cáncer es mayor.

Cuando el método de examen es por ultrasonido de alta resolución, asciende en promedio 7 veces¹⁷⁸ y sobre las piezas quirúrgicas, llega a ser 10 veces mayor. Brander -1991-¹⁰⁶ demostró mediante ecografía que hasta el 27.3% de los adultos sanos tienen nódulos. Teniendo en cuenta, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INDEC), que el 38.4% de la población de nuestro país tiene menos de 20 años, estimativamente 6.700.000 adultos mayores de esa edad tendrán nódulos ecográficamente visibles al comienzo del próximo siglo.

Mortensen -1955-¹⁶⁵ comprobó que hasta el 50% de las glándulas clínicamente negativas tienen nódulos en la autopsia y que éstos son uninodulares en el 12%. En general se sabe, que la enfermedad multinodular es mucho más frecuente, pero los nódulos solitarios se detectan clínicamente en proporción 3 veces mayor que los múltiples.

Al considerar la frecuencia con que el CT es atendido en Hospitales oncológicos, se vió que sobre un total de 95.000 nuevas Historias Clínicas abiertas entre 1978-1996 en el Hospital "María Curie", de las cuales el 38% correspondía a tumores malignos, 406 (1.1%) pertenecían a enfermos portadores de la enfermedad. Este índice es similar en nuestro medio al registrado en el Instituto "Angel H. Roffo" para el promedio de 1005 tumores malignos anualmente atendidos y al del Hospital M.D. Anderson donde sobre 210.000 enfermos atendidos por cáncer en el período 1944-1986, 2.216 (1%) padecían la enfermedad.

Comparada su tasa de incidencia con las de otras neoplasias malignas de cabeza y cuello, el CT se presenta en proporción parecida al de la ringer, pero es 10 veces menor que el de pulmón, mama, colon y recto, ocupando el 16º lugar entre todos los blastomas malignos, con excepción de algunos Registros que como el de Taiwán, lo ubican en el 10º puesto¹⁸. El valor expresado para el Hospital "María Curie" representa a su vez el 8.7% de todos los tumores malignos de cabeza y cuello atendidos en ese periodo exceptuados los cutáneos.

El riesgo medio de contraer la enfermedad en los 5 continentes es de 3/100.000 habitantes²¹⁶, con una variación de 1.6-2.6 /100.000 hombres y 2.6 - 6/100.000 mujeres²⁴. Estos valores son más altos en los EEUU, donde se ubica en 4/100.000, resultando superior a la de los países centroeuropes, en los cuales a pesar de hallarse en aumento, no alcanza el valor indicado⁷². Así en Eslovaquia se produjo un incremento del 1.5 al 2.5/100.000 habitantes y en el sur de Holanda del 1.4 al 3/100.000, ambos equivalentes a la media europea.

Otros países han demostrado tasas sensiblemente mayores: Noruega ha aumentado 2 veces su incidencia en las últimas 3 décadas, en parte debido al mejoramiento de los procedimientos diagnósticos y a las preferencias de sus poblaciones costeras por dietas ricas en frutos de mar⁴.

En Islandia la incidencia resulta ser el quintuple de la observada en Europa, el doble de la registrada en otros países nórdicos y una de las más altas del mundo continental, resultando del 16.1/100.000 habitantes, con una relación 4.4/100.000 en los hombres y 11.7/100.000 en las mujeres²⁷². En el extremo opuesto, Dinamarca tiene el registro más bajo de Europa.

Algunas islas del Pacífico Sur registran tasas también elevadas. Nueva Caledonia, con una población de 165.000 habitantes de varios grupos étnicos tiene una incidencia 9.1/100.000 habitantes, pero la isla de Lifu con 31.5/100.000 representa el Registro más alto del mundo, el mayor en el sexo femenino y uno de los más altos del masculino, con el máximo riesgo en los melanesios de 44 años. Resulta difícil de entender que hallándose esas islas a más de 3.000 km. de las áreas destinadas a ensayos atómicos, puedan registrarse esas tasas, y que los polinesios nacidos en el Pacífico tengan una incidencia 2 veces mayor que

los etnicamente similares maorís nacidos en Nueva Zelanda -Shaw 1990¹⁹. Pero lo real es que en estas islas, especialmente en Lifu, el CT ha dejado de ser una curiosidad epidemiológica para transformarse en un problema de salud pública¹⁵.

En nuestro país salvo la información aportada por el Registro Poblacional de Tumores de Concordia y por algunas áreas endémicas, existen datos aislados. Así por ejemplo, en La Plata y partidos vecinos, sobre una población de 668.408 habitantes, en el período 1978 - 1980 se produjeron 73 CT en 17 varones y 56 mujeres, lo que representa 3.5/100.000 habitantes, valor similar al hallado por Niepomniszcze* en una población cerrada con 98% de residentes en Capital y Gran Buenos Aires.

Si se toma como estimativa para la Argentina una tasa media, entre la hallada en los 2 estudios anteriores y la de los EEUU, y partiendo de los 32.615.528 habitantes que arrojó el Censo de 1991, según datos del INDEC con una proyección de 36.647.788 habitantes para el 2.000 y 40.755.066 para el 2010, habrían de esperarse entre 1374 y 1528 nuevos casos anuales en los próximos 3 quinquenios, de los cuales el 46.5% se diagnosticaría en la población conjunta de Capital y Provincia de Buenos Aires y 1/3 del total en Capital y Conurbano. Esto significa que 27 mujeres y 10 hombres por cada millón de habitantes, contraerán la enfermedad anualmente.

En la raza negra la incidencia es menor. En un período de 12 años sólo se registran 30 casos en la Universidad Howard, representando el 5% de la población tratada por tal enfermedad. Se estima la incidencia anual en 1.3 hombres y 3.7 mujeres por cada 100.000 habitantes negros, tasa considerablemente menor a la de 2.3 y 5.4/100.000 habitantes blancos²⁰.

Estos datos demuestran la reducida tasa de incidencia del CT clínicamente detectable en la población general no sujeta a factores externos de riesgo.

Contrariamente, la prevalencia del cáncer oculto fluctúa entre el 10-50% en las piezas de autopsia y alcanza el 37% de las tiroides resecaadas por otras causas²²¹. El Cuadro I-1 muestra los Registros de prevalencia en la población de distintos lugares del mundo, variando de acuerdo a la metodología utilizada en el relevamiento.

En una serie de 625 autopsias donde se investigaron lesiones groseras, la prevalencia fue del

CUADRO I-1
Cáncer Oculto-Distribución Geográfica¹⁶⁸⁻²⁷⁴

Lugar	%
Finlandia	35
Japón	28,4
Hawái	28,1
España	22
Hiroshima y Nagasaki	17
Islandia	12,6
Michigan	13
Polonia	9,1
Canadá	6
Colombia	5,1

5,28%, mientras que en 100 autopsias donde la glándula fue seriadamente estudiada, aumentó al 22%¹⁶⁸. Es decir, que cuanto más minucioso es el análisis, mayor es la prevalencia.

1. CONCLUSIONES

- La enfermedad nodular es común en la población general, alcanzando una incidencia de 100

nuevos casos/100000 habitantes/año, y un incremento anual de 0,1%. Es más frecuente en el sexo femenino y crece linealmente con la edad.

- La prevalencia de nódulos clínicamente palpables es del 4-5%, pero los relevamientos efectuados mediante ecografía demuestran que es 7 veces mayor y por estudios seriados de piezas quirúrgicas o de autopsias, aún superiores.

- Contrariamente, la tasa de incidencia del CT clínicamente manifiesto es baja en relación con otras neoplasias: estimativamente 4/100000 habitantes, y en Hospitales dedicados a Oncología, representa alrededor del 1% de las neoplasias malignas atendidas y el 0,3% de las muertes por cáncer. Sin embargo, el cáncer oculto generalmente pasa inadvertido a lo largo de la vida y es diagnosticado mucho más frecuentemente en relevamientos realizados mediante ultrasonido y autopsia.

- Nuestro país debe prepararse para tratar entre 1400 y 1500 nuevos casos por año en los próximos 3 quinquenios, de los cuales algo menos del 50% serán descubiertos en los territorios de Capital y Provincia de Buenos Aires, y 1/3 en Capital y Conurbano.

CAPITULO II

ETIOPATOGENIA

1- FACTORES PREDISPONENTES

El epitelio tiroideo tiene capacidad de expresar funciones diferenciadas y de proliferar. Ambas dependen de factores estimulantes e inhibitorios²¹⁶.

Entre las primeras se destacan la captación y organificación del yodo, la presentación de proteínas características como la tiroglobulina y la peroxidasa, y la secreción de iodotironinas.

La hormona tirotrófica (TSH) es el principal agente regulador de esa función a través de la adenosina 3' 5' mononucleótido (AMP cíclico) y la proteína quinasa A que estimulan ambas funciones. Los fosfoinositicos y la proteína quinasa C, se encargan por un lado de estimular la proliferación y por otro de inhibir la expresión de funciones diferenciadas²¹⁶.

El déficit de yodo convierte a la glándula en hipersensible a la acción estimulante de la TSH, incrementando el funcionamiento de la bomba de yodo para favorecer su captación, y el exceso inhibe casi todas las funciones.

Además una serie de alimentos, algunas bebidas, agentes farmacéuticos y ciertas toxinas se comportan como bociógenas al interrumpir la síntesis de la hormona tiroidea ya sea impidiendo la captación de yodo, bloqueando su síntesis o inhibiendo la secreción de hormona²⁶.

Si los mecanismos para mantener una producción normal son insuficientes o fallan, la consecuencia es la hiperplasia e hipertrofia que pueden desembocar en el desarrollo de nódulos y eventualmente cáncer.

En los humanos, si bien el déficit de yodo y la ingesta crónica de bociógenos inducen la estimulación sostenida de la TSH, ésta no está elevada en todos los casos, pudiendo observarse a veces, una respuesta aumentada de la TSH a la TRH. Es decir, que el aumento de la TSH no es constante ni el único factor en la producción del CT, no siendo los resultados de la investigación en

el hombre tan uniformes y categóricos como se los ve en los animales de experimentación. Lo que probablemente ocurre es que los condicionantes del aumento de la TSH, ponen a la glándula, en riesgo de desarrollar tumores a través de mecanismos secundarios de oncogénesis²⁶.

La necesidad media de yodo en el adulto es de 70 mg por día con un rango de 40-120 y un adicional de 25 - 50 mg/día durante el embarazo y la lactancia. Esto se obtiene con las dietas variadas de los grandes centros industrializados, pero no así en áreas rurales cuyos productos son pobres en yodo.

El contenido de yodo en el suelo es empobrecido por la alcalinidad, la tala de la vegetación, el lavado del suelo y la volatilización, y enriquecido por la arcilla, el humus, la acidez, los fósiles marinos y las precipitaciones pluviales. Se deduce entonces que los mariscos, el pescado de mar, el pollo alimentado con harina de pescado, la leche y sus derivados, son los más ricos en yodo, mientras las legumbres, frutas, verduras, cereales y huevo, resultan los más pobres.

Entre los alimentos bociógenos, se destacan los coles pertenecientes a la familia de las crucíferas, los cuales, al tiempo que ejercen una acción protectora antineoplásica de la mucosa intestinal, actúan en sentido contrario en la tiroides.

Resultan interesantes algunas observaciones donde se combinan la acción de alimentos con alto contenido en tiocianato y la residencia en áreas endémicas. Así en Darfur al oeste de Sudán, zonas urbanas y rurales sufren deficiencias de yodo de igual magnitud. Sin embargo, en estas últimas donde el principal alimento es el mijo, la frecuencia de bocio nodular es mucho más alta que en la urbana, donde su ingesta no es habitual. Igual observación se produjo en la isla Idjuri, Lake Kuri, República de Zaire con la raíz de mandioca "yuca", y en el norte de Italia y Suiza con las grasas y derivados del almidón.

Un reciente estudio realizado en 5 cantones de Suecia¹⁰⁰ cuya población bociógena en 1931 alcanzaba a 300.000 habitantes, reveló que se requiere una residencia mayor de 20 años para el desarrollo de CFT. El estudio demostró también que el 40% era descubierto por encima de los 60 años y que por debajo de esa edad no superaba el 16%.

Al revisar el impacto de la ingesta de iodo, la edad y el sexo sobre 5637 nódulos centellográficamente fríos, Belfiore²² observó que la proporción de nódulos malignos era mayor entre los procedentes de regiones con rica ingesta de iodo, que los foliculares y anaplásicos eran más frecuentes entre los pacientes de áreas endémicas, y que contrariamente a lo observado por otros¹⁰³ el riesgo de que esos nódulos fueran malignos, era 2 veces mayor en hombres de la 4ª década de la vida y 6 veces más en los mayores de 70 años. No obstante, la enfermedad nodular en la mayoría de los relevamientos, resulta más frecuente en el femenino, a pesar de desconocerse el papel predisponente de los estrógenos en los humanos. Gallanti¹⁰³ supone que el riesgo de contraer CDT sigue caminos diferentes: en el CFT hay una fuerte relación con el período de exposición al déficit, y en el CPT un mayor riesgo en las mujeres expuestas durante la pubertad, donde predominan los desórdenes hormonales.

Sin embargo, llama la atención que habiendo 200.000.000 de habitantes, 3,3% de la población mundial, viviendo en zonas endémicas, el CT y en especial el CFT, sea poco frecuente y que no en todas se haya visto un aumento similar. De allí, que la Organización Mundial de la Salud (OMS), no ha podido determinar aún, que el bocio endémico predispone al carcinoma.

Más concretamente se ha observado que aquellas poblaciones con más del 10% padeciendo bocio endémico, al corregir el déficit de iodo reducen la incidencia del CFT y CAT, aumentando en cambio la del CPT, el hipertiroidismo y el Hashimoto.

Esto ha sido evidente en la zona de los grandes lagos de los EEUU a partir de 1923, en Suecia a partir de 1936 y en Cuyo y el Noroeste Argentino a partir de 1951 y 1963 respectivamente, lugares donde al entrar en vigencia la ley de profilaxis, se vió la reducción del CFT al 15-20%. Mientras en el decenio 1920-30 la Universidad de Michigan registraba 30% de CFT, en el período

1962-1982 representaba el 9.1% de todos los CT. De igual forma, en la década 1951-60 la región de Cuyo registraba 47% de CPT; 35% de CFT y 18% de CAT; tres décadas después de haber comenzado la iodación de la sal de consumo, el 74% eran papilares, y el 13 y 2% eran CFT y CAT respectivamente.

Sin embargo, dichas observaciones no son similares en todas partes. La incidencia global de CDT en Suecia fue menor en áreas pobres que ricas en iodo. Si bien tras la iodación de la sal se comprobó un descenso de los CFT y CAT, no se observaron diferencias en la incidencia del papilar²².

Por el contrario, Japón, Islandia, Noruega y Hawaii entre otros territorios con fuerte consumo de alimentos ricos en iodo, tienen una incidencia muy alta de CPT y baja de CFT y CMT. Este último representa el 5% de todos los CT en Islandia, 3,6% en Noruega, el 1,4% en Japón y el 1% en Escocia.

Es decir, que la característica del suelo y los alimentos que aporta, son factores predisponentes, según los carcinomas sean de histología papilar o folicular. Por un lado la dieta rica en iodo favorece el desarrollo de CT y por otro actúa como protector²³.

La existencia de 2 síndromes familiares de herencia autosómica dominante en los que el CDT se presenta entre sus manifestaciones, hace suponer la existencia de factores genéticos en su patogenia. Uno de ellos es el Síndrome de Gardner, y otro la enfermedad de Cowden en los cuales su incidencia es 160 veces mayor. Sin embargo, debido a la rareza de ambos, dicha hipótesis carece de comprobación.

También algunos autores¹³⁵ han estudiado la acción carcinogénica de los cambios hormonales de la mujer durante la gestación, el período menstrual y la ingesta de anticonceptivos, observando que sólo los embarazos no llegados a término por aborto espontáneo incidirían en el desarrollo de la enfermedad, pero en series tan pequeñas que no permiten suponer resultados concluyentes. Otras comunicaciones lo relacionan al aumento de peso en la pre y postmenopausia y al uso de drogas fertilizantes en adultos jóvenes¹¹⁰.

Se ha querido demostrar también la relación del CT con ciertas ocupaciones. En un relevamiento realizado en el Sudeste de Suecia, se vió que odontólogos, asistentes dentales, telefonistas,

maestros, personal de guardería, trabajadores de la industria química, textil y de video grabadores, tendrían un riesgo mayor²⁹. Iguales observaciones se han registrado con los pescadores chinos, japoneses y noruegos cuya ingesta rica en frutos del mar explicarían esa relación.⁴

2- RADIACION Y CANCER

Desde que Whilhem Conrad Roentgen descubriera en 1895 los rayos "X", muchos fueron los progresos que sobrevinieron a la ciencia médica en el diagnóstico de las enfermedades. Pero el entusiasmo de los investigadores de la época, hizo que se les encontrarán condiciones terapéuticas, sin imaginar que serían la causa de severas patologías y muerte.

Clarence M. Dally de 39 años, Elizabeth Aschaima de 48 y Louis Weigel de 52, fueron las primeras víctimas fatales por exceso de exposición, en la primera mitad del presente siglo. Simultáneamente se le encontraban a la radioterapia propiedades terapéuticas para tratar la hipertrofia tímica, enfermedad de Hodgkin, angiomas superficiales, acné, *tinia capitis*, tonsillitis, faringitis e hirsutismo facial femenino entre otras.

Mientras entre 1900 y 1930, EEUU registraba una incidencia de 14 nuevos CT por año en niños y adolescentes, en el período 1931-1950 ascendía a 60-70, declinando rápidamente luego de que Duffy comunicara en 1950 los primeros 28 casos de CT en personas con antecedentes de radiaciones. De ellos, 9 ocurrían en menores de 18 años, por lo que aquellas conductas radiantes universalmente aceptadas dejaron de practicarse, ante el alerta planteado por diversas comunicaciones. Debe recordarse que en nuestro medio, Pilheu fue el primero en proscribir su uso en su recordado trabajo "Acción de las radiaciones ionizantes en la génesis del CT".

Tres episodios históricos terminaron por demostrar inequívocamente la acción carcinogénica de las radiaciones sobre la glándula tiroides.

Mientras en Japón la enfermedad nodular se presentaba en el 24% de las personas, tras el impacto de las bombas atómicas arrojadas sobre Hiroshima el 6 de agosto y sobre Nagasaki el 9 de agosto de 1945, el 35% de la población expuesta desarrolló nódulos y el 6.7% CT.

La acción radioactiva de esas explosiones fue producto de la combustión de rayos gamma y

neutrones. Si bien estos últimos no tienen efectos carcinogénicos sobre la glándula, los primeros, cuando se reciben a altas dosis y en forma brusca como ocurrió en aquella ocasión, tienen severas consecuencias³⁴.

Posteriormente, el 1º de marzo de 1954, durante los ensayos nucleares que los EEUU llevaba a cabo en Bikini, al hacer detonar su bomba de hidrógeno "Bravo" sobre islas deshabitadas del Pacífico, se produjo un cambio inesperado en la dirección de los vientos, que desplazó la nube radioactiva hacia el norte del atolón Rongelap y el este-sudeste de Bikini. El atolón Utiirik a 300 millas náuticas y el Ailingnae a 105 de Bikini, aunque con menor intensidad también sufrieron la contaminación, quedando alrededor de 7000 nativos expuestos.

A pesar de haberse producido la evacuación de la mayoría en las primeras horas, la incidencia de nódulos alcanzó al 33% de la población y actualmente el 3% de los habitantes que en aquel momento tenían menos de 15 años, padecen enfermedad nodular³⁴. La exposición en esta oportunidad fue a través de la ingesta de radioisótopos que producen partículas β , en especial I^{131} y otros de más corta vida como $I^{132-133-135}$. Este episodio conocido posteriormente como el accidente de las Islas Marshall, permitió observar consecuencias parecidas a las de Japón³⁵⁻³⁶.

Es finalmente en nuestros días que se están sufriendo las secuelas de la tragedia ocurrida en las primeras horas del 26 de abril de 1986, al producirse la ruptura del Reactor 4 de Chernobyl, cuyas efectos más intensos se hicieron sentir al sur de Bielorusia y norte de Ucrania. Las regiones de Gomel, Grodna y Brest y especialmente los distritos de Hoiniki, Navrovylya y Braquin, fueron inicialmente los más castigados, pero posteriormente los Estados Bálticos, la Península Escandinava, Polonia y amplios sectores de Europa Occidental, sufrieron la acción de 10 días consecutivos de emisión de gases nobles e isótopos de iodo. Aproximadamente 1.500.000 habitantes quedaron expuestos, siendo el 10% menor de 7 años.

Se produjo de entrada una explosión química seguida de fuego y temperaturas superiores a 7000°C como producto de fisión radioactiva. Más de 600.000 personas trabajaron día y noche desde aire y tierra, tratando de construir un sarcófago que sellara las 190 toneladas de material radioactivo que quedaban en su interior. Unos y

otros recibieron radiaciones masivas que provocaron la muerte de 10.000 seres humanos.

La contaminación varió entre 0.6 y 1.9 Gy en los niños y entre 0.2 y 0.4 Gy en los adultos¹⁷⁷ aumentando la secreción de TSH, y como resultante el desarrollo de hiperplasia, hipertrofia folicular y alejamiento CT¹⁹.

Los registros locales anteriores a 1986, indican una incidencia de 4 nuevos cánceres por año, ascendiendo a 59 en 1991²⁵. Mientras la incidencia de CT en áreas no expuestas es de 0.5 a 3 casos/millón de niños/año, en Bielorusia ha excedido los 100 casos/millón/año¹³⁹.

En menor escala que la observada en los 3 episodios relacionados, las poblaciones cercanas al desierto de Nevada, norte de Inglaterra y Gales, y Novaja Semlya en Noruega, epicentros todos de ensayos nucleares en las décadas del 50 y 60, experimentaron similares consecuencias⁷².

Probablemente debido al alto contenido de isótopos de yodo y al largo período de exposición, las radiaciones de Chernobyl han producido carcinomas de mayor agresividad que los históricos²⁵⁻⁹⁴⁻¹³⁹, comprobándose extensión extratiroidea en el 60.5%, diseminación ganglionar en el 74% y metástasis a distancia en el 7%¹⁰². Histológicamente llama la atención la mayor frecuencia de componente sólido, multinodularidad y cambios morfológicos de la glándula sana, y genéticamente el mayor índice de mutación del gen P53, todo lo cual habla de un genio diferente al observado en otros CDT radioinducidos⁹⁰⁻¹²⁰⁻¹⁸⁹.

Es interesante analizar algunos aspectos de las radiaciones: 1.- el tipo, 2.- la edad en el momento de recibirla, 3.- el sitio, 4.- la dosis y 5.- el período de latencia.

Debe distinguirse la radiación externa de la interna, destacándose a la primera como 4 veces más peligrosa que la segunda.

Las investigaciones sugieren que el riesgo de la radiación resulta de la suma de los efectos propios y los dados por la edad y el sexo. Se calcula que el riesgo de adquirir la enfermedad es de 4.3/Rem/año/10⁶ personas expuestas y es 2-4 veces mayor en el sexo femenino²⁷³.

En nuestro país, la Comisión Nacional de Energía Atómica ha recomendado evitar el uso de I¹³¹ con fines diagnósticos en todos los menores de 12 años, ya que a pesar de desconocerse su verdadero efecto carcinogénico en humanos, en los animales de experimentación, los estudios indican

mayor acción nociva¹⁹⁻²³⁰. Con más razón cuando se usan en forma terapéutica, deben administrarse con precaución en todos aquellos cuya expectativa de vida no sea inferior a 60 años. Por el contrario, en los adultos resultan inocuas, tal como comprobaba Dotorini⁷³ en una serie de 627 mujeres, al no observar mayores efectos carcinogénicos que en el grupo testigo.

La dosis de 1 mCi en 1 gr. de tejido por hora, desarrolla 0.433 cGy. Dado que el I¹³¹ tiene una vida media de 8 días, representa 45 - 70 cGy 45-70 cGy/mCi retenido que de tejido. Las dosis óptimas en el tratamiento del hipertiroidismo son de 10 mCi, siendo el riesgo de apenas 0.06 casos / Rem /año / millón de personas¹⁹⁹.

Algunas publicaciones dan cuenta del riesgo carcinogénico de las radiaciones, también sobre las glándulas salivales, paratiroideas, mama, pulmón o timo, y la producción simultánea de tumores benignos y malignos¹⁴²⁻²³⁰⁻²⁷³.

El riesgo de adquirir la enfermedad es inversamente proporcional a la edad, el período de exposición y la distancia de las áreas irradiadas a la glándula, y directamente proporcional a la dosis⁹⁴⁻²⁴⁸.

En los niños, debido al menor tamaño y metabolismo de la glándula, y la mayor proporción de tejido en desarrollo y consumo de leche, la nocividad es sensiblemente superior que en los adultos. De allí, que la incidencia de nódulos sea el doble de la observada en la población adulta igualmente expuesta: 60 vs. 30%.

Los niños irradiados por un neuroblastoma o un tumor de Wilms tienen un riesgo relativo de 350 y 132 respectivamente, resultando 4-6.4 veces superior por irradiarse a los 2-3 años de edad. En cambio, el linfoma no Hodgkin tiene un riesgo relativo de 81 porque se irradia a los 11 y el Hodgkin de 15.6 por irradiarse a los 29 años promedio⁹⁴.

La mayoría de los CT radioinducidos ocurren en pacientes expuestos a dosis entre 250 y 1.500 cGy, pero el riesgo comienza a partir de los 6.5 y se extiende hasta los 2.500¹⁴²⁻²⁷³. Exposiciones mayores a los 2.000 cGy dañan la mayor parte del tejido tiroideo y la consecuencia es el hipotiroidismo. Del análisis de varios estudios surge que la incidencia de CT es del 1% para dosis entre 200-350 cGy, 1.5% entre 350 y 500 y 1.6% entre 500 y 900.

En un grupo de 2657 niños que recibieron radiaciones para el tratamiento de hipertrofias

tímicas, se observaron 37 cánceres contra 5 en el grupo control, confirmando que la relación dosis-respuesta fue esencialmente lineal, desde los 3 cGy a los 1.000 ó más²⁴⁸. Por el contrario, las dosis diagnósticas de rayos "X" no tienen efecto carcinogénico como ha podido demostrar el Registro Sueco de Cáncer²⁴⁷.

Se estima que el período de latencia varía entre 5 y 40 años, con un pico a los 25-29, a partir del cual declina pero no desaparece aún pasados los 40²³⁶⁻²⁴⁶. Pero ese período ha sido claramente menor entre los expuestos de Chernobyl. Mientras la latencia en la población de Bikini fue de 10 años para tumores benignos y 11 para malignos, el primer CPT fue operado en Gomel a los 3.2 años y el primer CFT a los 6.5¹⁹⁰.

En un estudio llevado a cabo en los suburbios de Chernobyl entre poblaciones de villas rurales ubicadas entre 35 y 300 km. del reactor, no se pudieron demostrar diferencias significativas entre grupos expuestos y no expuestos hasta superados los 4½ años del accidente. Pasado ese período se afirma que el 40-50% de la población expuesta tiene nódulos ecográficamente visibles, siendo el 70% de ellos sólidos y el 15% malignos¹⁷⁷.

Si bien más del 90% de los cánceres radioinducidos son de buen pronóstico²⁻²⁵, se les reconoce a las radiaciones la acción de favorecer la multicentricidad y la bilateralidad alcanzando al 45% de los casos.

3- BIOLOGÍA MOLECULAR

Actualmente se acepta que el cáncer es el resultado de mutaciones secuenciales heredadas o adquiridas que afectan la integridad estructural de los genes involucrados en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. Los genes sujetos a estas mutaciones pueden ser clasificados en: oncogenes, genes supresores de tumores y genes que participan en la muerte celular.

Los oncogenes son porciones de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifican para proteínas y al ser activados inapropiadamente por alguna mutación, promueven el crecimiento celular. Generalmente actúan en forma dominante, es decir que la mutación de un solo alelo es suficiente como para provocar el fenotipo neoplásico. La expresión de estos genes en las neoplasias humanas se ha convertido en uno de los campos más atractivos de investigación en la oncología. Juegan

un papel importante durante el desarrollo embrionario y cesan su expresión cuando el feto alcanza el estadio final de crecimiento. Sin embargo, pueden reexpresarse en ciertas situaciones patológicas resultando en la formación de una gran variedad de neoplasias¹¹.

Los genes supresores de tumores codifican para proteínas que inhiben la replicación celular. Contrariamente a los oncogenes, actúan en su mayoría en forma recesiva, es decir que ambos alelos deben estar mutados para que el gen pierda su función.

Un tercer tipo de genes, actúa interfiriendo en el control de la muerte programada de las células. Bajo condiciones fisiológicas, la muerte celular no es un proceso al azar sino que responde a señales específicas y requiere la expresión de ciertos genes. Mutaciones que afecten a éstos, pueden contribuir a la tumorigénesis aumentando la longevidad celular²⁴.

La célula se comunica con su entorno a través de la membrana plasmática transduciendo la información extracelular a intracelular. Las señales son transmitidas desde la superficie celular al citoplasma y luego hacia el núcleo a través de caminos transductores de señales compuestos por enzimas fosforilables y defosforilables en forma de cascada. El resultado de estos procesos es la transcripción y traducción del ADN en proteínas y enzimas. Las moléculas reguladoras claves se encuentran localizadas cerca del principio del camino transductor y a nivel de la transcripción del ADN, y es en estas posiciones críticas donde actúan los productos de los oncogenes¹⁵¹.

a) Carcinoma Papilar

Las señales de crecimiento desreguladas que actúan en las células con múltiples lesiones, llevan a transformaciones malignas. Dichas señales pueden ser el resultado de la síntesis y activación constitutiva de los factores de crecimiento y sus receptores o interruptores respectivos en los caminos de transducción de señales.

El factor epidérmico de crecimiento (EGF) y su receptor (R-EGF) fueron detectados en tejido normal, hiperplásico, tumores benignos y malignos de tiroides²⁵. El R-EGF es una proteína de membrana codificada por el gen *c-erbB1* compuesta por un dominio extracelular, uno transmembrana y otro citoplasmático con actividad tirosina quinasa. El

ligando normal es el EGF, sin embargo el factor *a* de crecimiento tumoral (TGF- α) también se une pero con distinta afinidad. El EGF es un péptido de 53 aminoácidos que junto con los TGFs pertenecen a la familia de factores epidérmicos de crecimiento¹⁸¹. La presencia de este factor y su receptor fue descrita en varios tumores de tiroides, en particular en el CPT⁵⁻²⁶.

Otro de los oncogenes involucrados en el CPT es el *ret/PTC* que resulta de la fusión del dominio tirosina quinasa del gen *ret* con diferentes secuencias genéticas. Actualmente se conocen tres formas diferentes de rearrreglos de *ret* en el CPT. En los 3 está involucrado el dominio tirosina quinasa del gen *ret*, sin embargo, la secuencia genética a la cual se fusiona es diferente para cada caso: el oncogen *ret/PTC1* codifica para una proteína híbrida donde el dominio tirosina quinasa del gen *ret* se fusiona con la región 5' del gen *H4/D10S170*; en el *ret/PTC2* el rearrreglo involucra a la subunidad reguladora R1 α de la proteína quinasa A; mientras que en el *ret/PTC3* el gen fusionado al dominio tirosina quinasa es el *rfg* o *ele1*²²⁸.

Tanto el gen *ret* como el *H4/D10S170* y el *rfg/ele1* mapean en las regiones q11.2, q21 y q11.2 del cromosoma 10 respectivamente¹⁰⁰⁻²²⁸. La activación de *ret/PTC1* y *ret/PTC3* se debe a inversio-

nes paracéntricas del brazo largo del cromosoma 10. Sin embargo, el gen codificante para la subunidad reguladora R1 α se ubica en el cromosoma 17q23, y el *ret/PTC2* surge de una translocación recíproca entre el cromosoma 10q11.2 y el 17q23²²⁸.

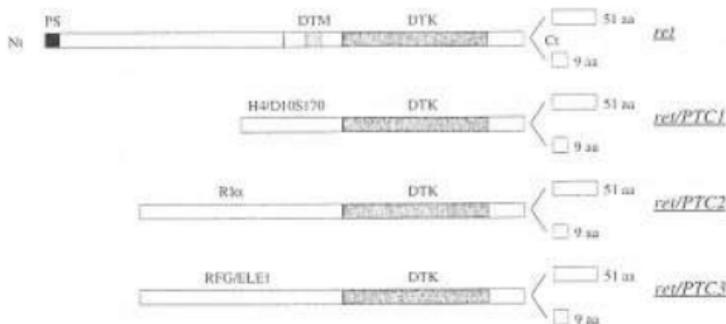
El gen *ret* normal debido a un procesamiento alternativo del ARN mensajero, es capaz de codificar para dos productos proteicos diferentes: una isoforma de 1114 y otra de 1072 aminoácidos. De esta manera, a partir de cada *ret/PTC* se pueden obtener dos proteínas diferentes. Figura 1

Todas las formas rearrregladas del oncogen *ret* pierden el dominio transmembrana y por ende la proteína híbrida se localiza en el espacio citoplasmático. Esto podría permitirle escapar de las señales regulatorias y activar constitutivamente el camino mitogénico. El rearrreglo de este oncogen es específico para el CPT aunque difícilmente ocurre en más de un 20% de los pacientes²⁹.

Santoro²²⁸ encontró que en el 50% de los tumores menores de 15 mm, el oncogen *ret/PTC1* se encuentra activado, sugiriendo que la activación de *ret* es un evento temprano en la carcinogénesis de la tiroides.

Un segundo evento de transformación en el CPT es el que involucra al dominio tirosina quinasa

FIGURA 1



Representación esquemática del oncogén *ret* y de los rearrreglos presentes en el CPT: El gen *ret* normal codifica para un receptor transmembrana con un péptido señal (PS), un dominio transmembrana (DTM) y un dominio citoplasmático con actividad tirosina quinasa (DTK). Los rearrreglos alternativos en el extremo carboxilo terminal (Ct) generan dos posibles isoformas: una de 51 y otra de 9 aminoácidos. La activación del oncogen *ret* en el CPT se debe a la fusión del DTK con la porción 5' de los genes *H4/D10S170*, *R1* y *RFG/ELE1* generando el *ret/PTC1*, *ret/PTC2* y *ret/PTC3* respectivamente.

del gen *trk-A* fusionado con distintas secuencias genéticas generando los oncogenes *trk-T1*, *trk-T2* y *trk-T3*.

El rearrreglo de *trk-T2* junto con el de *ret/PTC* serían los responsables de la activación constitutiva de tirosina quinasa en el 50 % de estos tumores⁸⁹.

Otro oncogen presente en los pacientes con CPT es el *met*. Se trata de una proteína compuesta por dos subunidades: a localizada en el espacio extracelular y b con un dominio extracelular involucrado en la unión al ligando, un segmento transmembrana y un dominio citoplasmático con actividad tirosina quinasa. La activación de *met* está asociada con la mitogénesis y por lo tanto puede contribuir a la agresividad loco-regional y a distancia del CPT. La amplificación es una de las formas de activación de *met* en aproximadamente el 70% de los pacientes con CPT y en el 25% con CFT⁹⁰. Di Renzo⁹⁰ estudió 10 carcinomas papilares y determinó la presencia de rearrreglos en *ret*, *trk* y la expresión de *met*. En 3 de ellos el gen *ret* se encontraba rearrreglado, mientras que *trk* sólo lo estaba en 1. A excepción de un tumor con rearrreglo en *ret*, todas las muestras presentaban amplificación de *met*. Esto refuerza la importancia de la contribución de *met* en el camino de la tirosina quinasa para la carcinogénesis papilar.

La activación de tirosina quinasa tanto por amplificación como por rearrreglos, parece ser altamente específica para la transformación de células foliculares en CPT.

b) Carcinoma folicular

Auguste¹¹ comunicó que la proteína oncogénica C-MYC se expresa en el 49% de los CFT, mientras que en los adenomas foliculares lo hace sólo en un 14%. Aunque esta expresión diferencial es estadísticamente significativa, no es suficiente para poder diferenciar con certeza entre ambas neoplasias. El oncogen *c-myc* codifica para una proteína nuclear que al unirse con la proteína MAX, actúa como un factor de transcripción uniéndose a una secuencia específica del ADN. La síntesis de C-MYC disminuye a medida que el ciclo celular progresa y desaparece con la inhibición de la proliferación asociada con la diferenciación⁹¹. Alteraciones en *c-myc* llevan a una expresión constitutiva del oncogen y esta desregulación genera una activación de genes que normalmente son

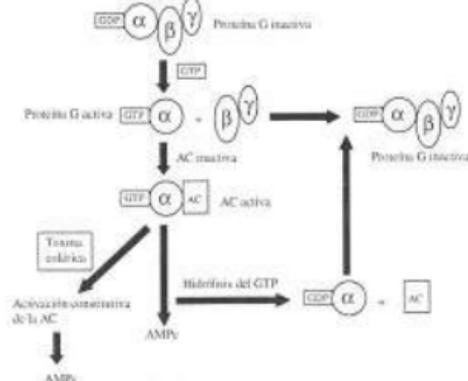
modulados durante el crecimiento y diferenciación. La abundancia del transcrito *c-myc* podría predecir la evolución de la lesión en la glándula: cuanto menor sea el grado de diferenciación del tumor, mayor será la abundancia de transcritos *c-myc*⁹².

Una de las moléculas claves en el camino de transducción de señales intracelulares es la proteína heteromérica G. En presencia de guanina trifosfato (GTP), la proteína se disocia en sus subunidades a y bg. La subunidad a-GTP activa a la enzima adenilil ciclasa generando adenosina 3'5' mononucleótido (AMPc) el cual actúa como segundo mensajero de muchos caminos de señalización intracelular. Al ser hidrolizado el GTP, a pierde afinidad por la adenilil ciclasa y se asocia con la subunidad bg, quedando de esta manera la proteína G en condiciones de ser activada nuevamente. La toxina colérica se une a la membrana plasmática de casi todas las células, y es capaz de impedir la hidrólisis del GTP por a, manteniéndose de esta manera la proteína G permanentemente activada. El sitio de acción de la toxina es la arginina 201 de la subunidad a codificada por el gen *gsp*. Las mutaciones naturales en este residuo causan un efecto idéntico al de la toxina. El 25% de adenomas foliculares presentaron estas mutaciones, mientras que en CFT son menos comunes⁹³ Figura 2.

Otro oncogen envuelto en la carcinogénesis del CFT es el *ras*. Contrariamente a lo que sucede en el CPT, en tumores tiroideos con histología folicular hay una alta prevalencia de mutaciones en este oncogen^{22a}. *ras* Codifica para una proteína que une GTP llamada p21ras localizada en la superficie interna de la membrana celular. Esta proteína es similar a las G excepto que su actividad de hidrólisis del GTP (GTPasa) no es intrínseca sino que depende de otra llamada proteína activadora de la guanina trifosfatasa^{15f}.

Existen tres tipos de proteínas RAS: H-ras, K-ras y N-ras. Todas ellas se encuentran ancladas a la membrana celular y existen en dos formas: unidas a guanina difosfato (GDP) (forma inactiva) o unidas a GTP (forma activa). En la mayoría de los tumores humanos con mutaciones en *ras* hay especificidad para uno de los tres genes: *K-ras* en tumor de páncreas y colon, *N-ras* en neoplasias hematológicas y *H-ras* en cáncer de vejiga; sin embargo en los tumores tiroideos se observaron mutaciones en los tres⁹⁴.

FIGURA 2



Proteína G: En presencia de GTP la proteína heteromérica G se disocia en $GTP\alpha + \beta\gamma$. La subunidad $GTP\alpha$ activa a la Adenil ciclasa (AC) para generar AMPc. Luego el GTP se hidroliza y la subunidad $GDP\alpha$ se separa de la AC. De esta manera $GDP\alpha$ puede reasociarse con $\beta\gamma$ para poder activarse nuevamente ante el ingreso de otro GTP. Por otro lado, la toxina colérica actúa sobre el complejo $GTP\alpha$ -AC activando constitutivamente a la AC e impidiendo la hidrólisis del GTP, generando de esta manera AMPc constantemente.

La forma más común de activación por mutación de *ras* en las neoplasias humanas es a través de mutaciones puntuales afectando los codones 12, 13 y 61 generando una activación constitutiva de p21ras por una disminución en la actividad GTPasa. Las mutaciones en *ras* tienen prácticamente la misma prevalencia en tumores tiroideos tanto benignos como malignos, lo que indicaría que podrían ser un evento temprano en el proceso de transformación neoplásico⁸⁴. Lemoine -1989-¹⁵¹ reportó mutaciones de *ras* en 33% de adenomas, 53% de CFT y 60% de CAT. La mayoría de los CFT presentan una transición de guanina por adenina en el codón 61, mientras que en los indiferenciados son más comunes las transversiones¹⁵¹.

Los genes supresores de tumores pueden generar neoplasias a través de la pérdida de su función. Generalmente se requieren mutaciones en ambos alelos, y uno de éstos puede perderse como parte de una delección cromosomal. Aunque estos eventos son poco frecuentes en tumores tiroideos humanos, algunas neoplasias foliculares muestran evidencias de la pérdida de secuencias genéticas en el brazo largo del cromosoma 11q13⁸⁵. Se sabe que esta región contiene muchos de los genes asociados a la tumorigénesis entre

los que se encuentra el posible responsable de conferir predisposición para el MEN 1. Además el ADN de tumores de pacientes con esta endocrinopatía frecuentemente presenta la pérdida de uno de los alelos del 11q13. Esto sugiere que los pacientes heredan al gen mutado MEN 1 en la región 11q13 y que el tumor se desarrolla cuando se pierde la función del alelo normal remanente, generalmente por delección. La pérdida de la función del gen en la región 11q13 puede dirigir esporádicamente la progresión de neoplasias tiroideas hacia un fenotipo folicular⁸⁵.

Herrmann -1991-⁸⁵ reportó evidencia cito-genética y molecular de la pérdida de material genético en el cromosoma 3 asociado específicamente a CFT y propuso que un gen supresor de tumores importante para la progresión de adenoma folicular a carcinoma podría encontrarse en el cromosoma 3p.

c) Carcinoma medular

Mediante técnicas de biología molecular se pudo determinar que los genes responsables de las tres endocrinopatías hereditarias del CMT mapeaban en la misma zona del cromosoma 10. En esta región, más específicamente en la banda

q11.2, se halla presente el oncogen *ret* que actúa en el control del crecimiento celular. Fue en 1993 que se demostró que el gen *ret* estaba mutado en la línea germinal en pacientes con MEN 2a y familiar no MEN²⁹⁷.

El gen *ret* pertenece a la familia de los receptores tirosina quinasa. Codifica para un receptor con un dominio extracelular, una región transmembrana y un dominio citoplasmático con función tirosina quinasa.

La presencia de una molécula anclada en la membrana celular que une un ligando extracelular y que tiene actividad catalítica representa uno de los sistemas más eficientes de regulación en la activación de señales celulares Figura 3.

El gen tiene aproximadamente 20 exones y se expresa como 5 formas distintas de ARN mensajero²⁹⁷. Actualmente se conocen 20 mutaciones del oncogen en pacientes con MEN 2a y familiar no MEN. Estas están localizadas entre los exones 10 y 11 del gen del dominio extracelular, son puntuales y afectan a una base de los cinco residuos de cisteína en los codones 609, 611, 618, 620 y 634²⁹⁷.

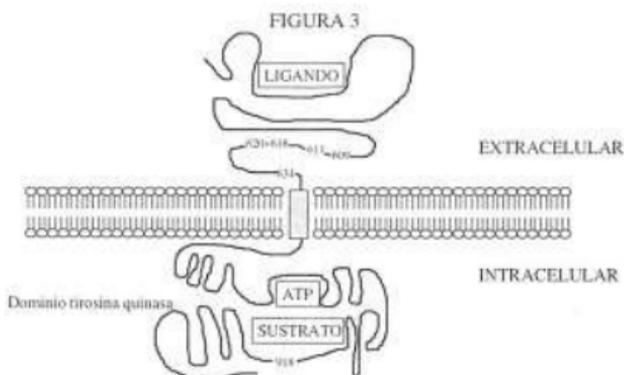
En 1994 tres grupos de investigadores reportaron una única mutación en la línea germinal en pacientes con MEN 2b. Esta mutación que produjo una sustitución de una treonina por una metionina está localizada en el codón 918 del exón 16, y corresponde al centro catalítico del dominio

tirosina quinasa de la proteína. Es posible que el cambio de este aminoácido altere la tasa o la especificidad de la fosforilación de RET²⁹⁷. En el CMT esporádico se encontró la misma mutación que en MEN 2b pero de origen somático en aproximadamente un tercio de los pacientes estudiados²⁹⁴. Un estudio en 46 pacientes con CMT esporádico reveló que la mutación en el codón 918 del gen *ret* se relaciona con un alto riesgo de recurrencia. La detección pre-operatoria de esta mutación podría indicar la necesidad de una cirugía extendida a los ganglios del cuello²⁹⁴.

d) Carcinoma anaplásico

El *p53* es un gen supresor de tumores y las mutaciones en éste son una de las alteraciones más frecuentes en tumores humanos. Su función no está aún totalmente aclarada, sin embargo se sabe que participa en la inhibición del crecimiento celular. La introducción del gen *p53* salvaje en células transformadas puede revertir el fenotipo tumorigénico y bloquear la proliferación de las células transformadas. Por otro lado la introducción del gen *p53* mutado en células salvajes no tumorigénicas *p53*, potenció sus propiedades neoplásicas y su habilidad de producir tumores en ratones "nude"²⁹².

El *p53* codifica para una proteína nuclear de 393 aminoácidos mapeando en el cromosoma 17



Esquema de la proteína RET. Se muestra el sitio de unión al ligando extracelular y el sitio activo del dominio tirosina quinasa donde se ubica el sustrato. En el dominio extracelular se encuentran los residuos de cisteína en las posiciones 609, 611, 618, 620 y 634 asociados a la MEN 2a y la FMTC. En el dominio intracelular se encuentra el residuo de metionina 918, asociado a la MEN 2b, que participa en la unión al sustrato al sitio activo.

banda p13 y está compuesto por 11 exones. Su extremo amino terminal regula la expresión de genes que se encuentran río abajo y que controlan negativamente el crecimiento⁸⁵.

El *p53* regularía las señales de inhibición de crecimiento en la transición entre las fases G1-S del ciclo celular. Las células normales expuestas a radiación, luz ultravioleta, o drogas que la imitan, presentan un aumento en la expresión del *p53* y son arrestadas en G1 hasta que se efectúe la reparación, mientras que las células con el *p53* mutado continúan dividiéndose y mueren o acumulan los defectos genéticos llevando a tumorigénesis.

La pérdida de un alelo con una mutación en el alelo remanente es característico en la inactivación del *p53*. Si bien la frecuencia mutacional de este gen en tumores bien diferenciados de tiroides es baja, se ha reportado una mutación puntual en el codón 273 en tres líneas celulares de CFT. Los CAT tienen una alta prevalencia de mutaciones puntuales en el *p53* ocurriendo preferentemente transiciones citosina: guanina por adenina: timina en el codón 273⁸⁶. Estas observaciones sugieren que la inactivación debido a mutaciones en este

oncogen podría ser un paso de transición hacia la progresión del CAT⁸⁵.

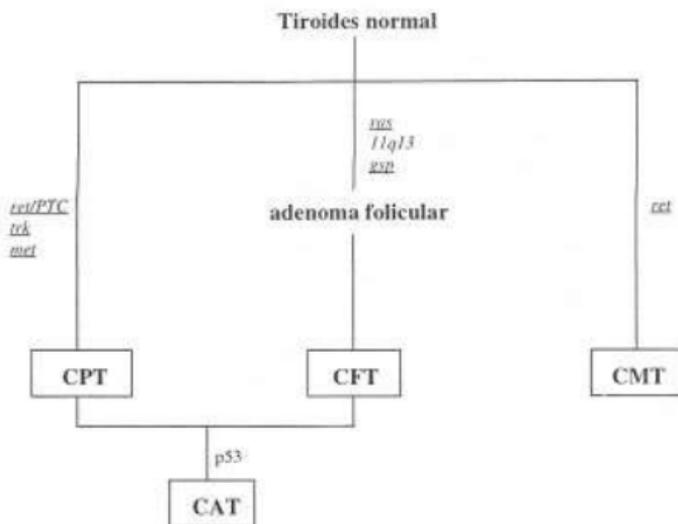
e) Linfoma

Los linfomas no-Hodgkin están asociados a lesiones genéticas específicas que involucran tanto oncogenes como genes supresores de tumores. El oncogen *bcl-2* está localizado en la banda q21.3 del cromosoma 18, y codifica para una proteína involucrada en la prolongación de la vida celular bloqueando la muerte celular programada²¹⁷.

El 85% de los linfomas de células B foliculares presentan una translocación del gen *bcl-2* en el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 t¹⁴⁻¹⁸, resultando en una expresión desregulada del oncogen (Tsujimoto - 1985-²¹⁷). En este tipo de neoplasias la proteína codificada por *bcl-2* estimularía el crecimiento celular e inhibiría la apoptosis.

Tanto el *p53* como el *bcl-2* están envueltos en la apoptosis celular en forma opuesta, sin embargo, al estar ambos mutados, sus respectivos productos proteicos llevarían a un incremento en la supervivencia de células neoplásicas, y sería de

CUADRO II-1
Desarrollo Neoplásico en la Tiroides



esperar que se expresasen en forma similar en estos tumores. Sin embargo, hay una relación inversa ya que el *p53* se expresa en las células tumorales de linfomas de alto grado, mientras que el *bcl-2* lo hace en las de bajo⁴⁵.

En síntesis, el camino del desarrollo neoplásico en la glándula tiroidea queda diagramado según se expresa en el Cuadro II-1.

4 - CONCLUSIONES

- El déficit de yodo aumenta la secreción de TSH, pero ésta no es constante ni el único factor capaz de producir CT. Se requieren prolongadas residencias en áreas endémicas y la asociación de mecanismos secundarios de oncogénesis.

- En áreas endémicas se ha visto el aumento de la incidencia de las formas folicular y anaplásica, pero el papilar encabeza las prioridades.

- En las áreas geográficas con alta producción e ingesta de alimentos ricos en yodo, se ve mayor incidencia de CT en especial del tipo papilar, dado que el exceso de yodo altera la síntesis de hormona tiroidea. Esto es más evidente en las poblaciones costeras y entre los trabajadores de la industria del pescado.

- En las poblaciones expuestas a las radiaciones masivas se ha observado que entre el 20-35% poseen nódulos y que éstos son malignos en el 30-50%.

- Algunas radiaciones son carcinogénicas y otras no. Entre las primeras, se señalan la radioterapia externa terapéutica y la exposición a los accidentes atómicos, y entre las segundas, al tratamiento con I^{131} en los adultos y la exposición crónica a bajas dosis.

- El I^{131} no debe usarse con fines diagnóstico y en forma terapéutica con precaución en todos los niños y adolescentes.

- Las características del cáncer radioinducido son: 1.- latencia mínima de 3 a 5 años. 2.- riesgo continuado a través de 40 años. 3.- curva lineal de riesgo directamente proporcional a la dosis e inversamente proporcional a la edad, período de exposición y distancia. 4.- histología predominantemente papilar, 5.- mayor tendencia a la multicentricidad y bilateralidad y 6.- con excepción de los expuestos de Chernobyl, la historia natural es similar a la del papilar clásico.

- Independientemente del tipo de tumor tiroideo los oncogenes, genes supresores de tumores y aquellos involucrados en la muerte celular juegan un papel fundamental en el desarrollo de estas neoplasias.

- El CPT se caracteriza por la expresión de los oncogenes *ret/PTC*, *trk*, *met* y *c-erb*. Los dos primeros son los responsables de la activación constitutiva de tirosina quinasa en el 50% de los tumores, y por ende, factores claves en el camino mitogénico.

- En el CFT hay una alta prevalencia de mutaciones en el oncogen *ras*. Estas, son aparentemente un evento temprano ya que son comunes tanto en tumores benignos como malignos. RAS juega un papel crítico en la transducción de señales, y por lo tanto su desregulación sería un paso crítico en el desarrollo de neoplasias. Las mutaciones en *gsp* mantienen a la proteína G constantemente activada llevando a una desregulación en el camino de señalización intracelular y conduciendo a la formación de adenomas hiperfuncionantes. Otro de los eventos en el CFT es la pérdida de 11q13 que podría ayudar al clon tumoral a transformarse en un adenoma folicular, y la inactivación de un supuesto gen supresor situado en el cromosoma 3 jugaría un rol importante en la progresión a CFT.

- Mutaciones en el oncogen *ret* son características del CMT y de las tres endocrinopatías asociadas a éste. Su función de receptor tirosina quinasa representa uno de los sistemas más eficientes en la activación de señales celulares; y la desregulación de este camino puede conducir a transformaciones neoplásicas.

- Los CAT presentan una alta prevalencia de mutaciones puntuales en el gen supresor de tumores *p53*, no ocurriendo lo mismo en los carcinomas diferenciados. Estos resultados indicarían que la inactivación por mutación del *p53* sería un paso de transición hacia la progresión del CAT.

- Finalmente, se observa que en gran parte de los linfomas de células B foliculares el oncogen *bcl-2* se encuentra mutado, generando una expresión desregulada del mismo, y por ende una estimulación del crecimiento celular.

- Todas estas observaciones dan pie al fundamento de que no una sino varias condiciones se interrelacionan en la etiopatogenia del CT.

CAPITULO III

METODOLOGIA DIAGNOSTICA

El diagnóstico del CT es un desafío clínico, instrumental e imagenológico que asienta sobre 3 pilares:

- a) Conocimiento de toda la patología tiroidea.
- b) Diagnóstico diferencial con otros tumores del cuello.
- c) Elección correcta de los métodos auxiliares de diagnóstico.

1- EXAMEN CLINICO:

Centenares de trabajos han sido escritos en el presente siglo sobre el diagnóstico de los nódulos tiroideos. La diversidad de calificativos: simple, único, solitario, múltiple, quístico, sólido, mixto, dominante, autónomo, dependiente, ha producido no poca confusión y dificultad en su manejo.

Dado que la mayoría de los estudios retrospectivos demuestran que el CT se presenta más frecuentemente en nódulos únicos (8-17%) que en múltiples (3%), es válido a los efectos prácticos, dividirlos en "solitarios" y "polinodulares".

Sobre la base de esta observación, el examinador debe inicialmente distinguir entre un tumor tiroideo y otros del compartimiento central del cuello, como los adenomas paratiroideos, quistes tiroglisos, dermoideos, tumores del timo, nerviosos, vasculares y linfáticos.

Por la simple inspección del movimiento deglutorio, se pueden descartar tumores extratiroideos, ya que no ascienden tan rápido como la glándula tiroidea, carecen de fase estacionaria y el descenso es más acelerado²⁵⁰.

Sólo unos pocos nódulos son carcinomas, por lo que se impone su distinción con otras patologías que pueden presentarse bajo dicha forma. Estas situaciones se observan en los quistes, los adenomas, los nódulos coloides, las tiroiditis, las enfermedades de Graves-Basedow y de Plummer, los abscesos y las agenesias unilobulares, entre otras. Es decir, el diagnóstico de CT impone conocer toda la patología tiroidea y utilizar con criterio las diver-

sas modalidades diagnósticas para elegir las más convenientes opciones de tratamiento.

Tomada conciencia de la importancia económica y legal de lo señalado, el examinador debe abocarse al estudio del nódulo tiroideo, tratando de obtener el mayor rédito posible de cada uno de los pasos de la semiología básica: antecedentes, inspección, palpación, laringoscopia y exámenes auxiliares de diagnóstico.

Interesa inicialmente indagar, **la edad, la historia familiar, los antecedentes personales y las características clínico-evolutivas.**

El CDT es infrecuente por debajo de los 20 años, aumenta progresivamente hasta los 50, momento en que decrece, dando paso a formas de mal pronóstico. Es decir que el CDT predomina hasta los 50 años, el medular entre los 50 y los 60, y el CAT por encima de los 60. Sólo el 20% de los CDT se observan por encima de los 50, y sólo el 12% de los CAT se diagnostican por debajo de los 60. Por lo tanto, debe sospecharse de los nódulos solitarios que aparecen en los ancianos o de todo cambio en tamaño y consistencia, en aquellos que se acercan a los 60 años.

Los **antecedentes familiares** adquieren significación al identificar otros miembros tratados de CMT, feocromocitoma o adenoma paratiroideo.

El simple antecedente de familiares tratados de bocio nodular, no reviste significado predictivo de neoplasia maligna. Sin embargo, la bibliografía comunica algunas observaciones, que indicarían la participación de algunos genes en el desarrollo del CT como enfermedad familiar¹¹⁴⁻¹⁴⁸.

Entre los **antecedentes personales** interesa el lugar de residencia, la historia de radiaciones previas y la existencia de otras tiroideopatías, endocrinopatías o neoplasias.

Se requiere la cuidadosa investigación de la aplicación de radiaciones terapéuticas en la niñez, a veces no bien transmitida de padres a hijos, por desconocimiento de la acción carcinogénica que ejercen sobre la tiroides.

El antecedente de otras tiroideopatías, contribuye también al diagnóstico. Entre ellas, la tiroiditis de Hashimoto se asocia a LT y a CDT, y el hipertiroidismo, asociado a nódulos hipocaptantes no pocas veces es asiento de un CT. Una prolija anamnesis demuestra que el 50% de los enfermos relatan antecedentes de nódulos, bocio o hipertiroidismo. Esto ocurre en el 40% de los CPT, el 60% de los CFT y el 80% de los CAT.

Algunos signos como la hipertensión arterial, la hipercalemia, los neuromas mucosos y el hábito marfanoides entre otros, deben hacer sospechar en el síndrome endocrino múltiple MEN 2a ó b, en los cuales el CMT es uno de sus componentes.

Es importante conocer además la existencia y/o tratamiento de otras neoplasias malignas, ya que si bien el desarrollo de metástasis en la tiroides es bajo, no debe descartarse. Las metástasis pueden aparecer meses o años después del tratamiento de un cáncer alejado u ocurrir simultáneamente con él, en cuyo caso el diagnóstico resulta más sencillo. La clave del diagnóstico diferencial con el CT, se halla en el interrogatorio minucioso y en la sospecha de esa posibilidad.

Es importante además considerar la forma evolutiva del nódulo y el terreno en que se desarrolla. El nódulo temporalmente estable en un enfermo adulto del sexo femenino es de bajo riesgo y el que crece rápidamente en un adolescente o aumenta bruscamente su tamaño en un adulto que se acerca a los 60 años, es altamente sospechoso.

El CT se presenta bajo cuatro formas clínicas: **1) nódulo solitario o múltiple, 2) metástasis cervical, 3) metástasis a distancia y 4) combinada.**

Existe un 30% de enfermos en que el CDT se presenta como un tumor de menos de 1 cm, pasando inadvertido toda la vida¹². La palpación sólo detecta nódulos mayores, por lo tanto, formaciones menores difícilmente alertan a los enfermos.

En el extremo opuesto, otros son de crecimiento rápido, consistencia pétreas, bordes irregulares, fijezas extrema, en forma progresiva desarrollan sintomatología compresiva permanente o posicional del tracto aerodigestivo superior, cambios de la voz o aparición de adenopatías cervicales. Estas características no dejan dudas diagnósticas y son las que se observan en casi todos los CAT.

Pero no es ésa la forma habitual de presentación del CT, sino aquella en que un nódulo gene-

ralmente solitario y asintomático llama la atención del paciente.

La presencia de adenopatías cervicales debe hacer pensar más en CPT que en CFT, y mucho más en CMT o CAT. El patrón de diseminación ganglionar es hacia el compartimiento central y lateral del cuello. En el primero se ubican el ganglio delgado o pretraqueal, los prelaríngeos, recurrentes, mediastinales altos y los del surco traqueoesofágico; en el segundo los yugulo-digástricos, yugulares medios, bajos y los supraclaviculares, niveles II, III, IV y V de la nomenclatura propuesta por el Memorial Sloan Kettering. El compromiso de los ganglios submentales y submaxilares - nivel I -, es excepcional. El 67% de los enfermos que portan microcarcinomas se manifiestan por una metástasis cervical única⁹.

Finalmente aunque poco habitual, el debut de la enfermedad se manifiesta por una metástasis alejada en pulmón, hueso o cerebro. Su incidencia en el CDT es baja, aumenta con la edad de los pacientes, y ocurre más frecuentemente en las formas anaplásicas. Los sitios preferidos de las metástasis óseas son las vértebras y la pelvis en el 50% de los casos, distribuyéndose el resto en costilla, fémur, húmero y calota. La forma clásica de presentación es el dolor óseo en el 35% de los casos y la fractura patológica en el 25%. La combinación de varias metástasis óseas y otras de cerebro o pulmón no es infrecuente en las formas anaplásicas.

La visualización indirecta de la laringe debe hacerse habitualmente por razones legales y de estadificación, debiendo todo cirujano tener entrenamiento en esta práctica simple y que requiere aparatología elemental. La telaringoscopia con amplificación, permite un más detallado estudio de la movilidad de las cuerdas, detectando parestias no evidenciables por la voz.

2- METODOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO:

a) Exámenes sanguíneos:

Los estudios destinados a conocer la función tiroidea a través del dosaje de sus hormonas y la tirotrófina, tienen nulo valor en el diagnóstico de naturaleza benigna o maligna de los nódulos. Los hiperfuncionantes aumentan con la edad y son producidos en general por adenomas foliculares

benignos; en cambio los nódulos hipofuncionantes presentes en enfermos hipotiroideos, deben hacer pensar en tiroiditis autoinmune siendo la posibilidad de neoplasia maligna mayor que en los primeros. La TSH ultrasensible resulta de considerable valor actual.

El dosaje de tirocalcitonina en el diagnóstico del CMT fue demostrado en 1968 por Tashjian y Melvin. Furio Pacini²²⁶ es un entusiasta de su uso en todos los nódulos tiroideos, desde que demostrara que 1 de cada 200 tienen niveles elevados. Pero dado que el CMT representa el 5-10% de todas las neoplasias tiroideas resultaría que sólo el 0,53% de los nódulos corresponderían a CMT, por lo tanto, tiene un alto costo negativo, y debe quedar reservado para aquellos fuertemente sospechosos o con antecedentes familiares o personales de otras endocrinopatías²¹. Debe tenerse en cuenta además, que otras patologías presentan títulos elevados de calcitonina, no descartándose errores diagnósticos.

b) Estudios radiológicos:

Son útiles para determinar procesos comprensivos, obstructivos o extensión de la enfermedad.

La radiología simple del cuello y mediastino superior permite observar el desplazamiento de la vía aérea superior de los enfermos que portan nódulos voluminosos, penetrantes, cervicotrácicos puros o polinodulares, resultando de valor pre-anestésico.

Las características de las calcificaciones hacen sospechar en diferentes patologías. Así, cuando se presentan en áreas limitadas agrupadas en bandas o con disposición anárquica intraglandular, sugieren CFT y cuando son polimorfas y finas, CPT. Por el contrario, las formas ovoides y bien capsuladas hacen sospechar en quistes benignos aunque sólo el 2% las presentan.

En el cáncer localmente invasivo, los estudios contrastados del tracto faringoesofágico pueden demostrar el grado de compresión extrínseca, compromiso endoluminal, y la angiografía carótido-subclavia sugerir la alternativa del reemplazo arterial.

Dentro de los estudios computadorizados la tomografía y la resonancia magnética contribuyen a determinar la extensión de la enfermedad y la invasión de estructuras vecinas. Fuera de esas situaciones, el uso cotidiano de estos procedimientos

no halla justificación por su alto costo en relación al reducido aporte diagnóstico que brindan. En una reciente comparación que realizara Miki¹⁷⁸ con la palpación, ecografía y punción citológica, se comprobó la superioridad diagnóstica de cualquiera de éstas frente a aquellas.

Ultimamente algunos estudios pretenden dar valor a la espectrofotografía por resonancia magnética de protones en el estudio de neoplasias foliculares. El procedimiento es capaz de distinguir tejido tiroideo normal y canceroso de acuerdo a su patrón espectral con una especificidad del 100%²². No obstante, se requiere mayor experiencia para determinar su ventaja.

c) Terapia supresiva como prueba diagnóstica

En 1953, Greer y Astwood presentaron una excelente revisión histórica del uso de la terapia supresiva en la enfermedad nodular y difusa de la glándula tiroidea. Las investigaciones demostraban que la acción estimulante de la TSH podía suprimirse con hormona exógena durante un período de 3-6 meses. La aparición del ultrasonido, el dosaje de tiroglobulina sérica y la prueba de TRH, contribuyeron a hacer más objetiva la respuesta del tumor.

No es del todo preciso el grado de supresión necesario y entre el uso de la tri-iodotironina, la tiroxina o ambas, cual es la mejor manera de lograrla, pero lo importante es que la TSH se ubique por debajo de 0.3 U/ml.

Pueden producirse 3 diferentes respuestas al tratamiento: 1) que el nódulo desaparezca o reduzca su tamaño, 2) que se mantenga sin cambios y 3) que aumente de tamaño y/o se le agreguen características sospechosas de malignidad. Sin embargo, un nódulo puede crecer y doler por una hemorragia, y un CPT puede disminuir su tamaño o simular una respuesta por regresión del tejido circundante, pero no desaparecer. Ello se debe a la diferente respuesta de sus componentes.

Cuando se habla de reducción de tamaño, en general se refiere al diámetro mayor del nódulo; pero diámetro y volumen no son equivalentes, por lo tanto una reducción del 30% del diámetro, puede corresponder a más del 50% del volumen. También deben tomarse en consideración otros factores como la edad, el sexo, la antigüedad, y los cambios de las características del nódulo, a fin de evitar errores o crear falsas expectativas de curación.

Sólo la desaparición ecográfica de un nódulo aseguraría fehacientemente que se trata de una neoplasia benigna, sin embargo, no es necesario aplicar rigurosamente ese criterio a la totalidad, dado que en la práctica se puede tener con la punción citológica un alto grado de confiabilidad para definir la benignidad del mismo, sin aquel requisito.

Una disminución leve no garantiza que el nódulo sea benigno, en cambio cuando es mayor del 80% prácticamente lo descarta. A su vez, el nódulo que mantiene su tamaño a pesar del tratamiento, permite que se continúe la observación siempre que no se asocien otras evidencias de riesgo. De tal forma, enviando a explorar los menos o no respondedores, la tasa de nódulos neoplásicos es mayor.

Existe un porcentaje considerable de nódulos que reducen su tamaño o desaparecen espontáneamente, aunque es difícil que esto ocurra en los fríos y antiguos, o en enfermos de más de 60 años.

De acuerdo a la mayoría de las series las respuestas completas tienen un rango de 0 - 39% con una media del 8%, y las parciales entre 9 - 36% con una media del 21%. En la serie de Niepomniszcze desapareció el 27.7% y se redujo el 24% de los tratados, pero también el 32% de los no

tratados, abriendo un interrogante sobre su verdadero valor.

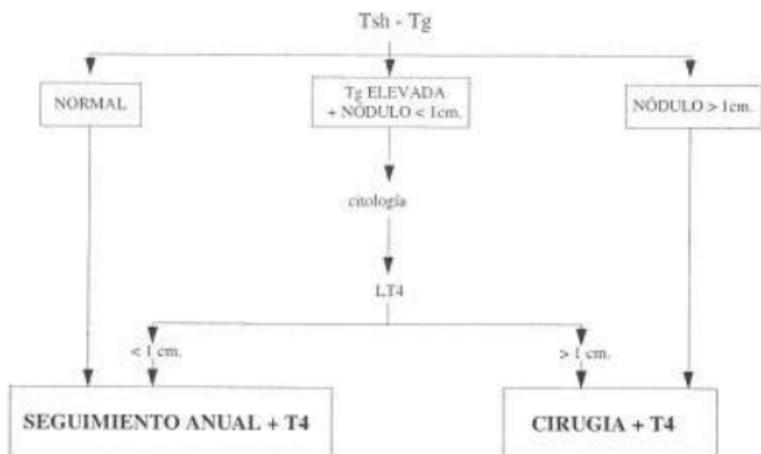
Algunos resultados alentadores se han logrado también en el tratamiento de nódulos aparecidos en pacientes sometidos a radiaciones terapéuticas. En la serie de 431 pacientes así tratados en el Roswell Park -1988-²³⁰, la respuesta completa alcanzó al 50% y de aquellos que requirieron cirugía, sólo en el 22% se comprobó un carcinoma.

Niepomniszcze en nuestro medio también prefiere adoptar una conducta conservadora con los nódulos radioinducidos, realizando terapia supresiva en los casos con citología que asegure benignidad absoluta, y explorando aquellos con alto grado de sospecha. Así, si de cada 3 nódulos se envía 1 a operar, en aquellos con antecedente de irradiación, de cada 3 se exploran 2.

Una posición más intervencionista adopta el Grupo del Gustav Roussy²³⁰ al hacer explorar los nódulos, que a pesar de tener citología negativa, miden más de 1 cm. luego de haber sido sometidos a terapia supresiva por 6 meses Cuadro III-1.

En el bocio multinodular, la hormonoterapia supresiva se utiliza con el fin de borrar los nódulos hormonodependientes, dejando los dominantes para efectuar punción citológica y estricto control ecográfico.

CUADRO III-1
Seguimiento de los Nódulos Radioinducidos ²³⁰



La gran ventaja de la terapia supresiva es evitar que gran número de enfermos sean sometidos a cirugías innecesarias incrementando los riesgos y los costos de cualquier Institución. Por el contrario, la desventaja radica en que sólo 1/3 de los pacientes son enviados a cirugía, quedando sin conocerse la histología de los restantes, y otros al responder parcialmente, vean retrasada la curación de la enfermedad.

d) Centellografía:

En 1939 Hamilton y Soley comprobaron que el tejido tiroideo maligno captaba una menor fracción de radioiodo que el tejido normal. A partir de esa observación, sucesivas investigaciones indujeron a usarlo para distinguir nódulos benignos de malignos. El centellograma tiroideo a través del tiempo y por algunas décadas, fue el responsable de que más del 80% de los nódulos fríos y más del 90% de los isocaptantes, se operaran innecesariamente y que el 2% de los portadores de nódulos calientes perdieran la oportunidad de curarse de un cáncer.

La centellografía arroja como resultado nódulo frío o caliente. Es un error creer que todos los fríos son malignos o que todos los calientes son pasibles de tratamiento médico. Sólo el 15-20 % de los fríos, el 4-9% de los isocaptantes, y el 2-4% de los hipercaptantes son malignos.

El nódulo frío puede ser también expresión de patologías no neoplásicas como los adenomas coloidales, foliculares, fetales, quistes, hemorragias intraquisticas, tiroiditis, etc. que no requieren tratamiento quirúrgico. Se le reconocen a la centellografía también limitaciones en: glándulas asimétricas, agenesia del lóbulo contralateral, tumores ístmicos, nódulos vecinos a adenopatías cervicales, situaciones todas que pueden dar imágenes de difícil interpretación. Todo ello hace que se le adjudique al centellograma una especificidad del 17%⁶⁶.

Una situación diferente plantea el bocio multinodular. La presentación gammagráfica en estos casos es la de una glándula aumentada de tamaño, con distribución heterogénea del radioiodo, en la que se combinan áreas captantes e hipocaptantes. En estos casos la citología tiene sus limitaciones porque resulta difícil punzar todos los nódulos, contribuyendo la centellografía a la presunción diagnóstica.

e) Radiotrazadores:

Son varios los utilizados en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del CT. Cada uno tiene sus indicaciones, ventajas y desventajas, que deben conocerse a fin de aplicar cada uno con criterio racional de acuerdo al fin buscado.

Iodo¹³¹(I¹³¹): Tiene una vida media de 8.05 días y emite radiaciones gamma de 364 kilo electrón volt -Kev-, energía muy superior a la óptima para su detección por gammacámara. Emite además rayos b, lo cual le significa a la glándula tiroidea una radiación de 1000 a 2000 Rads/mCi. Esta última condición, lo hace útil para el tratamiento del CDT metastásico, al tiempo que produce una baja radiación en el cuerpo entero considerada entre 0,5 a 3,5 Rad/mCi. Entre las ventajas del I¹³¹ figuran su bajo costo y fácil disponibilidad, indicándose especialmente en el rastreo de tumores mediatinales. El estudio morfológico de la glándula requiere la administración por vía oral de 100 mCi.

Iodo¹²³(I¹²³): Es ideal para uso diagnóstico en niños y adolescentes, porque su vida media es de 13,3 horas y emite rayos gamma en sólo 159 kev, es decir menos del 100% de los emitidos por el I¹³¹. Es más apto para su detección por cámara gamma y produce una dosis radioactiva en el cuerpo de 0,04 rad/mCi y en la glándula de 16 rad/mCi. Pero dada su producción en ciclotrón, su costo es elevado, su disponibilidad escasa y su uso en nuestro país depende de la importación. La administración es por vía oral a una dosis de 100 - 400 mCi y las imágenes diagnósticas se obtienen a las 6 - 24 hs. Carece de rayos b, por lo que no puede utilizarse terapéuticamente.

Tecnecio ^{99m}(Tc^{99m}): Es preferido por igual en niños, adolescentes y adultos. Fue utilizado por primera vez por Andros en 1965 y a partir de entonces se difundió, por lograr excelentes imágenes diagnósticas con menor acción radioactiva sobre el cuerpo. Su forma en pertechnetato es el radiofármaco ideal para el estudio morfológico de la glándula. Se incorpora a la tiroidea por la bomba de yoduro pero a diferencia del I¹³¹ no es organificado, de tal forma que un nódulo puede parecer funcionante con Tc^{99m} y frío con I¹³¹⁻¹²³, requiriendo ocasionalmente la evaluación por estos últimos. Si el paciente se halla tomando hormona tiroidea no se incorpora, por lo tanto, tampoco se conseguirán imágenes satisfactorias. Es de bajo costo, fácil disponibilidad, vida media de

6 horas, no emite radiación β y las γ tienen una energía de 140 Kev. Su efecto radioactivo en tiroides es de 0.2 a 0.5 rad/mCi, por lo que al igual que el I^{123} no es útil para tratamiento. La técnica consiste en inyectar por vía endovenosa 2-5 mCi y a los 20-30' se obtiene una imagen anterior y eventualmente oblicua del cuello.

Talio²⁰¹ (Tl²⁰¹): Es un radioisótopo de aproximadamente 70 Kev de energía, de costo mayor y energía menor que el Tc^{99m}, producto del ciclotrón y se halla disponible en nuestro país.

Su mecanismo de fijación, aunque no del todo claro, dependería fundamentalmente del atrapamiento a nivel de los canales vasculares del tumor, es decir flujo-dependiente.

Es útil en la detección de recurrencias locales o metástasis a distancia que han perdido avided por el I^{131} y no requiere suspender la terapia supresiva para su aplicación. Se lo contraindica en el rastreo del mediastino, dado que las radiaciones gamma son absorbidas por el esternón y los huesos de la pared torácica.

Se le atribuye una sensibilidad del 74%, pero una baja especificidad diagnóstica³⁵. Se administra por vía endovenosa a una dosis de 2 mCi, obteniéndose imágenes de la región a estudiar, en aproximadamente 30'.

Metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI-Tc^{99m}): Es también un radiofármaco flujo-dependiente introducido para la obtención de imágenes de perfusión miocárdica como alternativa del Tl²⁰¹, pero su uso se ha extendido al estudio de las glándulas paratiroides y a algunos tumores tiroideos que como el de células de Hürthle no captan el I^{123} . Dado que es inespecífico, podría ser útil en el diagnóstico de metástasis mediastinales y a distancia de CDT, algunos CMT y CAT, habiendo demostrado ser superior al Tl²⁰¹ y al Ga⁶⁷ en la valoración de linfomas por su prolongada retención intracelular, mejor calidad de imagen y menor dosis radioactiva para el paciente. Recientemente algunos autores³⁶ lo han empleado en doble fase para el diagnóstico de tumores de células de Hürthle, observando resultados que permiten su diferenciación con tumores tiroideos de otra histología. La sensibilidad es del 53%, la especificidad del 83% y el valor predictivo del 80%. Se inyecta por vía endovenosa en dosis de 500 Mbq y se obtienen imágenes a los 20-30'.

Metaiodobenzilguanidina (MIBG-I¹³¹): Es un análogo de la guanetidina, se utiliza marcado con I^{131} ó I^{123} y es de elevado costo.

Se concentra en los gránulos secretores de las células cromafines, por lo tanto, es potencialmente útil para visualizar tumores que derivan de la cresta neural, entre ellos, el CMT primitivo y metastásico. Su sensibilidad se aproxima al 50% especialmente en la forma familiar.

Se utiliza habitualmente la vía endovenosa a una dosis de 1 mCi y la obtención de imágenes se logra a las 24 - 48 y 72 hs. de la inyección. Con I^{123} se inyectan 10mCi y las imágenes se obtienen a las 6 y 24 hs.

Acido dimercapto succínico pentavalente (DMSA(V)-Tc^{99m}): Es un ión de características similares al ión fosfato, el cual se acumula en los tumores y se marca con Tc^{99m}.

Ha demostrado moderada sensibilidad diagnóstica en las recidivas y metástasis a distancia del carcinoma "insular" y es de elección en el CMT.

Se inyecta por vía endovenosa en dosis de 10-15 mCi y se obtienen imágenes a los 120'.

Octreotide 3-Indio¹¹¹: Es un octapéptido de estructura similar a la somatostatina, que se fija en todos los tejidos que posean receptores a esta última, como los paragangliomas, "oat cell" de pulmón, feocromocitoma y el CMT, entre otros. No se ha demostrado tan útil en el diagnóstico del tumor primario, como en el de las recidivas o metástasis. El grupo del Gustav Roussy¹⁸⁻²⁰⁹ ha obtenido resultados alentadores en tumores con tiroglobulina sérica elevada y nula captación al I^{131} , como también en la variedad "insular". Se administra por vía endovenosa en dosis de 110 Mbq y se obtienen imágenes a las 4 y 48 hs.

Positron Emission Tomography-(18F) 2 Fluor-2-Deoxi-D.glucosa (PET/FGD): Es una de las técnicas más modernas de obtener imágenes de CT sin suspender la tiroxina, aunque los títulos altos de TSH facilitan la fijación de la glucosa. En caso de positividad, debe efectuarse RCT con I^{131} previa suspensión de la hormonoterapia supresiva.

El costo del equipo es elevado, requiere tener un ciclotrón al lado porque la vida útil del material es muy breve y su disponibilidad es escasa. Se administra por vía endovenosa a una dosis de 400 Mbq ó 10.8 mCi pudiéndose obtener imágenes a los 20' de la inyección. A pesar de haberse logra-

do buenos resultados en la diferenciación de nódulos benignos y malignos, el costo elevado representa un escollo para su uso masivo²².

Ultimamente se ha empleado superponiendo sus imágenes funcionales con las estructurales que brindan la tomografía computada y la resonancia magnética²³. Para ello se requiere que las primeras sean obtenidas por medio del S.P.E.C.T. (Single Photon Emission Computed Tomography). La técnica provee información adicional a la suministrada independientemente por cada uno de los procedimientos, y es de utilidad en la localización de metástasis a distancia.

Anticuerpo Monoclonal Anti CEA I^{125} -Tc^{99m}-In¹¹¹: En series muy reducidas se le reconoce una sensibilidad diagnóstica del 45% en CMT. Si se marca con I^{125} se inyecta 1 mCi y se obtienen imágenes a las 24-72 y 96 hs. Podría tener utilidad terapéutica en el CMT.

f) Ultrasonografía:

En 1965 Yamakawa y Naito introdujeron el ultrasonido como técnica para medir el tamaño de la glándula tiroidea y desde entonces ha sido cada vez más empleada en la evaluación estructural de los nódulos tiroideos.

Es simple, indolora, reproducible, no requiere preparación previa y sus ondas no son tóxicas, por lo que puede usarse sin temor en embarazadas y niños. Permite determinar la identificación de otros nódulos, así como la profundidad del que se halla en estudio. Pero el gran valor radica en el diagnóstico de nódulos sólidos, quísticos o mixtos. Esto es importante, ya que el 7-15% de los quistes, el 15-20% de los tumores sólidos y el 10-12% de los mixtos son malignos, pero adolece de limitaciones como único procedimiento diagnóstico.

Los hallazgos se describen en términos de ecogenicidad disminuida, normal o aumentada, estructura homo o heterogénea, componente quístico menor, igual o mayor al 50%, calcificación ausente o presente, apariencia del halo presente, ausente o dudoso, y nodularidad solitaria o múltiple.

La ecografía demuestra que las lesiones malignas tienden a ser únicas, sólidas, mayores de 2 cm, hipocóicas, sin halo, con márgenes pobremente definidas, con calcificaciones en la tercera parte de los casos y componente quístico en el 26%²⁴.

Comparada con otros procedimientos, Watters²⁵ demostró que la punción citológica tiene mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de tumores malignos y la ecografía se comporta al revés. De tal forma que ambas pueden ser complementarias y no excluyentes en el diagnóstico de malignidad.

Las indicaciones precisas de la ultrasonografía son: **1)** nódulos menores de 1,5 cm, en los cuales la punción guiada por ecografía facilita la obtención del material; **2)** previa a la terapia supresiva y en el tratamiento de nódulos observados o tratados clínicamente.

En definitiva, la ecografía da una buena imagen de la glándula, permite el diagnóstico de nódulos no detectados por la palpación, aumenta las posibilidades diagnósticas de la punción aspiración y tiene indicaciones formales en niños y personas que eluden los métodos invasivos.

Entre sus limitaciones se halla la impracticabilidad en tumores retroesternales por la gran absorción de ondas de las estructuras óseas supra-yacentes y la imposibilidad de revelar citología.

g) Punción aspiración con aguja fina (PAAF):

El primer episodio que hizo sospechar que la punción de un nódulo podía producir su curación, se produjo tras la batalla de Cerisoles durante el imperio de Francisco 1^o de Francia en el siglo XVI, en que el joven suizo Philip von Hohendox bajo el mando del Duque de Eughien, recibió del enemigo la punta de una lanza a nivel de un gran bocio nodular. Afortunadamente era quístico, y el accidente culminó con la curación de su enfermedad. Pero el método fue introducido a la práctica médica recién en 1930 por Martin y Ellis, y se popularizó a partir de 1952 tras los trabajos de Söderström en la península escandinava y Europa. Los norteamericanos fueron inicialmente cautelosos en su aplicación, debido a algunas comunicaciones que daban cuenta de daño a nivel de estructuras nobles del cuello e implantes de células malignas con la aguja de Vin Silverman, todo lo cual incidió para que se retrasara su aceptación hasta 1980.

Sin duda, es hoy el procedimiento más económico y de más alto rédito de que se dispone en el diagnóstico del nódulo solitario²⁵. Sin embargo, no existe un acuerdo similar en el bocio polinodular, en el que coexisten nódulos calientes, fríos, isocaptantes, grandes y pequeños.

Desde la década del 40 en que todos los nódulos solitarios se operaban y la incidencia de cirugía por cáncer era del 4,5%, la generalización de su uso ha contribuido a reducir el porcentaje de los pacientes tiroidectomizados por nódulos del 67 al 43% y a aumentar la cirugía por cáncer al 39%¹⁰⁶.

Actualmente se considera que un Servicio en el que sólo el 10-15% de sus enfermos tiroidectomizados tienen diagnóstico histológico de cáncer, no selecciona criteriosamente a los que deben ser operados, y estaría interviniendo innecesariamente un alto porcentaje de pacientes, con aumento de los costos operativos para la Institución en que se desenvuelven. Utilizando razonablemente la punción citológica, la Mayo Clinic ha incrementado la frecuencia de tiroidectomizados por cáncer¹⁰⁸ y reducido los costos de atención de los portadores de nódulos tiroideos en un 25%. Su empleo masivo en EE.UU., se traduce en un ahorro estimado de USA 15.000.000 anuales. Esta situación no se observa uniformemente en todas las series. Fahey⁸⁵ ha comunicado que sólo el 7.7% de 8561 tiroidectomizados en 30 años, tuvo diagnóstico de cáncer; sin embargo, su incidencia ha crecido del 2 al 17% en los últimos años.

Analizando los 5 años previos a 1978 en el Hospital Rawson, sólo el 10.1% de los enfermos tiroidectomizados resultaban con diagnóstico de cáncer, en el período 1978-1986 ésto ocurrió en el 13.7% y en el período 1987-1996, en el 26.4%. Pero si se analizan los últimos 2 años, la frecuencia alcanza al 32.2%, la cual sin ser ideal, demuestra una optimización en los criterios de selección quirúrgica.

Independientemente de las ventajas señaladas, está demostrada también su eficacia en el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto y de las metástasis de otros primarios en tiroides. Permite a su vez, la selección de enfermos en quienes por su estado general, la cirugía representa un riesgo alto, así como comunicar al paciente preoperatoriamente, la probable extensión de la cirugía a realizar.

La técnica es de sencilla ejecución por consultorio externo y se halla al alcance del médico general no necesariamente especializado pero sí entrenado. Consiste en colocar al paciente en decúbito dorsal con hiperextensión cervical. A continuación, previo lavado de las manos con agua y jabón, y sin necesidad de guantes, por cuanto su uso dificulta la palpación de nódulos pequeños, el

operador esteriliza la piel del enfermo con alcohol 96%. La anestesia local infiltrativa es optativa porque el dolor de la punción no es mayor que el producido por la inyección.

Entre el pulgar y el índice de la mano izquierda se fija el nódulo y con una jeringa de 10cc cargada en un disparador Cameco si es que se dispone, o sin él, se hace penetrar perpendicularmente al tumor una aguja 23 ó 25 de 3.8 cm de largo y 0.6 mm de diámetro montada a una jeringa de 10 cc. A continuación con presión negativa se introduce y reintroduce en diferentes direcciones, a fin de remover y obtener el material celular deseado⁸⁸.

Se destaca que lo importante es la penetración de la aguja por ser el bisel el elemento de corte; la jeringa cargada con aire expulsa el contenido sobre un porta objeto, extendiéndolo con la cara de otro e introduciéndolo en un frasco de boca ancha con alcohol 96%, que cubra el material extraído o secándolo al aire. En la primera situación el extendido se tiñe con el método de Papanicolaou y en la segunda con May-Grünwald-Giemsa o coloraciones similares.

Las complicaciones son casi nulas pudiendo ocurrir alguna hemorragia menor que cede con compresión, o dolor por 24 horas, por lo tanto se desaconseja su práctica en enfermos con discrasia sanguínea. Se desconocen comunicaciones que indiquen implantes celulares.

Una de las limitaciones de la punción citológica se presenta en nódulos de menos de 1,5 cm. debido a lo azaroso de la penetración. Esta situación se experimenta con los nódulos aparecidos en la tiroiditis de Hashimoto, en los descubiertos por ecografía o en aquellos que bajo tratamiento supresivo reducen al mínimo su diámetro. En esos casos la punción guiada bajo ecografía es el procedimiento ideal²²⁵. Se usa en general un transductor de alta frecuencia -7,5 MHz- para localizar el nódulo, tras lo cual se introduce la aguja en el lugar deseado para la aspiración. En series importantes²²³ la combinación de ambos métodos da información en el 60% de los enfermos. En general se acepta que la sensibilidad varía entre el 60-90% y la especificidad es del 100% con un valor predictivo negativo del 80% y una tasa de aciertos del 85%.

La punción guiada ha tenido sus correlatos, bajo tomografía computada y resonancia magnética. En esta última se requiere el uso de una aguja

de contenido 5 veces superior en níquel a las usadas en tomografía computada. Estas agujas se caracterizan por tener reducidas las propiedades ferromagnéticas de la aleación y por disminuir las diferencias magnéticas con los tejidos vecinos. Sus beneficios no son mayores a los logrados bajo ecografía.

Por último, el peto esterno-condro-costal es una barrera para la punción de los tumores cervicotorácicos, convirtiéndola en riesgosa por la presencia de los grandes vasos del mediastino superior.

Pero las más frecuentes causas de fallas diagnósticas se deben a la toma de la muestra y a la interpretación citológica. Entre los primeros figuran la obtención de muestras insuficientes cuantitativa y cualitativamente y descuidos en la distribución y conservación del material sobre el portaobjeto. Las dificultades diagnósticas se refieren a la diferenciación de adenoma vs. carcinoma folicular o de células de Hürthle, tiroiditis vs. linfoma, y quistes vs. tumores degenerativos. Esto demuestra que los éxitos en el diagnóstico de la punción citológica en el CPT, no son proporcionalmente iguales en las formas antedichas.

La revisión que sobre 18.183 punciones citológicas realizara Gharib¹⁰⁶ demostró que la sensibilidad media es del 83%, con un rango de 65-98%, la especificidad del 92% con un rango de 72-100%, el índice de certeza diagnóstico del 95-97.5% en tumores sólidos y del 88% en quísticos, la tasa de falsos negativos del 1.6-2.9% y de falsos positivos 0.9%. Estos índices varían según la forma de considerar los resultados. Si los "sospechosos" son considerados positivos, la especificidad desciende y la sensibilidad y los falsos positivos aumentan; en cambio si los "sospechosos" son considerados negativos, la sensibilidad desciende y la especificidad y los falsos negativos aumentan. En este último caso la tasa de falsos negativos media es del 5% con un rango de 1 a 11%, pero en las series en que todos los "sospechosos" son explorados quirúrgicamente, la tasa de falsos negativos es del 1-2% y la de falsos positivos del 0-10%, con una media del 3%. En la Mayo Clinic la tasa de falsos negativos es del 2% y la de falsos positivos del 1%¹⁰⁶.

Estos índices son comparables con los de la punción biopsia, pero si se tienen en cuenta las complicaciones conocidas del método, y el nada infrecuente material insuficiente para el estudio histológico, la punción citológica es un procedi-

miento más atractivo, aunque la combinación de ambas aumenta la certeza diagnóstica y disminuye los falsos negativos y el porcentaje de resultados "dudosos".

Otra forma de reducir los falsos negativos es mediante la punción repetida. Aunque algunos autores²⁵ la consideran innecesaria, otros⁷⁸ han demostrado que muchos nódulos con citología benigna tras una única punción, dejan de serlo en la siguiente, o por lo menos facilita la detección de cambios celulares en uno u otro sentido. Esta conducta adquiere su máximo valor en los nódulos no respondedores a la terapia supresiva.

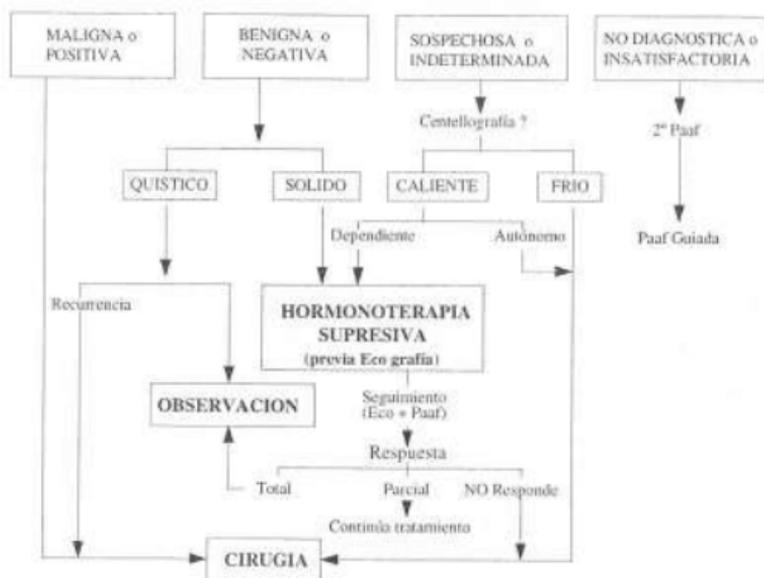
Los resultados que arroja la punción son: **1) "benigna o negativa"**, cuando muestran células foliculares típicas, abundante coloide, adenoma coloide, o semejan tiroiditis, en el 60%. **2) "Maligna o positiva"**, cuando hay evidencias de carcinoma papilar, folicular, medular, anaplásico, linfomas o metástasis, en el 5%. **3) "Sospechosa o indeterminada"**, cuando los hallazgos son sugestivos pero no determinantes de neoplasia o atipia celular, como ocurre entre el diagnóstico de adenoma y carcinoma de células foliculares o de Hürthle, en el 20%. **4) "no diagnóstica o insatisfactoria"**, cuando los extendidos presentan menos de 6 grupos de células foliculares cada uno, como ocurre en aquellos con demasiada sangre o fluido quístico, en el 15% Cuadro III-2.

Los enfermos con resultados **positivos**, deben ser explorados quirúrgicamente sin el agregado de otros estudios.

La conducta a seguir con los **benignos** es para algunos la terapia supresiva y para otros, el cuidadoso seguimiento y observación¹⁰⁶. Gharib - 1987-¹⁰⁶ demostró que no hubo diferencias significativas entre un grupo tratado con levotiroxina y otro con placebo durante 6 meses. Pero la mayoría prefiere efectuar terapia supresiva y esperar la respuesta.

Existe un reducido número de pacientes con nódulos hipercaptantes y citología negativa. Sobre la base de que casi todos los nódulos calientes son benignos, es útil diferenciarlos como "autónomos" y "dependientes", porque los primeros deben ser tratados y en los segundos pueden esperarse los resultados de la terapia supresiva. Actualmente una TSH hipersensible indetectable acompañada de una prueba TRH-TSH plana evita el test de Werner para su diferenciación. Al separarlos por grados se puede señalar, que en el 1º la TSH en

CUADRO III-2
Diagnóstico en Base a la PAAF



general está normal, no hay signos de hipertiroidismo y lo mejor es observarlos. En el 2º la TSH está baja y en el 3º indetectable. En estos casos, si miden menos de 3 cm y son ecográficamente homogéneos se pueden administrar 25 mCi de I¹³¹ y se borran, pero si miden más de 3 cm y son heterogéneos, el I¹³¹ no los elimina pudiendo quedar en su reemplazo un nódulo frío residual de difícil interpretación.

El resultado "indeterminado", "sospechoso" o "folicular", en el 14% corresponde a carcinomas foliculares y en el 13% a carcinomas de células de Hürthle, mientras que los sospechosos de carcinoma papilar son tales en el 60%. Por lo tanto, es en los primeros donde debe afinarse el reconocimiento de las características citológicas de malignidad. A mayor cantidad de coloide y tamaño de los folículos, mayor es la posibilidad de que se trate de una lesión benigna; en cambio, cuando los folículos contienen escaso o nulo coloide y las lesiones son predominantemente microfoliculares, la posibilidad de carcinoma es alta²¹⁵. Esto demuestra que la punción citológica puede reducir pero no evitar todas las operaciones por tumores foliculares benignos.

A fin de lograr un mayor índice de aciertos, recientemente se ha aplicado inmunomarcación mediante técnica de tiroperoxidasa¹²⁵ con el anticuerpo monoclonal CD26 dipeptidil aminopeptidasa IV (DP IV)²⁵⁷ y con el TPO MO Ab 47⁶⁴⁻¹⁴². Con el 1º se demostró que todos los papilares se tiñen positivamente y entre los foliculares los resultados son variables. Por un lado es más frecuente la positividad en los CFT que en los adenomas, y por otro, se observa mayor porcentaje de resultados positivos entre los que tienen angiоinvasión marcada. Con el 2º se comprobó que los tumores benignos revelan 80-100% de células TPO positivas, y los malignos menos de un 80%. El método tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 86,7% con una certeza diagnóstica superior a la citología convencional.

En un interesante análisis el grupo del Hospital Anderson²⁷⁷ estudió 104 enfermos diagnosticados como "indeterminados", dividiéndolos de acuerdo a su patrón en 4 subgrupos sospechosos: 1) de carcinoma papilar; 2) de neoplasia folicular; 3) de neoplasia de célula de Hurthle; 4) extendidos hipercelulares con escaso coloide. La conducta intervencionista aplicada por ese Centro demos-

tró que el 90% del grupo 1, el 22,8% del 2, y el 38,4% del 3 resultaron malignos en los cortes por congelación, mientras ningún enfermo del grupo 4 demostró histología atípica, por lo que concluyen que debe prestarse especial atención al grupo de enfermos sospechosos de CPT y de células de Hürthle. Independientemente de lo señalado, Tyler²⁷⁷ demostró que la edad mayor de 50 años es el factor fundamental para decidir la extensión quirúrgica frente a un resultado "indeterminado" Cuadro III-3.

Al igual que Tyler²⁷⁷, Cersósimo⁴³ demostró al analizar 208 informes citológicos "indeterminados", que el 29% era histológicamente maligno, predominando los CFT y de células de Hürthle.

Como se aprecia en el Cuadro III-4, la Mayo Clinic amerita 2 aspectos de la punción citológica: la certeza diagnóstica y el grupo de riesgo al que pertenece el enfermo en estudio, reiterando el procedimiento hasta lograr resultados certeros e interviniendo siempre a los informados como "sospechosos".

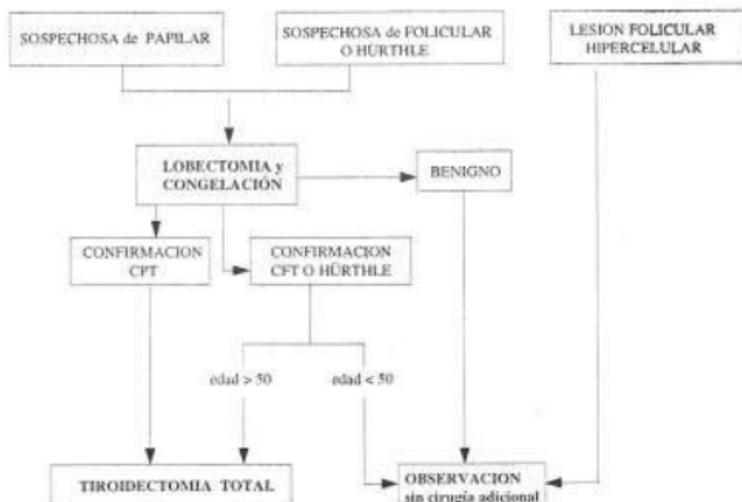
Otros en cambio, previo a todo procedimiento quirúrgico, se inclinan por indicar un centellograma o un dosaje de TSH, llevando a cirugía sólo los

fríos o con TSH normal. Pero la mayoría de las lesiones "sospechosas" son frías, resultando en la práctica costo negativo, por lo que en definitiva todas las citologías "indeterminadas" deben ser exploradas.

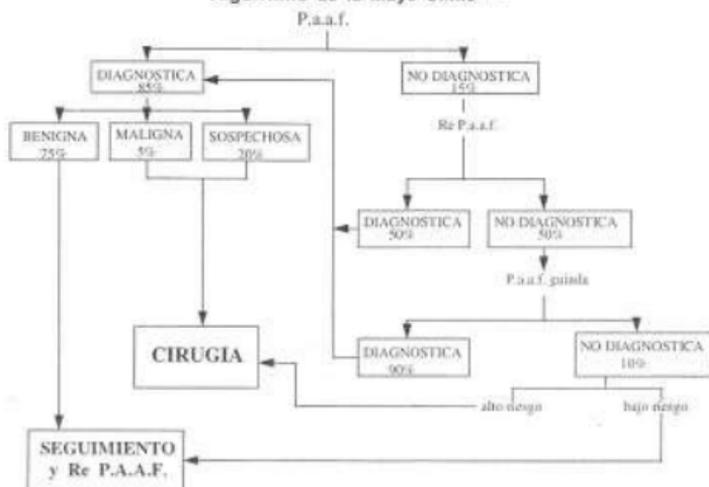
Un problema diferente se plantea con los quistes. Se ha pretendido otorgarle valor diagnóstico al color del contenido pero no ha sido probado. No obstante, se considera en general que el color amarillo claro indica benignidad, el rojo brillante hemorragia, y el amarronado tiene fuerte sospecha de carcinoma.

Para el grupo del Instituto de Tumores de Milán²¹⁵ el alto porcentaje de resultados "no diagnóstico" o "insatisfactorios", que en su serie alcanza el 19.5%, es uno de los grandes problemas de la punción de quistes y lesiones hemorrágicas. En estos casos, la repetición de la punción mejora la certeza diagnóstica, pero en los casos en que la reaspiración sigue siendo "no satisfactoria", la ecografía contribuye al diagnóstico, a pesar de lo cual, una actitud de permanente sospecha debe adoptarse frente a los quistes que evolucionan con frecuentes y rápidas recurrencias.

CUADRO III-3
Conducta con la Citología "Sospechosa"²⁷⁷



CUADRO III-4
Algoritmo de la Mayo Clinic ¹⁰⁶



h) Biopsia a cielo abierto:

Salvo excepciones, debiera estar proscrita del repertorio diagnóstico del CDT. Es un acto de mala praxis hoy día, la biopsia extemporánea de un nódulo tiroideo al que se le difiera el tratamiento para un segundo tiempo quirúrgico. La aplicación de incisiones no convencionales, dificultan el diseño del nuevo abordaje, obligando a la resección de la cicatriz anterior en prevención de probables implantes neoplásicos. A su vez, todo acto previo favorece las complicaciones locales y las secuelas de la cirugía definitiva.

No obstante, algunas adenopatías metastásicas de cáncer oculto, que sufren un proceso de licuefacción, difícilmente pueden diagnosticarse por punción, resultando sospechosas a veces por ecografía y otras diagnosticables por biopsia a cielo abierto. Además, las adenopatías correspondientes a linfomas no Hodgkin, requieren el diagnóstico histológico para distinguir las de aquellas metástasis.

3) CONCLUSIONES:

- El nódulo solitario de tiroides es una patología relativamente común, y representa una cantidad pequeña pero representativa de CT. El gran desafío consiste en diferenciar benignos de malignos, aplicando los medios tendientes a evitar

operaciones innecesarias en los primeros, o perder la oportunidad de curación en los segundos.

- El CT se presenta bajo 4 formas: 1) nódulo solitario o múltiple, 2) tumor lateral de cuello metastásico, 3) metástasis a distancia y 4) combinada.

- La enfermedad nodular es infrecuente antes de los 20 años. Pero el 30% de los nódulos en los niños y adolescentes suelen ser malignos.

- Los nódulos de larga evolución en personas de más de 60 años requieren un seguimiento estricto. La posibilidad de transformación maligna es alta.

- Los antecedentes familiares adquieren significación al identificar miembros tratados de CMT u otras endocrinopatías.

- Los antecedentes personales de otras tiroideopatías u otros tumores malignos deben investigarse minuciosamente ya que pueden estar vinculados a la enfermedad nodular en estudio.

- La clínica es suficiente para sospechar el diagnóstico en casos avanzados o en el CAT, e ineficaz para detectar el cáncer oculto.

- La presencia de adenopatías y la invasión de estructuras vecinas deben hacer pensar más en papilar que en folicular y mucho más en medular, pobremente diferenciado o anaplásico.

- Las metástasis a distancia aumentan con la edad. Los niños hacen metástasis más frecuentemente en pulmón y los adultos en huesos.

- El dosaje de calcitonina se justifica en los nódulos sospechosos de medular o con antecedentes familiares o personales de enfermedad endócrina múltiple.

- El procedimiento auxiliar de diagnóstico por el que se opte, debe reunir los siguientes requisitos: 1) bajo costo; 2) baja tasa de error diagnóstico, y 3) reducir las operaciones por patología benigna.

- La ecografía aporta datos anatómicos de tamaño, pero fundamentalmente es útil en el diagnóstico estructural del nódulo. El centellograma revela la forma y la naturaleza funcional del nódulo y del resto de la glándula. No obstante ambos por sí solos no distinguen benignidad de malignidad.

- La terapia supresiva es un procedimiento útil en los que responden hasta desaparecer pero esto sucede en el 8% de los casos. Aquellos nódulos cuya respuesta es parcial deben continuar bajo estricto control, ya que como los anteriores procedimientos no aporta histología.

- La PAAF es el procedimiento más económico, de mayor accesibilidad al médico general y rédito diagnóstico, y no requiere costosas inversiones en bienes de capital. El resultado "positivo" evita otros procedimientos diagnósticos, ahorrando tiempo en el tratamiento y reduciendo costos.

- Las citologías informadas como "benignas o negativas" pueden recibir hormonoterapia supresiva durante 3-6 meses controlando clínica, ecográfica y citológicamente la evolución del nódulo. Todo cambio de tamaño y/o consistencia, principalmente en personas mayores de 50 años debe alertar al médico tratante, sobre la posibilidad de malignidad.

- En citologías informadas como "sospechosas o indeterminadas" sin otro aditamento, se puede agregar un centellograma. La gran mayoría resulta frío y merece la exploración quirúrgica. En los que resultan calientes, debe demostrarse si son "autónomos" o "dependientes", ya que los primeros deben ser tratados y en los segundos pueden esperarse los resultados de la hormonoterapia supresiva. En cambio, cuando el informe es "sospechoso de papilar", siempre deben ser explorados quirúrgicamente.

- En las punciones informadas como "insatisfactorias", la punción citológica repetida directa o guiada modifica muchas veces el resultado convirtiéndolo en alguno de los 3 restantes. Pero en el caso de persistencia como tal, es aconsejable valorar los factores de riesgo, indicando cirugía a los quistes que recidivan iterativamente y a los tumores que sufran cambios morfológicos o estructurales sospechosos de neoplasias malignas.

CAPITULO IV

CARCINOMAS DIFERENCIADOS (CDT)

Es común leer en la literatura frases como éstas: "Si alguien tiene el infortunio de tener un cáncer, ruegue que sea un CDT", "Si hay que tener un cáncer, el de tiroides es uno para tener", "El CDT es un cáncer bueno"¹¹⁸⁻¹²⁴. A través de ellas, los autores se refieren por igual a las formas papilar y folicular que en su conjunto representan 70-90% del CT y cuya excelente evolución contrasta con la fatal del anaplásico. El CDT raramente es causa de muerte; la mayoría de los pacientes mueren con la enfermedad, pero no debido a ella.

1.- CARCINOMA PAPILAR (CPT)

El curso indolente de la enfermedad, que en el 30% de los casos permanece oculto hasta la muerte, el lento crecimiento y la baja incidencia de recurrencias o metástasis a distancia, hacen de este carcinoma, uno de los de más larga supervivencia.

Se trata del más frecuente de los CDT con el 75-80% de todos los casos; se presenta con predominio en la mujer en relación 3:1, máxima incidencia en las 4ª y 5ª décadas de la vida, y sólo en el 10% por debajo de los 20 años. Las poblaciones jóvenes expuestas a las radiaciones o aquellas con exceso de yodo en los alimentos, registran incidencias mayores.

El tumor está formado por proporciones variables de papilas y folículos con discreta atipia nuclear, núcleos claros "en vidrio esmerilado" inclusiones y hendiduras nucleares. Algunas series¹²⁵ indican que la quinta parte de las células se presentan con estas características, constituyendo un factor sobresaliente del diagnóstico. Generalmente no está encapsulado y presenta un grado variable de reacción desmoplásica, pudiendo observarse también cuerpos psamomatosos.

Dentro de la histología papilar han sido descritos 3 subtipos cuya agresividad locoregional es

mayor y su supervivencia menor. En su conjunto corresponden a variedades de mal pronóstico²⁷¹.

La de "células altas" descrita por Hawk y Hazard en 1976, se caracteriza porque el 30% o más de las células que revisten las papilas tienen una altura 2 veces mayor al ancho, poseen citoplasma eosinófilo y núcleos basales vesiculares¹²⁶. La infiltración linfocitaria extensa parece conferirle condiciones menos agresivas.

La variedad "columnar" descrita por Evans en 1986 se caracteriza por células como dice su denominación columnares, con marcada estratificación nuclear, y se asocian a focos sólidos de células fusiformes y sectores microfoliculares.

Por último, la forma "esclerosante difusa" descrita por Vickery en 1985, se caracteriza por la esclerosis densa de 1 ó ambos lóbulos. Predominan los elementos nucleares típicos del CPT, focos de metaplasia escamosa, abundantes cuerpos de psamoma e intenso infiltrado linfocitario. Este último y la esclerosis difusa y el infiltrado linfocitario pueden confundirlo clínica y microscópicamente con la tiroiditis.

La forma predominante de presentación es la de un nódulo solitario circunscripto a la glándula en el 85% de los casos, de tamaño menor a 2 cm en el 75%, con extensión a estructuras vecinas en el 5-15% y de diagnóstico casual frecuente.

La diseminación linfática se relaciona directamente con el tamaño del tumor y la extensión extratiroidea, pero el compartimiento cervical comprometido no guarda estricta relación con la ubicación del primario⁷⁵⁻²²².

La incidencia de adenopatías es vecina al 40%, aunque la de micrometástasis varía entre el 63-80%⁸⁻¹⁹¹. Son más frecuentes en niños y adultos jóvenes que en mayores y longevos, y en el 5.2-14% pueden ser el primer signo de la enfermedad⁹.

En la serie de Noguchi¹⁹⁵, el 75% de los pacientes con gran compromiso de la glándula, el 68%

de los itmicos y el 100% de los recidivados, tenían ganglios uni, bi o contralaterales, pero estos últimos siempre estaban asociados a ganglios positivos del lado del tumor.

Los autores japoneses han estudiado en detalle la proporción de metástasis ganglionares en el compartimiento central y lateral, hallando leve predominio en el primero: 68.6 vs. 62.1%, pero la combinación en ambos alcanza al 61% en la serie de Ozaki¹⁹⁸ y al 67% en la de Noguchi¹⁹¹. Las cervicomediastrales varían entre el 6 y 12%⁴⁷.

Las metástasis a distancia se presentan en casos aislados: -3.7%²⁷⁰, pudiendo ser su primera manifestación en el 0.6%. Los órganos preferidos son hueso, pulmón, cerebro e hígado, y si bien se requiere la vía hemática como mecanismo de diseminación, es frecuente que algunas metástasis pulmonares se instalen por invasión directa a partir de los ganglios mediastinales. Estimativamente, el 75% ocurre antes de los 12 años y el 50% fallece por causa específica. Es decir, que se guarda relación entre tamaño tumoral, extensión extratiroidea, recurrencias, metástasis cervicales, a distancia y mortalidad.

La multicentricidad y bilateralidad han sido descritas como una de sus características más importantes, variando entre el 18 y 85%, con una media del 40%⁶¹.

Si la multifocalidad es la forma de presentación del CPT u ocurre por diseminación intraglandular del primario, es aún tema de debate. Katoh¹⁴⁸ ha estudiado 105 piezas de tiroidectomía total por cáncer, observando una incidencia del 81.8%. Se presenta tanto en jóvenes como en adultos; afecta a ambos lóbulos y en proporción similar a los tercios superior, medio e inferior. El antecedente de radiación, el tamaño mayor de 3 cm., los focos sólidos y la histología papilar pura son factores que favorecen su frecuencia. La existencia de una rica red de canales linfáticos que comunican ambos lóbulos a través del istmo, explican el fenómeno, que se presenta en el 95% de los casos, como focos menores de 5 mm.

Si bien la tasa de recurrencias locales a 20 años varía del 7²⁴² al 23%²²⁵, con una media del 16.5%²⁷⁰, no es un hecho trivial y cambia el destino de los enfermos, al ser el primer signo de un porvenir ominoso y predictivo de muerte. Se considera que el 61 y 84% de los pacientes que recidivan de un CPT o CFT respectivamente, morirán de la enfermedad a consecuencia de metástasis a distancia a

pesar del tratamiento que reciben y de supervivencias a veces prolongadas. Así lo demuestra Co-burn²⁸ al destacar que el 48.5% de su serie murió por la enfermedad.

El 80% de las recurrencias ocurren dentro de los 10 años en la serie de Rossi -1986-¹⁹⁴ siendo el tamaño uno de los factores que más contribuyen a su producción. Series de alto riesgo por el tamaño del tumor, como la de Ciudad de México²⁰² en la que el 43.8% medía más de 5 cm, llegó a tener una tasa de recurrencia del 25.9%.

Como dice pues Mazzaferri -1991-¹²³; **"En un extremo del espectro algunos tumores son tan pequeños y crecen tan lentamente que nunca se hacen evidentes a lo largo de la vida y si se manifiestan clínicamente no comprometen la vida del paciente. En el otro extremo, unos pocos tumores se presentan con metástasis a distancia y matan con tan alarmante velocidad que llamarlos carcinomas bien diferenciados, apenas parece justificable"**.

El American Joint Committee on Cancer -AJCC²⁰ ha estandarizado el CDT de acuerdo a la clasificación TNM, en la que se consideran aspectos pre y postoperatorios. Se destacan la edad, el tamaño del tumor, la presencia de adenopatías y de metástasis a distancia, para cuya identificación se requiere cumplir con los pasos básicos de la semiología incluida la laringoscopia y conocer los hallazgos intraoperatorios. De la combinación de todos ellos, se obtiene la clasificación y estandarización cuya aplicación resulta más útil en el análisis de poblaciones tratadas, que como estandarización preoperatoria Cuadros IV 1-2.

De Groot²⁹ adopta desde 1990 una clasificación por clases clínicas basada en el tamaño del tumor, la presencia de adenopatías cervicales, invasión extratiroidea y metástasis a distancia, comparable por su distribución a la del AJCC, pero sin considerar la edad de los pacientes Cuadro IV-3.

Mazzaferri -1991-²⁹, considera iguales referencias que De Groot²⁹, pero prefiere en cambio agrupar la enfermedad por estadios al igual que el AJCC Cuadro IV-4.

Como se observa, las tasas de supervivencia resultan semejantes cualquiera sea la metodología utilizada.

En síntesis, se le reconoce al CPT una mortalidad del 3-7%, según las poblaciones de riesgo analizadas, con una supervivencia del 96, 95 y 93% a 10, 20 y 30 años respectivamente¹²³.

CUADRO IV-1
Clasificación TNM - AJCC -

Factor "Tumor" o "T"

- Tx** no se obtienen mínimos requerimientos para evaluar un tumor primario.
T0 no hay evidencia de tumor primario
T1 tumor \leq 1 cm en su dimensión mayor limitado a la glándula
T2 tumor $>$ 1 cm pero $<$ 4 cm en su dimensión mayor limitado a la glándula.
T3 tumor $>$ 4 cm en su dimensión mayor limitado a la glándula.
T4 tumor de cualquier tamaño extendido más allá de la cápsula tiroidea.

Factor "Ganglionar" o "N"

- Nx** no se obtienen mínimos requerimientos para evaluar ganglios cervicales.
N0 no hay evidencia de ganglios metastásicos.
N1 presencia de ganglios metastásicos.

N1a: metástasis homolaterales

N1b metástasis bilaterales, en la línea media, contralaterales, cervicales o del mediastino

Factor "Metástasis" o "M"

- Mx** no se obtienen mínimos requerimientos para evaluar metástasis a distancia.
M0 no hay metástasis a distancia.
M1 presencia de metástasis a distancia

CUADRO IV-2
Estadificación - AJCC -

Estadio	< de 45 años	\geq 45 años
I	cualquier T cualquier N M0	T1 N0 M0
II	cualquier T cualquier N M1	T2 - 3 N0 M0
III		T4 N0 M0 o cualquier T N1 M0
IV		cualquier T cualquier N M1

CUADRO IV-3
Clases Clínicas - Chicago U. -

Clase	Característica	Tasa mortalidad %	Equivalencia AJCC
I	Enfermedad intratiroidea	0.8	E _I
II	Presencia de adenopatías	3.4	E _{II}
III	Presencia de invasión extratiroidea	14	E _{III}
IV	Presencia de metástasis a distancia	70	E _{IV}

CUADRO IV-4
Estadificación - Ohio U. -

Estadio	Características	Recurrencia a 10 años	Mortalidad
I	Tumor $<$ 1.5cm sin mts. regionales ni a distancia	6.8%	0.4%
II	Tumor 1.5-4.4cm o compromiso de ambos lóbulos	17.4%	1.3%
III	Tumor $>$ 4.4cm o de toda la glándula + invasión local	36.2%	9.1%
IV	Mts. a distancia	50 %	60%

2.- CARCINOMA FOLICULAR (CFT)

Le sigue en frecuencia al papilar con el 10-15% de todos los CT. Se presenta como un nódulo solitario de crecimiento lento, de menos de 3 cm de diámetro mayor en los 2/3 partes de los enfermos y con extensión extratiroidea en el 8%. Es más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 3.5:1 con una media de 55 años y un pico registrado una década después que en el papilar. Contrariamente a éste, las radiaciones no parecen influir en su desarrollo, pero el déficit de yodo ha demostrado favorecer su aparición¹⁵⁹.

La mayoría son lesiones delimitadas por una cápsula gruesa. El tumor está constituido por folículos tapizados por células con grado variable de atipia y debe invadir francamente la cápsula, estructuras vasculares o tejido tiroideo no tumoral adyacente, para ser calificado como CFT. De acuerdo al grado de invasión se dividen en capsulados e invasores con un pronóstico y evolución diferentes. El estudio del ADN, no ha resultado práctico en el diagnóstico de malignidad con sólo un 24.3% de aneuploidía²⁶⁹.

Se ha observado tumor maligno tanto en nódulos foliculares pequeños como grandes, en fríos como calientes, aunque la mayoría son grandes y fríos. Por lo tanto, el tamaño y la captación son de valor relativo.

Existen 2 variantes poco frecuentes y de comportamiento biológico más agresivo. La primera fue descrita por Kolodny en 1926 y se compone de células de citoplasma pálido que guardan íntima semejanza con el carcinoma de células claras de la neoplasia. La 2ª variante corresponde al carcinoma de células de Hürthle del que más adelante se hará referencia.

Tanto la OMS como la Asociación Americana de Tiroides, coinciden en ubicar a los carcinomas mixtos dentro de los papilares, de allí que alrededor del 25% de los que en el pasado fueron rotulados como tales deban ser reclasificados como pertenecientes a la variedad folicular del papilar de mejor pronóstico²⁷⁵ y en menor proporción al

de células de Hürthle. Esto ha producido un descenso del CFT en todas las series.

La multicentricidad y bilateralidad de la enfermedad no supera el 16%, razón por la cual la tasa de recurrencias locales es algo menor.

Desarrollan recidivas locales en el 15% de los casos²⁷⁰ favoreciendo la instalación de metástasis cervicales y a distancia, y acelerando el desenlace fatal de la enfermedad, en mayor proporción que el papilar²⁶⁸.

Dada su diseminación por vía hemática, las adenopatías cervicales son esporádicas en el 8-13% de los casos, de aparición tardía y debidas más a invasión e infiltración local del tumor. Por el contrario, las metástasis en huesos, pulmón y cerebro son más frecuentes ocurriendo en el 3-33% con una media del 13%²⁷⁰. Las pulmonares resultan menos frecuentes y las óseas más que en el CPT. Además mientras las pulmonares ocurren más en niños y adultos jóvenes, las óseas lo hacen en la 6ª y 7ª décadas de la vida.

3.- CARCINOMA DE CELULAS DE HÜRTHLE

El término "células de Hürthle" fue introducido en 1928 por Ewing en su libro "Enfermedades Neoplásicas", al describir 2 tumores tiroideos en humanos, compuestos por grandes células oxifílicas interfoliculares, ricas en citoplasma, que por error las interpretó como semejantes a las que en 1894 Hürthle observara en la glándula de los perros²⁶⁶.

Sin embargo, se debe a Askanazy la 1ª descripción en 1898 y el reconocimiento de que tales células no representaban una entidad histológica diferente, sino una variante funcional del epitelio tiroideo en reposo. Presentan caracteres similares a los CFT en cuanto a los criterios utilizados para el diagnóstico de malignidad. Histológicamente los oncocitos pueden tener un grado variable de atipia nuclear, lo que no indica que necesariamente se trate de un carcinoma.

Estudiando el ADN de estos tumores se ha podido demostrar que la mayoría de los adenomas son euploides, y que a mayor capacidad invasiva de los carcinomas, mayor es la aneuploidía.

Los infiltrados de células de Hürthle pueden ser también hallazgos casuales de otras patologías tales como la tiroiditis de Hashimoto, el hipertiroidismo y los nódulos benignos, no poseyendo en esos casos significado maligno.

La incidencia en la Mayo Clinic¹¹¹ es del 2% y no supera en general el 6% de todos los CDT: se observa predominio del sexo femenino con una relación 4:1 y una edad media de 55 años.

Se presenta como unifocal en el 90%, con un tamaño medio de 4 cm o más en el 79% de los casos, extensión extratiroidea en el 18% y metástasis cervicales o a distancia en el 15%, generalmente en huesos, pulmón y cerebro¹⁷⁰. Dada su característica diseminación hemática, otros órganos pueden alojar secundarismos de la enfermedad⁷⁷.

Las diferencias con el carcinoma papilar oxifílico y con el papilar clásico en la serie de Herrera¹²⁶ son: mayor frecuencia de adenopatías, aneuploidía, y mortalidad.

Al comparar el papilar oxifílico con el folicular oxifílico se vió en la serie de la Mayo¹²⁵, que los primeros aparecen en personas más jóvenes, con tumores menos avanzados y menor porcentaje de no diploides, pero con igual mortalidad.

El diagnóstico por punción citológica es difícil siendo comúnmente informado como "tumor de células de Hürthle". En estos casos debe hacerse el diagnóstico diferencial con el Hashimoto, buscando el componente linfocitario de este último¹⁶⁶.

La evolución de la enfermedad demuestra una tasa de recurrencia local del 30-40% y de metástasis a distancia superior en un 5% a la indicada para el folicular.

Globalmente analizado, el carcinoma de células de Hürthle tiene una supervivencia a 10 años que varía entre el 65 y 80% y una mortalidad del 24, 35 y 60% a 5-10 y 25 años⁷⁷, lo cual indica un comportamiento más grave que el común de los diferenciados. Sin embargo, las diferencias observadas entre los carcinomas de células de Hürthle y foliculares, en la serie de la Mayo Clinic¹¹¹, no parecen ser tan marcadas como se menciona en la bibliografía (Cuadro IV-5).

4.- CANCER LOCALMENTE INVASIVO

Es aquel que se extiende por fuera de la glándula invadiendo músculos pretiroideos, laringe, traquea, esófago, faringe, grandes vasos del cuello y del mediastino superior, fascia prevertebral y nervios recurrentes, hipogloso, frénico, plexo braquial y cadena simpática, ya sea en forma combinada o por separado.

La invasión más frecuente es la de los músculos pretiroideos en el 52.7%, seguida por la del nervio recurrente en el 36-46%, la laringotraqueal en el 10-40% y la faringoesofágica en el 5-20%¹⁷¹. Se producen casi siempre por extensión directa siguiendo la vía anterior, el surco traqueo-esofágico, el borde posterior del cartilago tiroideos, o a través de adenopatías metastásicas vecinas que rompen su cápsula. En todos los casos, comienza por una reacción fibrosa alrededor del ór-

CUADRO IV-5
Carcinoma Folicular Vs. Carcinoma de Células de Hürthle

Características	Folicular	Hürthle
Diagnóstico patológico	similar, depende de la invasión capsular y vascular	
Citología	similar, la sospecha no es suficiente para hacer diagnóstico.	
Edad	55 años	62 años
Presentación	similar	
unifocal	92%	75%
adenopatía	6%	7%
tamaño	4 cm	4-5 cm
Diseminación	similar: hematogena	
Metástasis a distancia.	similar: hueso, pulmón, cerebro, hígado	
Tratamiento quirúrgico	similar: total o casi total	
Factores pronóstico	casi similar: Mts., edad, grado de invasión	
Ploidía	no impacta en la supervivencia	predictor de supervivencia
Supervivencia	casi similar	
I ¹²⁵ postoperatorio	capta	raramente capta

gano y termina por fusionarse o abrirse en él. El primer mecanismo es más común en el papilar y el segundo en el folicular, y cuando ocurre, el compromiso recurrencial y de los vasos del cuello se halla presente.

A diferencia de la compresión que rechaza, aquí la progresión del tumor invade la luz de la vía aerodigestiva superior, produciendo disnea, disfagia y eventual hemorragia. El estudio tomográfico y endoscópico se impone en todos los casos que se presume invasión. En algunas oportunidades, los cortes coronales y sagitales de la resonancia magnética pueden diferenciar mejor que la tomografía, entre tumor y tejidos blandos normales.

Algunas observaciones post-mortem demuestran que casi el 50% de las muertes por esta enfermedad, se deben a extensión extratiroidea, por lo tanto, el control del cáncer localmente invasivo es un desafío terapéutico.

El porcentaje de extensión extratiroidea en el CDT varía entre el 0.9 y 22%^{6,99-173} con una media del 8%, siendo más frecuente en el sexo masculino, en mayores de 45 años, en portadores de tumores de más de 4 cm, en carcinomas papilares, en las variedades poco diferenciadas y en los subtipos de mal pronóstico o de células de Hürthle. Por lo común se acompaña de metástasis ganglionares dado que ambas se relacionan,

5.- CANCER OCULTO

Puede descubrirse por un hallazgo casual intraoperatorio en el 70% de los casos, o mediante la PAAF o biopsia quirúrgica de una adenopatía cervical con tiroides clínicamente negativa y no sospechosa de cáncer¹²¹. La distinción entre ambas condiciones es importante, dado que no son exactamente iguales las conductas a aplicar.

La mayoría corresponde a microcarcinomas definidos por la OMS como focos de hasta 1 cm en su diámetro mayor. Su frecuencia es del 30%, mayoritariamente del tipo esclerosante oculto y clínicamente evidenciables a lo largo de la vida en el 0.3%¹⁷¹.

La tasa de recurrencias es del 1.3% en la serie de Noguchi¹²⁴ y de apenas 0.7% en el tejido remanente, ambas inferiores a la observada en el resto de los CPT, pero la incidencia de metástasis cervicales alcanza el 57%.

En la primera mitad de este siglo, se creía que las formaciones laterocervicales conteniendo focos de carcinoma papilar, tenían origen en restos embrionarios aberrantes de la glándula, originados en células del último arco branquial, que no llegaban a fusionarse con el esbozo tiroideo, y poseían capacidad de transformación maligna. Hoy se acepta universalmente que las células foliculares derivan del conducto tirogloso, y que la contribución del último arco branquial es sólo de células parafoliculares "C". Los sucesivos hallazgos de CPT en esos enfermos, han desacreditado la idea que se tenía en el siglo pasado. Sin embargo, el hecho de haberse observado en perros el desarrollo de células foliculares a partir del último cuerpo branquial, y la reciente comunicación de existencia de tejido tiroideo no metastásico en región submaxilar con glándula tiroidea hipoplásica, atribuida a disemбриoplasia del último cuerpo branquial, obligan a no descartar definitivamente aquella posibilidad²²⁸.

La punción citológica de las metástasis es un método eficiente de diagnóstico, pero requiere en algunos casos la marcación con Tg, para evitar tratar un carcinoma papilar, cuyo primitivo sea ajeno a esa glándula¹³².

Las metástasis quísticas permanecen estacionarias por períodos de 10-14 años, pero en el 7-8% crecen rápidamente adquiriendo gran tamaño al producirse un proceso de necrosis interior, que les da un aspecto clínico parecido al de los quistes branquiales. En estos casos, la punción citológica es ineficaz con un 8% de falsos negativos, resultando la ecografía en primer lugar y la biopsia quirúrgica secundariamente, los métodos esenciales de diagnóstico¹³⁶. Dado que la licuefacción nunca llega a ser total, siempre quedan restos sólidos en algún lugar de sus paredes manifestándose ecográficamente con ecogenicidad heterogénea. En una reciente comunicación, esta situación se demostró en 9/118 metástasis de CDT, de las cuales sólo 1 fue diagnosticada por punción citológica¹⁵⁷.

6.- CANCER DE TIROIDES Y OTRAS TIROIDEOPATIAS

La asociación no es infrecuente, variando entre el 7.79 y 9% según las encuestas recibidas.

Corresponde especialmente considerar el Hashimoto y el hipertiroidismo.

a) Tiroiditis de Hashimoto

Fue descrita en 1912 bajo la denominación de "estruma linfofatoso" y su combinación con el CT fue documentada por Daisy a partir de 1955. Se asocia al linfoma y a enfermedades autoinmunes como la de Graves-Basedow, el lupus eritematoso difuso, la artritis reumatoidea o la miastenia gravis entre otras, y se la vincula con los antígenos HLA-DR5 y HLA-B8.

Es la causa más frecuente de hipotiroidismo en los centros urbanos y recrudescer tras la iodación de la sal en áreas de bocio endémico.

Macroscópicamente la glándula se presenta de tamaño aumentado, adherida a tejidos vecinos y al corte de aspecto homogéneo o vagamente nodular; histológicamente se caracteriza por un intenso y polimorfo infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos pequeños, plasmocitos, histiocitos aislados y células de Hürthle, todos ellos dispersos entre los folículos que progresivamente pierden el colóide por destrucción epitelial. Alternan con folículos linfoides y formación de centros germinativos con grado variable de fibrosis.

La asociación de ambas patologías ha sido demostrada en diversos estudios¹⁸⁵, aunque no se halla claro si la tiroiditis es inducida o predispone al desarrollo del carcinoma, pero lo significativo es que la incidencia varía según las series entre 0,5-32%²³⁵.

Es más frecuente en mujeres de las 4ª a la 6ª décadas con una media de 50 años, caracterizándose clínicamente por bocio difuso, hipotiroidismo y títulos elevados de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en alrededor del 95% de los casos. Sin embargo, el 30% de las tiroiditis se mantienen eutiroideas y desarrollan nódulos en los 2/3 de los pacientes que sobrepasan los 65 años. El dilema diagnóstico se plantea con los nódulos dominantes, en los cuales debe descartarse un CT.

La punción citológica resulta menos categórica que en la generalidad de los casos por el alto porcentaje de resultados dudosos, y la centellografía aporta únicamente el grado de captación de los nódulos que resultan en general fríos.

El diagnóstico se lleva a cabo por un conjunto de características clínicas que inducen a sospe-

charlo, entre las que se destacan: el tamaño mayor de 2 cm, la superficie irregular, la citología indeterminada, la ausencia de respuesta a la T4, la hipocaptación y/o el antecedente de radiaciones.

El crecimiento rápido y la sintomatología compresiva pueden deberse más a la tiroiditis que al propio cáncer de existir. A su vez, la hipertrofia difusa de la glándula puede enmascarar la evolución maligna de un nódulo en cuyo caso la ecografía contribuye al diagnóstico.

La histología es papilar en alrededor del 90% de los casos, siguiendo la folicular y medular.

b) Hipertiroidismo

El CT en enfermos con hipertiroidismo fue primeramente publicado por Sakai -1954-²⁷², pero hasta el día de hoy esa relación es incierta.

La enfermedad de Graves-Basedow se halla presumiblemente originada por la inmunoglobulina tiroestimulante TSI, la cual puede interactuar en el tejido tiroideo a través de los receptores a la TSH y producir un efecto carcinogénico similar al de esa hormona.

Antiguas publicaciones señalan la rareza de que ambas entidades se hallen asociadas. Sin embargo, a la vista de grandes series, ese concepto ha cambiado, pudiendo observarse que alcanza el 1,75% en la forma difusa, el 3,9% en la nodular⁶⁵ y el 9% cuando se asocian nódulos hipocaptantes⁹⁵. Las series de tiroidectomizados por hipertiroidismo indican un rango de 4,4 y 5,8%¹²³⁻²⁷².

El hecho de que cada vez se operen menos enfermos hipertiroides, hace que algunos microcarcinomas pasen inadvertidos y sean descubiertos recién intraoperatoriamente, cuando por fracaso del tratamiento médico, se debe recurrir a la cirugía para tratar la enfermedad.

Algunos autores, Belliøre -1990-, Ozaki -1990- y Mazzaferri -1990-¹¹⁶ han sugerido que el CT, asociado a la enfermedad de Graves es más agresivo. Otros¹¹⁶⁻¹⁶⁷ en cambio, al compararlo con la serie de carcinomas en enfermos eutiroideos, demostraron que dicha asociación no se acompaña de mayor agresividad ni peor pronóstico. Mientras en el grupo eutiroideo de la serie de Hales¹¹⁶ el tamaño de los carcinomas era en el 79,1% \geq 10 mm., ésto ocurría así en el 37,5% del lote de enfermos hipertiroides.

El curso de la enfermedad se ve favorecido por la joven edad de los pacientes, el tamaño pequeño de los tumores y el predominio de CPT.

7.- CANCER Y EMBARAZO

Debe analizarse bajo 2 circunstancias; la primera corresponde a la gesta desarrollada en una paciente con enfermedad recurrente o persistente, y la segunda al diagnóstico de la neoplasia en el curso de un embarazo. Esta última es la que ofrece más controversias terapéuticas.

En general se acepta que la gestación no incide en la aparición de nódulos o CT; sin embargo, la incidencia de cáncer en nódulos descubiertos durante el embarazo es vecina al 40%⁶⁹, razón por la cual debe prestarse especial atención de aquellos nódulos sólidos mayores de 2 cm no respondedores a la terapia supresiva o quísticos recurrentes, por la frecuencia de neoplasias malignas.

Entre los procedimientos diagnósticos, la centellografía está formalmente contraindicada, y si bien la ecografía carece de riesgo a lo largo de toda la gestación, la punción citológica con aguja fina, es el procedimiento de elección.

Se acepta que el embarazo no perjudica la evolución del CT. En un grupo de 22 pacientes seguidas en Nueva México¹²⁷, no se pudo demostrar diferencias de supervivencia estadísticamente significativas con un grupo etario similar que cursara libre de gestación.

8.- CANCER DIFERENCIADO EN LOS NIÑOS

Representa el 0,3-3% de todas las neoplasias malignas y el 5% de las de cabeza y cuello. Aunque raro, es una entidad controversial a pesar de contar con un pronóstico favorable.

El primer caso fue publicado en 1902 por Ehrhardt, ascendiendo a 62 los conocidos hasta 1948 y a 878 en 1970.

No se ha podido demostrar predilección étnica alguna, siendo de frecuencia similar en todas las áreas geográficas del planeta, y su mayor incidencia en áreas de bocio endémico, no está demostrada.

Si bien es más frecuente en el sexo femenino, la relación, resulta más equilibrada que en los adultos. Parece observarse una disminución lenta pero sostenida a partir del mayor y mejor co-

nocimiento de la acción carcinogenética de las radiaciones.

El descubrimiento de un nódulo en el niño debe alertar más al examinador sobre la posibilidad de malignidad, dado que el 30% son malignos¹⁴⁻⁶¹. Se presenta generalmente como un nódulo solitario; no obstante, la asociación con adenopatías y extensión extratiroidea alcanza al 70%, y con metástasis a distancia, al 15%. En la serie de 110 casos de la Universidad de Michigan, el 34% tenía antecedente de radiaciones y las adenopatías cervicales eran su signo más frecuente¹¹⁸. Sin embargo, a pesar de la mayor agresividad, la mortalidad fue del 4.5%. Es decir, se manifiesta como una enfermedad más avanzada que en el adulto, sin que ello represente peor pronóstico.

La forma histológica más frecuente es papilar en el 85 % de los casos, siguiéndole la folicular en el 12%.

Al igual que en el adulto, la punción citológica es el método preferido de diagnóstico, pero su uso habitual y único es cuestionable en las formas radioinducidas por la mayor multifocalidad y heterogeneidad histológica. De allí que la ecografía y los estudios centellográficos de preferencia con ¹²³I ó ⁹⁹Tc, sean un recurso alternativo de uso más corriente pero con las limitaciones conocidas¹²⁴.

9.- CANCER DE QUISTE TIROGLOSO

Los quistes se originan a partir de remanentes embriológicos del tracto tirogloso. Su revestimiento tiene diferentes epitelios predominando en el 54% la forma pseudoestratificada ciliar o columnar de tipo respiratorio, en el 34% el estratificado puro, y en el 6% el cuboide.

Los estudios radioisotópicos demuestran que aproximadamente el 33% de los quistes y el 62% de los conductos contienen tejido funcionante en sus paredes, por lo tanto poseen capacidad para desarrollar cáncer.

La primera descripción de CT en quiste tirogloso se debe a Ashurst y White en 1925. Si bien tiene una incidencia menor al 1%, se estiman en 160 los casos publicados en la literatura internacional, con predominio en el sexo femenino y en la 4ª década de la vida.¹²⁸ Prevalece la histología papilar en el 95%, repartiéndose el resto entre carcinomas escamosos y aisladamente de células de Hürthle⁵³⁻¹²⁹.

10.- CANCER DIFERENCIADO Y NEOPLASIAS DE OTROS ORGANOS

La posibilidad de que el CT coincida, sea subsiguiente o previo a otra neoplasia maligna es cercana al 3%. Pulmón, mama y aparato digestivo han sido las localizaciones asociadas más frecuentes, principalmente con el CFT. El Hospital M. D. Anderson al analizar la experiencia sobre 2855 carcinomas de lengua, detectó CDT simultáneo en 12 enfermos -0,3 %-²⁸¹. En nuestro medio Esborrat lo ha hallado asociado a otras neoplasias de cabeza y cuello en el 6%.

La relación del CT con otras neoplasias vecinas ha llamado también la atención de los observadores. Una interesante por su incidencia, es con el adenoma paratiroideo que llega al 3.2 %¹⁰. Si bien esa asociación es común en el síndrome de neoplasia endócrina múltiple -MEN tipo 2² y con otras tireoidopatías benignas, no se la consideraba frecuente con el CDT, hasta que Ogburn en 1956 publicara las primeras 4 observaciones. A partir de entonces, las comunicaciones se sucedieron pareciendo que su desarrollo estaba en relación con las radiaciones, ya que hasta en el 67% de los casos, donde se ponía en evidencia esa combinación, se registraba dicho antecedente. Otra teoría trataba de demostrar la acción cocarcinógena y carcinogénica de la hipercalcemia en animales de experimentación, pero nunca tuvo demostración en humanos.

Una de las últimas y más larga series, es la publicada por Joseph Attie¹⁰ con 31 casos en 948 hiperparatiroidismos operados. En general, se trata de hallazgos intraoperatorios durante la paratiroidectomía, son pequeños y en su mayoría papilares, por lo que la conducta no difiere de la que se aplica a los mismos.

11.- FACTORES PRONOSTICO Y GRUPOS DE RIESGO

El gran desafío que afrontan los cirujanos, es como señalarla Hay (1990)¹⁷², "**identificar a la minoría de pacientes con alto riesgo de morir debido a la enfermedad**". Por lo tanto, a fin de evitar tratamientos innecesarios, reducir las complicaciones y mejorar la supervivencia de los enfermos, es necesario conocer los factores que inciden en la evolución del CDT.

La observación de los investigadores de la década del 80 demostró que no todos los enfermos evolucionaban igual, sentando las bases para la detección de los factores pronóstico y poder aislar grupos de bajo y alto riesgo. "**Ese es el camino para la selección de una terapéutica racional del CT**", decía Cady hace 6 meses en el Congreso de la Sociedad Norteamericana de cabeza y cuello.

Las Clínicas Lahey y Mayo en EE.UU. y simultáneamente la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer - EORTC, fueron los precursores de tales estudios⁷⁹, señalando a la edad y el sexo como factores centrales de la evolución. Así, la primera aísia en 1979 un grupo de alto riesgo formado por hombres de 40 o más años, y mujeres de 50 o más, el cual alcanzaba una supervivencia del 46% vs. 97% en el opuesto de bajo riesgo, a pesar de que ambos padecían la misma enfermedad y habían sido tratados indistintamente. Pero por sí solos eran factores insuficientes si no se asociaban a otras variables.

La EORTC,²⁹⁻⁷⁹ desarrolla en 1979 un índice pronóstico basado en la observación de 507 pacientes de 23 hospitales de diferentes países europeos, en el que se tiene en cuenta además, la histología, el estadio y el número de metástasis a distancia. El score se establece de acuerdo al esquema indicado en el Cuadro IV-6, dando origen a 5 grupos de riesgo.

Este índice adolece de 2 defectos: analiza los CDT junto a los anaplásicos y tiene un seguimiento medio de apenas 3.3 años.

En 1986 la Lahey⁷⁹ vuelve a individualizar 2 grupos diferentes de riesgo, tras analizar 309 CDT, agregando a la edad y el sexo de la observación de 1979, el tipo histológico, el grado de ruptura capsular de los carcinomas foliculares y el tamaño del primario, factor este último sobre el que inicialmente llamaran la atención Woolner -1971- y Mazzaferri -1981-²³⁶ y a partir de entonces, la mayoría de los autores⁴⁹⁻¹⁸²⁻¹⁹⁰⁻²²².

Sin embargo, se insiste en hacer girar sobre la edad la evolución de la enfermedad al señalar "**que ningún otro cáncer muestra tan profundo efecto como la edad sobre el pronóstico, con excepción del compromiso capsular en la histología folicular**". Así las cosas, el grupo de alto riesgo quedaba integrado por las mujeres de 50 y más años y los hombres de 40 y mayores

CUADRO IV-6
Grupos de Riesgo - EORTC -

	+ 12	Si es masculino
	+ 10	Si es folicular pobremente diferenciado
	+ 45	Si es anaplásico
EDAD en años	+ 10	Si se extiende más allá de la cápsula
	+ 15	Si tiene 1 única metástasis a distancia
	+ 15	Si además hay múltiples metástasis.
GRUPO 1	≤ 50 puntos	BAJO RIESGO mortalidad a 5 años: 5%
GRUPO 2	51 - 65 puntos	
GRUPO 3	66 - 83 puntos	
GRUPO 4	> 84 puntos	
GRUPO 5	> 108 puntos	ALTO RIESGO mortalidad a 5 años: 95%

con extensión extratiroidea en los papilares, o invasión capsular extensa y angioinvasión en los foliculares. Los únicos enfermos fallecidos en el grupo de bajo riesgo eran de histología folicular y con extensa invasión capsular. En cambio, las adenopatías cervicales y la extensión de la cirugía no modificaban el pronóstico asegurando que las recurrencias ganglionares, cuando aparecen pueden ser curadas y las locales tratadas exitosamente en el 50% de los casos.

La Mayo Clinic -1987-⁷⁵, basada en la observación de 860 enfermos portadores de CPT, comunicó un "score" basado en la edad, el grado histológico, la extensión extratiroidea y el tamaño del tumor, bajo las siglas "AGES". Quedaban así definidos 4 grupos, siendo el 1 de bajo y los 2-3-4 de alto riesgo en relación a la supervivencia Cuadro IV-7.

Esta fórmula a pesar de haber sido diseñada para el CPT, es la de mayor aceptación universal

y la elegida por la Asociación Americana de Cáncer en su revisión anual sobre el tema²⁵⁹.

Un año después la Clínica Lahey⁷⁶⁻⁷⁸, basándose en una serie de 821 CDT tratados, desarrolla su propio score en el que reemplaza la "G" de grado por la "M" de metástasis. En su presentación Blake Cady califica al "AGES" de "elegante, razonable y reproducible, pero quizá confuso, complejo y difícil de aplicar en la mesa de operaciones". El "AMES" de la Lahey evita el análisis del grado porque puede ser diferente para distintos patólogos, e incorpora los foliculares y el factor metástasis de inicio.

Respecto al tamaño del primario, la serie de la Lahey indica que el 50% de los enfermos de alto riesgo mueren si el tumor mide más de 5 cm.; en cambio no muere ninguno si corresponde al de bajo riesgo.

En relación a las metástasis a distancia y enfermedad local irreseccable demostró que en el

CUADRO IV-7
Grupos de Riesgo "AGES" - Mayo Clinic -

Edad en años : $x 0,05$ en ≥ 40 años ó $+ 0$ en ≤ 39 años			
: $+ 1$ si es grado 2 ó $+ 2$ si es 3 - 4			
: $+ 1$ si hay extensión extratiroidea			
: $+ 0,2 x$ el tamaño del tumor en cm.			
Riesgo	Grupo	Score	Mortalidad
Bajo	1	0 - 3.99	2%
	2	4 - 4.99	7%
Alto	3	5 - 5.99	49%
	4	> 6	93%

grupo de bajo riesgo los enfermos generalmente viven, a diferencia de los de alto riesgo que inviablemente mueren por causa específica.

Los grupos "AMES" quedaron estructurados de acuerdo a lo indicado en el Cuadro IV-8. Sus ventajas son la simplicidad y aplicabilidad en el pre e intraoperatorio, dado que la edad y la presencia de metástasis a distancia se conocen antes de la cirugía, y la extensión extratiroidea y el tamaño fácilmente se determinan durante la operación.

A pesar de todo, se ha demostrado que el "AGES" y el "AMES" son virtualmente similares en el proceso de individualizar grupos de riesgo especialmente en CPT²⁷.

Años después al revisar nuevamente su serie, la Mayo Clinic¹²² también retira el factor "G" del "AGES" por su débil significación y conforma un "score" basado en 5 variables: edad, metástasis a distancia de inicio, invasión de estructuras veci-

nas, tamaño del tumor y resección completa. El "MACIS" como se lo denomina, se obtiene según la fórmula del Cuadro IV-9.

Otro factor que ha sido objeto de investigación es la determinación de la ploidía, propuesta por el Hospital Karolinska en la década del 90 y considerada de valor pronóstico por Bäckdahl -1986-, Greembaun -1985-¹⁶⁴ y la Mayo Clinic -1988-²¹⁰.

Sin embargo, Grant¹¹¹ demostró que el 45% de los CFT son diploides, y Lukács¹⁶⁴ ha hallado aneuploidía, también en los adenomas foliculares. No obstante, algunos "scores" lo incorporan como factor predictivo de riesgo asociándolo a otras condiciones Cuadro IV-10.

Las imágenes obtenidas por citometría de flujo tanto en muestras frescas como fijas, pueden ser valoradas de acuerdo a 3 histogramas: diploides o tetraploides, y aneuploides cuando la imagen se halla por fuera de los 2 primeros.

CUADRO IV-8
Grupos de Riesgo "AMES" - Lahey Clinic -

Grupo de bajo riesgo
mortalidad 1.8%

- a) H < 41 años o M < 51 años sin metástasis a distancia
b) todos los enfermos mayores con:
1- CPT intratiroideo o CFT con mínima invasión capsular.
2- < 5 cm. de diámetro
3- Sin metástasis a distancia

Grupo de alto riesgo
mortalidad 46%

- a) Todos los enfermos con metástasis a distancia
b) Todos los enfermos mayores con:
1- CPT extratiroideo o CFT con compromiso mayor de la cápsula
2- ≥ 5cm. en su diámetro mayor independientemente de la extensión de la enfermedad

CUADRO IV-9
Grupos de Riesgo "MACIS"- Mayo Clinic -

Fórmula	Puntaje	Mortalidad a 20 años	
3.1	si la edad ≤ 39 años	< 6	1%
ó 0.08	x edad si ésta es ≥ 40 años	6 - 6.99	11%
+ 0.3	x tamaño del tumor en cm.	7 - 7.99	44%
+ 1	si la resección es incompleta		
+ 1	si es localmente invasiva	> 8	76%
+ 3	si hay Mts. a distancia		

CUADRO IV-10
Factores Pronóstico "SPARE"

Extensión de la Cirugía
Ploidía
Respuesta de la Adenilil-ciclase a la TSH
Concentración del Radiiodo en el tumor
Expresión EGF (Epidermal Growth Factor)

Valiéndose del esquema "AMES" combinado con las imágenes señaladas, se individualizan 3 grupos de riesgo²¹⁰ Cuadro IV-11.

Según Pasiacka²¹⁰ el contenido nuclear de ADN, ha tenido significación pronóstica en un grupo de 74 punciones citológicas corroboradas histológicamente, facultando a aplicar preoperatoriamente la conducta quirúrgica más apropiada a cada grupo DAMES.

Actualmente se considera que la ploidía está en relación con la edad mayor de 50 años, la pobre diferenciación, la infiltración capsular, la presencia de áreas de dediferenciación y la variedad de células de Hürthle²⁴⁻¹²³. Se destaca que los únicos enfermos portadores de esta última variedad fallecidos en la serie de la Mayo Clinic, eran aneuploides¹²³.

El Memorial Sloan Kettering al revisar su serie a lo largo de 50 años, comunica en 1992 sus propios grupos de riesgo tras analizar individualmente 10 factores, demostrando en el análisis multivariado que sólo las metástasis a distancia, la edad, la extensión extratiroidea, y el tamaño revelan valor pronóstico con un riesgo relativo de 360, 270, 250, y 170 respectivamente, descartándose al sexo, la multifocalidad y las metástasis cervicales como factores adversos²³⁸.

De acuerdo a lo señalado, conforma un grupo de bajo riesgo integrado por enfermos menores de 45 años, sin metástasis a distancia, con tamaño tumoral menor de 4 cm e histología papilar, en el

que alcanza una supervivencia a 20 años del 99%, y un grupo de alto riesgo compuesto por enfermos de 45 años o mayores, con metástasis a distancia, tumor de más de 4 cm e histología folicular y/o alto grado con una supervivencia de apenas el 57%.

A partir de 1994 se agrega un grupo intermedio combinando características de bajo y alto riesgo, que alcanza una supervivencia del 85% a 20 años quedando conformados los grupos de acuerdo al esquema del Cuadro IV-12²⁴²⁻²⁴⁴.

El score del Memorial se conoce como GAMES: grado, edad, metástasis a distancia, extensión extratiroidea y tamaño. Como se ve, adopta la edad del AJCC, no tiene en cuenta el sexo pero sí la histología y el grado, considerando a las de metástasis a distancia y la edad como los factores que más inciden en el pronóstico de la enfermedad.

Como se demuestra en los distintos scores - Cuadro IV-13-, la edad, el tamaño, la extensión extratiroidea y las metástasis a distancia de inicio, conforman en su conjunto los más significativos factores pronóstico reconocidos en la mayoría de las series¹⁶²⁻²²², al tiempo que el grado y la histología se muestran como factores significativamente débiles¹⁶²⁻²²²⁻²³⁶.

Parecidos pero no iguales en intensidad son los factores pronóstico que se mencionan en el CFT para definir grupos de riesgo. El tamaño, la extensión extratiroidea y las metástasis a distancia son para el folicular lo que la edad, la diferenciación y el grado son para el papilar.

Por eso AGES, AMES y EORTC definen bien los grupos de alto y bajo riesgo del CPT, pero no los del CFT en el cual se suman con gran peso la penetración capsular y en especial la angioinvasión¹⁷⁻²³⁶.

Fue Shields Warren el 1º en llamar la atención sobre el significado de la angioinvasión en el CFT. Decía que "en los adenomas sin demostración

CUADRO IV-11
Grupos de Riesgo "DAMES" - Htal. Karolinska-

Grupo	Combinación	Tasa Recurrencia
DAMES de riesgo bajo	AMES de bajo riesgo y euploide	8%
DAMES de riesgo intermedio	AMES de alto riesgo y euploide	55%
DAMES de riesgo alto	AMES de alto riesgo y aneuploide	100%

CUADRO IV-12
Grupos de Riesgo - Memorial Sloan Kettering - 1994

Factor	Bajo	Intermedio	Alto
Edad	< 45	< 45	≥ 45
MTS a distancia	Mo	M+	Mo
Tamaño	T _{1-1.1} (<4 cm.)	T _{1-1.1V}	T _{1-1.1}
Histología y grado	papilar	folicular y/o -grado	papilar
			folicular y/o -grado

CUADRO IV-13
Análisis Comparativo de los Distintos "SCORES"

AGES	AMES	DAMES	GAMES	MACIS	CHICAGO	OHIO	EORTC	AJCC
Edad	Edad	Edad	Edad	Edad	Edad	—	Edad	Edad
Tamaño	Tamaño	Tamaño	Tamaño	Tamaño	Tamaño	Tamaño	Tamaño	Tamaño
Extensión	Extensión	Extensión	Extensión	Extensión	Extensión	Extensión	Extensión	Extensión
—	Metástasis							
Grado	—	Ploidia	Histología	Res.Comp	Adenopatía	—	Histología	Adenopatía
—	—	—	—	—	—	—	Sexo	—

de invasión capsular, no hay evidencia de malignidad". A 65 años de aquella aseveración continúa el debate sobre el grado de invasión.

Es rara la invasión vascular sin la capsular, pero frecuente la inversa. El Grupo de la Mayo Clinic²⁹⁰ demostró que la invasión capsular cuando es mínima tiene poca incidencia pronóstica, al contrario de la moderada y marcada que aumenta el tamaño del tumor, favorece la extensión extratiroidea, la enfermedad recurrente, el desarrollo de metástasis a distancia y la muerte por causa específica⁸⁰⁻¹¹¹. Al comparar ambos grupos la diferencia fue estadísticamente significativa, con una mortalidad del 3 vs. 52% respectivamente.

Sin embargo, no todos los pacientes con metástasis a distancia muestran invasión vascular al examen histológico, ni todos los pacientes con hallazgo de angiоinvasión desarrollan metástasis a distancia. Osaki²⁹⁸ demostró que el 69.5% de los enfermos con metástasis presentaban angiоinvasión, pero ésta también se hallaba presente en el 52.5% de los casos que no presentaban metástasis, de lo que se deduce que la angiоinvasión por sí sola no es un factor absoluto de predicción evolutiva.

Los hombres y los mayores de 50 años se ven amenazados más precozmente que las mujeres y los menores de 50 años, en una proporción 2:1.

Mientras el 60% de las metástasis ocurren dentro de los 2 primeros años en el hombre, sólo el 40% se produce en las mujeres en igual período, y la edad promedio de los enfermos metastásicos se halla una década por encima de los 50 años estimados en promedio para el CDT.

En recientes estudios la Mayo Clinic, en base a la edad³ a 50 años, la invasión vascular marcada y la enfermedad metastásica a distancia de inicio, como variables independientes, ha podido determinar 1 grupo de alto y otro de bajo riesgo -Cuadro IV-14-. Últimamente se agregan a los señalados el tamaño y la resección completa del tumor¹¹¹.

Otros²⁹⁰ obtienen resultados similares, a pesar de no tener en cuenta la angiоinvasión, y desarrollan grupos de riesgo en base a la edad, el tamaño del tumor, la extensión extratiroidea y la presencia de adenopatías. El grupo de bajo riesgo tiene los 4 factores favorables y el de alto por lo menos 1 desfavorable.

El Memorial, siguiendo el esquema comunicado anteriormente para todos los CDT, acaba de comunicar sus propios grupos de riesgo tras analizar una serie de 228 CFT incluidos los de células de Hürthle²⁹⁴ (Cuadro IV-15).

La supervivencia a 10 años para el de bajo, intermedio y alto riesgo fue 98, 88 y 56% y a 20 años 97, 87 y 49% respectivamente. Los factores

CUADRO IV-14
Carcinoma Folicular - Factores Pronóstico - Mayo Clinic -

Riesgo	Factores	Supervivencia 5-20 años
Bajo 0-1factor	<50 años, angioinvasión mínima s/ MTS a distancia.	99 y 86%
Alto 2-3 factores	> 50 años angioinvasión marcada c/ MTS a distancia.	47 y 8%

CUADRO IV-15
Carcinoma Folicular -Grupos de Riesgo-Memorial Sloan Kettering

Factores	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Edad	< 45	< 45	≥ 45
Tumor	T1 / T2	T3 / T4 y/o	T1 / T2
Mts. a distancia	M0	M1 y/o	M0
Tipo Histológico	No Hürthle	Hürthle y/o	No Hürthle
Grado	Bajo	alto	bajo
			alto

de pronóstico adverso incluyen la edad mayor de 45 años, la variedad Hürthle, la extensión extratiroidea, el tamaño mayor de 4 cm y la presencia de metástasis a distancia. Con algunas diferencias, el Grupo del Mount Sinai de Toronto detecta en el tamaño mayor de 4 cm, las mujeres de más de 60 años y la invasión capsular marcada, los 3 factores de peor comportamiento biológico¹².

12.- TRATAMIENTO

En 1996, 233 expertos en cirugía tiroidea con práctica activa en los EEUU respondieron una encuesta recomendando el 86% tiroidectomía casi total o total, el 61% dosis terapéutica de radiolodo y el 86% terapia supresiva postoperatoria¹³, lo que demuestra que el tratamiento del CDT ha dejado de ser uniforme. Dado que entre el 80-90% de los enfermos pertenecen a grupos de bajo riesgo, en los cuales la mortalidad a 20 años no será mayor del 2%, la necesidad de tiroidectomía total, l¹³ postoperatorio y seguimiento con repetidos rastros y dosajes de Tg en la totalidad de los enfermos, podría ser un exceso. Por el contrario, la detección precoz de recidivas o metástasis a distancia en grupos de alto riesgo, sólo se logra con la ablación total de la glándula.

a) Cirugía:

Las diferencias de opinión respecto a la **extensión de la cirugía sobre el tumor primario**, se expresan en los diversos procedimientos quirúrgicos propuestos:

- 1) Nodullectomía: remoción del tumor con mínimo margen.
- 2) Tiroidectomía parcial: remoción del tumor con amplio margen.
- 3) Tiroidectomía subtotal: remoción bilateral de más de la mitad de la glándula.
- 4) Lobectomía o hemitiroidectomía: remoción de 1 lóbulo y del istmo.
- 5) Tiroidectomía casi total: lobectomía más istmectomía dejando 10% de glándula.
- 6) Tiroidectomía total: remoción de ambos lóbulos e istmo.

Los primeros 5 entran en la categoría de procedimientos parciales o subtotales y sólo el último puede definirse como total.

Conceptualmente, la estrategia quirúrgica debería apuntar a reducir la necesidad de reintervenciones y asegurar el correcto seguimiento postoperatorio. Parafraseando a Schroeder -1986-²¹⁰ **"El objetivo de la cirugía del CT debe ser magnificar la efectividad terapéutica y minimizar la morbilidad iatrogénica."**

La multicentricidad, la posibilidad de transformación de un microfoco papilar en anaplásico, la mayor incidencia de secuelas posteriores a reoperaciones y la detección temprana de recurrencias loco-regionales o a distancia, son los argumentos de quienes se inclinan por la tiroidectomía total¹¹⁹⁻²¹¹⁻²²⁵. Esto es correcto en la medida que el procedimiento no deje secuelas en más del 1% de los pacientes, pero no es así en ninguna serie importante, ya que en más o en menos todas cuentan con porcentajes variables de hipoparatiroidismo y daño recurrencial. El M.D. Anderson que se caracterizó por aplicar tiroidectomía total a la mayoría de sus pacientes, llegó a tener en una revisión de 700 casos hasta 1983, un 12.8% de hipoparatiroidismos y un 7% de secuelas recurrenciales definitivas²²⁵. Es decir que ambas se comportan como los más importantes frenos de aquella.

Por otro lado, se ha demostrado que la multicentricidad es mayor que la posibilidad de recurrencia en el lóbulo contralateral, que la transformación de un microfoco en carcinoma anaplásico es un hecho aislado y que la tasa de recidivas y la supervivencia es parecida con uno y otro procedimiento en enfermos de bajo riesgo⁴⁷⁻¹⁰²⁻¹⁹³⁻²⁰²⁻²³⁹⁻²⁴⁰⁻²⁴³. **De lo que se deduce, que el argumento de más peso para inclinarse por la tiroidectomía total, es el que resulta del mejor seguimiento a largo plazo.**

El Memorial y el Anderson por caminos diferentes plantean interrogantes que deben considerarse. El primero demuestra que tanto la tiroidectomía total como la subtotal tienen un 7% de recidivas, y la supervivencia a 20 años es del 73 y 82% respectivamente²³⁹. A su vez la tasa de recurrencia del segundo alcanza al 23% a pesar de haberse practicado con mayor frecuencia la total.²²⁵ Estas observaciones coinciden con la experiencia de las Clínicas Mayo, Lahey, Cleveland, y el Hospital de Massachusetts²³⁹ e indican que la supervivencia y el período libre de enfermedad no dependen exclusivamente de la extensión de la cirugía.

Según el último informe de la Sociedad Americana de Cáncer, los cirujanos norteamericanos realizan tiroidectomía total sólo al 54.3% de los CPT y al 49.5 de los CFT, y tienen muy en cuenta el grupo de riesgo y los factores agravantes de la enfermedad, antes de decidirse por la ablación total²²⁸.

Igual fenómeno se registra en nuestro medio. Mientras en una encuesta realizada en 1981 para la Sociedad Argentina de Cirujanos, el 77% de los especialistas de la época optaba por la tiroidectomía total; 15 años después el 66% la prefiere, pero no ya como único procedimiento.

Por otro lado, no hay a la fecha en la literatura, ningún estudio prospectivo y randomizado que haya demostrado la superioridad de la tiroidectomía total sobre la subtotal o viceversa en el tratamiento del CDT, y probablemente no lo haya nunca, dado que se necesitarían 30-40 años para evaluar el curso de la enfermedad. El diseño hipotético de un ensayo clínico prospectivo para comparar las complicaciones, mortalidad y recidivas con uno y otro procedimiento, requerirían muestras randomizadas de 12.000, 3.100 y 800 pacientes respectivamente seguidos durante no menos de 10 años²⁷⁶.

Lo real es que la tiroidectomía total no en todos los casos es necesaria y la hemitiroidectomía tiene indicaciones precisas. Por un lado, debe convenirse que la nodulectomía y la tiroidectomía parcial son procedimientos inadecuados y peligrosos para tratar el CT, y por otro, la lobectomía subtotal tiene limitadas indicaciones y es más engorrosa que la total. **Por lo tanto la hemitiroidectomía, la tiroidectomía casi total y la total son las de aplicación habitual en el tratamiento del CDT.**

La tiroidectomía total tiene indicaciones absolutas: **1)** enfermedad grosera bilateral, **2)** extensión extracapsular, **3)** carcinomas de más de 4 cm., **4)** presencia de adenopatías cervicales contralaterales, **5)** existencia de metástasis a distancia, **6)** cáncer localmente invasivo, **7)** edad mayor de 50 años y **8)** subtipos de mal pronóstico.

En cambio, un tumor subcapsular de hasta 1.5 cm en pacientes jóvenes preferentemente del sexo femenino, o el hallazgo casual de un microcarcinoma sin metástasis cervicales, pueden ser tratados con hemitiroidectomía + istmectomía¹⁹⁴. Existe un universo intermedio en el que juegan los citados factores de riesgo.

La diseminación ha sido bien estudiada en cadáveres a través del mapeo linfático. Dentro de la glándula, los canales rodean a los folículos tiroideos, anastomosándose con pequeños vasos venosos. Dichos canales penetran la cápsula para formar un rico plexo superficial a menudo comu-

nicado con los canales pericapsulares del lado contralateral. El istmo drena hacia los ganglios prelaríngeos y pretraqueales, el polo superior siguiendo los vasos homónimos, lo hace hacia los ganglios de los niveles II y III, la parte media hacia los ganglios traqueoesofágicos y del nivel III, y el polo inferior hacia los ganglios recurrentes, yugulares bajos y mediastinales altos. Ha sido también descrito el drenaje directo hacia la vena subclavia y el conducto torácico.

Al hacer pues la tiroidectomía, se incorpora a la exéresis de la glándula el vaciamiento recurrential, prelaríngeo, pretraqueal, del diédro traqueoesofágico y del mediastino superior, lo cual lleva a la práctica el pensamiento de Crile: "**La batalla del CT se gana o se pierde en el área central del cuello y del mediastino**". Si bien en los CDT, éste último no tiene el papel trascendente que se le asigna en el CMT, la disección de los tejidos pre-traqueales del mediastino superior debe acompañar a la tiroidectomía principalmente en los enfermos mayores de 45 años o de alto riesgo. Este vaciamiento puede hacerse desde el cuello y ocasionalmente por necesidad, a través de una esternotomía⁴⁷.

Sugenoya²⁰¹ ha analizado los factores condicionantes de este último gesto, destacando que la baja frecuencia de ganglios positivos obliga a una cuidadosa indicación del procedimiento. La opción del I¹³¹ postoperatorio asegura la destrucción de eventuales residuos patológicos.

Existen marcadas discrepancias en torno a los **vaciamientos electivos** de cuello. Quienes están a su favor¹³⁶⁻¹⁹³⁻²²⁷⁻²²⁸ lo justifican por: **1)** la incidencia de metástasis linfoganglionares microscópicas, **2)** la mayor tasa de recidivas ganglionares, **3)** la menor diferenciación histológica de los ganglios y **4)** el agravamiento del pronóstico en presencia de recidivas. Quienes se oponen⁴⁷⁻²²⁵⁻²³⁷⁻²⁴¹ se basan en que: **1)** la frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes que no han recibido vaciamientos de entrada es del 5-7%, **2)** la aparición de adenopatías y el vaciamiento diferido no empeoran la evolución y **3)** la mayoría de los microfocos ganglionares permanecen silenciosos. No obstante, algunos aceptan que tienen justificación en el lado contralateral de un tumor con cuello homolateral positivo¹⁹², en presencia de compromiso ganglionar bilateral del compartimiento central -Noguchi 1969-238, y en el grupo mayor de 45 años²⁴².

Si bien los vaciamientos electivos no han demostrado mejorar la supervivencia en los menores de 50 años, se acepta que en el grupo > de 50, se ve favorecido el intervalo libre de enfermedad y secundariamente la supervivencia.

Por el contrario, en presencia de **ganglios clínicamente palpables**, se impone el vaciamiento modificado de los niveles II-III-IV y V, no siendo obligatorio el del I, que se halla invadido en el 9-11% de los enfermos. El vaciamiento radical a la manera de Crile, se aplica por necesidad en menos del 10% de los casos, y la resección aislada de adenopatías tipo "node picking" es desaconsejable por la posibilidad de abandonar tejido neoplásico residual y crear un terreno dificultoso para ulteriores operaciones en el cuello. No obstante lo cual, algunos aseguran no hallar resultados diferentes a largo plazo, entre éste y el modificado cuando ambos son seguidos de radiodo¹⁹⁹.

El **cáncer localmente invasivo** tiene indicación absoluta de tiroidectomía total, pero plantea diferencias de extensión. Su natural mal pronóstico principalmente cuando se introduce en la luz de la vía aerodigestiva superior obliga a poner en la balanza por un lado la mortalidad de la enfermedad, y por otro la morbilidad de la cirugía¹⁷³.

Una escuela del pensamiento propone tratamiento conservador, optando por preservar las estructuras nobles, agregando I¹³¹ y radioterapia externa¹⁷³⁻²⁰⁷. Otros⁹⁰⁻¹¹²⁻¹¹⁸ se inclinan por cirugías extensas en monobloque.

Deben considerarse separadamente cada una de las estructuras comprometidas.

En el caso de los músculos pretiroideos incluido el ECM, la resección debe estar contemplada dentro de un vaciamiento cervical.

La conducta con el nervio recurrente es tema de debate. La mayoría de los autores señalan que si se efectúa cirugía curativa en un enfermo preoperatoriamente disfónico, el nervio recurrente debe ser resecado. Por el contrario, algunos prefieren disecarlo y liberarlo del tumor, tras lo cual se supone la recuperación de la cuerda vocal. Sin embargo, los avances de la fonocirugía permiten hoy día lograr una recuperación foniátrica aceptable a corto plazo, sin el riesgo de efectuar una cirugía no oncológica. Diferente es el enfermo en el que a pesar de observarse la íntima vecindad del nervio al tumor, la disfonía aún no está instalada y la liberación es posible.

Con la vía aérea superior la controversia es mayor. Ozaki²⁰⁰ ha demostrado que la diseminación longitudinal del carcinoma es casi siempre más extensa a nivel de la adventicia que de la cara mucosa, y que la invasión de ésta nunca excede a la de aquella. Por el contrario, la diseminación circunferencial es similar en ambas capas. Esta información resulta importante porque cuando se reseca el tumor con la adventicia histológicamente negativa, no es necesaria la resección del órgano. Además, la adventicia invadida no necesariamente indica que el cartílago y la luz lo estén. Por lo tanto, en estos casos puede contemplarse el afeitado del cartílago "shaving off", con margen suficiente, en contraposición a la cirugía que reseca en bloque parcial o totalmente la vía aérea superior.

No hay estudios randomizados que demuestren las ventajas de una u otra conducta, dado que en general es tomada intraoperatoriamente. Por lo tanto, la triple endoscopia en ese momento, contribuye a determinar, si hay invasión intraluminal, limitada al pericondrio, o envolviendo al cartílago, y la patología a definir los márgenes de seguridad.

Ballantyne¹⁴ al revisar la experiencia de 39 años en el Anderson recomienda la resección de la vía aérea superior sólo cuando el tumor invade la luz, obteniéndose supervivencias de hasta el 50% a 10 años.

Por el contrario, Friedman²⁸ observó que en aquellos en que la resección fue completa, el 71% vive libre de enfermedad y en aquellos en que fue incompleta o con margen indeterminado, el 70% recidivó. Melliere¹⁷⁶ llega a conclusiones parecidas alcanzando supervivencias del 80, 100 y 16% según se hubiera realizado un afeitado traqueolaríngeo, resección completa o incompleta respectivamente.

Confirmando estos principios, el Grupo de Brooklyn¹⁷⁶ propuso en la IVª Conferencia de Toronto, cirugía resectiva de acuerdo a las siguientes normas: **1)** siempre estudiar por congelación la adventicia y de ser positiva realizar resección con márgenes no menores de 2-3mm., **2)** en resecciones de menos de 1 anillo de altura y del 30% de la circunferencia, cierre borde a borde sin traqueostomía, **3)** en resecciones de 5-15mm. y hasta 30% de la circunferencia, confección de una ventana y reconstrucción con colgajo mioperiostico de ECM sin traqueostomía y **4)** cuando la resección es de 10-20 mm. y menor del 40% de la cir-

cunferencia igual técnica que la anterior dejando un tubo en "T" endotraqueal por 3-4 meses. Todo compromiso traqueal de más del 35-40% de la circunferencia debe tratarse con resección circunferencial y anastomosis término-terminal a pesar de que la mortalidad perioperatoria de esta cirugía es vecina al 10% y casi el 42% fallece por causa específica¹⁷².

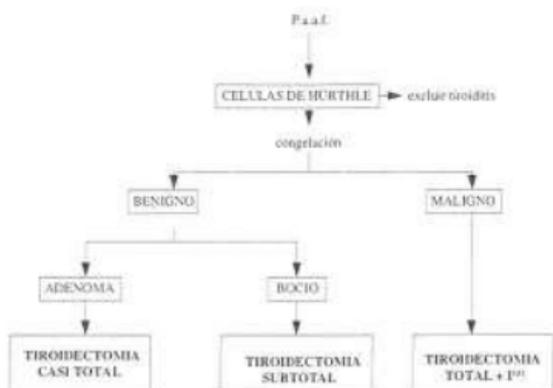
En la mayoría de los casos donde se comprueba invasión faringoesofágica, la resección de la muscular con preservación de la mucosa es una conducta suficiente¹⁴⁻²⁴⁵, pero un porcentaje reducido requiere la resección parcial acompañada de laringectomía total o parcial. Los excepcionales casos que presentan compromiso circunferencial del tracto faringoesofágico deben tratarse con laringofaringectomía total y reconstrucción con colgajos libres, tubos de yeyuno o colgajos musculocutáneos según la preferencia de cada cirujano.

En síntesis, en todos aquellos casos en que la invasión sea intraluminal, produzca obstrucción, hemorragia o que el afeitado de la vía aérea deje masa tumoral macroscópicamente visible, la cirugía debe contemplar el sacrificio de las estructuras comprometidas. Independientemente de que estas operaciones sean paliativas, en muchos casos posibilitan la continuación del tratamiento con I¹³¹ o radioterapia externa y supresión de la TSH, con supervivencias sorprendentes en casos aislados. Pero debe admitirse que esta situación se presenta en forma infrecuente, por tratarse de invasiones mínimas, y la mayoría de los casos se resuelven sin extender la cirugía a la vía aerodigestiva.

Con criterio paliativo y con resultados que deben tomarse con cautela, se ha usado Doxorubicina sola o combinada con Platino, Bleomicina y 5-Fu entre otras. Pero es difícil de determinar su verdadera contribución, a veces sólo pasajera en el alivio de la sintomatología compresiva.

El carcinoma de células de Hürthle exige una conducta quirúrgica más agresiva, que la propuesta sucesivamente por Bondeson -1981-, Clark -1984-¹¹¹ y Grant¹¹¹. De ahí, que siguiendo a Thompson -1974-, el Grupo del Mount Sinai de Toronto¹², propone tiroidectomía total en todos sus casos y desarrolla un flujograma que se basa en la citología previa y en la congelación intraoperatoria Cuadro IV-16. Las recurrencias locales no tienen mejor conducta que el tratamiento quirúrgico²⁸⁶.

CUADRO IV-16
Conducta con el Carcinoma de Células de Hürthle



Existe alguna controversia con el tratamiento de los carcinomas ubicados en el **istmo tiroideo** por su mayor posibilidad de invasión traqueal, diseminación al mediastino y a ambos lados del cuello. A pesar que su incidencia no supera el 2.5%, la extensión de la cirugía sobre el primario y el sector lateral es un dilema²⁶⁰.

Lo habitual es que el tumor se desarrolle más hacia alguno de los 2 lados. De tal forma, que la conducta a adoptar depende del tamaño, la edad del paciente, la eventual invasión de la traquea y/o diseminación ganglionar.

La istmectomía es una operación inapropiada, aunque se realice con buen margen, en cambio las tiroidectomías casi total o total, son los procedimientos preferidos casi por unanimidad por los expertos consultados. Sin embargo, Sugeno²⁶⁰ no ha hallado diferencias evolutivas entre el período en que realizaba istmectomía y el actual en que prefiere operaciones más extensas. Dado que la invasión traqueal ocurre en el 5% y la diseminación ganglionar en el 12% de los casos, la extensión de la cirugía depende de los factores pronóstico.

El tratamiento de un cáncer aparecido durante el **embarazo** es motivo de opiniones encontradas. Mientras algunos sostienen que el tratamiento puede ser diferido sin riesgos hasta el post-parto¹²⁷, otros prefieren una conducta más activa. Pero a pesar de la escasa experiencia de la mayoría de los autores, hay acuerdo en que el alto índice de letalidad y teratogénesis fetal durante el 1º trimestre hace desaconsejable la cirugía y que

en nada se perjudica a la enferma si diagnóstica la neoplasia en el 3º trimestre, se decide postergarla hasta el fin del embarazo. Además, no existen hoy día contraindicaciones para realizar sin complicaciones una tiroidectomía durante el 2º trimestre. En síntesis, debe analizarse cada caso en particular, procediendo de acuerdo al momento del diagnóstico, el tamaño del primario y la extensión de la enfermedad.

Dado el buen pronóstico del **cáncer de los quistes tiroideos**, la histología papilar de la mayoría, el reducido índice de diseminación ganglionar y recidivas locales, en los casos estrictamente localizados, se considera suficiente la resección, según técnica de Sinstrunk, debiendo extenderse a la glándula tiroides o estructuras vecinas, en tumores que macroscópicamente comprometan otras estructuras del cuello o presenten metástasis a distancia de inicio.

13.- SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

a) Rastreo corporal total con I¹³¹ (RCT)

Es una de las más importantes herramientas del seguimiento tras la tiroidectomía total. Como norma general, se aconseja esperar 4-6 semanas de post-operatorio sin terapia supresiva, para lograr que la TSH liberada ponga en evidencia eventuales focos locales o a distancia captantes.

Los enfermos deben estar bien informados sobre el fundamento y los objetivos del RCT.

La preparación es fundamental para alcanzar el éxito diagnóstico deseado. Deberá evitarse la ingesta de alimentos ricos en yodo, solución de lugol, sulfas, diuréticos tiazídicos, amiodarona, algunos fármacos expectorantes, el uso de contrastes o antisépticos a base de yodo y tinturas de cabellos.

Cumplidos los requisitos, con el enfermo externado se administran por vía oral 2-5 mCi de I^{131} , realizándose un RCT a las 48 - 72hs. Dosis superiores dejan a la glándula según algunos, con menor capacidad de respuesta a una eventual dosis terapéutica ("atontamiento"), mientras las inferiores son para otros, causa frecuente de falsos negativos, de allí que opten por dosis entre 5 y 10 mCi.

Las secreciones del tracto digestivo, aparato urinario y cavum, así como algunos trasudados patológicos y quistes, dan imágenes falso positivas, que pueden sugerir la indicación injustificada de una dosis terapéutica.

Existen en la actualidad variantes diagnósticas que pueden sustituir al I^{131} luego de 2 rastreos negativos sin necesidad de suspender la terapia supresiva. Entre ellas, el Tl^{201} es de técnica sencilla y combinado al dosaje de Tg, aumenta la sensibilidad diagnóstica. De cualquier forma, ante un Tl^{201} positivo con Tg elevada se requiere RCT con I^{131} y una dosis terapéutica tanto a los positivos como a los negativos, ya que estos últimos casi

en el 100% se hacen positivos al rastrearlos con dosis terapéuticas Cuadro IV-17.

El grupo de Pennsylvania⁵⁵ ha comparado los resultados del RCT con I^{131} , Tl^{201} y Tg sérica en la detección de recurrencias y metástasis a distancia comprobando la superioridad del primero. No obstante la combinación de los 3, aporta la más alta tasa de aciertos, propiciando dosis terapéuticas de I^{131} en las captadoras de ese radio-trazador y radioterapia externa en aquellas sólo visualizadas por el Tl^{201} Cuadro IV-18.

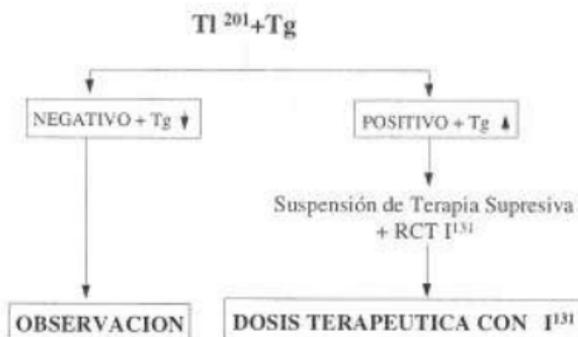
Ultimamente se utiliza en reemplazo del Tl^{201} , el Sestamibi Tc^{99m} , que se caracteriza por tener una energía óptima para la cámara gamma, la posibilidad de emplear mayores dosis y obtener imágenes centellográficamente más satisfactorias.

Dado que el 50 % de las recurrencias y/o metástasis se producen durante los 5 primeros años, es en ese período en el que el control debe ser más estricto.

b) Dosaje de tiroglobulina plasmática (Tg):

La Tg. es una glucoproteína de alto peso molecular producida con exclusividad por el tejido tiroideo. Por lo tanto, los pacientes que tienen efectuada una tiroidectomía total y se hallan sin enfermedad residual deben tener títulos no detectables o inferiores a 5 ng/ml. Niveles inferiores a 2 ng/ml en enfermos con terapia supresiva ó 3 ng/ml sin ella, raramente tienen enfermedad recurrente o metastásica; por el contrario, niveles su-

CUADRO IV-17
Rastreo con Tl^{201}



CUADRO IV-18
RCT con I^{131} - Tg.²⁵



periores a 10 ng/ml son indicativos de tal complicación y requieren un RCT²⁰¹. De lo que se deduce que el dosaje de Tg. es un indicador de progresión de enfermedad y como tal, se ha impuesto en el seguimiento de enfermos tratados de CDT con excepción del de células de Hürthle que por sus características, no expresa por este medio la presencia de recurrencias ni metástasis. Su uso requiere tener la seguridad de la ablación total de la glándula, por lo que se prefiere dosarla con el RCT, ya que conjuntamente hacen ascender la sensibilidad al 95,7% y la especificidad al 100%.

En general, los resultados del RCT y la Tg son coincidentes en el 80% de los pacientes con recurrencias loco-regionales, pero no es así en presencia de metástasis a distancia, en las cuales desciende al 44%, debido a que si bien la Tg mantiene una sensibilidad del 95%, la del RCT desciende al 48%. Se deduce pues, una mayor sensibilidad de la Tg: 52 vs 4%.

Los falsos negativos de la Tg se deben al tamaño pequeño de las recidivas o metástasis y a algunas características histológicas del CPT, y los falsos positivos a las interferencias de los anticuerpos antitiroglobulinas circulantes, que se hallan presentes en el 13% de los enfermos.

Dos aspectos se discuten de la Tg: **1)** si puede reemplazar a los rastreos y **2)** si debe dosarse evitando suspender la terapia supresiva.

La respuesta al 1º interrogante, es que si bien la Tg es más sensible, indica la presencia pero no la localización de residuos patológicos, de tal forma que de estar elevada, debe acompañarse del

RCT. Respecto al 2º, se ha demostrado que cuando la terapia supresiva no ha sido suspendida, la sensibilidad del método desciende al 50 %, por lo que esa metodología resulta riesgosa. Sin embargo, el ascenso continuo de Tg a pesar de continuar suprimida la TSH, es sugestivo de metástasis a distancia.

En síntesis, la idea actual de seguimiento tras la ablación total de la glándula, combina los rastreos y el dosaje de Tg de acuerdo al siguiente esquema:

1- RCT semestral con I^{131} .

2- Tras 2 rastreos negativos y con Tg baja se continúa con rastreos igualmente semestrales hasta los 2 años pero con Sestambi Tc 99m y Tg.

3- Luego se continúa con 1 rastreo anual y Tg hasta los 5 años, y finalmente cada 2 hasta los 15 años.

c) Dosis ablativa de I^{131}

Tiene por objeto completar la tiroidectomía y tratar la enfermedad metastásica. Algunos¹²⁴ la prefieren de rutina basándose en: **1)** la naturaleza multicéntrica del tumor, **2)** la recurrencia en el tejido remanente y **3)** la transformación de CDT en CAT.

Posee 2 argumentos fundamentales en su favor: **1)** destruye la enfermedad residual microscópica y **2)** facilita la detección de metástasis a través de rastreos periódicos.

En todos los casos, debe ir precedida de la suspensión de la terapia supresiva, para que la

TSH sea ≥ 30 mU/ml. Es importante comprobar este valor antes de administrar el I^{131} , principalmente en enfermos que durante muchos años están con dicho tratamiento. Se agregan a las medidas higiénico-dietéticas mencionadas para la dosis diagnóstica, otras que se refieren a normas de radioprotección como aislamiento del paciente, manejo personal de sus excretas, utensilios y ropa por espacio de 7 días. La ingesta de jugo de limón y el uso de gomas de mascar pueden aliviar los efectos desagradables de la eventual sialoadenitis. Debe asegurarse además, que las mujeres no se hallen embarazadas y lo eviten por 6 meses, y los hombres se abstengan de fecundar por igual período. Es de buena práctica administrar la dosis dentro de los 5 días de iniciado el ciclo menstrual.

Deben considerarse de la dosis ablativa los siguientes aspectos:

- 1- su utilidad para completar una tiroidectomía subtotal en total,
- 2- la dosis y modo de cuantificarla,
- 3- las consecuencias de las dosis sucesivas,
- 4- las indicaciones,
- 5- su uso rutinario.

Algunos autores prefieren el I^{131} postoperatorio para completar una tiroidectomía subtotal o casi total, evitando de esa forma el riesgo de secuelas de la total. Los grandes inconvenientes de esa conducta son las complicaciones producidas por las dosis repetidas que pueden requerirse.

Entre ellas, son las más frecuentes la tiroiditis aguda radiante, los cuadros de tirotoxicosis, la sialoadenitis y los trastornos gastroin-testinales; raras la odinofagia y el edema facial, y excepcionales el herpes zóster, la parálisis bilateral de cuerdas vocales, la parálisis facial y los desórdenes hematopoyéticos. De todas, la primera se presenta casi como constante pero con sintomatología de variada intensidad⁶⁷. Se caracteriza por dolor y edema que obligan al uso de analgésicos y corticoides, a veces por largos períodos y en altas dosis. Le siguen las sialoadenitis producidas por la avidez de las glándulas salivales por concentrar el yodo, lo cual ocasiona un proceso canalicular obstructivo y cambios químicos de la saliva. Excepcional pero seria, es la acción edematosa de las radiaciones β sobre los nervios en especial el facial y el laríngeo inferior, la que a veces ha obligado en este último caso a traqueostomías de urgencia.

Sin embargo, Niepomnischez acaba de comunicar al 10º Congreso Internacional de Endocrinología⁶⁸ los resultados en un grupo de enfermos en los que se completara la ablación de la glándula con I^{131} , sin que se registraran las complicaciones que señala la bibliografía.

Existe controversia sobre la dosis y la forma de cuantificarla. Una consiste en administrar una dosis trazadora inicial para luego determinarla a través de una fórmula matemática. Esta metodología es engorrosa, poco práctica y se halla sujeta a error, por la dificultad de calcular el tiempo medio efectivo del radiolodo y estimar el peso del resto tiroideo y de los depósitos metastásicos profundos. Se prefieren en cambio, dosis fijas que varían entre 100 y 200 mCi para los focos locales, las metastasis cervicales y alejadas respectivamente⁶⁹.

El grupo del Princess Margaret de Toronto¹⁶¹ ha optado por un régimen de dosis única, de acuerdo al porcentaje de captación del foco que debe destruirse, resultando suficiente sólo una administración en el 80% de los casos Cuadro IV-19. Ahora bien, entre los pacientes que recibieron hemitiroidectomía, la ablación total con dosis única se logró en el 64%, de allí que en aquellos que necesitan la exéresis completa de la glándula, toda operación menor que una tiroidectomía casi total es desaconsejable por el índice de fracasos.

Cuando las dosis se hacen acumulativas por encima de los 500 mCi en los niños y los 800 mCi en los adultos, las posibilidades de trastornos hematopoyéticos, leucemias secundarias, fibrosis pulmonar, daño gonadal y cáncer de vejiga, deben ser tenidas en cuenta. Hoy día se considera que la dosis acumulativa puede llegar hasta los 1000 mCi, pero debe pasar no menos de 1 año entre dosis y dosis para lograr la recuperación de la médula ósea. No obstante, se han descrito leucemias con sólo 300 mCi acumulados, por lo que a pesar de ser una rara consecuencia, está

CUADRO IV-19
Dosis Ablativas Fijas¹⁶¹

\leq	2%	1.07 GBq - 29 mCi -
2.1 -	4%	1.85 GBq - 50 mCi -
4.1 -	6%	2.8 GBq - 75 mCi -
6.1 -	8%	3.7 GBq - 100 mCi -
>	8%	4.6 GBq - 125 mCi -

demonstrada su aparición también con dosis bajas²⁷.

Aprovechando la dosis terapéutica es recomendable repetir el RCT a la semana, a fin de detectar pequeñas metástasis no hechas evidentes con la dosis diagnóstica²⁸.

Las indicaciones de las dosis terapéuticas son absolutas y relativas. Entre las primeras se aconseja en: **1) grandes focos loco-regionales captales, 2) metástasis a distancia, 3) cáncer localmente invasivo y 4) subtipos histológicos agresivos**²⁹. Las relativas corresponden a los focos residuales menores de 3% sin localizaciones a distancia en grupos de bajo riesgo, siendo las que ofrecen mayores controversias.²¹⁴

Interesa de los **focos loco-regionales**, su presencia y tamaño. Los pequeños, pueden ser tratados favorablemente, y tienen mejor pronóstico que los descubiertos por la clínica, en los cuales la cirugía sola o combinada con el I¹³¹ es una mejor alternativa⁴⁸. En algunas series se ha podido demostrar que hasta el 76.4% de las metástasis ganglionares detectadas por RCT pueden controlarse con una dosis terapéutica seguida de terapia supresiva⁵⁰³.

La mitad de las **metástasis a distancia** de los CPT y los 2/3 de las de los CFT responden al I¹³¹, pero no todas lo concentran uniformemente, por lo que sólo el 5-10% de las óseas y el 30% de las pulmonares curan definitivamente.

En la serie de enfermos con metástasis óseas del Centro Oscar Lambret²¹⁸ se comprobó que sólo el 17% de las concentradoras del radioiodo y el 7% del conjunto curaban, concluyendo que cuando las metástasis óseas se hacen radiológicamente visibles, jamás desaparecen con I¹³¹.

En general se requieren sucesivas dosis, por lo que no es infrecuente que a través del tiempo pierdan por desdiferenciación su capacidad para concentrar el radioiodo, obligando a combinarlo con radioterapia externa y estroncio⁸⁹ para calmar el dolor, y con cirugía para evitar o tratar las fracturas espontáneas. Si bien esto ocurre menos frecuentemente en el folicular, se observa en ambas histologías y en especial en el carcinoma de células de Hürthle.

Las metástasis pulmonares son más frecuentes en los niños y adolescentes, y se caracterizan por responder mejor al I¹³¹-²⁰³. En la serie del Anderson²⁸² el 9% de los pacientes menores de 25 años, desarrolló metástasis pulmonares de tipo

difuso o miliar. Algunos autores aseguran hacer desaparecer tales lesiones con I¹³¹ en el 100% de los casos²⁹⁶.

En cambio, cuando las metástasis son nodulares e infiltrativas, las posibilidades se reducen, aunque pueden lograrse supervivencias que superan los 10²⁰ y 30 años en casos excepcionales¹³⁵.

Dada la incapacidad de las variantes a "células de Hürthle" y "claras" para concentrar el radioiodo, su uso no tendría en ellas aplicación. No obstante, tanto el grupo del Mount Sinai de Toronto³², como el de la Mayo Clinic¹¹¹ lo utilizan debido a la radiorresistencia externa que se observa en estos tumores.

En el **cáncer localmente invasivo y en las formas histológicas agresivas**, las resecciones pueden ser incompletas, por lo tanto, sola o asociada a radioterapia externa es una necesidad.

Finalmente la ablación de un lóbulo contralateral al tumor, puede ser obligada para tratar con I¹³¹ una metástasis a distancia, en enfermos con alto riesgo de ser sometidos a una reoperación.

El gran interrogante es saber si todos los enfermos deben recibir dosis terapéuticas postoperatorias.

Para determinar las ventajas de I¹³¹ los pacientes deben estratificarse por edad, sexo, extensión de la cirugía e histología. A su vez, deben excluirse aquellos con cáncer localmente invasivo y con metástasis a distancia, y todos deben haber recibido por lo menos una tiroidectomía casi total seguida de terapia supresiva. Dicho estudio no existe aún en la literatura porque se requerirían, brazos de por lo menos 4.000 pacientes para determinar al cabo de 25 años, una diferencia de mortalidad del 10%¹²⁴.

Decía Beierwaltes en 1984²⁴ **"no hay al día de hoy dudas de que el radioiodo posttiroidectomía debe formar parte del tratamiento del CDT"**. Con ello, ratificaba la experiencia comunicada 3 años antes por Mazzaferri⁷⁶, en 576 paciente: tratados con I¹³¹ + terapia supresiva seguidos 10 años promedio.

Los primeros cuestionamientos al uso universal partieron de la Cleveland Clinic ct.⁷⁵ donde no se hallaban diferencias entre tiroidectomía total + I¹³¹ vs. tiroidectomía subtotal + terapia supresiva en enfermos menores de 45 años, al tiempo que la Lahey⁷⁵ y otros¹³⁻⁴⁹⁻²⁴² observaban beneficios sólo en presencia de groseros residuos patológicos, extensión extratiroidea, recidivas o metástasis a distancia.

No obstante, la idea original cobró nuevas fuerzas en tres grupos importantes, el de Chicago con De Groot⁶⁰, el de Ohio con Mazzaferri¹⁷² y el de Texas con Samaan²²⁵.

De Groot⁶⁰ no pudo demostrar ventajas en tumores de < 1 cm. y Mazzaferri¹⁷² reconoce menor tasa de recurrencias en los > 1,5 cm., con extensión extratiroidea o metástasis a distancia. Ambos por otra parte, no logran mejorar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia en los foliculares. Además en la serie del primero no fueron estratificados los pacientes según la extensión de la cirugía, y el segundo nunca pudo cuantificar el papel de la terapia supresiva.

Samaan²²⁵ por su lado observó, que el radioiodo se comporta como el más poderoso factor predictivo de intervalo libre de enfermedad y el 3º en importancia luego de la edad y la extensión extratiroidea en la supervivencia por causa específica, pero el I¹³¹ fue considerado parte del tratamiento inicial aunque se administrara con intervalo mayor a 40 días de la cirugía.

Sin embargo, la serie de la Mayo comunicada en Toronto¹²⁴ echó por tierra la conducta universal al demostrar que la tasa de recurrencia a 30 años fue 19.1 y 16.6% y la mortalidad 5.9% y 7.8% para los enfermos tratados y no tratados con I¹³¹ respectivamente, diferencia que no resulta significativa. Por lo tanto, la conducta actual es utilizarlo sólo en los CFT, y en los CPT en los que el score MACIS supere los 6 puntos, con lo cual sólo el 25-30% de los CDT reciben I¹³¹.

Finalmente en una posición intermedia se ubica la mayoría de los autores encuestados y Mc Henry -1989-⁷⁵ quienes prefieren indicar I¹³¹ cuando el rastreo demuestra grandes focos captantes o cuando supera el 2-3% como señala Attie⁶. Este último autor al revisar su serie de 678 pacientes sometidos a tiroidectomía total, observó que el 85.4% tenía captación menor al 2%, y que seguidos entre 8 y 16 años no desarrollaban recidivas locales, a pesar de no haber recibido dosis terapéutica.

En síntesis, el radioiodo postoperatorio tiene indicaciones precisas pero no universales.

d) Terapia supresiva

La supresión de la TSH mediante hormona tiroidea exógena fué propuesta por Crile en 1957,

se utiliza para prevenir las recurrencias luego de la cirugía, aunque no todos los autores encuestados están de acuerdo en indicarla.

Carece de resultados uniformemente similares, pero la mayoría de las series han demostrado disminuir los índices de recidivas locales principalmente en pacientes jóvenes y con histología papilar.

Sin embargo, su eficacia es difícil de valorar porque la mayoría de los enfermos tratados en las últimas 3 décadas fueron sometidos a cirugías completas de la glándula y recibieron T4 para evitar el hipotiroidismo. De tal forma, los efectos beneficiosos del tratamiento deben evaluarse con criterio crítico. Mazzaferri¹⁷² repetidamente ha propuesto esta conducta al observar menor tasa de recidiva -13.1 vs. 40%-, pero nunca ha podido dissociarla de los efectos de la terapia ablativa postoperatoria también por él propiciada, contraponiéndose a Cady -1983-⁹⁶ quien no logra mayor supervivencia cuando los enfermos son estratificados por grupos de riesgo.

Stauton²⁵⁸ confirmó los beneficios en la supervivencia por el método multivariado, pero su estudio abre dudas desde que observa esas ventajas también en el CAT, una neoplasia que no responde a T4. Cunningham -1990-¹²⁴ demostró también esas ventajas, pero los efectos sólo se hicieron evidentes en enfermos mayores de 50 años.

En general se coincide en recomendar dosis supresivas en forma sostenida e indefinida, que ubiquen a la TSH por debajo de 0.1 mU/l. Entre la tiroxina y la triiodotironina se prefiere a la primera debido a su más larga vida media -1 semana vs. 1 día- y su menor incidencia de efectos colaterales. El dosaje previo y simultáneo al tratamiento ayuda a determinar la dosis que en general se ubica en 2.4 mg/kg ó 150 y 250 mg. diarios.

Jaffiol¹⁴¹ ha comparado la evolución de pacientes con TSH bien suprimida y con nivel de 1 mU/l, observando que el período libre de enfermedad se hallaba significativamente disminuido en estos últimos.

El freno a este tratamiento se halla en los probables efectos sobre el esqueleto y el aparato cardiovascular, que no deben pasar desapercibidos cuando se instalan.

Dos estudios norteamericanos Ross -1987- y Paul -1988-⁹⁶ han sugerido que la terapia con

tiroxina reduce la densidad ósea y por lo tanto han tenido gran influencia en la Asociación Americana de Tiroides, a tal punto de recomendar disminuir la dosificación Surks -1990-⁹⁵.

Sin embargo, el grupo del Queen Elizabeth de Birmingham⁹⁶ ha comprobado que la misma no se relaciona con la dosis, ni el período de uso. Si bien algunos estudios demuestran el fenómeno en enfermos mayores de 50 años, la reparación ósea está conservada, no es influida por la tiroxina y por lo tanto el riesgo de osteoporosis es francamente cuestionable. De igual forma, la densidad ósea podría verse afectada por la disminución de calcitonina post-tiroidectomía total, pero esto también ha sido definitivamente descartado⁹⁷. El uso de fostonato previene esa complicación en casos particulares.

Sobre el aparato cardiovascular, pueden aparecer signos indeseados como hipertrofia miocárdica o disfunción cardíaca, manifiesta por palpitaciones, presión precordial y extrasístoles supraventriculares especialmente en longevos, la cual puede controlarse con b-bloqueantes adrenérgicos⁹⁸, o ácido 3,5, 3' triiodoacético (TRIAIC)¹⁴⁴.

La suspensión del tratamiento es de rigor previo a los rastreos, requiriendo 40 días si se usa levotiroxina ó 20 en el caso de la triiodotironina. Una forma de limitar los efectos del hipotiroidismo prolongado en los enfermos suprimidos con levotiroxina, consiste en administrar durante las tres primeras semanas de suspensión, una dosis máxima de 75 mgr. diarios de triiodotironina. Pero en un futuro cercano con el uso de la TSH recombinante, cuyo estudio se halla en fase 3, podría evitarse dicha suspensión.

La estimulación exógena con hormona tirotrófica y la de ésta por la TRH han caído en desuso por no aportar beneficios adicionales y favorecer reacciones anafilácticas. En todo caso, aquellos enfermos que al finalizar el período de suspensión no tuvieran la TSH lo suficientemente elevada, deben continuar suprimidos por más tiempo. A las 24 hs. de la dosis terapéutica, se reinicia con dosis en progresivo aumento hasta alcanzar la deseada.

Dado que la terapia supresiva resulta barata, fácil de monitorear y relativamente libre de efectos colaterales, es aconsejable que todos los enfermos portadores de CDT reciban ese tratamiento en el postoperatorio.

e) Radioterapia externa

Su papel es limitado pero su uso no infrecuente. Recientes informes de la Sociedad Americana de Cáncer²⁵⁹ señalan que se la utiliza no tanto como en los anaplásicos -64%-, pero más que en los medulares -38 vs. 24%-.

Es un desafío para el radioterapeuta administrar altas dosis a la glándula tiroides, tráquea, laringe, esófago cervical, ganglios linfáticos, parte inferior del cuello y superior del mediastino sin exceder los 4500 cGy tolerados por la médula espinal, cuya vecindad a la piel varía de la parte baja del cuello a la alta del mediastino.

En la mayoría de los casos se indican 6000 - 7000 cGy en 6 ½ - 7 ½ semanas habiéndose propuesto diversas técnicas incluso electrones de alta energía en campos oblicuos y rotación. Pero esto no siempre es posible debido a la lordosis y cifosis cervical que padecen algunos pacientes.

Los simples campos laterales, la mayoría de las veces no aseguran un dosaje adecuado del mediastino superior, debido a que los hombros se interponen en el camino de la radiación y el uso exclusivo de electrones genera una excesiva fibrosis cutánea que provoca el subdosaje del mediastino.

La utilización de una puerta anterior para los 5000 primeros cGy y la aplicación de una sobredosis con electrones puede ser la técnica deseada en la mayoría de los casos¹⁷⁹.

Resultan difíciles de evaluar las situaciones frente a las que puede resultar de beneficio a los pacientes porque la mayoría de los trabajos no distinguen entre radioterapia postoperatoria profiláctica y posterior a resecciones incompletas.

Los CDT inoperables son rarísimos y si eso ocurre, algún componente insular, escamoso ó indiferenciado se asocia. Estos enfermos invariablemente fallecen por invasión de estructuras vecinas y la radioterapia externa no ha demostrado resultados alentadores, aunque combinado con Y⁹¹, algunas series informan supervivencias del 20 - 26% a 5 años¹⁷⁹.

La radioterapia externa puede utilizarse también con criterio paliativo en las metástasis a distancia hipocaptantes y en enfermos que por su estado general no son candidatos a una cirugía radical.

Finalmente determinados tumores oncológicamente resecados, requieren ser complementados con el tratamiento radiante. Esto ocurre a menudo en enfermos con extensión extratiroidea, donde la posibilidad de recurrencias locoregionales es grande y existe la posibilidad de dosis sucesivas de I¹³¹. En estas circunstancias la combinación de ambos procedimientos debe tenerse en cuenta, pero salvo en los mayores de 40 años con adenopatías metastásicas, no ha demostrado mejorar la supervivencia⁸⁷⁻¹¹⁶.

En síntesis, el campo de aplicación de la radioterapia externa se reduce a: **1)** cáncer localmente invasivo principalmente del tipo papilar, que no halla recibido una cirugía oncológica completa, **2)** carcinomas pobremente diferenciados o con escasa o nula captación del I¹³¹, **3)** grosera enfermedad local residual, **4)** enfermedad microscópica y **5)** el manejo de los signos de progresión como estridor, hemoptisis y síndrome de vena cava superior.

f) Cirugía de las recidivas y metástasis

Tiene campo en las siguientes condiciones: **1)** recidivas loco-regionales clínicamente evidentes o que hallan perdido avidez por el radiolodo, **2)** metástasis única a distancia con débil o nula respuesta al I¹³¹ y **3)** metástasis a distancia que produzcan inestabilidad mecánica o neurológica. La artrodesis con instrumentación y la cirugía descompresiva son las opciones más frecuentes de tratamiento en esas condiciones.

14.- EXPERIENCIA PERSONAL

a) Material y métodos

Entre el 1º de julio de 1978 y el 31 de diciembre de 1995, fueron atendidos 338 enfermos afectados de CDT. De ellos, se analizan 214, representando el 80.1% de la población total de CT presentada en este Relato.

Los criterios de inclusión en la muestra fueron:

- 1) Carcinomas papilares, foliculares y de células de Hürthle.
- 2) Tratados de inicio por su enfermedad.
- 3) Con citología o histología de otros Centros.
- 4) Operados previamente por otras tiroideopatías no malignas.

- 5) Seguimiento mínimo de por lo menos 2 años o hasta su muerte.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1) Enfermos tratados de su enfermedad primaria en otros Centros.
- 2) Enfermos con recurrencias locales, regionales o a distancia, que fueron operados o tratados mediante terapéuticas adyuvantes.
- 3) Enfermos con datos insuficientes en su Historia Clínica.

Pertenecían al sexo femenino 161 enfermos - 75.2% y al masculino 53 -24.8%, con una relación 3:1 y una edad media de 43.2 años con un rango de 13 y 86

Se encontraban por debajo de los 21 años 14 enfermos -6.6%, entre los 21 y los 50, 130 - 60.7%, y por encima de los 50 años, 70 -32.7%.

Se tomaron en cuenta las histologías papilar y folicular, incorporando un único enfermo con carcinoma de células de Hürthle. De acuerdo a ello, los enfermos con carcinoma papilar fueron 156/214 -72.9%- siguiendo el folicular con 57/214 -26.6%* y el de células de Hürthle que representó el 0.5%. El sexo y la edad de cada una de las variedades se indica en los Cuadros IV-20. La revisión de preparados histológicos pudo realizarse en 64 casos -30%-.

Los antecedentes fueron categorizados en 4 grupos. Cuadro IV-21.

Las causas por las que los enfermos recibieron radiaciones previas fueron: angioma en 2, hemangiopericitoma en 1, hirsutismo facial en 1 y enfermedad de Hodgkin en otro. El tiempo transcurrido entre la aplicación de las radiaciones y la aparición de la neoplasia fue entre 6 y 32 años, con una media de 17.4.

Las neoplasias malignas previas registradas correspondieron a 1 carcinoma de endometrio, 1 de mama, 1 melanoma de pabellón auricular, 1 condrosarcoma de laringe y 1 seminoma.

De los 19 enfermos con tiroideopatías previas se registró enfermedad nodular en 14, hipertiroidismo en 3 y tiroiditis de Hashimoto en 2. Trece de estos enfermos habían recibido cirugía previa sobre la glándula tiroides por patología no neoplásica.

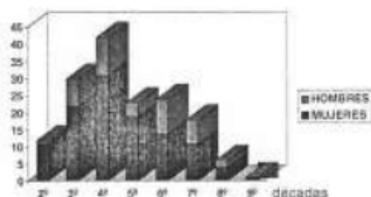
La asociación de hipertiroidismo y cáncer se produjo en enfermos del sexo femenino; 2 fueron hallazgos casuales de 1 microcarcinoma durante

* 33/57 (57.8%) procedían de zonas endémicas.

CUADRO IV-20
Distribución por Edad y Sexo

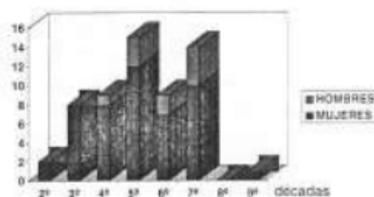
CARCINOMAS PAPILARES

N = 156



CARCINOMAS FOLICULARES

N = 58



CUADRO IV-21
Antecedentes

Antecedentes	Papilares	Foliculares	%
Radiaciones	4	1	2.33
Neoplasias otros órganos	5	-	2.33
Otras tiroideopatías	15	4	8.87
Otras enfermedades	5	-	2.33
Total	156	58	15.86

el tratamiento quirúrgico de aquella tiroideopatía y el 3º un tumor de 2 cm. La asociación con tiroiditis se observó en 2 pacientes femeninos menores de 40 años con tumores en un caso menor y en otro mayor de 4 cm.

En 5 casos la neoplasia se instaló en enfermos con otras patologías: tuberculosis pulmonar, esclerosis en placa, anemia perniciosa, síndrome de Down y enfermedad coronaria grave.

La forma de presentación de los 214 CDT se expresa en el Cuadro IV-22.

La muestra tiene 3/126 -2.4%- carcinomas desarrollados en nódulos solitarios hipercaptantes y 15 microcarcinomas, 3 de los cuales se diagnosticaron por metástasis cervicales y 12 fueron hallazgos intra o postoperatorios de 9 tiroidectomías por enfermedad nodular benigna, 2 hipertiroidismos no controlados clínicamente y 1

CUADRO IV-22
Formas de Presentación

Forma	Papilar	Folicular	Total	%
Nódulo solitario	86	40	126	58.8
Multinodular	8	9	17	8
Microcarcinoma	11	1	12	5.6
Uni o Multinodular. + adenopatías	21	4	25	11.8
Uni o Multinodular + adenop. + Mts a dist.	1	1	2	0.9
Metástasis cervicales	29	0	29	13.5
Metástasis a distancia	0	1	1	0.5
Uni o Multinodular + Metástasis a distancia	0	2	2	0.9
Total	156/214	58/214	214	100

laringectomía debida a un condrosarcoma, extendida a la glándula tiroidea. De los 29/214 -13.5%- enfermos que se presentaron sólo con adenopatías cervicales, 3 correspondían a microcarcinomas y 26 a nódulos de más de 1 cm que no habían sido detectados previamente. En síntesis, el cáncer oculto se presentó por metástasis a distancia en 1, microcarcinoma en 12 y adenopatías cervicales sin primario palpable en 29 pacientes.

En 3/214 -1.4%- se asociaba sintomatología compresiva y extensión extratiroidea, en 6/214 -2.8%- enfermos sólo extensión extratiroidea, y en 1- 0.4%- sintomatología compresiva.

El tamaño del tumor fue determinado en base al informe patológico y/o lo indicado por el cirujano actuante en el parte operatorio, tomándose para su definición el diámetro mayor.

En todos los menores de 21 años, el tumor medía menos de 3 cm, 5/14-35.7% se acompañaban de adenopatías cervicales y sólo 2/14-14.28%- correspondían al sexo masculino.

De acuerdo a la clasificación del AJCC²⁰ la muestra fue estadificada según lo expresado en el Cuadro IV-23.

El Cuadro IV-24 indica el método diagnóstico utilizado. La sensibilidad de la PAAF fue del 84% y de la congelación 92.6%. En todos los casos la

citología fue corroborada por congelación y estudio diferido de la pieza. De los 39 enfermos en que se obtuvo diagnóstico recién tras la inclusión en parafina, 10 eran falsos negativos en la congelación y 3 diagnósticos malignos pero con error de tipificación.

El tratamiento instituido al tumor primario -Cuadro IV-25-, fue tiroidectomía total o subtotal, integrando esta última a los fines estadísticos las siguientes conductas: 1) hemitiroidectomía con istmectomía; 2) hemitiroidectomía + istmectomía + subtotal contralateral; y 3) tiroidectomía casi total.

En 6/10 enfermos falsos negativos en la congelación, la tiroidectomía fue convertida de subtotal a total.

En los 2 enfermos asociados a tiroiditis, se hizo tiroidectomía total y en los 3 asociados a hipertiroidismo, subtotal.

En el subgrupo de enfermos menores de 21 años, se efectuó tiroidectomía total en 8/14 -57,1%-; en 5 debido a la presencia de adenopatías, en 1 por haber recibido radioterapia previa, en 1 por ser mayor de 2 cm. y en otro por error de tipificación histológica del tumor durante la congelación. En 6/14 -42.9%- la tiroidectomía fue menor que total.

Conjuntamente con la resección del tumor primario se efectuó vaciamiento de los ganglios del compartimiento central del cuello, el que resultó histológicamente positivo en 71/214 -33.17%- enfermos.

Se efectuó vaciamiento terapéutico del compartimiento lateral a 56 enfermos con adenopatías clínicamente palpables y a 9 con ganglios macroscópicamente visibles en el acto operatorio. Once de estos 65 enfermos presentaban también adenopatías en el compartimiento central. Es decir que un total de 125 /214 -58.41%- enfermos por-

CUADRO IV-23
Estadificación AJCC

Estadio	Nº Enfermos	%
I	123	57.5
II	59	27.6
III	26	12.1
IV	6	2.8
Total	214	100

CUADRO IV-24
Método Diagnóstico

Método	Papilar	Folicular	Total	%
Congelación	91 - 85%-	16 - 15 %-	107	50
Paaf	52 - 89.6%-	6 - 10.4%-	58	27.1
Inclusión en parafina	8 - 20.5%-	31 - 89.5 %-	39	18.2
Biopsia Ganglionar	9 - 100%-	-	9	4.3
Biopsia Osea	-	1	1	0.4
Total	156	58	214	100

CUADRO IV-25
Conducta Quirúrgica

Tiroidectomía	Con Vac.	Sin Vac.	Nº de Enf. %
Total	71	97	168 - 78.5-
Subtotal	1	45	46 - 21.5-
Total	72/214-33.6%	136/214-66.3%	214 -100-

taban ganglios histológicamente positivos de los cuales el 15.8% eran bilaterales y/o mediastinales, Cuadro IV-26.

La cirugía produjo 3 -1.4%- óbitos perioperatorios, entendiéndose por tales a los producidos durante la operación o en el período previo al alta. Por razones estadísticas a estos enfermos se le adjudicó una supervivencia de 1 mes. En 2 de ellos la cirugía se extendió al mediastino anterior a través de una esternotomía falleciendo uno de ellos en insuficiencia respiratoria y el otro debido a falla cardiovascular.

CUADRO IV-26
Vaciamiento Lateral

Vaciamiento	Nº Enfermos	Positivo
Terapéutico	63	63/63-100%-
Electivo	9	2/9-22.2%
Total	72/214-33.6%	65/72-90.2%

En el Cuadro IV-27 se registran las complicaciones y secuelas de la cirugía.

En las 6 conversiones de tiroidectomía subtotal a total se produjeron 1 hipoparatiroidismo y una secuela recurrencial, ambas transitorias.

Se consideró hipoparatiroidismo o secuela recurrencial definitiva, a aquella que habiendo pasado 6 meses de la operación, persistiera con sintomatología. Ambas linforragias ocurrieron en tiroidectomías con extensión al compartimiento lateral del cuello y cedieron espontáneamente.

Como complemento de la cirugía se realizó I¹³¹ en 145 -67.7%- enfermos, en dosis variables entre 50 y 200 mCi con una media de 114. La dosis máxima acumulada en un enfermo alcanzó 662 mCi sin registrarse complicaciones inherentes al tratamiento.

El seguimiento medio fue de 11.4 años, con un rango de 1 y 222 meses y el seguimiento a 5-10-15 y 18.5 años se expresa en el Cuadro IV-28. En síntesis, el 65% tuvo un seguimiento de 11 a 18.5 años y el 35% hasta 10 años.

CUADRO IV-27
Complicaciones de la Cirugía

Secuela	Tiroidectomías totales n:168		Tiroidectomías subtotales n: 46		TOTAL n: 214	
	Nº Enf.	%	Nº Enf.	%	Nº Enf.	%
Hipoparatiroidismo transitorio	10	6	5	10.9	15	7
Hipoparatiroidismo definitivo	5	3	0	0	5	2.3
Parálisis recurrencial transitoria	2	1.2	1	2.2	3	1.4
Parálisis recurrencial definitiva	4	2.4	1	2.2	5	2.3
Linforragia	2	1.2	0	0	2	0.9
Óbito	3	1.4	-	-	3	1.4
Total	26	15.5	7	15.2	33	15.4

CUADRO IV-28
Seguimiento en Años

Seguimiento en Años	Nº de Enfermos	%
0 a 5	39	18.2
6 a 10	36	16.8
11 a 15	73	34.2
16 a 18.5	66	30.8
Total	214	100

La metodología seguida fue a través de citas, comunicación telefónica con el enfermo, sus familiares, el profesional o Institución que lo derivara.

El intervalo libre de enfermedad se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha de la operación y la aparición de la primera recurrencia. Se consideró local la ocurrida en el lecho tiroideo o los tejidos blandos, regional la de los ganglios del cuello o mediastino y a distancia la de sitios alejados del cuello.

La supervivencia global correspondió a la obtenida con todos los pacientes vivos o muertos hasta el cierre de la observación. La supervivencia por causa específica fue la resultante de la lograda por todos los pacientes que permanecen vivos, recidivados o no, y fallecidos sólo a causa de la enfermedad. Se definió como fallecimiento por causa ajena al producido por otra diferente a la enfermedad en estudio. Se consideró un enfermo muerto por causa específica a aquel fallecido con la enfermedad o visto por última vez en estado avanzado o intratable, tomándose esa fecha como de muerte.

b) Análisis Estadístico

Todos los datos fueron procesados mediante el Programa CSS/Statística Versión 3.1 en computadoras 486 SX y 386 DX con procesadores matemáticos Intel.

Se analizaron las variables edad, sexo, sintomatología compresiva, antecedentes de radiaciones, otras neoplasias, otras tiroideopatías u otras enfermedades, extensión extratiroidea, presencia de adenopatías, metástasis a distancia, tamaño del tumor primario, extensión de la cirugía, tipo histológico, y tratamiento postoperatorio con radioiodo, todos ellos enfrentados a 2 eventos: "recidiva" y "muerte".

Primeramente se estudiaron los datos mediante un análisis univariado llevado a cabo con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney¹⁶⁷ la cual fue completada con la de Chi-Cuadrado con ajuste de Yates, o con la exacta de Fisher³¹ según correspondiera. A continuación, para determinar la importancia pronóstica de eventuales covariados estadísticamente significativos, se utilizó la técnica multivariada de Regresión de Riesgos Proporcionales de Cox⁶⁴ para ajustar las distintas variables en un modelo predictivo único de recidiva y muerte, expresado como riesgo relativo. Estos fueron obtenidos a partir del coeficiente b del modelo de regresión con sus correspondientes límites de confianza al 95%.

Todas las contrastaciones fueron consideradas a nivel de $P < 0.05$ para 2 extremos. El estudio se completó con curvas de supervivencia e intervalo libre de enfermedad ajustadas mediante el test de Kaplan y Meier¹⁴⁵ y las tasas anuales y brutas a 5-10-15 y 18.5 años correspondientes a ambos eventos.

c) Resultados

La mortalidad global fue de 44/214 -20.56%-, resultando 23 perdidos por causas ajenas a la enfermedad Cuadro IV-29.

CUADRO IV-29
Mortalidad por Causa Ajena

Causa	Nº Pacientes	%
Indeterminadas	7	30.44
Enfermedad cardiovascular	6	26.10
Otras neoplasias malignas	5	21.73
Perioperatoria	3	13.05
Esclerosis en placa	1	4.34
Politraumatismo	1	4.34
Total	23	100

La mortalidad específica de la muestra alcanzó a 21/214 -9.81%- e independientemente para los papilares 12/156 -7.69%- y para los foliculares 9/58 -15.5%-. Por quinquenio de seguimiento se demostró que 15/39 -38.5%- se perdieron antes de los 5 años, 5/36 -13.9%- entre los 6 y 10 años, 1/73 -1.4%- entre los 11 y los 15 y ninguno a partir de los 16 años con una mortalidad anual ajustada de $0.83\% \pm 0.18\%$.

La edad de los fallecidos por causa específica fue de 61.2 años ± 10.8 (31-83) con una mediana de 63; y la de los que fallecieron por causa ajena de 63.3 años ± 12.8 (37-86) con una mediana de 65 años. La edad de los que permanecen vivos es de 41.4 años ± 15 (13-86) con una mediana de 39.

La tasa bruta de recidiva fue de 48/214 -22.4%, resultando de 34/156 -21.8%- para los papilares y 14/58 -24.1%- para los foliculares con una relación 1:2.4 la cual no fue significativa. Las recurrencias se registraron en 35/54 -64.8%- de los seguidos durante los primeros 5 años, en 1/26 -3.9%- de los seguidos entre los 6 y 10 años, en 0/73 -12.3%- de los seguidos entre los 11 y 15 años y 3/61 -4.9%- de los seguidos a partir de los 16 años resultando la tasa de recurrencia anual ajustada del $2\% \pm 0.29\%$.

El análisis univariado en relación a la supervivencia, demostró que la edad ≥ 50 , fue el factor con mayor significación estadística con una $P < 0.000001$, Cuadro IV-30.

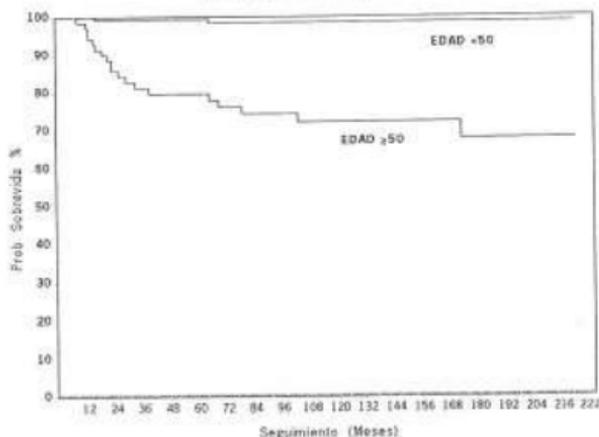
Le siguió el tamaño del primario ≥ 4 cm., la presencia de metástasis a distancia de inicio, la extensión extratiroidea, la presencia de ganglios clínicamente positivos y el uso del I^{131} postoperatorio con una $P < 0.00001$, 0.000035, 0.00055, 0.0023 y 0.0015 respectivamente. En los Cuadros IV-31, IV-32, IV-33, IV-34 y IV-35, se expresan las curvas de probabilidad de supervivencia de las 5 variables indicadas.

El sexo, los antecedentes previos, la sintomatología compresiva y el tipo de cirugía carecieron de significación.

Ahora, si bien el sexo careció de valor pronóstico -Cuadro IV-36-, se observó que los hombres de ≥ 50 años tuvieron casi 7 veces más riesgo de morir, que los < 50 . En cambio las mujeres ≥ 50 años tuvieron casi 30 veces más riesgo que las de < 50 años resultando muy significativo con una $P < 0.000001$, y cuando se analizó la muestra haciendo abstracción del sexo, los de ≥ 50 tuvieron 18 veces más riesgo que los menores de esa edad con una $P < 0.0000001$.

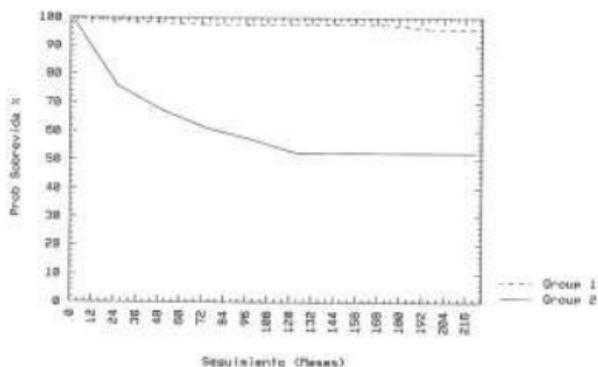
CUADRO IV-30
Edad < 50 vs. ≥ 50 años

Log Rank Test, $p < 0.001$



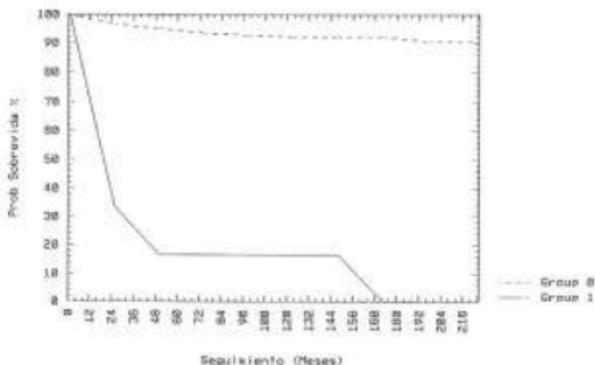
CUADRO IV-31
Tamaño del Tumor < 4 vs. \geq 4 cm.

1: < 4 cm - 2: \geq 4 cm
Log Rank Test, p < 0.00001



CUADRO IV-32
Metástasis a Distancia. SI vs. NO

1: SI - 2: NO
Log Rank Test, p < 0.000001



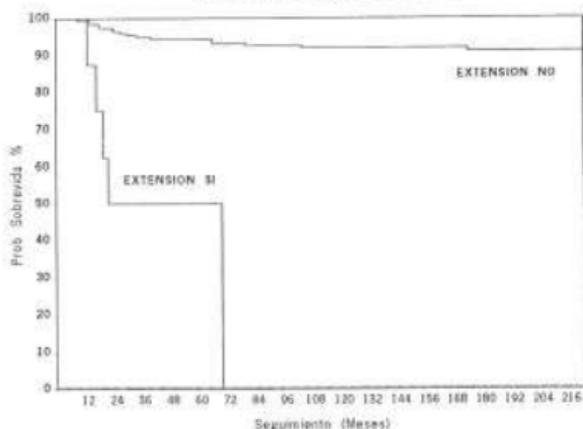
El análisis multivariado demostró que el perfil de riesgo y el riesgo relativo ajustado de supervivencia estuvo determinado en 1º término por la edad, seguida por el tamaño, cervicales y las metástasis a distancia de inicio. Cuadro IV-37 - 38.

Por el test de Hosmer-Lemeshow se confirmó el carácter del aumento del riesgo de muerte por cada año de edad.

En el Cuadro IV-39 se puede observar la forma exponencial con que se incrementó el riesgo de muerte en el sexo femenino, a medida que

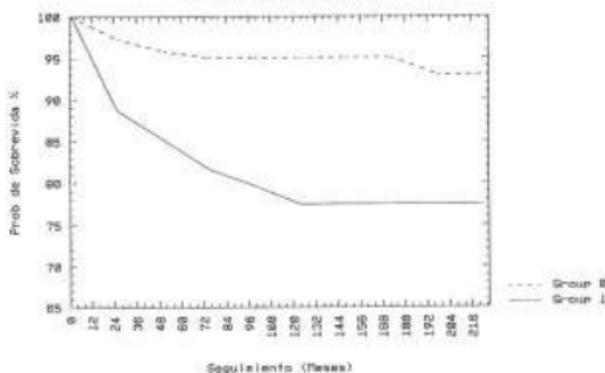
CUADRO IV-33
Extensión Extratiroidea. SI vs. NO

Log Rank Test, $p < 0.00001$



CUADRO IV-34
Adenopatías. SI vs. NO

Log Rank Test, $p < 0.00025$



ascendía la edad hasta los 65 años, para comenzar su lento descenso hacia los 75, contrariamente a lo que ocurre con la probabilidad estimada.

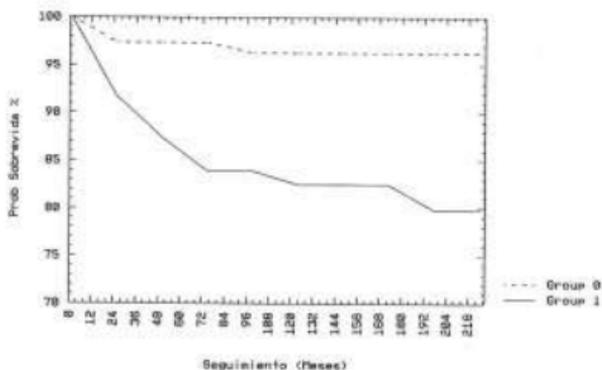
La varianza tenida en cuenta para la determinación de la supervivencia fue del 44.5%. Este

valor pone en evidencia que existe un 55.5% de otras variables no consideradas en esta muestra que influyeron el fenómeno "muerte".

Los riesgos relativos están indicando además que a igual edad, el riesgo de muerte por tener

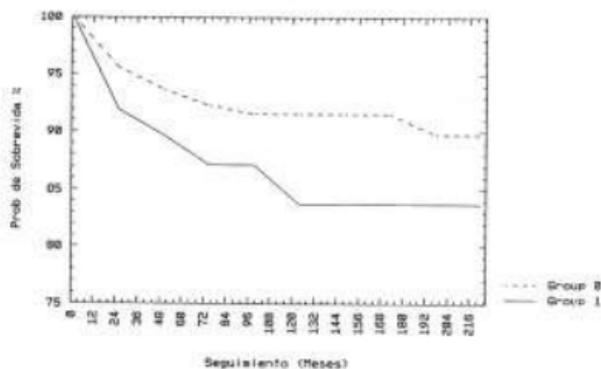
CUADRO IV-35
Radioiodo Postoperatorio. SI vs. NO

1: Con I131 - 0: Sin I131
Log Rank Test, $p < 0.00048$



CUADRO IV-36
Sexos

1: HOMBRES - 0: MUJERES
Log Rank Test, $p = 0.121$ NS



metástasis a distancia es mayor que el de tener adenopatías palpables, y que el producido por la combinación del tamaño y la presencia de metástasis a distancia es mayor al que surge del tamaño y la presencia de adenopatías.

Se destaca un evidente mejor comportamiento del tipo papilar enfrentado al folicular con una $P < 0.051$, minimamente por encima de los valo-

res aceptados como estadísticamente significativos Cuadro IV-40.

Cuando se analizaron independientemente hombres y mujeres, se vió que las variables influyentes sobre el fenómeno "muerte" no se comportaban exactamente igual. Así en el sexo masculino sólo el tamaño del primario aumentó la probabilidad de morir. En cambio en el sexo femeni-

no fueron la edad, la presencia de ganglios palpables y las metástasis a distancia las que marcaron el perfil de riesgo de muerte, Cuadro IV-41.

En relación con el período libre de enfermedad, nuevamente la edad ≥ 50 años, seguida del tamaño ≥ 4 cm., la presencia de metástasis a distancia, la extensión extratiroides, la presencia de adenopatías clínicamente palpables, y el uso postoperatorio de radioyodo, fueron los factores con significación estadística en el análisis univariado con una $P < 0.00006$, 0.0001 , 0.0025 , 0.005 , 0.015 y 0.015 . Los cuadros IV-42, IV-43, IV-44, IV-45, IV-46 y IV-47 expresan gráficamente la probabilidad de estar libre de enfermedad tras el análisis de las 6 variedades indicadas.

CUADRO IV-37
Perfil de Riesgo de Supervivencia

Variable	Coefficiente estandarizado
Edad	1.041
Tamaño	0.610
Adenopatías palpables	0.574
Metástasis a distancia	0.303

El sexo, los antecedentes previos, la sintomatología compresiva y la extensión de la cirugía sobre el primario, no alcanzaron a tener significación en el desarrollo de fallas locales, regionales o a distancia.

El análisis multivariado demostró que el perfil de riesgo estuvo dado por la edad, el tamaño, la presencia de adenopatías y metástasis a distancia, pero a diferencia de lo que ocurrió con la supervivencia, la diferencia de la edad con las restantes variables no fue tan manifiesta, Cuadro IV-48.

El riesgo relativo ajustado fue hacia mayor edad, mayor tamaño del primario, presencia de adenopatías y metástasis a distancia, Cuadro IV-49.

El Test de Hosmer-Lemeshow indicó que el modelo pronóstico ajustó convenientemente los valores de riesgo preicitados con los valores observados.

La varianza tenida en cuenta fue de sólo el 15.95%, indicando que existe un 84.05% de otras variables no tenidas en cuenta que influyeron en el evento "recidiva".

Aquí los riesgos relativos indican que a mayor edad, la presencia de metástasis a distancia

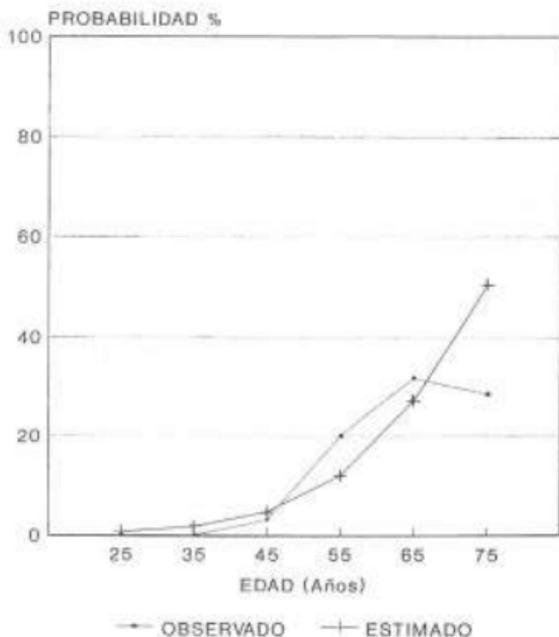
CUADRO IV-38
Análisis Multivariado- Riesgo Relativo Ajustado de Supervivencia

Variable	Coef. regres. \pm ES	Riesgo hacia	Código variable	RR ajustado	Lím. cont. 95%
Edad *	0.066 ± 0.019 $P < 0.0001$	> edad	continua	1.07	1.03-1.11
Tamaño	1.565 ± 0.603 $P < 0.02$	0: <3.9 > tamaño	1: ≥ 4	4.76	2.68-15.6
Ganglios	1.248 ± 0.466 $P < 0.02$	si	0: no 1: si	3.48	1.34-9.03
Mts a distancia	1.835 ± 0.575 $P < 0.002$	si	0: no 1: si	6.27	2.03-19.3

* Aumento de riesgo por año de edad

CUADRO IV-39
Riesgo de Muerte - Sexo Femenino

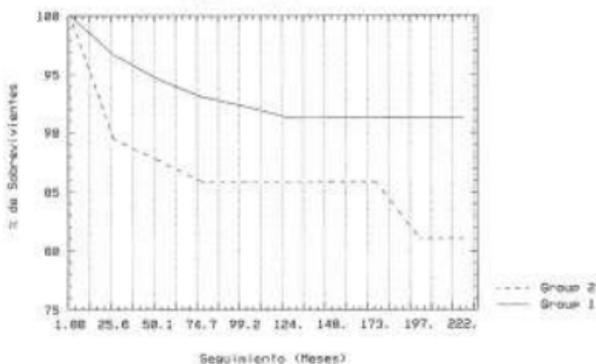
MORTALIDAD - SEXO FEMENINO



Regr. Logística, $p < 0.00006$

CUADRO IV-40
Probabilidad de Supervivencia según Histología

1. PAPILARES - 2. FOLICULARES
Log Rank Test, $p = 0.051$

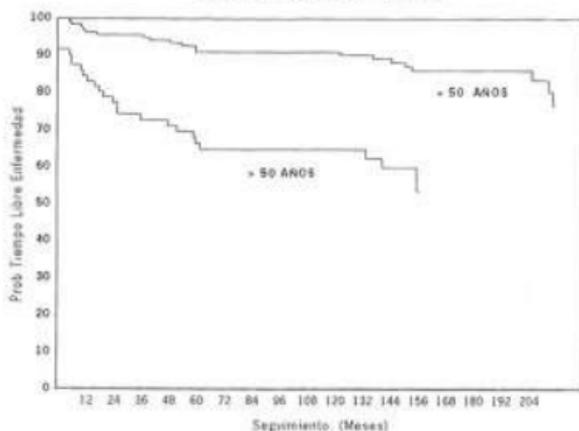


CUADRO IV-41
Riesgo Relativo de Supervivencia

Sexo	Variable	Coef. regres. ± ES	Riesgo hacia	Código variable	RR ajustado	Lím. cont. 95%
	Edad	0.097 ± 0.020 P < 0.001	> edad	continua	1.10	1.06-1.15
Femenino	Adenopatías	1.937 ± 0.592 P < 0.002	ganglios +	0: no 1: sí	6.96	3.93-22.1
	Mts. distancia	2.528 ± 0.700 P < 0.001	Metástasis	0: no 1: sí	12.5	3.18-49.4
Masculino	Tamaño	3.432 ± 1.083 P < 0.005	> tamaño	0: >3.9 1: ≤ 4	30.9	3.70-258.4

CUADRO IV-42
Edad <50 vs. ≥ 50 años

Log Rank Test, p < 0.001



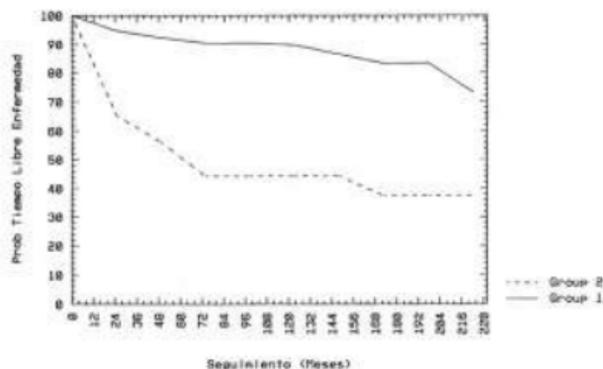
incrementa el riesgo en mayor forma de lo que lo hace la combinación del tamaño y las adenopatías.

Las restantes variables no resultaron estadísticamente significativas y a diferencia de lo que ocu-

rría con el fenómeno "muerte", aquí los tipos histológicos tuvieron similar comportamiento -Cuadro IV-50-, aunque el intervalo libre de enfermedad de los papilares que recidivaron fue algo mayor al de los foliculares: 60 vs. 53.5 meses.

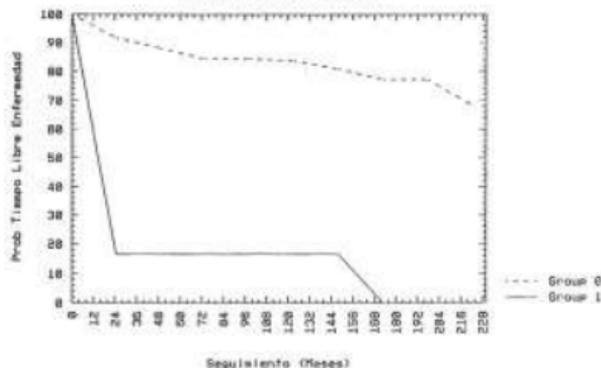
CUADRO IV-43
Tamaño del Tumor, < 4 vs. ≥ 4 cm.

1: < 4 cm - 2: ≥ 4 cm
Log Rank Test, p (0.000001)



CUADRO IV-44
Metástasis a Distancia. Si vs. No

1: SI - 0: NO
Log Rank Test, p (0.00003)



Cuando se analizaron los sexos por separado, se vió que el período libre de enfermedad en los hombres estuvo influenciado por el tamaño y las metástasis a distancia y en las mujeres por la edad y el tamaño, Cuadro IV-51.

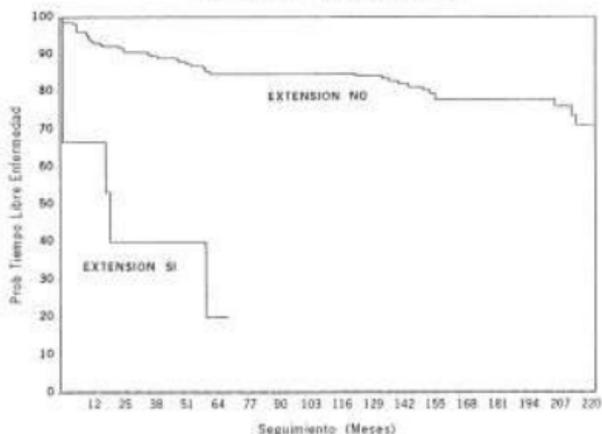
En el subgrupo de enfermos de hasta 21 años, se produjo una sola recurrencia local -7.1%-, pero

todos se hallan vivos y libres de enfermedad con una media de 13.6 años.

Los 3 enfermos con hipertiroidismo cursan sin recidivas y viven libres de enfermedad al cierre de la observación con una supervivencia media de 11.3 años y un rango de 56 y 204 meses, al igual que los asociados a tiroiditis, con una media de 15 años.

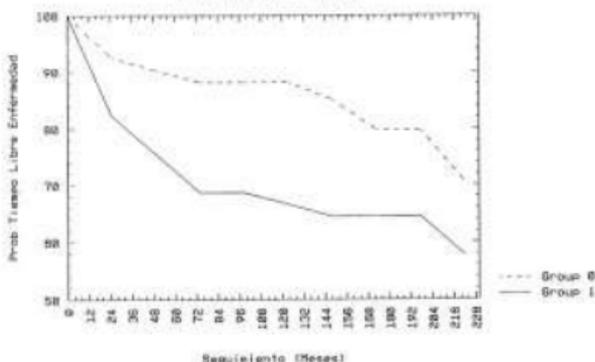
CUADRO IV-45
Extensión Extratiroidea. Si vs. No

Log Rank Test, $p < 0.00009$



CUADRO IV-46
Adenopatías . Si vs. No

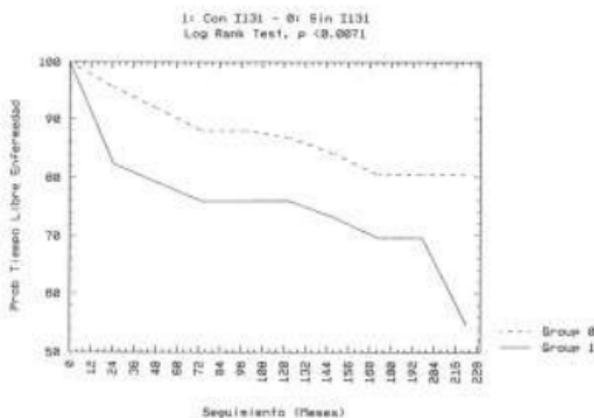
I: SI - 0: NO
Log Rank Test, $p < 0.0045$



Las curvas de probabilidad de "Supervivencia" y "Recidiva" se muestran en los Cuadros IV-52 y IV-53. En ellas se aprecia que la supervivencia media fue del 90.2%, con una probabilidad del

92.7, 89.9, 88.8 y 88.8% a 5-10-15 y 18.5 años, y que la probabilidad de estar libre de enfermedad fue del 82.9, 82.4, 75.6 y 69% a 5-10-15 y 18.5 años respectivamente.

CUADRO IV-47
Radioiodo Postoperatorio. Sí vs. No



CUADRO IV-48
Perfil de Riesgo de Recidiva

Variante	Coefficiente estandarizado
Edad	0.600
Tamaño	0.353
Adenopatías	0.332
Metástasis a distancia	0.241

d) Discusión

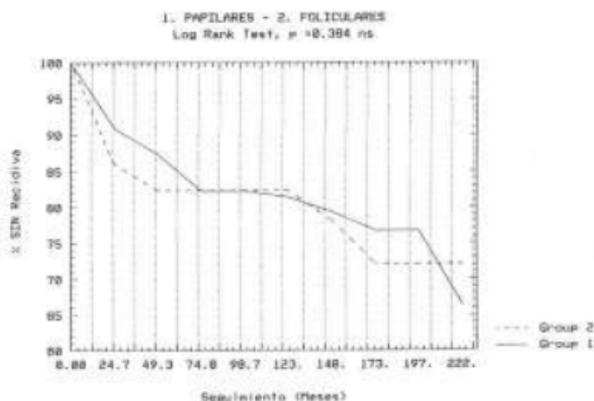
La serie analizada abarca la experiencia de casi 19 años, en los cuales se han producido cambios en la metodología diagnóstica, en la extensión de la cirugía y en el seguimiento de los enfermos, a la vez que descubierto subtipos de mal pronóstico y perfeccionado el diagnóstico histológico. Con ello se quiere significar, que los procedimientos

CUADRO IV-49
Análisis Multivariado-Riesgo Relativo Ajustado de "Recidiva"

Variante	Coef. regres. ± ES	Riesgo hacia	Código variante	RR ajustado	Lim. cont.
Edad *	0.038 ± 0.011 P < 0.001	> edad	continua	1.04	1.02-1.08
Tamaño	0.905 ± 0.359 P < 0.02	> tamaño	0: < 3.9 1: ≥ 4	2.47	1.22-5.0
Ganglios	0.722 ± 0.308 P < 0.02	sí	0: no 1: sí	2.06	1.13-3.77
Mts a dist.	1.459 ± 0.574 P < 0.01	sí	0: no 1: sí	4.30	1.54-12.0

* Aumento de riesgo por año de edad.

CUADRO IV-50
Probabilidad de Recurrencia según Histología



CUADRO IV-51
Riesgo Relativo de Recurrencia

Sexo	Variable	Coef. regres. ± ES	Riesgo hacia	Código variable	RR ajustado	Lím. cont. 95%
Femenino	Edad	0.038	> edad	continua	1.10	1.01-1.06
		± 0.012				
	P < 0.005					
Masculino	Tamaño	1.114	> tamaño	0: <3	3.05	1.31-7.10
		± 0.432		1: >4		
	P < 0.02					
Mts. dist.	Tamaño	1.763	> tamaño	0: < 3.9	5.83	1.67-20.3
		± 0.638		1: ≥ 4		
	P < 0.01					
		2.221	Metástasis	0: no	9.22	1.41-60.4
		± 0.959		1: sí		
		P < 0.05				

Perfil de riesgo femenino: tuvo peor pronóstico aquella paciente que presentó mayor edad (RR 1.10, 4% de mayor riesgo por año de edad, $P < 0.005$); con tumor de tamaño > 4 (RR: 3.05, $P < 0.02$)

Perfil de riesgo masculino: tuvo peor pronóstico aquel paciente que presentó tumor de tamaño > 4 (RR: 5.83, $P < 0.01$) y metástasis a distancia (RR 9.22, $P < 0.05$)

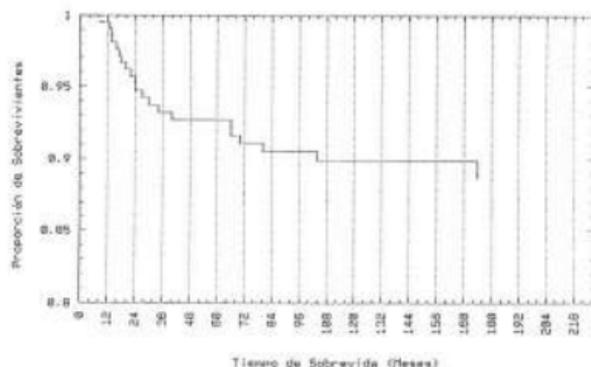
aplicados a lo largo de casi 2 décadas, han sufrido las modificaciones obligadas por esas circunstancias.

El hecho de que sólo el 4.2% se acompañara de extensión extratiroidea y el 2.3% de metástasis

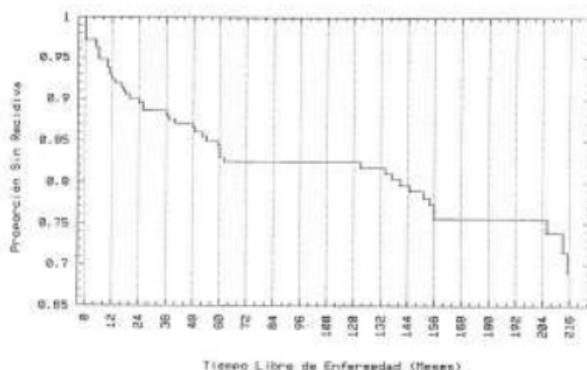
a distancia, demuestra su baja agresividad en comparación con otros tipos histológicos, lo cual se refleja en la supervivencia media alcanzada.

De los antecedentes registrados, ninguno tuvo significación pronóstica, pero se destaca que las

CUADRO IV-52
Probabilidad de Supervivencia



CUADRO IV-53
Probabilidad de Recurrencia



neoplasias malignas previas de otros órganos comandaron la evolución de los 5 pacientes con esa condición, siendo el CDT una concomitancia sin riesgo evolutivo para aquella.

En el 50% de la muestra, el diagnóstico se obtuvo por congelación intraoperatoria, a pesar de no ser hoy, el método aconsejado. Ocurre que en la primera parte de esta experiencia, el descubrimiento del cáncer resultaba del estudio histológico intraoperatorio de un nódulo generalmente frío o por biopsia quirúrgica de una adenopatía cervical.

La PAAF es, al igual que para el 92% de los autores encuestados, el método inicial de diagnóstico preferido en la actualidad, resultando con una sensibilidad similar a la media reconocida por Gharib¹⁰⁶.

Por cada tiroidectomía subtotal se realizaron 3.6 totales, de lo que se deduce la preferencia por esta última. Sin embargo, los resultados alcanzados demostraron que el 11.3% de los tiroidectomizados en forma total fallecieron contra el 4.4% de los sometidos a tiroidectomías menos que to-

tales y que mientras el 23.2% del 1º grupo recidivó, éste ocurrió en el 19.6% de los del 2º, resultando ambas comparaciones no significativas. Cabe aclarar que los enfermos sometidos a tiroidectomías subtotales eran todos de bajo riesgo y con tumores de menos de 1.5 cm., por lo que no se descarta una variación muestral aleatoria.

Los vaciamentos laterocervicales fueron aplicados con criterio terapéutico a 72 enfermos, resultando histológicamente positivos en 65, produciéndose un 37.5% de recidivas entre los sometidos a vaciamiento cervical y un 14.8% en el grupo alternativo con una diferencia estadísticamente significativa $-P < 0.00035-$, que dejó de serlo en el análisis multivariado. Esto prueba que no fue la extensión de la cirugía la que cambió la evolución de la enfermedad, sino la presencia de adenopatías.

También se observó que los enfermos tratados en el postoperatorio con yodo radiactivo no tuvieron mejor evolución. Esto se debe a que la dosis terapéutica fue utilizada selectivamente en pacientes de alto riesgo y con enfermedad avanzada.

Otros factores ajenos al tratamiento han sido probados como predictivos de muerte y acortamiento del período libre de enfermedad. Los autores encuestados, dan todos valor a la **edad**, la mayoría a la **extensión extratiroidea**, más del 50% al **sexo**, en menor proporción a las **metástasis a distancia**, las **adenopatías cervicales**, el **tamaño** y el **tipo histológico**, destacándose especialmente la **invasión vascular** y **penetración capsular** en el folicular.

En la serie analizada la **edad** ≥ 50 años, conjuntamente con el **tamaño** ≥ 4 cm. han sido los factores dominantes del perfil de riesgo. Las **metástasis a distancia** de inicio y la presencia de **adenopatías**, le siguieron en importancia como factores con significación estadística.

En una recopilación de 268 CDT en enfermos mayores de 60 años, se observó mayor proporción de foliculares, invasión de estructuras vecinas y localizaciones a distancia, que en grupos etarios jóvenes, confirmando los hallazgos de la mayoría de los autores nacionales y extranjeros²⁹⁻⁴⁹⁻¹⁰⁷⁻¹⁸²⁻¹⁹²⁻²²⁰. Ahora bien, mas allá del valor que se adjudica a la edad, agrava el pronóstico adverso que se le asigna al tamaño, las metástasis a distancia y la extensión extratiroidea.

Las **metástasis a distancia** en el inicio de la enfermedad, concomitantemente con el tumor primario o como única expresión de CT, son un factor de deterioro de la calidad de vida, pronóstico ominoso y reducción de la supervivencia; dependen en más del 50% de la preexistencia de recidivas locales, y registran una mortalidad del 50 y 70% a 1 y 2 años¹⁰⁰⁻²²²⁻²³⁹.

Se considera que las metástasis tienen peor pronóstico cuando: **1)** son extensas, **2)** descubiertas en ancianos, **3)** no concentran el radioyodo y **4)** pertenecen al tipo folicular poco diferenciado.

En el 80% de los enfermos analizados la edad era mayor de 60 años, el 60% correspondía a primarios de más de 4 cm. y todos a excepción de 1, fallecieron antes de los 30 meses sin borramiento de sus metástasis.

Está demostrado que la edad determina su porvenir, de allí que algunos enfermos jóvenes vivan décadas y más de los 2/3 de los mayores de 50 fallezcan por la enfermedad. El análisis multivariado de la serie de la Mayo Clinic⁶⁶, demostró que la edad y el grado de invasión extratiroidea fueron los únicos factores con significación estadística, en los enfermos con metástasis a distancia.

Coincidentemente con lo comunicado por Ozaki¹⁹⁸, se ha podido observar que la mayoría de estos enfermos presentaban formas histológicas pobremente diferenciadas o con algún grado de diferenciación.

A pesar de todo, la joven edad del enfermo, la ausencia de extensión extratiroidea y en especial la localización en pulmón, son factores favorables en la evolución de la enfermedad metastásica con una supervivencia global a 5 - 10 años del 37 y 20%, y específica de 40 y 24% respectivamente.

La mayoría de las series Lahey Clinic -1986-, Mayo Clinic -1988- y M.D. Anderson -1989- coinciden en señalar que las **adenopatías cervicales** tienen incidencia sobre el período libre de enfermedad pero no impactan en la supervivencia. Pero el tema es controversial; por un lado, varios autores -De Groot 1990-, -Mc Henry 1991-²²⁹, Mazzaferri¹⁷², le asignan valor desfavorable y otros¹³⁴⁻¹⁶⁰⁻¹⁸²⁻²²⁵⁻²⁴³ inespecífico. Sin embargo, las adenopatías mediastinales, la bilateralidad o su aparición en el CFT, está demostrado que acortan la supervivencia⁴⁷⁻¹⁷².

La experiencia personal demostró que mientras la mortalidad de los enfermos con cuello N0 fue del 5.4%, con cuello positivo fue del 20% y que sólo 17.5% de los N0 recidivó, mientras ésto ocurrió en el 33.8% de los que tenían cuellos positivos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Con el objeto de dilucidar el tema, el Grupo del Memorial¹³⁴ estudió la supervivencia y período libre de enfermedad de los enfermos menores y mayores de 45 años con y sin adenopatías. Ese análisis demostró que los ganglios positivos aumentan el riesgo de recurrencia en los mayores de 45 años, y tienen un débil impacto sobre la supervivencia, siempre que la edad sea el único factor de pronóstico adverso, dado que si se le agregan otros, el factor N puede llegar a convertirse en agravante también de la supervivencia, como ocurrió en la serie analizada, en la cual casi el 44% de los pacientes tenían 45 o más años y el 16% portaba adenopatías bilaterales o medias-tinales.

La estratificación por edad, tamaño, extensión extratiroidea y localización de las adenopatías podría llegar a demostrar que los vaciamentos electivos mejoran también la supervivencia del grupo etario mayor de 50 años.

Si bien el **sexo** por sí solo no fue estadísticamente significativo, su valor es considerado predictivo de muerte, pero no de recurrencia loco-regional o metástasis a distancia por la mayoría de los autores¹⁹²⁻²²⁵. Sin embargo, en la estadificación del AJCC²⁰ y en el score de la Mayo Clinic permanecen ausentes, y en la serie del Memorial sólo se demuestra una débil ventaja para el sexo femenino, que pierde valor al combinarse con la edad²³⁹. En la experiencia propia comunicada en 1992²⁵¹ tuvo significación estadística en el conjunto de los CDT y los CFT en particular, pero sólo en el análisis univariado.

Fue interesante demostrar en esta serie, que la influencia de los factores fue diferente para cada sexo. Así, el tamaño influyó en la supervivencia de los hombres, y éste más las metástasis a distancia lo hicieron sobre el período libre de enfermedad. Por el contrario, en el sexo femenino, la edad ≥ 50 años, la presencia de adenopatías y las metástasis a distancia de inicio actuaron sobre la supervivencia, y la edad y el tamaño sobre el evento "recidiva".

La **extensión extratiroidea** reduce la supervivencia global del CDT un 15% y el período libre de enfermedad a 5 años un 50%. Se relaciona con el tamaño y es considerada favorecedora de recidivas locales, metástasis cervicales o a distancia y muerte por la enfermedad²²⁹. Depende primeramente de la edad y luego del número y tipo de estructuras comprometidas. Según datos aportados por Guillamondegui, la edad media de los que sobrevivieron con extensión extratiroidea en el Anderson fue de 27 años, y la de los que se perdieron de 69. Igualmente en la serie del Memorial⁶ se vió que la cirugía radical o conservadora producía igual evolución en los menores de 45 años, mientras los mayores evolucionaban mal a pesar de haber sido sometidos a una resección amplia.

La experiencia de la serie presentada, demuestra que en ningún caso hubo invasión intraluminal de la vía aerodigestiva superior y que el nervio recurrente se hallaba comprometido en el 100% de esos casos, los músculos pretiroideos incluido el ECM y los grandes vasos del cuello en el 2.2%. La conducta con los músculos fue resectiva, formando parte de un vaciamiento cervical. Con los vasos, la invasión de la pared carotídea, obligó a su ligadura en 1, pudiéndose realizar en el otro la disección subadventicial. La única resección parcial de tráquea se efectuó en 1 enfermo varias veces recidivado localmente.

El 88.8% de los enfermos con extensión extratiroidea eran mayores de 60 años y tenían tumores de más de 4 cm, 1 de ellos era de la variedad "tall cells" y los restantes pobremente diferenciados. En este reducido grupo de enfermos el 55.6% falleció por causa específica y el 66.7% recidivó, pero la diferencia no llegó a ser significativa.

Independientemente del **grado** se ha visto una leve peor evolución de los CFT pero las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Al combinar ese factor con el sexo, la edad, la duración de los síntomas, el tamaño, el compromiso ganglionar, la multicentricidad, las metástasis a distancia de inicio y los residuos patológicos post-quirúrgicos, Noguchi¹⁹² observó al igual que la Lahey -1988-⁷³, que no hay diferencias estadísticamente significativas de supervivencia entre el papilar y el folicular y que esa diferencia es mínima al comparar los bien y pobremente di-

ferenciados. A iguales conclusiones llega Mazzaferri¹⁷², al excluir los enfermos con metástasis a distancia.

La serie de papilares cuenta con 2 de la **variedad "tall cells"** previamente comunicados²⁴⁹. Uno de ellos se presentó con metástasis cervicales bilaterales, fue sometido a tiroidectomía total mas vaciamiento cérvico-mediastinal bilateral, y evolucionó con un foco pulmonar que pudo ser controlado con I¹³¹, hallándose libre de enfermedad a los 36 meses. El otro en cambio, a pesar de haber recibido el mismo tratamiento, recidivó y se perdió a los 13 meses, confirmando la mayor agresividad de estos tumores, cuando se asocian a otros factores de riesgo que como en este caso, constituían la edad de 77 años, el tamaño y la extensión extratiroidea.

El único **carcinoma de células de Hürthle** fue analizado conjuntamente con los foliculares. Se trataba de un tumor de 3 cm. con adenopatías bilaterales, que 10 meses después de una tiroidectomía total desarrolló metástasis pulmonares, falleciendo a los 18 meses con persistencia de enfermedad a pesar del tratamiento radiante instituido.

Los 15 **microcarcinomas** de la serie viven libres de enfermedad tras la cirugía que resultó total en 3 casos asociados a metástasis cervicales y en 2 que fueron hallazgos intraoperatorios de enfermos reoperados por enfermedad nodular benigna recidivante. Los 10 restantes recibieron cirugías menores a una total.

Como entidad aislada y sin compromiso ganglionar, tiene indicación precisa de hemitiroidectomía¹²¹⁻¹⁹⁴ salvo en enfermos con antecedentes de radiaciones. En ese caso la tiroidectomía casi total es la opción.

Una situación diferente es la del **cáncer oculto** originado en focos de más de 1 cm y manifiesto por metástasis cervicales. El Grupo de la Lahey Clinic²²⁷ ha revisado 92 pacientes tratados a lo largo de 50 años, concluyendo que los grupos de riesgo son los que comandan la evolución de todos los CDT, incluido el oculto. Es decir, que la diseminación cervical no constituye un factor de pronóstico adverso en el grupo de bajo riesgo, por lo que una operación conservadora sobre el lado del tumor sería suficiente y una operación bilateral total o casi total con vaciamiento modificado estaría indicada en el de alto riesgo. No obstante considerando que el cáncer oculto con metástasis es ya una enfermedad diseminada Attie⁹,

Rosen²²⁴ y la mayoría de los autores encuestados, se inclinan por una cirugía nunca menor a una tiroidectomía casi total con vaciamiento.

La experiencia con **cáncer en niños y adolescentes** en nuestro medio es escasa. La mayor agresividad locoregional observada en este grupo etario, puede tentar a realizar tiroidectomías amplias como proponen algunos autores¹¹⁹⁻¹⁸⁰⁻²³⁷, pero teniendo en cuenta el buen pronóstico de la enfermedad, esa indicación se limita a enfermos con antecedentes de radiaciones y con metástasis regionales o a distancia. Los mayores inconvenientes de la tiroidectomía total en los niños son las secuelas post-quirúrgicas que según algunas series alcanza a un 4.5% de lesiones recurrentes y un 5.4% de hipoparatiroidismo¹¹⁹.

La mayoría de los nódulos son solitarios y menores de 4 cm., razón por la cual, la tiroidectomía casi total es un procedimiento suficiente en muchos de ellos. De cualquier forma los enfermos no deben ser uniformemente tratados, sino analizando sus características particulares, aplicando conductas agresivas pero no mutilantes y recordando que la terapia supresiva responde más que en los adultos.

Todos los enfermos de este subgrupo evolucionaron favorablemente a pesar que el 35.7% se acompañaba de diseminación cervical, sugiriendo que la edad y el tamaño tumoral, condujeron la evolución de la enfermedad.

La frecuente asociación de **tiroiditis y cáncer** plantea un verdadero dilema de tratamiento. Como principio, en ausencia de citología positiva o características que hagan altamente sospechoso al nódulo, debe privar una conducta expectante pero de seguimiento estricto. Operar todo nódulo asociado a tiroiditis puede conducir a una elevada tasa de lesiones recurrentes e hipoparatiroidismo. De allí, que sea aconsejable como alternativa previa, la resección y congelación del nódulo y recién tras la certificación histológica proceder al tratamiento quirúrgico de la enfermedad²⁷³. Así se procedió en las 2 observaciones que integran esta muestra, habiéndose realizado en ambas, tiroidectomía total debido al tamaño del primario.

Dadas las características de benignidad del **CT asociado a hipertiroidismo**, la lobectomía total del lado del tumor con istmectomía y subtotal amplia o casi total contralateral, es una conducta seguida por diversos Centros⁴⁶. La tiroidectomía total tiene indicaciones en tumores de más de 4

cm. o que hubieran desarrollado metástasis regionales o a distancia, hecho que no es frecuente de ver en los hipertiroideos.

Los 3 enfermos que integran la serie, fueron tratados con tiroidectomía subtotal dado que 2 fueron hallazgos histológicos de microcarcinomas y el 3º correspondía a un tumor de 2 cm. Los 3 evolucionaron favorablemente, no pudiendo demostrarse que la asociación con hipertiroidismo produzca mayor agresividad coincidiendo con lo observado por otros¹¹⁶⁻¹⁸⁷⁻²⁷².

El futuro del tratamiento del CDT se halla sembrado de valiosas investigaciones cuyos resultados finales producirán nuevos cambios a las conductas propuestas en este Relato. La detección de nuevos oncogenes activos específicos, la combinación de oncogenes, los genes supresores de tumores, el descubrimiento de nuevos caminos transductores de señales, los estudios sobre la respuesta de la adenilil-ciclasa a la TSH, la presencia del factor de crecimiento epidérmico, la inmunoreactividad positiva al antígeno común de membrana y las investigaciones sobre la forma de inhibir los efectos estimulantes, abrirán nuevos horizontes permitiendo diagnosticar y tratar selectivamente a cada paciente^{253 - 291}.

15. CONCLUSIONES

- La histología papilar fue la más frecuente de los CDT.
- La relación F:M fue de 3:1 y la edad media de 43.2 años con un 60.7% entre los 21 y 50.
- La forma más frecuente de presentación fue como nódulo solitario palpable u oculto.
- Si bien en el 50% se arribó al diagnóstico a través del estudio por congelación, el método aconsejable hoy es la punción citológica con aguja fina, con la cual se registró una sensibilidad del 84%.
- La extensión de la cirugía sobre el primario no demostró diferencias significativas, sobre los eventos "muerte" y "recidiva", aunque se destaca que la magnitud de las muestras comparadas es disímil. No obstante, la tiroidectomía total se impone como indicación absoluta en enfermedad grosera bilateral, extensión extracapsular, tumores³ 4 cm., presencia de adenopatías contralaterales o metástasis a distancia, cáncer localmente invasivo, edad mayor de 50 años y subtipos histológicos del mal pronóstico.
- La edad \geq 50 años, el tamaño del primario \geq a 4 cm., la presencia de metástasis a distancia y regionales fueron en esta serie los que influyeron sobre la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.
- Los factores pronósticos tuvieron diferente comportamiento según los sexos. En los hombres, sólo el tamaño influyó en la supervivencia, mientras éste y las metástasis a distancia lo hicieron sobre el periodo libre de enfermedad. Por el contrario, en el sexo femenino la edad \geq 50 años, la presencia de adenopatías y las metástasis a distancia actuaron sobre la supervivencia, y la edad y el tamaño sobre el evento "recidiva".
- El tamaño tumoral favorece la extensión extratiroidea, ésta a su vez el desarrollo de metástasis a distancia y por último la muerte por causa específica.
- El 80% de los enfermos que se presentaron con metástasis a distancia fallecieron antes de los 30 meses y sin borramiento de las mismas, confirmando el ominoso pronóstico que produce esa condición.
- La multicentricidad por mucho tiempo fue considerada un fundamento de la tiroidectomía total. Sin embargo, hay acuerdo mayoritario de que la misma no incide en la evolución de la enfermedad.
- Los vaciamentos del compartimiento central deben formar parte de la tiroidectomía. Los mediastinales y laterales deben realizarse en presencia de ganglios visibles y palpables. Los vaciamentos profilácticos pueden tener justificación en los mayores de 50 años, en presencia de compromiso bilateral del compartimiento central y en subtipos histológicos agresivos.
- La ablación post-operatoria con radiodio no ha demostrado mejorar la supervivencia y el período libre de enfermedad en grupos de bajo riesgo. Su aplicación debe ser de rutina en presencia de extensión extratiroidea, metástasis a distancia, formas poco diferenciadas, subtipos de mal pronóstico y pacientes de alto riesgo.
- La terapia supresiva en forma sostenida e indefinida con interrupciones previas a los rastreos es de rigor en el postoperatorio si no surgen complicaciones. Según la bibliografía, su uso ha demostrado disminuir los índices de recidivas locales.

- Coincidiendo con otras series no se ha demostrado diferencias significativas entre la evolución de papilares y foliculares aunque los primeros demostraron un mejor comportamiento.
- En el tratamiento del cáncer localmente invasivo corresponde reseca las estructuras que posean compromiso parietal o endoluminal. No parece ser peor el pronóstico de aquellos enfermos en que se preserva la vía aérea cuando la invasión es sólo adventicial. Siempre se recomienda agregar I^{131} y/o radioterapia externa postoperatoria. La edad es la que conduce la evolución de esta condición.
- El microcarcinoma que se ajusta a la definición de la OMS sin metástasis cervicales, puede ser tratado con tiroidectomía subtotal. En presencia de ganglios corresponde efectuar una total o casi total de acuerdo al análisis de los factores de riesgo.
- A pesar de que el cáncer de los adolescentes se presentó con mayor agresividad regional, tuvo una evolución favorable.
- La tiroiditis y el hipertiroidismo no resultaron factores agravantes de la enfermedad.
- La tasa de hipoparatiroidismo y secuela recurrencial definitivas se hallan en el rango comunicado en la mayoría de la series, destacándose que el primero fue exclusivo de las tiroidectomías totales.
- La supervivencia del 88.8% y el período libre de enfermedad del 69% a 18.5 años es compatible con lo expresado en la bibliografía.

CAPITULO V

CARCINOMA MEDULAR (CMT)

El CMT fue descrito por Horn en 1951 y reconocido en 1959 por Hazard y Hawk²¹ en una serie de 21 casos de la Cleveland Clinic, como una forma diferente de CT, compuesto por un grupo de células no foliculares rodeadas de sustancia amiloide, de curso más agresivo que los CDT, con una alta tasa de metástasis cervicales y a distancia, y una supervivencia sensiblemente mayor que la de los CAT.

En 1961 Sipple observó que el CT con alguna frecuencia se asociaba a feocromocitomas, destacando que el tipo de neoplasia era similar a la descrita por Hazard, y que ese síndrome que incluía además hiperparatiroidismo y en algunos casos neuromas mucosos, era una enfermedad hereditaria.

Paralelamente se demostraba que estos tumores se originaban en las células "C" de la cresta neural, eran altamente productores de calcitonina y otras sustancias péptidas, y pertenecían al sistema APUD. (amino precursor uptake and decarboxilation). Es decir, se localizaban en la glándula tiroidea, pero no se desarrollaban a partir de las células foliculares de origen ectodérmico, sino de las parafoliculares ubicadas en los 2/3 superiores de la glándula. La combinación de CMT y CFT recientemente comunicada²⁷⁻²⁵⁰ cuestiona la teoría de que ambos tendrían diferentes caminos embriogénicos. Es probable que estos últimos tumores deriven de un subgrupo de células "C" no originadas en la cresta neural sino en el componente endodérmico del último cuerpo branquial, que conserva la capacidad de diferenciación en células "C" y foliculares, o de la fusión de ambas.

Se le reconoce a la calcitonina una efectiva acción terapéutica para mejorar la densidad ósea en los animales de experimentación. Sin embargo su indicación en los humanos, ha quedado desvirtuada desde que Wüster²⁹⁰ estudiara dicho fenómeno en las vértebras lumbares y en los huesos del antebrazo de enfermos con CMT, asocia-

do a valores altos de calcitonina a lo largo de muchos años.

El CMT también segrega C-CAP, cromogranin A, enolasa neuro específica, antígeno carcinoembrionario, ACTH, histaminasa, serotonina, sustancia P, proopiomelanocortin, prolactina, polipéptidos vasoactivos intersticiales, pentagastrina y L-Dopa a través de la cual sintetiza serotonina. En general, de acuerdo al predominio de cada una de ellas se produce un cuadro clínico diferente: síndrome de Cushing con la ACTH, síndromes carcinoides con la serotonina y diarreas con las prostaglandinas E2 y F2.

1 - CLASIFICACION

El CMT representa el 5-10% de todos los CT, presentándose en el 80% de los casos como esporádico y en el 20% como enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante, con penetración casi completa y expresibilidad variable²⁵.

En 1968 Steiner introdujo el término "Neoplasia Endócrina Múltiple" -MEN tipo 2- para describir un síndrome compuesto por CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo, diferenciándolo del MEN tipo 1 o síndrome de Werner, compuesto por tumor paratiroideo, pituitario, y pancreático. Posteriormente se propuso el término MEN tipo 3 para una variante del 2 que presentaba neuromas mucosos múltiples, ganglioneuromatosis intestinal y hábito marfanoide. A partir de 1970 se prefirió llamar a este último MEN tipo 2b y al síndrome de Steiner MEN tipo 2a. Ambos tienen bases genéticas comunes y en alta proporción desarrollan CMT generalmente precedido por otras endocrinopatías.

En 1986 Farndon describe un CMT familiar, que carece de otras endocrinopatías y presenta un curso más indolente, otorgándose a este cuadro la denominación de familiar no MEN. Si bien los 3 son clínicamente diferentes, resultan genéticamente similares, Cuadro V-1.

CUADRO V-1
Clasificación Clínica

A - Esporádico 80 %

MEN Tipo 2a

B Familiar 20%

MEN Tipo 2b

No MEN

En todos ellos, el desarrollo del CMT es precedido por hiperplasia de células "C", seguida de hiperplasia nodular y generalmente cáncer bilateral. Es decir que la hiperplasia de células "C" es precursora del CMT.

Tanto la forma esporádica como la familiar tienen en común características particulares que obligan a un enfoque diferente al empleado en otros cánceres tiroideos: **1)** todos los pacientes son sospechosos de padecer la forma genética de la enfermedad; **2)** la posibilidad de tener un feocromocitoma u otra endocrinopatía debe descartarse antes de su tratamiento; **3)** la clínica es variable por lo que su tratamiento es controversial.

2 - ESPORADICO

Se presenta en la 5ª y 6ª décadas de la vida, con predominio del sexo femenino, como un tumor tiroideo clínicamente duro y solitario, que por lo general excede la cápsula y se acompaña de metástasis cervicales en el 45-65%, de extensión extratiroidea y de metástasis a distancia en el 5-10%, de preferencia en pulmón en el 85%, hígado en el 70%, huesos en el 55%, y otras localizaciones en menos del 1/3 de ellas.

Ecográficamente se presenta como un nódulo sólido, centellográficamente no captante del I¹³¹. En cambio, la centellografía con -DMSA-V Tc^{99m}, es sensible en el diagnóstico del tumor primario o recurrente, en mayor medida de lo que resultan el -MIBG I¹³¹-, el -MIBI-Tc^{99m}-, el CEA I¹³¹, o el Octreotide-In¹¹¹, todos ellos ensayados en el diagnóstico de esta enfermedad.

La radiología simple revela densas calcificaciones irregulares, diferentes a las finas observadas en el papilar. La tomografía axial computada y la resonancia nuclear magnética, resultan superiores en el estudio de extensión de enfermedad.

El diagnóstico citológico debe intentarse siempre, aunque algunas veces la tipificación del tumor no es sencilla.

Las células se disponen por lo general en nidios y en su mayoría son esféricas u ovals con algún grado de morfología plasmocitoide, pero también pueden presentarse como células fusiformes dispuestas en grupos separados por estroma fibrovascular que contiene sustancia amiloide, observada como fondo del preparado o en el interior de la célula, de color rojo pálido a la tinción de May -Grünwald- Giemsa. La multi y binucleación es frecuente, presentando a veces vacuolas intranucleares que obligan al diagnóstico diferencial con el CPT.

Macroscópicamente se trata de tumores sólidos de color gris pálido a pardo amarillento. Microscópicamente son unifocales y sin coexistencia de hiperplasia de células "C", contrariamente a las formas familiares que generalmente son multifocales y bilobulares conteniendo sectores prominentes de enfermedad preinvasiva. No obstante, algunas series indican un 38.4% de multicentricidad en los esporádicos¹⁶⁹.

Los estudios ultraestructurales revelan la presencia de gránulos neurosecretorios argentafines y argirófilos con las técnicas de plata. La inmunomarcación con tirocalcitonina, CEA o marcadores neuroendócrinos como sinaptosina y cromogranin A, juega a un papel importante en los casos de duda.

Confirmado el diagnóstico deben descartarse otras endocrinopatías y el eventual carácter genético de la enfermedad. La condición clínica de esporádicos y la característica unilateral no deben descartar la investigación familiar de los miembros de 1ª línea, dado que hasta el 25%, resultan finalmente familiares¹⁷⁴⁻¹⁸¹. La investigación realizada por Mc Henry¹⁷⁶ en un enfermo de 73 años operado de un CMT esporádico reveló en diferentes familiares 4 CMT y 2 hiperplasias de células "C".

El cuadro V-2 muestra la estadificación del AJCC²⁰.

CUADRO V-2
Clasificación AJCC

Estado	Tumor	Adenopatías	Mts. a distancia
I	T1	NO	MO
	T2	NO	MO
II	T3	NO	MO
	T4	NO	MO
III	cualquier T	N1	MO
IV	cualquier T	cualquier N	M1

El pronóstico es en general pobre, pero se le reconoce una supervivencia global del 55% a 10 años.

3 - MEN TIPO 2a

Es el más frecuente de los 2 MEN y junto al tipo 2b, representa el 30% de los familiares. Se diagnostica en la 2ª década de la vida y se halla compuesto de CMT bilateral en más del 50%, feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

Todo CMT aparecido antes de los 40 años, debe hacer sospechar una forma familiar, ya que la mayoría desarrolla el cáncer antes de esa edad.

El feocromocitoma se presenta en el 50% de los casos, y en la mitad de ellos es bilateral. Su sintomatología es poco florida, pudiendo a veces pasar inadvertida y hacerse evidente sólo por la hipertensión. En ese caso, el dosaje de catecolaminas, epinefrina, norepinefrina y dopamina, o los metabolitos, metanefrina, normetanefrina y ácido vainillil-mandélico en orina de 24 hs., es la metodología inicial de estudio. Todo valor superior a 12 mg de ácido vainillil-mandélico o 1 mg/ml de metanefrina en orina de 24 hs., en un enfermo con CT pone sobre la pista de un síndrome MEN.

El feocromocitoma es precedido de hiperplasia adrenal medular bilateral, equivalente a la hiperplasia de células "C", pero no siempre desemboca en él, y si ocurre, varía el tiempo de progresión de una a otro.

El hiperparatiroidismo raramente es multicéntrico; se presenta en el 10-20% de los casos con calcemia superior a 10.5 mg/dl, hormona paratiroidea mayor a 1 ng/ml y ocasionales cálculos renales. Su presencia es rara en la hiperplasia de células "C", o en los CMT muy pequeños, y puede ser descubierta incidentalmente durante la tiroidectomía. Por el contrario, es frecuente en los grandes CMT bajo la forma de hiperplasia o adenoma único.

Es de buen pronóstico y alcanza una supervivencia del 75% a 10 años.

4 - MEN TIPO 2b

Se caracteriza por presentar CMT, feocromocitoma en el 50% de los casos, casi siempre bilateral, neuromas mucosos de párpados, labio, lengua y orofaringe, ganglioneuromatosis de todo el tracto digestivo con ocasionales desórdenes de

la motilidad intestinal, y deformidades esqueléticas, como el pecho excavado del hábito marfanoides, casi en el 100%⁷⁶

Se diagnostica en la niñez y en la primera parte de la adolescencia, aunque se detectan casos desde los tres meses de vida. Es más agresivo que el 2a y tiende a dar metástasis cervicales y a distancia tempranas principalmente en huesos, pulmón e hígado. La presencia de neuromas en párpados y labios, le da a los enfermos una facie especial caracterizada por párpados gruesos y labios evertidos, sirviendo ambos de sospecha en el primer año de vida.

La presencia de ganglioneuromatosis en el tracto digestivo se asocia a morbilidad severa y de difícil manejo. Cuando se compromete el esófago produce disfagia y cuadro de acalasia, y cuando afecta al intestino, diarrea, constipación pseudo-obstrucción, divertículos y megacolon de difícil diferenciación con la enfermedad de Hirschprung. La biopsia rectal revela proliferación, a cambio de ausencia de plexos ganglionares como en aquella.

La supervivencia máxima es del 50% a 10 años y menos del 35% se halla libre de enfermedad a los 5 años.

5 - FAMILIAR NO MEN

Representa el 10-15% de todos los CMT y el 70% de los familiares. Se caracteriza a diferencia de otras formas hereditarias, por su aparición más tardía y no asociarse a otras endocrinopatías. Es de lento crecimiento, el de mejor pronóstico entre todos los medulares, alcanzando supervivencias estimadas en el 80% a 10 años y prolongados períodos libres de enfermedad.

Identificado un MEN 2a, 2b o no MEN, todos los familiares en línea directa deben ser pesquisados bioquímicamente dosando calcitonina estimulada en búsqueda de hiperplasia de células "C", a partir de los 3 años y hasta los 35, aunque algunos prefieren extenderlo desde el año hasta los 50¹⁷⁹⁻¹⁸⁰. Los estadios subclínicos del CMT o la hiperplasia de células "C" suelen no tener títulos basales elevados de calcitonina, pero sí cuando la prueba es estimulada por el calcio y la pentagastrina.

Si el dosaje en enfermos de menos de 30 años con riesgo es superior al normal, debe repetirse cada 3 meses y si es bajo, anualmente. Por el

contrario, un resultado negativo por encima de esa edad demuestra pocas posibilidades de desarrollar un carcinoma pero no lo descarta, mientras que aquellos con títulos elevados, aunque carezcan de tumor tiroideo, pueden desarrollarlo a pesar de tener elevada edad.

Actualmente se aconseja realizar los test genéticos tan pronto como sea posible, facilitando el tratamiento de la enfermedad pre-invasiva antes de que tenga exteriorización clínica o bioquímica.⁵⁰⁻²²⁰⁻²²¹ Se realizan con una muestra de 10 cc. de sangre y se utilizan marcadores ligados al ADN para descubrir a los transportadores del gen *ref*⁶⁰. Si bien el dosaje de calcitonina es sencillo, resulta caro y representa una carga que a veces se extiende hasta 40 años. El test genético en cambio, se realiza una sola vez en la vida, siendo sus resultados confiables como para proponer la tiroidectomía profiláctica en aquellos que resulten positivos²⁰²⁻²⁰⁸. Su uso representa el mayor avance en la profilaxis del CMT familiar.

6 - FACTORES PRONOSTICO Y GRUPOS DE RIESGO

Varios han sido los intentos por determinar factores indicativos de evolución. Deben considerarse: **1)** los propios del enfermo, **2)** los referidos a la forma clínica, **3)** los relativos al tumor, **4)** los dependientes del estadio, y **5)** los inherentes al tratamiento.

Entre los primeros, el sexo femenino y la edad menor de 40 años son condiciones favorables¹⁴¹. Algunas series²²⁴, reconocen mayor tasa de recurrencias en los hombres y otras²¹³ una supervivencia a 20 años de hasta el 90% en los menores de 50 años y del 45% en los mayores.

De acuerdo a la forma clínica, en uno de los extremos se ubica el familiar no MEN con el mejor pronóstico, seguido por el MEN tipo 2a, el esporádico y en el extremo opuesto el MEN tipo 2b, considerado generalmente como de peor evolución que el esporádico.

La patología aporta datos de interés: la marcación heterogénea y débil de la calcitonina, y la tinción negativa de sustancia amiloide son indicadores de pronóstico adverso; por el contrario la aneuploidía que alcanza al 43%, carece de significación estadística¹⁵⁵.

Respecto al tamaño, los carcinomas tempranos y en especial la hiperplasia de células "C" evolucionan favorablemente, siendo cada vez más frecuente desde que se impuso la investigación familiar sistemática. Se acepta en general que la diseminación ganglionar y a distancia son factores de mal pronóstico¹⁴⁴. En cambio, la extensión extratiroidea que se ve frecuentemente en el CMT, si bien resulta de pronóstico adverso en la serie del Instituto de Tumores de Milán²²⁴, no tiene similar carácter en otras, pero siempre aumenta en función del estadio, resultando la mortalidad del 70% a 5 años en E III y del 20% en el II²¹³. En la serie de la Mayo Clinic¹⁰⁵ se ha visto, que excluyendo los enfermos con metástasis a distancia o resecciones incompletas, aquellos que se hallaban en E III, alcanzaron una supervivencia libre de enfermedad del 57% a 20 años vs del 97% en E II. Ahora cuando el enfermo desarrolla metástasis óseas la supervivencia a 12 y 36 meses es del 50 y 30%, aunque son de mejor evolución las de otros órganos²¹³.

Respecto al tratamiento se afirma, que los enfermos sometidos a cirugía radical tienen mejor evolución que aquellos en los cuales ésta no ha sido posible.

La Mayo Clinic -1990-¹⁰⁵, ha determinado de acuerdo a algunos de estos factores, 3 grupos de riesgo Cuadro V-3. El posterior análisis de dicha Clínica en 1992¹⁰⁶ confirma que el estadio y la resección completa fueron los únicos factores independientes y que dentro del primero, tanto el tamaño del tumor, la presencia de adenopatías, la extensión extratiroidea y las metástasis a distancia fueron factores todos asociados al pronóstico en el análisis univariado.

CUADRO V-3
Grupos de Riesgo.- Mayo Clinic -

RIESGO BAJO	Estadio I-II. Resección quirúrgica completa. Tinción + a la sustancia amiloide.
RIESGO INTERMEDIO	Combina 1 o más factores de los grupos de bajo y alto riesgo.
RIESGO ALTO	Estadio III-IV Resección quirúrgica incompleta. Tinción - a la sustancia amiloide.

En síntesis, la edad menor de 40 años, el sexo femenino, el estado, la ausencia de sintomatología compresiva, la cirugía completa, la marcación homogénea de la calcitonina, son factores pronósticos que en conjunto marcan la evolución favorable de la enfermedad, reconociéndose una supervivencia global del 80-90%, 60-86% y 44% a 5-10 y 20 años respectivamente¹⁰⁵⁻¹⁰⁹.

7 - TRATAMIENTO QUIRURGICO

Una vez establecido o sospechado el diagnóstico, el paso inicial es investigar la coexistencia de un feocromocitoma. De comprobarse, éste debe ser objeto de la primera operación, dado que la alta producción de epinefrina que caracteriza a estos tumores, puede convertir en un desastre la operación del CMT.

Los enfermos con feocromocitoma bilateral deben ir sin dudas a una suprarrenalectomía bilateral, en cambio, en los tumores unilaterales existe la controversia de resear la suprarrenal enferma y explorar la contralateral, o efectuar la suprarrenalectomía bilateral evitando la progresión de la hiperplasia medular a feocromocitoma. La primera alternativa cuenta con más adeptos, reservando la adrenalectomía contralateral, para el momento en que se instale el feocromocitoma.

De existir hiperparatiroidismo, la cirugía puede ser simultánea con la del CMT. La hiperplasia es más común que el adenoma, debiendo en ese caso, researse las 4 glándulas y reimplantar una en forma total o parcial.

El tratamiento básico del CMT en todas sus formas es la cirugía, existiendo consenso en cuanto a la extensión sobre el primario. Dado el alto índice de bilateralidad de la forma familiar y la diseminación contralateral en la esporádica, se recomienda la tiroidectomía total con vaciamiento del compartimiento central, y completar la tiroidectomía en todos los casos en que hubiera sido incompleta.

Wells²⁸⁸ sostiene que la tiroidectomía total sin resear paratiroides es difícil de practicar, por lo que propone tiroidectomía y paratiroidectomía total con reimplante de una paratiroides en el antebrazo no dominante. De tal forma, que estos enfermos que necesitan más que los portadores de CDT de una tiroidectomía total, no deben correr el riesgo de una cirugía en menos por salvar sus paratiroides.

Aquellos enfermos MEN 2a con hiperplasia de células "C" o un microcarcinoma detectado bioquímicamente, se curan en el 100% con la tiroidectomía total, pero el 70% de los enfermos con lesiones visibles y palpables en el momento de la cirugía, pueden continuar con valores elevados de calcitonina luego de la primera operación, a pesar de haberse realizado una resección macroscópicamente completa y no registrarse evidencia clínica de persistencia²⁵⁻¹⁰⁵. En estos casos, la posibilidad de recurrencia locoregional o a distancia es alta, pero si se mantienen estables por años y no se manifiestan clínicamente, no son sinónimo de pronóstico ominoso¹⁰⁹.

La corrección bioquímica es mucho menor luego de reoperaciones⁹. De todos modos, lo habitual es que los títulos de calcitonina se mantengan estacionarios o se eleven progresivamente planteándose la posibilidad quirúrgica, a la que se accede muchas veces sin éxito. Tisel²⁷⁶ ha comunicado la normalización en el 28% de los operados y la disminución en el 12% de los reoperados.

La demostración de bilateralidad en una pieza quirúrgica debe hacer sospechar en enfermedad familiar, cualquiera sea la edad del paciente, siendo este hallazgo suficiente para indicar la investigación familiar.

Dos interrogantes surgen respecto a la hiperplasia de células "C": **1)** ¿a qué edad debe operarse? y **2)** ¿cuál debe ser la extensión de la cirugía?. Tan pronto como se detecte la condición, el enfermo debe ser sometido a tiroidectomía total. Si bien, en el MEN 2a puede diferirse hasta los 2-3 años de edad, en el MEN 2b, la cirugía debe ser inmediata, ya que en casi todos los casos aparecerá el CMT. De ahí, que se proponga la tiroidectomía con la positividad del test genético y a veces con la simple detección del hábito marfanoide o los neuromas mucosos. No obstante, algunos estudios abren dudas sobre la curación del 100% de estos enfermos con tiroidectomía total tempranamente realizada²⁹⁵.

El vaciamiento cervical central electivo debe acompañar a la tiroidectomía desde el hueso hioides por arriba hasta ver los vasos inominados y el ingreso de la tráquea en el mediastino, área ésta hacia donde diseminan en gran parte estos tumores. Lateralmente el vaciamiento electivo o muestreo ganglionar diagnóstico debe preservar el músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y rama externa del nervio espinal, y por

detrás llegar al surco traqueoesofágico. El vaciamiento radical sólo es inevitable en presencia de adenopatías múltiples.

En un reciente estudio multicéntrico⁷⁶ se compararon los resultados a largo plazo alcanzados en 139 pacientes con CMT familiar, demostrándose que el vaciamiento sistemático aumentaba la tasa de curación bioquímica sólo en presencia de adenopatías positivas⁷⁴.

Buhr⁸¹ siguiendo la propuesta que una década atrás hiciera Tisell, realiza la disección microscópica de todos los compartimientos ganglionares del cuello, habiendo logrado normalizar en el postoperatorio el dosaje de calcitonina en el 78% de los pacientes explorados con títulos elevados. Se estima que en el sector lateral del cuello pueden aislarse entre 35 y 45 ganglios microscópicos, dependiendo el número del entusiasmo que cada patólogo pone en la investigación. Pero la técnica es a veces tarea nada fácil, no está exenta de complicaciones y consume entre 5-8hs por cada lado del cuello. Moley⁸¹ prefiere reservar el método para aquellos casos con invasión capsular del tumor o diseminación extralinfática. Si bien el uso de lentes de ampliación reduce el tiempo, requiere un entrenamiento intensivo y constante si se pretenden evitar resecciones incompletas o infructuosas. A pesar de que dichos trabajos resaltan la normalización bioquímica en la mayoría de los pacientes, la cirugía es realizada sin previa detección de focos a distancia, y no se analiza si los resultados favorables se acompañan de más prolongado período libre de enfermedad. Por lo tanto, el procedimiento no ha tenido la debida difusión ni se ha incorporado de rutina al tratamiento quirúrgico del CMT. En su reemplazo la exploración de aquellas recurrencias o metástasis con expresión imagenológica o que produzcan sintomatología compresiva de estructuras vitales, es la indicación generalmente aceptada.

8 - SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

a) Bioquímico

El dosaje de calcitonina estimulada, es superior al basal en el seguimiento de la enfermedad^{29c}. Comienza a las 2 semanas del post-operatorio y se repite anualmente de por vida. Con títulos altos, se reduce el intervalo a 3 y 6 meses utilizan-

do muestras de sangre periférica y por cateterización venosa selectiva, con el fin de seleccionar localizaciones para su estudio por imágenes.

Aunque a otras sustancias como el glucagón y la histamina se le reconocen también los efectos secretagogos de la calcitonina, ninguna ha superado la combinación sugerida por Wells, que consta de una infusión de gluconato de calcio a razón de 2 mg de calcio-elemento por kg de peso en 50 segundos, seguida de una dosis "bolo" de pentagastrina en 10 segundos a razón de 0,5 mg/kg de peso-. Dosada la calcitonina a los 0- 2- 3.5- y 5', se registran valores pico a los 2 ó 3.5'. Esta combinación es la que ofrece menos resultados falsos negativos, es rápida y carece de efectos secundarios, salvo estado nauseoso, calor y eritema pasajeros. La calcitonina normal es siempre menor a 100 pg/ml; la basal no supera los 48 ng/l en el sexo masculino y los 10 ng/l en el femenino, y cuando se halla estimulada, los 79 ng/l en el hombre y los 50 ng/l en la mujer. Algunos laboratorios tienen establecidos valores tope normales de la prueba en 94 pg/ml y 350 pg/ml para el sexo femenino y masculino respectivamente.

Los pocos falsos positivos están asociados a cáncer de mama, linfomas, carcinoides, "oat cell", cáncer gástrico, pancreatitis y embarazo, pero a diferencia de lo que ocurre con las recidivas o metástasis del CMT, los niveles no ascienden significativamente con la estimulación.

La relación tamaño - calcitonina es directa en la mayoría de los casos^{20b}. Un valor entre 200 y 1000 pg/ml indica presencia de enfermedad recurrente o metastásica y justifica una reoperación, pero la detección de esos focos puede ser difícil⁷⁶. En esos casos, la cirugía radioinmunioguiada ha contribuido a localizarlos, y podría ser utilizada exitosamente en el futuro combinada con anticuerpos monoclonales anticalcitonina⁸¹. Por encima de 1000 pg/ml, en general el tumor se localiza macroscópicamente, aunque se ha visto también que pequeños restos o recidivas se acompañan de valores altos. Ahora cuando estos títulos superan los 10.000 pg/ml las metástasis a distancia se hallan presentes en el 20% de los enfermos, y las posibilidades de curación caen al 40%. En estos casos el dosaje de calcitonina estimulada, obtenida a partir de la sangre recogida por cateterización selectiva de las venas cava inferior y superior, suprahepáticas, y tiroideas inferiores según técnica de Norton -1980-, es el método

ideal para localizar focos metastásicos con una sensibilidad del 89%, superior a la de la tomografía computada con el 38% o la ultrasonografía con el 28%¹⁻¹⁸¹.

El CEA, también se usa en el seguimiento de la enfermedad, pero su elevación no acompaña paralelamente a la calcitonina en los títulos bajos, de tal forma que es un buen marcador de evolución en enfermedad recurrente o metastásica avanzada, resultando de pronóstico ominoso cuando se duplica en menos de 6 meses.

Otros marcadores como la C-CAP, el CGRP, la enolasa neuroespecífica, el cromogranin A y la somatostatina, también son buenos en la fase avanzada de la enfermedad. Con esta última, algunos grupos han demostrado que si es positiva, tanto en el plasma como en el tumor, se alcanzan supervivencias a 5 y 7 años del 100 y 50%, y si son negativas del 40 y 25% respectivamente¹⁰². Sus niveles son más variables que los de calcitonina y CEA. Además mientras la calcitonina responde en forma rápida a la pentagastrina, el CGRP y la C-CAP lo hacen de forma no uniforme y su tasa de incremento es menor²⁰³⁻²⁰⁴.

El dosaje de calcitonina por radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales, parece brindar una mayor sensibilidad en los casos límites de las formas familiares. Un dosaje mayor de 100 ng/l tiene indicación de cirugía y los valores de 31 a 100 ng/l requieren el previo uso de los test genéticos para decidir la conducta a seguir¹⁷.

b) Rastreo corporal

La centellografía con DMSA-V-Tc^{99m}, MIBG-I¹³¹, Octreotide In¹¹¹ y anticuerpos anti CEA, ha sido utilizada con éxito variable en el diagnóstico de la enfermedad recurrente o metastásica. La sensibilidad de los radiotrazadores no es uniforme porque el tamaño de las series es pequeño y los niveles de calcitonina son disímiles. En general, a valores más altos de calcitonina, mayor es la sensibilidad de aquellos.

La mayor experiencia se ha desarrollado con los 2 primeros, y actualmente el octreotide parece sumarse con éxito por su capacidad para detectar la presencia de receptores de somatostatina que dan base al tratamiento con análogos²⁴.

El I¹³¹ no es captado por las células "C". La idea de su uso se relaciona con la intención de completar una tiroidectomía subtotal, o a través de las

células foliculares actuar por vecindad, pero nunca para accionar sobre el CMT propiamente dicho¹⁰⁵.

c) Radioterapia

Los beneficios de la radioterapia externa, si bien polémicos, han sido experimentados con entusiasmo en diversos Centros¹⁷⁹, pero las secuelas cuentan en su contra¹⁰⁰. Por un lado, hasta el 30% de los irradiados recurren, y por otro, el 70% se mantiene libre de enfermedad, por lo que se necesitan estudios prospectivos y randomizados que definan mejor su real eficacia.

De los 65 enfermos tratados en la Mayo Clinic¹⁰² el 18% recibió radioterapia postoperatoria pero su evolución dependió del estadio más que del tratamiento radiante, ya que sólo en 5 enfermos se usó electivamente y en los restantes, como un intento por controlar la enfermedad recurrente o metastásica.

d) Quimioterapia y otras modalidades de tratamiento.

Se han estudiado varios protocolos de quimioterapia. Las drogas más utilizadas fueron la doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida, vincristina, platino y dacarbazina por separado o combinadas, pero con ninguna las tasas de respuesta superaron el 20%, resultando desalentadores los logros alcanzados a largo plazo. Recientemente el grupo del Gustav Roussy²³¹, ha obtenido respuestas parciales en 3 y estabilización de la enfermedad en 11/20 enfermos, combinando dacarbazina y 5FU en infusión continua durante 5 días, seguidos a las 3 semanas de streptozotocina-5FU. Del mismo modo, se relatan algunos éxitos con la combinación de Interferon a-2b y Octreotide¹⁸⁶.

La inmunoterapia usando anticuerpos monoclonales antiCEA, ha sido utilizada con algún éxito pero continúa en estudio. El MIBG I¹³¹ y el Octreotide In¹¹¹ también fueron ensayados con criterio terapéutico, pero los resultados son aún inciertos por la limitada experiencia.

e) Hormonoterapia sustitutiva

Dado que la ablación total de la glándula es la norma, sólo se justifica su uso para evitar caer en el hipotiroidismo. Las dosis son de reemplazo,

por lo que el manejo es más sencillo que en el CDT.

9 - EXPERIENCIA PERSONAL

a) Material y Métodos

Entre el 1º de julio de 1978 y el 31 de diciembre de 1995 fueron atendidos 14 enfermos con CMT. Sólo han sido analizados los que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, constando de 9 observaciones, que representan el 3.4% de la serie analizada.

Han sido incluidos:

1.- CMT con diagnóstico histológico.

2.- Los tratados de inicio, incluidos aquellos que hubieran concurrido procedentes de otros Centros con citología o biopsia ganglionar previa.

3.- Seguimiento mínimo y completo de 2 años o hasta su muerte.

Fueron excluidos:

1.- Los enfermos que concurrieran sólo en consulta.

2.- Enfermos perdidos al seguimiento.

De los enfermos analizados 6/9 pertenecían al sexo femenino -66.6%- y 3/9 -33.4%- al masculino, con una edad media de 46.4 años y un rango de 22 y 71.

No se registraron antecedentes de importancia ni de otras endocrinopatías en ninguno de los 9 enfermos. Es decir, todos fueron clasificados como CMT esporádicos.

CUADRO V-4
Formas de Presentación

Signos	Nº Enf.	%
Tumor	2	22.2
Tumor + mts cervicales	7	77.8

Los enfermos se presentaron con alguna de las 2 modalidades esquematizadas en el Cuadro V-4.

Todos los enfermos fueron estadificados según la clasificación TNM de la AJCC²⁰, Cuadro V-5.

El tamaño del tumor se obtuvo del informe patológico y de lo indicado por el cirujano actuante en el protocolo operatorio.

Los 2 enfermos T4 N+ se presentaron con disfonía por parálisis de cuerda vocal homolateral al tumor, y uno de ellos con sintomatología compresiva de la vía aérea superior.

El método diagnóstico fue a través de biopsia quirúrgica previa de una adenopatía en 3/9 enfermos -33.3%-. De los 5 que recibieron previamente punción citológica, 3 fueron informados con diagnóstico de malignidad, 1 sospechoso y otro negativo. Por congelación fueron diagnosticados los 2 enfermos en los que no se obtuviera diagnóstico positivo corroborados los 3 con biopsia ganglionar previa y los 3 con citología maligna. Cabe señalar, que uno de los estudios por congelación resultó incorrecto al ser informado como CAT, por lo que su diagnóstico definitivo se obtuvo por diferido, Cuadro VI-6.

En 4/9 -44.4%- enfermos existía comprobación bioquímica de CMT a través de niveles elevados de calcitonina.

Siete/9 enfermos -77.7%- contaban con centellograma indicativo de nódulo frío.

Todos fueron tratados inicialmente con cirugía. Se efectuó tiroidectomía total en 8/9 -88.8%- enfermos asociado a vaciamiento cervical en 6, 3 de éstos radicales standard, y tiroidectomía incompleta por infiltración neoplásica del tronco braquiocéfálico asociado a vaciamiento cervical bilateral en 1. Sólo 1/9 enfermo requirió agregar a la cervicotomía una esternotomía para completar el vaciamiento mediastinal, Cuadro V-7. En el postoperatorio 5/9 -55.5%- enfermos fueron sometidos a radioterapia externa.

CUADRO V-5

	Clasificación TNM				Estadificación		
	T1	T2	T3	T4	Estadio	Nº Pacientes	%
N0	-	2	-	-	II	2	22.2
N1	-	2	3	2	III	7	77.8
Total	-	4	3	2	Total	9	100

CUADRO V-6
Método Diagnóstico

Procedimiento	Nº	%
Biopsia ganglionar previa	3	33.3
PAAF	3	33.3
Congelación	2	22.2
Biopsia diferida	1	11.1
Total	9	100

Se registraron 2 hipoparatiroidismos transitorios y los 2 enfermos con invasión recurrencial continuaron con disfonía en el post-operatorio.

De los 7 enfermos seguidos con dosaje de calcitonina, sólo 2 se normalizaron en el postoperatorio; los 5 restantes continúan o siguieron hasta su muerte con títulos elevados.

El tiempo medio de seguimiento fue 78.44 meses con un rango de 5 y 222. Cuatro enfermos fueron seguidos más de 5 años y 2 de ellos más de 15. Los 5 restantes fallecieron antes de los 5 años.

Se analizaron los factores edad, sexo, estadio, tratamiento quirúrgico y radioterapia postopera-

toria, enfrentados a los eventos "recidiva" y "muerte".

b) Resultados

La tasa de recidiva excluyendo los pacientes con persistencia de enfermedad luego de la cirugía es del 57.1%, con un período libre de enfermedad del 44.4, 22.2, y 11.1% a 3-5 y 15 años respectivamente. El Cuadro V-8, indica el tratamiento seguido en los enfermos que recidivaron y la supervivencia alcanzada.

La mortalidad bruta fue de 4/9 -44.4% -, ocurriendo en su totalidad debido a la enfermedad.

La supervivencia media global fue de 78.4 meses con un rango de 5 y 222 meses, resultando del 77.7, 44.4, 22.2 y 11.1% a 3-5-15 y 18.5 años.

En los cuadros V-9, V-10, V-11, V-12 y V-13, se analizan individualmente los factores pronósticos señalados. De la combinación de las distintas variables, surge que la mayor supervivencia se obtuvo en los 2 enfermos con enfermedad localizada a la glándula - E₀ - y en los cuales la resección fue completa. En cambio, la menor correspondió a los enfermos que presentaban extensión

CUADRO V-7
Tratamiento Quirúrgico

Procedimiento	Nº	%	RT post.
Tiroidectomía total + VAC	6/9	66.6	3/6
Tiroidectomía total	2/9	22.2	1/2
Tiroidectomía parcial + VAC	1/9	11.2	1/1
Total	9	100	55.5%

CUADRO V-8
Recurrencia y Supervivencia

Recurrencia	Períod Libre.Enf.	Trat.de Recurrencia	Supervivencia	Resultado
Persistencia	0	-	5 meses	† específica
Persistencia	0	-	8 meses	† específica
Locoregional	12meses	Cir + Tct	77 meses	vive
Regional	23meses	Cirugia	48 meses	† específica
Distancia	24meses	Cirugia	222 meses	vive
Regional y Dist.	36meses	Cirugia	45meses	† específica
No	37 meses	-	37 meses	vive
No	61 meses	-	61 meses	vive
No	203 meses	-	203 meses	vive

CUADRO V-9
Edad y Supervivencia

Edad	Supervivencia	Resultado
<45	203 meses.	vive
<45	77 meses.	vive
<45	61 meses.	vive
<45	45 meses.	‡ específica
>45	222 meses.	vive
>45	48 meses.	‡ específica
>45	37 meses.	vive
>45	8 meses.	‡ específica
>45	5 meses.	‡ específica

CUADRO V-12
Tratamiento Quirúrgico y Supervivencia

Tratamiento	Supervivencia	Resultado
Tir. Total	222 meses	vive
Tir. Total	203 meses	vive
Tir. Total+Vac	77 meses	vive
Tir. Total+Vac	61 meses	vive
Tir. Total+Vac	48 meses	‡ específica
Tir. Total+Vac	45 meses	‡ específica
Tir. Total+Vac	37 meses	vive
Tir. Parc.+Vac	8 meses	‡ específica
Tir. Total+Vac	5 meses	‡ Especifica

CUADRO V-10
Sexo y Supervivencia

Sexo	Supervivencia	Resultado
F	222 meses	vive
F	203 meses	vive
F	77 meses	vive
F	61 meses	vive
F	48 meses	‡ específica
F	8 meses	‡ específica
M	45 meses	‡ específica
M	37 meses	vive
M	5 meses	‡ específica

CUADRO V-13
Radioterapia Post-Operatoria y Supervivencia

RT	Supervivencia	Resultado
Si	203 meses	vive
Si	61 meses	vive
Si	37 meses	vive
Si	48 meses	‡ específica
Si	8 meses	‡ específica
No	222 meses	vive
No	77 meses	vive
No	45 meses	‡ específica
No	5 meses	‡ específica

CUADRO V-11
Estadío y Supervivencia

Estadío	Supervivencia	Resultado
II	222 meses	vive
II	203 meses	vive
III	77 meses	vive
III	61 meses	vive
III	48 meses	‡ específica
III	45 meses	‡ específica
III	37 meses	vive
III	8 meses	‡ específica
III	5 meses	‡ específica

extratiroides y/o sintomatología compresiva. En ambos se demostró persistencia de enfermedad; en 1 por resección incompleta y posterior desarrollo de metástasis hepáticas y óseas, y en el otro cervical, antes de cumplir los 6 meses del postoperatorio, Cuadro V 14.

De los 4 que desarrollaron recurrencias loco-regionales o a distancia, 2 fallecieron dentro de los 4 años por causa específica y 2 viven libres de enfermedad a pesar de que 1 fue tratado de una metástasis cervical 12 meses después de la primera intervención con cirugía y radioterapia. Ahora los 3 enfermos que no sufrieron recidivas viven libres de enfermedad a los 37, 61 y 203 meses. Cuadro V-8-14.

c) Discusión

Los 9 enfermos analizados corresponden a la categoría de esporádicos. No se registran formas familiares en la presente serie ni en la anterior a 1978.

Debido a las dificultades para la investigación familiar en nuestro medio, se pudo cumplir con este requisito en forma completa en 1 y parcial en otro, con resultados negativos.

La distribución etaria demuestra que el 66.6% de los enfermos adquirieron la enfermedad a par-

CUADRO V-14
Análisis Multivariado

Edad	Sexo	Estadio	Tratamiento	RT postop.	Recidiva	Trat. de Recidiva	Periodo Libre de Enf.	Superviv.	Resultado
>45	F	II	Tiroidectomía Total	No	a distancia	Cirugía	24 meses	222 meses	vivo
>45	F	II	Tiroidectomía Total	Si	—	—	203 meses	203 meses	vivo
>45	F	III	Tiroidectomía total + vaciamiento	No	Local-regional	Cirugía + radioterapia	12 meses	77 meses	vivo
>45	F	III	Tiroidectomía total + vaciamiento	Si	—	—	61 meses	61 meses	vivo
>45	M	III	Tiroidectomía total + vaciamiento	No	Regional y a dist.	Cirugía	36 meses	45 meses	? específica
>45	F	III	Tiroidectomía total + vaciamiento	Si	Regional	Cirugía	23 meses	48 meses	? específica
>45	M	III	Tiroidectomía total + vaciamiento	Si	—	—	37 meses	37 meses	vivo
>45	F	III	Tiroidectomía incompleta + vaciamiento	Si	—	—	0	8 meses	? específica
>45	M	III	Tiroidectomía total + vaciamiento	No	—	—	0	5 meses	? específica

tir de la 5ª década de la vida con una media de 46.4 años comparable a la comunicada en la encuesta y la observada en otras series internacionales^{105-144,169}, aunque estas últimas incluyen distintos porcentajes de la forma familiar, factor que hace descender la media en la medida que es mayor el porcentaje de estas últimas.

Se ha observado un predominio del sexo femenino con una relación 2:1, similar a la registrada en la serie de la Universidad de Padua²¹³, pero superior a la observada por la mayoría de los autores encuestados.

Al analizar la serie de la Mayo Clinic se observa que el 83% de los pacientes se presentaron en E_{IIIa} y el 17% en E_{IV}¹⁰⁶. De los 14 enfermos vistos en el período de nuestra observación, 2 tenían múltiples metástasis pulmonares y óseas sin posibilidades de tratamiento con intención curativa, por lo que fueron excluidos del análisis, falleciendo antes de los 6 meses. Además al enfermo fallecido a los 5 meses de operado, si bien no se le demostraron metástasis a distancia preoperatoriamente, antes de los 2 meses del postoperatorio se le comprobó 1 metástasis hepática y otra en columna, por lo que existió la fuerte sospecha de que las mismas eran subclínicas en el momento de la cirugía.

De cualquier forma el 77.8% de los enfermos correspondía al E_{III}, lo que demuestra que la cohorte en estudio era de alto riesgo.

Brian Collins⁵¹ ha comunicado recientemente la alta sensibilidad de la punción citológica en el diag-

nóstico del CMT mediante inmunomarcación, al informar acertadamente 9/10 enfermos que posteriormente tuvieron confirmación histológica. La multi y binucleación de los grupos celulares se halló en 7/9 preparados y la inmunocitoquímica contribuyó al diagnóstico, resultando calcitonina + en 3/4 y cromogranina A + en 2/3. Estos resultados son comparables a los obtenidos en esta serie sin inmunomarcación en las 5 punciones realizadas, en las cuales el informe de malignidad sin tipificación citológica se obtuvo sólo en 3 casos. De allí, que se halla dependido del estudio por congelación y diferido para alcanzar el diagnóstico preciso de CMT en el 66.6% de la muestra. Las dificultades halladas con la citología previa y el estudio por congelación intraoperatorio han sido ratificados por más del 50% de los encuestados.

Coincidentemente con las preferencias de todos los expertos argentinos y la mayoría de los autores extranjeros¹⁸¹, en los 9 enfermos se intentó una tiroidectomía total, pero ello no fue posible en 1 debido a invasión de las estructuras vasculares del mediastino superior. En los restantes fue macroscópicamente posible, agregando al vaciamiento del compartimiento central del cuello incluido el mediastino superior, el del lateral en los 7 enfermos con adenopatías visibles y palpables. En 6 de ellos, el vaciamiento fue homolateral al tumor primario y bilateral en el enfermo con resección incompleta. Fuera de los 2 que llegaron a la cirugía con secuela recurren-cial, no se registraron otras como consecuencia de la cirugía,

pero 2 pacientes sufrieron hipocalcemia postoperatorias transitorias. Sin embargo, en la Mayo Clinic ¹⁰⁸ donde se realizara tiroidec-tomía subtotal al 65.2% de los enfermos, la cirugía produjo 4 hipoparatiroidismos, lo que demuestra que no es la extensión de la cirugía sobre el primario, la única causa de esa secuela.

El vaciamiento cervical no necesariamente debe ser rutinario y de hacerse debe intentarse que sea modificado, como propone la mayoría de los autores nacionales, aunque por necesidad ha sido radical standard en 3 enfermos de esta serie.

La calcitonina se mantuvo elevada postoperatoriamente en 5 enfermos, situación que fuera observada en el 84% de la serie de Marzano ¹⁰⁹.

La supervivencia de la serie parece haber estado influida por el estadio y la resección completa. Si bien, el tamaño de la muestra es pequeño como para obtener resultados estadísticamente significativos, se ve que los 2 enfermos con máxima supervivencia no portaban ganglios metastásicos y la cirugía logró reseca completamente la enfermedad. Además el hecho de que 1 de estos 2 haya desarrollado una metástasis a distancia no influyó en la medida que ésta era única, fue localizada y reseca completamente.

En el extremo opuesto, los 2 enfermos fallecidos antes de los 12 meses demostraron no curarse nunca de la enfermedad. La evolución de los 5 restantes parece estar relacionada con la aparición de recurrencias locoregionales y a distancia.

La tendencia de la serie presentada se compatibiliza con los resultados de la Mayo Clinic ¹⁰⁵ en los cuales los factores indicados fueron los únicos con significación estadística en el análisis multivariado.

Si bien, la edad menor de 45 años y el sexo femenino insinúan una mejor evolución de la enfermedad, ésto no fue tan fuertemente llamativo como lo señalan Kallinowski ¹⁴⁴ y Pelizzo ²¹⁵ en sus series.

No están aún demostrados los beneficios de la radioterapia postoperatoria. En 1989 el Hospital Anderson, Samaan ¹⁰⁵⁻¹⁸¹, observó peor evolución en aquellos que habían recibido radioterapia. Los autores de aquella comunicación, adjudican la mayor mortalidad, a las recurrencias aparecidas fuera del campo de irradiación y a las dificultades de reoperar un cuello irradiado.

Un reciente trabajo de la Federación Francesa de Institutos de Cáncer ¹⁸², comunica los resultados de la radioterapia postoperatoria. La tasa de

curación aparente -24/59-, parece alentadora, pero no es significativamente diferente de la que se logra sólo con cirugía. Como agregado, la fibrosis y vasculitis post-irradiación crean un terreno poco propicio para la identificación quirúrgica de eventuales recurrencias cervicales. Los especialistas consultados tampoco se inclinan por su utilización rutinaria prefiriendo su aplicación según cada caso en particular. De tal forma, que nuevos estudios son necesarios para establecer en definitiva su alcance en la terapéutica de esta enfermedad.

En la muestra presentada, de 5 enfermos que recibieron radioterapia como complemento de la cirugía, 3 están con vida y 2 fallecieron por causa específica, y entre quienes no recibieron radioterapia 2 fallecieron y 2 están con vida libres de enfermedad, por lo que no se pueden obtener conclusiones válidas.

La tasa de recurrencia resultó intermedia entre la de la Mayo, y la alcanzada por los autores alemanes ¹⁴⁴, y la supervivencia global resulta similar a las comunicadas por Guillaumondegui y Pilheu pero menor a la obtenida en la Mayo, donde el 43% se hallaba en EIII contra el 77.7% de la muestra en estudio.

10- CONCLUSIONES

- Representa el 5-10% de todos los CT y el 3.4% de la serie analizada.
- Es notable la mayor incidencia de la enfermedad esporádica.
- El familiar no MEN, representa el 70% de las formas hereditarias, el MEN 2a algo menos del 30% y el MEN 2b alrededor del 2%.
- La forma esporádica es una enfermedad de la 5ª y 6ª décadas de la vida, la forma familiar no MEN de la 5ª, el MEN 2a de la adolescencia y el MEN 2b de la niñez.
- Se observa mayor frecuencia en el sexo femenino.
- La inmunocitoquímica mejora la sensibilidad de la punción citológica.
- El tratamiento quirúrgico preferido es la tiroidectomía total con vaciamiento del compartimiento central del cuello y el mediastino superior. El muestreo positivo de adenopatías laterocervicales es indicación de vaciamiento terapéutico.
- En el MEN 2a-b el tratamiento del CMT debe ser posterior al del feocromocitoma y simultáneo al del hiperparatiroidismo.

- No hay acuerdo sobre los beneficios de la radioterapia postoperatoria. Se aconseja su uso particularizado para cada caso.
- La tasa de recurrencias es elevada y ante enfermedad oculta, el dosaje de calcitonina estimulada mediante cateterización venosa, es el método más apropiado de localización.
- La calcitonina que no se corrige después de la 1ª operación, difícilmente lo haga después de cirugías sucesivas.
- La investigación de los parientes de 1ª línea, si bien obligatoria en las formas familiares, no debe descartarse en los esporádicos.
- El mayor avance de la biología molecular, lo representan los test genéticos a través del ADN para detectar tempranamente la enfermedad subclínica.
- Ante la imposibilidad de contar con ellos, se impone la pesquisa de los familiares con riesgo desde el año hasta los 50 de edad en el MEN 2b y desde los 3 a los 35 en el MEN 2a.
- Se reconoce mejor pronóstico en las formas familiares, pero el MEN 2b compite con el esporádico en materia de menor supervivencia.

CAPITULO VI

CARCINOMA ANAPLASICO (CAT)

1- CUADRO CLINICO, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Representa el 5-10% de todos los cánceres tiroideos, siendo más frecuente en áreas endémicas, donde alcanza el 15%. Su incidencia parece ir disminuyendo contrariamente a lo que sucede con el CPT.

El pico etario se ubica en las 7ª y 8ª décadas de la vida ²⁵⁹ observándose que el 70% de los casos se diagnostica por encima de los 60 años y el 8% por debajo de los 50. Har- El -1987-²⁶⁶ ha encontrado en su serie que el 30% de los CT en los enfermos mayores de 70 años, son anaplásicos. La relación mujer / hombre es aproximadamente 1.5/1, la más equilibrada de todas las histológicas.

Sus características sobresalientes son: **1)** no concentra el radiodio, **2)** no responde a la terapia supresiva, **3)** responde pobremente a la radioterapia y **4)** es de pronóstico fatal a corto plazo.

Dado que el 20% de los pacientes tiene el antecedente de haber sido tratado de un CDT y el 30-50% refiere historia de uno o varios nódulos asintomáticos de larga data, la simultaneidad de áreas diferenciadas y de "transformación" en proximidad al CAT, dan fundamento a la hipótesis de que tales nódulos por desdiferenciación crecen y se fijan a los planos vecinos, produciendo dolor, metástasis regionales y a distancia.

Este proceso requiere un largo período para que ocurra, no habiéndose comprobado diferencias evolutivas entre anaplásicos puros y aquellos que son producto de la transformación de un diferenciado ²⁶⁶.

Ocasionalmente la hemorragia intratumoral de nódulos antiguos, produce un cuadro que por lo similar, puede hacer pasar inadvertida su transformación maligna. Este episodio obliga a descartar, principalmente en los gerontes, la aparición de un CAT.

Clinicamente se presenta como un tumor de muy rápido crecimiento y diseminación ganglionar, que invade fácilmente estructuras nobles del cuello, la vía aerodigestiva superior, grandes vasos y nervios recurrentes, lo cual hace que el 80% de los enfermos concurre a la consulta con severo cuadro asfíctico y en condiciones de inoperabilidad. Alrededor del 50% se acompaña de metástasis pulmonares y unos pocos de cerebro, huesos, esófago, amígdala o intestino ¹⁷⁶. El estudio endoscópico debe hacerse de rutina previo a la adopción de cualquier conducta terapéutica. De acuerdo a la clasificación del AJCC ²⁰ todos los enfermos son E IV.

Se reconocen 2 formas histológicas: **1)** a células grandes, gigantes y fusiformes y **2)** a células pequeñas.

La mayoría de los denominados en la literatura antigua sarcomas tiroideos, a excepción de los hemangioendoteliomas malignos, son clasificados en este momento como CAT de células grandes con patrón fusocelular. Están formados por células muy anaplásicas, algunas de ellas voluminosas y pleomórficas con núcleos abundantes, gigantes y multilobulados, otras fusiformes, y otras de citoplasma alargado, siendo características las abundantes mitosis. La coexistencia con componente papilar y folicular no es infrecuente y llega a observarse en el 5 y 17% respectivamente. El diagnóstico es morfológico por las técnicas de rutina ya que el resultado de la inmunomarcación resulta extremadamente variable. Suelen diagnosticarse fácilmente por la citología.

La 2ª variedad se halla estructurada por células cúbicas o poligonales dispuestas en cordones separados por estroma fibroso sin sustancia amiloide. Los núcleos son oscuros y redondos semejan a los linfocitos atípicos del linfoma, del cual debe diferenciarse. En la práctica se ha transformado en una entidad absolutamente infrecuente, ya que la mayoría de los clasificados como ta-

les en el pasado son linfomas y unos pocos corresponden a CMT del tipo compacto o insulares. A diferencia de lo que ocurre con el de células grandes, en éstos la inmunomarcación con citoqueratina, tiroglobulina, calcitonina y antígeno común leucocitario es de importancia fundamental para su diferenciación, tras lo cual queda un reducido número de verdaderos CAT a pequeñas células. En la serie de 14 pacientes que Guardo¹¹⁰ comunicara en 1995 a la Sociedad de Oncología, debió desagregar un 50% de esas neoplasias inicialmente diagnosticadas como CAT.

La aneuploidía del conjunto de los anaplásicos alcanza al 80%.

A pesar de que el Galio⁶⁷ y el MIBI Tc^{99m} han sido utilizados para determinar la extensión de la enfermedad extratiroidea, la tomografía axial computada y la resonancia magnética, brindan tan excelentes imágenes que su uso parece insustituible. Los únicos factores pronóstico con significación estadística, en la más larga serie publicada en los últimos 6 años- Venkatesh 1990-²⁶⁶, resultaron ser el tamaño del primario y la edad, a los que se agrega el sexo femenino y la resección completa en las observaciones del Roswell-Park²⁶⁶.

Alrededor del 70% reciben como tratamiento, la descompresión de la vía aerodigestiva superior, la laringectomía y una traqueostomía muchas veces de difícil confección, que como medida paliativa, alivian al enfermo y le permiten iniciar tratamientos complementarios. La laringectomía, faringectomía, esofagectomía cervical y los vaciamentos cervico-mediastinales bilaterales transesternales, raramente son posibles o hallan justificación, porque las metástasis a distancia son de instalación temprana y el curso de la enfermedad lleva salvo excepciones, en pocos meses a la muerte¹⁹².

A pesar de que todas las conductas carecen por ahora de efectividad absoluta, debe intentarse un tratamiento multidisciplinario agresivo, que comience por la cirugía radical, aunque en menos del 10% se logre. Ese objetivo no debe obviarse en personas jóvenes y con tumores pequeños, porque de tener éxito, se crean condiciones más propicias para la acción de tratamientos adyuvantes.

Los protocolos de radioterapia han sido variados, pero ninguno de resultado alentador. Dosis hipofraccionadas de 350 cGy 2 veces a la semana han fracasado, y la administración hiperfraccionada de 400 cGy en 4 dosis de 100 separados de 3 horas entre sí, ha producido alguna respues-

ta localmente favorable, pero en general acompañada de neumonitis y necrosis medular¹⁷³.

La droga más sensibilizadora de la radioterapia ha sido la doxorubicina sola o asociada a bleomicina y/o platino, etopósido y peplomicina con G-CSF (factor estimulante de colonias), pero como único tratamiento las respuestas son transitorias y no superan el 33%²⁶⁶⁻²⁷⁰.

La experiencia de los autores japoneses¹⁴⁸ hace suponer que la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia hiperfraccionada del lecho tiroideo, cuello y mediastino superior, en 2 dosis diarias de 130 cGy, separados por 6 horas, es el esquema que brinda mayor supervivencia. Sin embargo, no deben esperarse respuestas mayores del 50%, aunque las dosis superen los 6000 cGy²⁶⁶.

La supervivencia media es de 7 meses y sólo el 20% de los que pueden completar la terapia multimodal supera el año de vida. Sin embargo, se reconocen excepcionales supervivencias de hasta 20 años²⁵⁻¹⁸². En esos casos, los enfermos deben recibir hormonoterapia de reemplazo para evitar el hipotiroidismo resultante.

2-EXPERIENCIA PERSONAL

a) Material y Métodos

Entre el 1º de julio de 1978 y el 31 de diciembre de 1995 fueron vistos 41 enfermos afectados de CAT. De ellos, fueron atendidos inicialmente 34 representando el 12,73% del total de CT que conforman la presente base de datos.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) CAT confirmados histológicamente.
- 2) enfermos vírgenes de tratamiento, incluyendo aquellos con citología o histología obtenida en otro Centro.
- 3) con seguimiento absoluto y mínimo de por lo menos 2 años o hasta su muerte.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) enfermos con datos imprecisos en su H.C.
- 2) enfermos atendidos sólo en consulta.

Aplicados los requisitos, la muestra consta de 20 enfermos del sexo femenino -58,8%- y 14 -41,2%- del masculino, con una relación 1.4/1. La edad media resultó de 62.97 ± 13 años con un rango de 31 y 82, ubicándose el 88,2% por encima de los 60 años.

Los Cuadros VI-1, VI-2, VI-3, VI-4 y VI-5 indican los antecedentes, forma de presentación, metodología diagnóstica y tratamientos aplicados.

El tamaño del tumor fue determinado clínicamente, y en aquellos en que se llegó a realizar la exéresis quirúrgica, corroborado a través del informe macroscópico de la pieza. En todos los casos el tumor fue mayor de 4 cm.

A pesar de haberse utilizado la PAAF en 20/34 -58.8%- enfermos, la sensibilidad del método fue de sólo el 40%.

La extensión de la cirugía no significó mayor índice de complicaciones, salvo un óbito perioperatorio producto de una lesión de la arteria carótida primitiva que obligó a su ligadura.

De los enfermos que recibieron radioterapia, sólo 5/22 -22.7%- completaron la dosis total, los restantes recibieron dosis que no llegaron a ser oncológicamente suficientes.

Finalmente 7/34 -20.6%- no fueron pasibles de tratamiento.

El seguimiento medio fue de 6 meses con un rango de 1 y 37. El 29.4 % de los enfermos tuvo

CUADRO VI-3
Métodos Diagnósticos

Método	Nº Enf.	%
Citología	8	23.5
Biopsia extemporánea	15	44.1
Congelación y/o diferida	11	32.4
Total	34	100

un seguimiento mínimo de 6 meses, el 11.7 % de 12 meses, el 8.8 % de 24 y el 2.9 de 37.

b) Resultados:

Todos los enfermos se hallaban fallecidos al cierre de la observación. Veinticuatro de ellos - 70.5% - antes de los 6 meses, 6 - 17.6% - entre los 6 y los 11, 1 - 2.9%- entre los 12 y 23, y 2 - 5.8% entre los 24 y 35 meses. Sólo 1 - 2.9% - superó los 36 meses. Todos los enfermos a excepción de 1, fallecieron debido a la enfermedad. La tasa bruta de mortalidad en consecuencia fue del 100% y la mensual ajustada del 16.7% \pm 2.9%. Sólo 5/34 -14.7%- enfermos desarrollaron recidivas, ya que en los restantes se registró progresión de la enfermedad, independientemente del tratamiento instituido.

De los 4/34 -11.76%- enfermos que superaron el año de vida, todos eran menores de 60 años, ninguno padecía extensión extratiroidea ni metástasis a distancia, y pudieron ser resecaados en su totalidad, a pesar de que en 1 la tiroidectomía no fue total. Los 4 enfermos completaron una dosis total de radioterapia y recibieron quimioterapia adyuvante. El periodo libre de enfermedad en este lote de enfermos varió entre 2 y 22 meses con una media de 11.7, y la supervivencia fluctuó entre 12

CUADRO VI-1
Antecedentes

Antecedente	Nº Enfermos	%
Tiroideopatías	14/34	41.1
uninodulares	9	
multinodulares	4	
Hashimoto	1	
Otras Neoplasias	2/34	5.9
cáncer de mama	1	
cáncer de endometrio	1	
Total	16/34	47

CUADRO VI-2
Formas de Presentación

Signos	Nº Enf. %	Sint. comp.	Ext. extrat.
Tumor	3 -8.8%-	2	1
Tumor + Mts cervical	29 -85.3%-	19	20
Tumor + Mts cervical y a distancia	2 -5.9%-	2	2
Total	34 -100%-	23 -67.6%-	23 -67.6%-

CUADRO VI-4
Tratamiento con Cirugía

Cirugía	Nº Enf. %	RT Nº y %	QT Nº y %
Tiroidectomía total	1 3 %	1/1	1/1
Tiroidectomía total + VAC	4 12 %	4/4	3/3
Tiroidectomía Subtotal	1 3 %	1/1	1/1
Tiroidect. Subtotal + VAC	3 8.5 %	2/3	1/3
Tiroidect. Parcial	3 8. %	3/3	1/3
Tiroidect. Parcial + VAC	4 12 %	3/4	2/4
Total	16/34 -47%-	14/16 -87.5%-	9/16 -56.2%-

CUADRO VI-5
Tratamiento sin Cirugía

Tratamiento	Nº Enf. y %
Radioterapia	6 17.7%
Quimioterapia	3 8.8%
RT + QT	2 5.9%
Total	11/34 -32.4%-

y 37 con una media de 24 meses. Todos los enfermos fallecieron por diseminación a distancia, Cuadro VI-6.

Al analizar este grupo de enfermos unos pocos meses antes de morir, se vió que aquellos que presentaban adenopatías cervicales o no habían recibido tratamiento adyuvante postoperatorio tenían 5.25 y 2.2 veces más probabilidad de morir por causa específica con una $P < 0.025$ y 0.001 respectivamente.

En el extremo opuesto, de los 24/34 -70.5%- enfermos que fallecieron antes de los 6 meses, 18/24 -75%- tenían 60 ó más años correspondiendo

a ambos sexos en igual proporción, 20/24 -83.3%- padecían sintomatología compresiva, 21/24 -87.5%- tenían extensión extratiroidea, y todos se acompañaban de adenopatías cervicales, asociadas a metástasis a distancia en 2. Con excepción de 7/24 -29.1%- en que pudo realizarse cirugía parcial, en los restantes 17/24 -70.9%, la opción de radio y quimioterapia no permitió alcanzar remisión de la enfermedad, llevando a la muerte por causa específica a 23/24 -95.8%-. La supervivencia de este grupo de enfermos varió entre 1 y 5 meses con una media de 2, Cuadro VI-7.

El grupo de 6/34 -17.6%- enfermos fallecidos a partir de los 6 meses pero que no alcanzaron el año de vida, se caracterizó por estar en un 50% por encima de los 60 años, ser femeninos en el 83.3%, acompañarse de adenopatías cervicales en el 66.6%, y padecer sintomatología compresiva y/o extensión extratiroidea en el 33.3%.

La cirugía completa o parcial de la glándula seguida de radio y quimioterapia permitió obtener supervivencias inicialmente alentadoras, en alguno de ellos, aunque 1 que sólo recibió quimio y ra-

CUADRO VI-6
Enfermos con Supervivencia \geq 1 Año

Edad	Sexo	Sin. Com	Ext. Extr	Mts cerv	Mts dist	Cirugía	RT	QT	PLE*,	Superviv	Resultado
35	F	-	-	si	-	T.total + Vac. bil	si	si	22 m dist.	37 m.	† especifica
31	F	si	-	si	-	T.Subt. + Vac	si	si	9 m. dist.	24 m.	† especifica
52	M	-	-	-	-	T.total	si	si	14 m. dist.	24 m.	† especifica
45	F	-	-	si	-	T.total + Vac bil	si	si	2 m. dist.	12 m.	† especifica

*PLE.: Periodo libre de enfermedad

CUADRO VI-7
Enfermos con Supervivencia < a 6 meses

Edad	Sexo	Sint Com	Ext	Extr	Mts cerv	Mts dist	Cirugía	RT	QT	Superviv	Resultado
70	F	-	si	si	si	-	parcial	si	-	3 m	† especifica
42	M	si	si	si	si	-	biopsia	-	-	1 m	† especifica
62	F	si	si	si	si	-	biopsia	-	-	1 m	† especifica
72	F	si	si	si	si	-	biopsia	-	-	2 m	† especifica
68	F	si	si	si	si	-	biopsia + traqueot.	si	-	4 m	† especifica
62	M	si	si	si	si	-	biopsia + traqueot.	si	-	2 m	† especifica
74	F	si	si	si	si	-	biopsia	si	si	4 m	† especifica
82	M	si	si	si	si	-	subt.+ Vac +traqueot.	-	-	1 m	† especifica
57	F	si	si	si	si	-	biopsia	-	si	2 m	† especifica
77	F	si	si	si	si	-	tot+Vac	si	-	2 m	† especifica
77	F	si	si	si	si	-	biopsia + traqueot.	si	-	2 m	† especifica
60	M	si	-	si	si	-	biopsia	-	-	1 m	† especifica
64	M	si	si	si	si	-	parcial+Vac	si	-	4 m	† especifica
57	M	si	si	si	si	-	biopsia + traqueot.	-	si	2 m	† especifica
69	F	si	si	si	si	-	biopsia	-	-	1 m	† especifica
57	F	-	si	si	si	si	parcial	si	si	4 m	† especifica
54	M	-	-	si	si	-	biopsia	si	-	5 m	† especifica
74	M	si	si	si	si	-	biopsia + traqueot.	-	-	1 m	† especifica
61	M	si	si	si	si	si	biopsia	-	-	2 m	† especifica
80	M	si	-	si	si	-	biopsia	si	-	4 m	† especifica
66	F	si	si	si	si	-	biopsia	-	si	2 m	† especifica
54	F	si	si	si	si	-	parcial+Vac	-	-	1 m	? ajena.
82	M	si	si	si	si	-	biopsia + traqueot.	si	-	2 m	† especifica
73	M	-	si	si	si	-	subt + Vac	si	-	3 m	† especifica

dioterapia, alcanzó los 10 meses sin cirugía resectiva.

Independientemente del tratamiento instituido, todos fallecieron por causa específica entre los 6 y 11 meses con una media de 8.6 Cuadro VI-8.

La probabilidad de supervivencia fue del 27.4, 9.2, 3.1 y 2.9 % a 6-12-24-36 meses, Cuadro VI-9.

El percentilo de supervivencia fue: p25: 2 meses; p50: 3 meses y p75: 7.6 meses, es decir que una vez diagnosticado, los pacientes tuvieron un 50% de probabilidad de estar vivos a los 3 meses. Finalmente la probabilidad de estar libre de

enfermedad en los únicos 5 enfermos en quienes no se registró persistencia, fluctuó entre 2 y 22 meses con una media de 11.2.

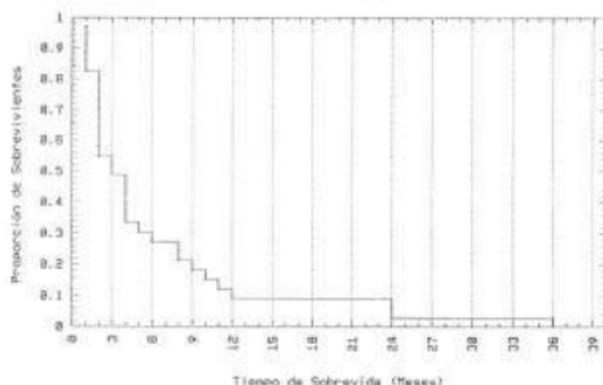
c) Discusión

La característica monovalente del Hospital "María Curie", explica que el 12.7% de los enfermos tratados por CT correspondan a la forma anaplásica, resultando sin embargo similar a la expresada por algunos autores encuestados y por la Lahey Clinic¹⁸.

CUADRO VI-8
Enfermos con Supervivencia > 6 y < 12 meses

Edad	Sexo Com	Sin. Extr	Ext. cerv.	Mts. dist	Mts	Cirugía	RT	QT	PLE	Superviv	Resultado
77	F	si	-	-	-	biopsia	si	si	-	10 m	† específica
67	F	-	si	si	-	parcial + Vac.	si	si	-	8 m	† específica
58	M	si	si	si	-	parcial + Vac.	si	si	-	8 m	† específica
52	F	-	-	si	-	parcial	si	-	-	6 m	† específica
53	F	-	-	-	-	subtotal	si	si	-	9 m	† específica
77	F	-	-	si	-	total + Vac.	si	si	9 m	11 m	† específica

CUADRO VI-9
Probabilidad de Supervivencia



La muestra correspondió a enfermos de ambos sexos con leve predominio del femenino, y con una edad media de casi 63 años, similar a la que comunican otras series³⁵⁻¹⁹⁵⁻²⁰⁰. Si bien es una enfermedad de los longevos, no debe descartarse su aparición desde temprana edad. Así lo demuestra el grupo del Roswell-Park²⁰⁰ con casos a partir de los 38 años y el de la Universidad de Cattania³⁵ a partir de los 22. De tal forma que si bien es una enfermedad de los longevos, no debe descartarse su aparición en ambos sexos desde edad temprana. La única serie en la que se halla invertida la relación de sexos es la de Tan²⁰⁰ con 1,1:1 en favor de los hombres.

Prueba de lo avanzado que llegaron los pacientes en consulta, es la alta frecuencia de

sintomatología compresiva y extensión extratróica de que se acompañaron, lo cual impidió todo tipo de tratamiento en el 20.6%. Sólo 2/34 - 5.9% - resultaron ser tumores localizados a la glándula, sin metástasis regionales ni a distancia.

El antecedente de enfermedad nodular previa, registrado en el 41.1% de las Historias Clínicas, se cree que pudo haber sido mayor, si la investigación anamnésica hubiera sido más exhaustiva. Algunas revisiones bibliográficas³⁵, informan que hasta el 80% de los enfermos tiene el antecedente de nódulos.

Contrariamente a lo observado en los CDT, el antecedente de otras neoplasias malignas tratadas, no influyó en la supervivencia. Aquí la evolución de los enfermos fué comandada por el CAT.

El diagnóstico de CT fué sospechado en el 100% de los enfermos. En los de menos edad, se tuvo en cuenta la posibilidad de CMT o LT.

Dado el alto porcentaje de enfermos con adenopatías palpables en cuello, no es de extrañar que un grupo elevado fuera enviado con biopsia quirúrgica previa a un tratamiento combinado de radio y quimioterapia. De tal forma, ese método diagnóstico que se desaconseja como inicial hoy día, ha resultado parecido al 48% con el que el grupo del Roswell-Park diagnosticó a sus enfermos²⁰⁶. La preferencia por la punción citológica no demostró los resultados alentadores obtenidos con los CDT, reduciéndose la sensibilidad al 40%. Esto condujo a que sólo el 23.5% lograra su diagnóstico por el método y que el 32.4% lo alcanzara intraoperatoriamente o por estudio diferido como ocurriera en la serie de Tan²⁰⁶.

Tres casos inicialmente diagnosticados como de células pequeñas, fueron tras la revisión de preparados informados como de grandes células.

Los pobres resultados alcanzados con todos los tratamientos han ido limitando el uso de la cirugía resectiva a un bajo porcentaje de casos, reemplazándola por resecciones no oncológicas o descompresivas con traqueostomía.

Así, a pesar de que en la serie del Roswell-Park se haya llevado a cirugía a 17/21 enfermos, se logró la resección completa del 29.4% predominando en los restantes, resecciones parciales o la simple biopsia y traqueostomía. Igualmente Nicolosi¹⁹² sólo en 9/19 enfermos pudo realizar tiroidectomía total, pero con una mortalidad operatoria del 5.2% y una morbilidad del 17%.

En la serie analizada se produjo una mortalidad perioperatoria del 6.25%, pudiéndose practicar resección completa en el 15%, ya que en el 32% la cirugía fué subtotal o parcial de acuerdo a las posibilidades que ofrecía cada caso.

Ante la imposibilidad quirúrgica quedó el recurso paliativo de la radioterapia que en baja proporción de pacientes llegó a ser a dosis total, en parte por su rápido deterioro y las concomitancias durante el tratamiento. Esta ha sido también la actitud asumida por el 100% de los autores encuestados.

Las más prolongadas supervivencias en la serie de Tan²⁰⁶ correspondieron a 5 enfermos en quienes se pudo practicar tiroidectomía total. Este grupo tuvo una supervivencia media de 131.4 meses y una estimada del 60% a 5 años.

En cambio, en los 12 enfermos en que la resección fué incompleta, la supervivencia media fué de 4.2 meses y la estimada a 2 años 0%.

Al igual que en esa serie, los 4 enfermos que en la presente superaron el año, recibieron la resección completa del tumor, complementada con radio y quimioterapia. Cabe destacar que todos eran menores de 60 años y el 75% correspondía al sexo femenino. En cambio, otros 2 enfermos, ambos de 77 años, sometidos a tiroidectomía total y radioterapia postoperatoria se perdieron antes del año, lo que indica que la cirugía en ellos no fue significativa, a los fines de prolongar la vida, aunque lo haya sido a los de aliviar la forma de muerte, que en casi todos es por insuficiencia respiratoria.

Con excepción de una supervivencia de 15 años informada por Yoel y otra de 5 por Esborrat, todos los especialistas consultados declaran tener 0% a 5 años, lo cual coincide con los pobres resultados alcanzados por el autor en este tipo de tumores.

3.-CONCLUSIONES

- Aparece en ambos sexos y aunque con mayor proporción en longevos, no debe descartarse a partir de la 3ª década de la vida.
- Si bien la mayoría son clínicamente sospechables, debe intentarse el diagnóstico citológico, dejando la biopsia a cielo abierto como una alternativa no recomendable de inicio.
- La cirugía resectiva locoregional completa, de ser técnicamente factible, permite el tratamiento complementario con radio y quimioterapia, y obtener supervivencias a veces alentadoras.
- La edad menor de 60 años, el sexo femenino y el tamaño del primario si bien no pudieron ser reconocidos en la muestra presentada como factores pronóstico con significación estadística, se hallan reflejados en series mayores.
- La terapia multimodal pareciera ser la que permite lograr mejores resultados a largo plazo, aunque se requieren estudios más profundos sobre los beneficios reales de la radio y quimioterapia cuya respuesta no supera el 50 y 33% respectivamente.
- De no ser posible la resección completa, la descompresión de la vía aerodigestiva superior mediante tiroidectomía parcial asociada o no a traqueostomía según los casos, asegura una muerte digna a estos enfermos, que de lo contrario agonizan en insuficiencia respiratoria.

- La resección de órganos vecinos invadidos por el tumor y el vaciamiento mediastinal transternal no hallan justificación ya que rápidamente evolucionan desarrollando metástasis a distancia.
- El pronóstico de la enfermedad se vuelve ominoso y letal a corto plazo, si la resección es incompleta, o si la radio y quimioterapia se administran con criterio paliativo.

CAPITULO VII

TUMORES RAROS

Son un conjunto de tumores clasificados por su origen, que no superan el 2% de los CT.

A. DE ORIGEN LINFOIDEO:

1.- LINFOMAS (LT):

a) Clasificación

Gall y Mallory en 1942 y Jackson y Parker 5 años después, difundieron las primeras clasificaciones de la enfermedad ⁹⁰. Desde entonces, las de Rappaport -1950- y Gall-Rappaport -1966-, se desarrollaron en base al patrón histológico y al tamaño celular.

El conocimiento de los linfocitos "B" y "T" en la década del 70, introdujo nuevas clasificaciones basadas en el fenotipo, difundidas por el grupo europeo -Lennert 1974- en Kiel, y Lukes-Butter -1966- y Lukes-Collins -1974- en EEUU, produciendo en conjunto una confusión terminológica que la Fórmula de Trabajo (Working Formulation) del Instituto Nacional de Cáncer de los EE.UU. (NCI) clarifica en 1982 al utilizar los aspectos citológicos con propósito clínico.

La terminología utilizada incorpora características de las clasificaciones de Kiel, Rappaport y Lukes-Collins, pero no clasifica a los linfomas por su origen celular como aquellas, sino según la tasa de supervivencia a 5 años: 50-70%, 35-45% y 23-32% para los de bajo, intermedio y alto riesgo, convirtiéndose en el sistema preferido de aplicación actual, Cuadro VII-1.

A pesar de las diversas clasificaciones, ninguna ha demostrado ser definitiva en linfomas. Recientemente un conjunto de 19 hematopatólogos con particular interés y experiencia en el tema (Grupo Internacional para el Estudio de los Linfomas), revisaron distintas entidades reconocidas y diagnosticadas en la práctica diaria. Muchas de ellas estaban presentes con distintas denominaciones en las antiguas clasificaciones. La nueva fórmula lleva el nombre de "REAL" (Revised European American Lymphoma); reconoce a través de los antígenos leucocitarios específicos de linaje, entidades que como los linfomas de la zona del manto y los denominados MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) no figuraban en la Fórmula de Trabajo, y los agrupa según su fenotipo en 3 categorías mayores de linfomas malignos: a

CUADRO VII-1
Fórmula de Trabajo (NCI) 1982

Grado Bajo	A	Linfocitos a células pequeñas
	B	Folicular a predominio de células hendidas
	C	Folicular mixto a células hendidas grandes y pequeñas
Grado Intermedio	D	Folicular a predominio de células grandes
	E	Difuso a células pequeñas hendidas
	F	Difuso mixto a células pequeñas y grandes
	G	Difuso a células grandes
Grado Alto	H	A células grandes inmunoblásticas
	I	Linfoblástica
Miscelánea	J	A células pequeñas no hendidas

células "B", a células "T" y enfermedad de Hodgkin

120

b.) Origen, cuadro clínico y metodología diagnóstica:

Los linfomas extranodales representan menos del 30%, pero los que localizan en la glándula tiroidea no superan el 3%, significando entre el 1-1.5% de todos los CT. Deben distinguirse los linfomas que se inician en la glándula, de aquellos que la involucran secundariamente, lo cual ocurre en el 10-15% de los enfermos fallecidos por linfomas diseminados. En ambas condiciones, las terapéuticas difieren.

En el 50 % de los casos el LT está asociado a tiroiditis de Hashimoto, pudiendo tener su origen en los linfocitos activados de aquella. De allí pues, que deba sospecharse su aparición en enfermos con esa antecedente y se vea elevada su frecuencia en la etapa posterior a la profilaxis con sal iodada del bocio endémico.

La mayoría de los LT son del tipo de células "B" de Lukes, centroblástico-centrocítico de Kiel, difuso-histocítico de Rappaport y de grado intermedio de la Fórmula de Trabajo.

Recientes avances en inmunología dan fuerza a la teoría de que los linfomas son tumores del sistema inmunitario.

También se han realizado estudios para investigar su origen genético, explorando los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y los halotipos de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, dando fundamento a la teoría de que la estimulación antigénica crónica, produce una acumulación de linfocitos susceptibles de cambios neoplásicos dentro de la glándula.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la infección con el virus de Epstein-Barr cumplen con esa condición y como tales pueden comportarse como predisponentes de linfomas⁹⁰.

El uso actual de anticuerpos monoclonales que reaccionan contra el antígeno común leucocitario y aquellos restringidos a los linfocitos "B" y "T" así como la citometría de flujo y la microscopía electrónica, han permitido la detección de diferentes antígenos de las células del LT, delinear su origen, grado de maduración y diferenciarlos de las tiroiditis a través de la monoclonalidad.

Se presenta con franco predominio del sexo femenino en las 6ª, 7ª y 8ª décadas de la vida.

Se inicia con el agrandamiento rápido y difuso de toda la glándula, con tendencia a la sintomatología compresiva en el 20-30% de los enfermos, síndrome de vena cava superior en el 15%, parálisis de cuerda vocal o hipotiroidismo en el 30% y adenopatías cervicales en el 50%. Si bien no en forma constante, estos signos pueden asociarse a temperatura y sudoración nocturna, enmarcados en un cuadro de descenso del peso corporal y desmejoramiento del estado general, en un periodo de tiempo, que en el 90% de los casos es menor a 1 año y en el 40% a un mes.

Es decir, la enfermedad cursa con las características clínicas de una tiroiditis crónica o de un carcinoma anaplásico, patologías de las que debe distinguirse. La aparición en gente joven debe hacer sospechar en tiroiditis, y la asociación con disfonía en carcinoma.

Niveles bajos de hormona tiroidea y elevados de TSH con títulos altos de anticuerpos, si bien presuntivos de tiroiditis, no deben descartar un linfoma, y la aparición de un nódulo dominante en un paciente que se halla con tratamiento supresivo, sugiere su presencia.

La radiografía simple de tórax permite observar la desviación de la tráquea, y el esofagograma la compresión extrínseca del órgano. El laboratorio no aporta en general datos de interés, aunque los anticuerpos antitiroideos presentan títulos elevados en el 83%, y los test de la función tiroidea se manifiestan descendidos en el 54% de los casos.

La ecografía suele demostrar áreas hipoecóticas y la centellografía sectores hipocaptantes. La tomografía axial computarizada demuestra nódulos, calcificaciones o necrosis, y la resonancia nuclear, áreas homogéneas de alta intensidad. Tanto una como otra, aportan imágenes comparables e insustituibles en el diagnóstico de extensión locoregional de la enfermedad.

La sospecha o certeza clínica de enfermedad uinorgánica no debe descartar la estadificación mediante pantomografía, biopsia ósea bi-crestlea, radiografías contrastadas del tracto gastrointestinal, laboratorio completo incluyendo pruebas de valoración funcional renal y hepática, LDH y b2 microglobulina. De ellos depende el manejo global de la enfermedad.

A pesar de que la citología por punción puede sugerir el diagnóstico, los linfomas de bajo grado deben diferenciarse de la tiroiditis de Hashimoto

y los de alto grado, del carcinoma anaplásico de células pequeñas, por lo que la biopsia a cielo abierto es necesaria para confirmar el diagnóstico y en especial el grado.

En las últimas décadas, las técnicas de inmunomarcación han contribuido a incrementar el diagnóstico de linfoma y muchos carcinomas antiguamente clasificados como anaplásicos de pequeñas células, han sido recategorizados como linfomas primarios de la glándula.

Ciertas características macro y microscópicas, permiten su diagnóstico. La cápsula de la glándula aparece a simple vista pálida, se halla extensamente infiltrada y a veces destruida por el tumor. En su interior predomina un infiltrado monomorfo extenso y difuso, al que se agregan lesiones linfopiteliales debidas al compromiso folicular por el infiltrado linfoide.

Existen linfomas de tiroides, mama, pulmón, glándulas salivales y tracto gastrointestinal que poseen un sustrato diferente al resto de los linfomas extranodales y se conocen como MALT. Se caracterizan por prolongados períodos de enfermedad localizada, tendencia a recurrencias tardías y segundos linfomas en otros órganos⁷¹.

Los linfomas de células "B" de bajo grado MALT de glándulas salivales y tiroides, órganos que normalmente no contienen tejido inmune, son generalmente secundarios a enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto. En estas últimas enfermedades la infiltración linfoide se asemeja al MALT. Sus características sobresalientes son: **1)** mayor frecuencia en las mujeres adultas, **2)** asociación con el "helicobacter pilori" o enfermedades autoinmunes, **3)** en su mayoría, estadios I-II extraganglionares, **4)** diseminación en el 30%, **5)** indolentes pero no curables, **6)** transformación en un linfoma de alto

grado, especialmente en tiroides o estómago y **7)** mayor tasa de supervivencia a 5 años: 90% vs. 55%.

Los linfomas MALT se caracterizan por presentarse histológicamente como:

1) nódulos linfoides normales rodeados de linfocitos neoplásicos en la zona marginal, **2)** células medianas a pequeñas con núcleos irregulares que semejan centrocitos, **3)** células que infiltran y destruyen el tejido glandular, ductos y criptas epiteliales conformando la típica lesión linfopitelial y **4)** CD5 y CD10 negativos y CD19 positivos a la inmunorreacción.

La historia natural de la enfermedad va seguida de diseminación ganglionar regional o a distancia y localizaciones extranodales.

Establecido el diagnóstico, es necesario estadiar la enfermedad según la Clasificación de Ann Arbor -1971-, dependiendo de la misma la conducta a seguir. Si bien tiene menos valor pronóstico que las clasificaciones citológicas, resulta necesaria para delimitar la extensión de la enfermedad. Cuadro VII-2.

Entre los factores de pronóstico desfavorable se mencionan: **1)** el estadio, **2)** el grado de diferenciación, **3)** el sexo femenino, **4)** la edad mayor de 65 años, **5)** la ausencia de tiroiditis de Hashimoto, **6)** el tamaño mayor de 10 cm., **7)** la duración de la enfermedad y **8)** linfomas no MALT.

En un análisis de 87 enfermos realizado por el Centro Oncológico de Glasgow¹⁴³, las variables señaladas tuvieron significación en el análisis univariado, pero se demostró que sólo el estadio y la sintomatología compresiva eran estadísticamente significativos en el multivariado.

La expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clases I y II en la superficie de algunas células tumorales, puede

CUADRO VII-2
Clasificación de Ann Arbor

Estadio	Extensión
I	Limitado a la glándula tiroides
I _e	Limitado a la glándula tiroides con extensión a los tejidos blandos del cuello
II	Compromiso de la glándula tiroides + ganglio por encima del diafragma
II _e	Compromiso de la glándula tiroides+tejidos blandos del cuello,+ ganglios por encima del diafragma
III	Compromiso de la glándula tiroides + ganglio por encima y debajo del diafragma
IV	Compromiso de la glándula tiroides + diseminación en 1 o más órganos extralinfáticos

tener implicancia pronóstica. La ausencia en la superficie celular de HLA-DR y $\beta 2$ microglobulinas en las grandes células difusas se traduce en pobre respuesta al tratamiento.

La supervivencia global de la enfermedad a 5 años se estima en el 43%, con mejor comportamiento en los menores de 65 años y en la enfermedad limitada a la glándula Cuadro VII-3.

CUADRO VII-3
Supervivencia por Estadío

Estadío	Rango	Media
I	50-100%	89%
IE	75-89%	78%
II	50-88%	62%
IIIE	25-40%	38%
III	10-20%	13%
IV	0-5%	2%

c) Tratamiento

La cirugía estuvo ligada en el pasado a la necesidad de diferenciarlo de la tiroiditis y del carcinoma anaplásico, pero desde que se conoce la sensibilidad del linfoma a la radioterapia sola o combinada a nuevas drogas citostáticas, aquella conducta viene quedando cada día más relegada ⁷¹. Sin embargo, en estadío I sigue siendo motivo de discusión.

Por un lado la cirugía tiene la ventaja de aliviar la sintomatología compresiva, reseca abundante cantidad de tejido para un mejor estudio histológico y reducir masa para que la radio y quimioterapia sean más efectivas. Lo habitual es que se realice una lobectomía o tiroidectomía por un presunto tumor maligno de tiroides, en el que la congelación no puede determinar con precisión el diagnóstico. A la morbilidad propia de la cirugía, debe agregarse en esos casos la que tiene origen en el estudio histológico intraoperatorio, dado que el diagnóstico erróneo de Hashimoto o carcinoma de grandes células, puede en el primero de los casos no modificar la conducta quirúrgica, pero en el segundo, conducir a operaciones resectivas innecesarias.

No obstante, en enfermedad localizada la radioterapia en dosis de 4.000-4.500 cGy, fraccio-

nada en 18-20 Gy diarios durante 4 semanas, asociada a protocolos de quimioterapia que incluyen doxorubicina o mitoxantrona como fármacos de primera línea, obtiene similares resultados como demostrara Pyke ^{71b} en la serie de la Mayo Clinic.

El grupo de Yale ⁷¹, ha comparado los resultados alcanzados en su serie de 11 casos con 260 recopilados en series previas, para determinar si la modalidad combinada de tratamiento es superior a la radioterapia sola. El protocolo más utilizado fue el conocido con la sigla CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), seguido por el ProMACE-CytaBOM (prednisona, metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, citosina arabinósido, vincristina y bleomicina) y el CAMV (ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexate y vincristina). Los que recibieron tratamiento combinado, tuvieron respuesta completa y la incidencia de recaídas cervicales fue del 15% vs. 25% de los que recibieron radioterapia como único tratamiento. Igualmente se observó menor número y mayor control de las localizaciones a distancia, principalmente cuando el mediastino se incluyó en la radiación.

Con más razón, en estadíos avanzados el papel de la cirugía se limita a una biopsia o una simple traqueostomía, resultando la quimioterapia sistémica el tratamiento de elección ⁹⁷.

2- EXPERIENCIA PERSONAL

A) Material y Métodos

Entre el 1º de julio de 1978 y el 31 de diciembre de 1995 fueron atendidos 10 enfermos con linfoma primario de tiroides.

Los criterios de inclusión para el análisis fueron:

- 1) Linfomas diagnosticados histologicamente.
- 2) Tratados inicialmente, incluyendo aquellos que concurren con biopsia ganglionar de otro Centro.
- 3) Seguimiento mínimo y completo de 2 años o hasta su muerte.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) Enfermos que concurren sólo en consulta.
- 2) Enfermos que hubieran recibido tratamientos previos o con recaídas, persistencia de enfer-

medad o localizaciones a distancia procedentes de otros Centros.

Cumplidos tales requisitos la población en estudio consta de 7 enfermos lo que representa el 2.62% del total de los CT presentados en este Relato. De ellos 4/7 pertenecían al sexo femenino -57.3%- y 3/7 al masculino, con una edad media de 67 años y un rango de 62 y 81.

Los cuadros VII-4, VII-5, VII-6 y VII-7 indican la presentación por estadios, la clasificación según la Fórmula de Trabajo, el método utilizado para alcanzar el diagnóstico de certeza y el tratamiento instituido.

CUADRO VII-4
Presentación por Estadios

Estadio	Nº Pacientes	%
I	2	8,5
IE	1	14,2
II	4	57,3
Total	7	100

CUADRO VII-5
Clasificación según la Fórmula de Trabajo

Riesgo	Nº Pacientes	%
Bajo	3	42,8
Intermedio	2	28,6
Alto	2	28,6
Total	7	100

CUADRO VII-6
Diagnóstico de Certeza

Método	Nº	%
Biopsia Quir. Extemp.	4/7	57,1
Intraoperatoria	3/7	42,9
Total	7	100

CUADRO VII-7
Tratamiento

Método Quirúrgico	Nº Enf.	QT.	RT
Biopsia	3 - 43 %-	3 - 43 %-	1 - 14,2%-
Tir.Total + Vac .Mod.	2 - 28,5%-	2 - 28,5%-	2 - 28,5%-
Tiroidect. Subtotal	2 - 28,5%-	1 - 14,2%-	2 - 28,5%-
Total	7 - 100%-	6 - 85,7%-	5 - 71,4%-

Se destaca que 2/7 -28.5%- tenían antecedentes de tiroiditis, y 1, de cáncer de mama tratado 16 años antes de la aparición del linfoma. En 2 enfermos se registró sintomatología compresiva.

En 4/7 -57.1%- se efectuó PAAF, obteniéndose citología positiva sólo en 1 de ellos. Una de las biopsias intraoperatorias fue informada como CAT y confirmada como LT en el estudio por inclusión.

La cirugía resectiva produjo: 1 hematoma sofocante y 1 lesión recurrencial.

El seguimiento mínimo fue de 5 meses y el máximo de 96 con una media de 40,14. Tres de los 7 enfermos - 42.9%- tuvieron un seguimiento mayor de 5 años.

Se analizaron la edad, el sexo, el grado, el estadio y el tratamiento instituido en forma independiente y combinada.

b) Resultados:

En los Cuadros VII-8, VII-9, VII-10, VII-11 y VII-12 se analizan las variables en relación al evento "muerte" y en el Cuadro VII-13 se efectúa un análisis multivariado, del que no se pueden obtener resultados estadísticamente significativos, debido al reducido número de pacientes.

La supervivencia global y específica a 3 años resultó 57,1 y 28,5% respectivamente, y a 5 años, 42,8 y 28,5%. Salvo 2 -33.3%- enfermas fallecidas por causa ajena a la enfermedad, todas las muertes fueron debidas a diseminación, con un intervalo libre de enfermedad medio de 16,7 meses.

c) Discusión

Una prueba de los pocos LT que manejan los cirujanos, es que con excepción de 2 casos comunicados por Esborrat, el resto de los encuestados no registran esta patología en su haber. Esto es debido a que la enfermedad es diagnosticada por los endocrinólogos y tratada por los oncohematólogos. La cirugía tiene cada día menos campo

en su tratamiento, producto del éxito de la quimio y radioterapia.

La única enferma viva libre de enfermedad al cierre de la observación tenía 64 años, se hallaba en EI, era de grado intermedio y fue tratada con quimio y radioterapia. Por otro lado, sólo el 50% de los enfermos sometidos a cirugía y complementariamente radio y quimioterapia han tenido supervivencia mayor de 5 años.

La supervivencia global del 57.1% a 3 años y 42.8% a 5, resulta comparable con la más importante serie comunicada en los últimos 5 años. En efecto, la experiencia de la Mayo Clinic²¹⁹ demuestra un 60 y 40 % respectivamente en 62 pacientes tratados entre 1965-1989, pero con un 18% de pacientes en EIIIE y IVE. La más importante observación de esa serie es que en el 88% de los enfermos tratados con radio y quimioterapia, y en el 85% de los previamente resecaados y seguidos con dichos tratamientos, se obtuvo respuesta completa. De tal forma que resulta cuestionable el tratamiento quirúrgico, salvo en el.

CUADRO VII-8
Edad y Supervivencia

Edad	Supervivencia	Resultado
		Vive Libre De Enfermedad
64 Años	96 Meses	
64 años	63 Meses	‡ específica
69 años	61 Meses	‡ ajena
81 años	39 Meses	‡ ajena
63 años	9 Meses	‡ específica
62 años	7 Meses	‡ específica
66 años	5 Meses	‡ específica

CUADRO VII-9
Sexo y Supervivencia

Sexo	Supervivencia	Resultado
Femenino	96 Meses	vive
Femenino	61 Meses	‡ ajena
Femenino	39 Meses	‡ ajena
Masculino	63 Meses	‡ específica
Femenino	9 Meses	‡ específica
Masculino	7 Meses	‡ específica
Masculino	5 Meses	‡ específica

Otro hecho de valor, es la facilidad con que se producen complicaciones quirúrgicas. El hecho de que el único hematoma sofocante de los 267 enfermos analizados en este Relato, haya ocurrido tras la tiroidectomía de un linfoma, puede ser casual o anecdótico. Además si bien no es significativa una lesión recurrencial en una serie tan breve, es destacable que mientras en el tratamien-

CUADRO VII-10
Grado y Supervivencia

Grado	Supervivencia	Resultados
Bajo	63 meses	‡ específica
Bajo	61 meses	‡ ajena
Bajo	5 meses	‡ específica
Intermedio	96 meses	vive
Intermedio	9 meses	‡ específica
Alto	39 meses	‡ ajena
Alto	7 meses	‡ específica

CUADRO VII-11
Estadío y Supervivencia

Estadío	Supervivencia	Causa
I	96 meses	vive
I	39 meses	> ajena
IE	5 meses	> específica
II	63 meses	> específica
II	61 meses	> ajena
II	9 meses	> específica
II	7 meses	> específica

CUADRO VII-12
Tratamiento y Supervivencia

Tratamiento	Supervivencia	Causa
Tiroid. Total +RT+QT	63 meses	‡ específica
Tiroid. Total +RT+QT	5 meses	‡ específica
Tiroid. Subt.+RT	9 meses	‡ específica
Tiroid. Subt.+RT+QT	61 meses	‡ ajena
RT + QT	96 meses	vive
QT	39 meses	‡ ajena
QT	7 meses	‡ específica

CUADRO VII-13
Análisis Multivariado y Supervivencia

Sexo	Edad	Estadio	Grado	Tratamiento	Supervivencia
F	64	I	intermedio	RT + QT	96 meses y vive
F.	69	II	bajo	tir.subL + RT + QT	61 meses ? ajena
M.	64	II	bajo	tir.total + RT + QT	63 meses ? específica
F	81	I	alto	QT	39 meses ? ajena
F	63	II	intermedio	tir.subt + RT	9 meses ? específica
M.	62	II	alto	QT	7 meses ? específica
M	66	IE	bajo	tir.total + RT + QT	5 meses ? específica

to de los CDT fue del 2.3%, aquí representa un 25%. La serie de Pyke²¹⁹ también indica un 6.5% de complicaciones, tasa mayor a la comunicada en el tratamiento de los CDT, incluyendo 2 paráti-sis recurrenciales y 1 hipoparatiroidismo definitivo. De lo que se deduce, que dispuesta la cirugía, los recaudos deben ser similares y aún mayores a los que se tienen en las reoperaciones de la cirugía tiroidea en general.

La tasa de recaídas resultó sensiblemente mayor al 30% comunicada por Doria⁷¹. Ahora bien, teniendo en cuenta que la principal causa de muerte de los LT es la diseminación a distancia, la modalidad terapéutica combinada locorregional y sistémica es la que asigna mayor período libre de enfermedad, aunque el 26% de los enfermos de la Mayo Clinic recayeron después de la terapia multimodal y la mayor parte fracasó a la terapia de salvataje.

De los 3 enfermos con supervivencia menor a 1 año en la serie analizada, 1 de ellos no recibió quimioterapia y en los restantes, los ciclos fueron incompletos y efectuados en otros Centros. En cambio, la terapia multimodal obtuvo remisión total de la enfermedad en los 3 enfermos que superaron los 5 años de vida. Friedberg⁹⁷ valoriza el tratamiento combinado tras observar que 5/6 enfermos con enfermedad residual postcirugía, que recibieron sólo radioterapia, fallecieron o tuvieron recaídas; en cambio, aquellos en que la radioterapia se completó con quimioterapia, no falleció ni recayó ninguno.

3.-PLASMOCITOMA

Representa el 0.1% de todos los CT, habiendo sido descritos sólo 18 casos hasta 1986. Son

neoplasias de células B de estructura plasmocitoide. El uso de inmunoperoxidasa demuestra la producción de anticuerpos Ig G, I o k.

Se observa un predominio del sexo femenino pero no tan marcado como en el linfoma; la edad de los pacientes tiene su media en la 6ª década de la vida, y su cuadro clínico es parecido al de los linfomas pero en general de más lenta evolución.

Debe diferenciarse el plasmocitoma primario de tiroides de aquel que forma parte del mieloma múltiple. Existen algunos criterios para definir al primero: **1)** presencia del tumor sólo a nivel de la tiroides, **2)** médula ósea normal o con contenido de plasmocitos en menos del 10% y **3)** ausencia de anemia.

Son más respondedores al tratamiento que los linfomas y siguen los lineamientos ya expresados para aquel. El melfalán habitualmente asociado con corticoides es la droga con mayor tasa de respuesta en este tipo de tumores.

B.- DE ORIGEN EPITELIAL

1.- CARCINOMA ESCAMOSO

Representa el 0.3% de todos los CT¹¹⁷. Debe distinguirse la forma pura de la combinada con CPT o CAT. La primera es más rara aún, correspondiendo al 1% del total en la serie de 19 casos hallados por Harada¹¹⁷ en material de autopsia.

Por su origen controvertido, no todos los autores lo reconocen como entidad individual. Algunos creen que se desarrolla a partir de la metaplasia de células foliculares, pero se ha visto que hasta el 45% de los papilares muestran metaplasia y no todos terminan en un carcinoma escamoso. Por

lo tanto, la mayoría considera que son consecuencia de la dediferenciación de las células del papilar. De allí, que la coexistencia de ambos patrones no sea un hecho aislado y se observe una íntima relación entre papilar, escamoso y anaplásico.

En las raras ocasiones en que estos tumores se presentan como escamosos puros, se duda con razón sobre el verdadero origen tiroideo, cosa que no ocurre cuando el componente indicado no ocupa más del 30% del tumor, persistiendo áreas papilares y foliculares. En el 1º caso, la diferenciación con las metástasis de carcinoma epidermoide de otro origen no suele ser fácil y sólo ante su ausencia, puede asegurarse que se está frente al primitivo.

Se presenta en personas mayores de 60 años con larga historia de bocio nodular o CDT, con las características clínico-evolutivas del CAT, no conociéndose al igual que en éste, una modalidad terapéutica eficaz. No obstante, en aquellos en que puede realizarse la exéresis completa seguida de radio y quimioterapia, pueden esperarse supervivencias más prolongadas.

Si bien la serie analizada no cuenta con formas puras, se ha observado combinado al CPT en 2 enfermos. Uno de ellos era femenino de 74 años con antecedentes de carcinoma de endometrio, que se presentó con características clínicas de un CAT resultando parcialmente reseccable. A pesar de haberse administrado quimioterapia y 3960 cGs, la enferma falleció a los 4 meses sin control de su enfermedad. El otro correspondía a un enfermo masculino de 82 años con antecedentes de enfermedad nodular de larga data que se presentó a la consulta con parálisis recurrencial. Pudo realizarse en el acto operatorio una hemitiroidectomía con vaciamiento radical y traqueostomía, a pesar de lo cual el enfermo tuvo persistencia de enfermedad, falleciendo a los 30 días sin tratamientos adyuvantes. En ambos, predominaba el componente papilar con áreas de dediferenciación escamosa y los resultados alcanzados en nada difieren de los obtenidos con el CAT.

2.-CARCINOMA MUCINOSO

Siempre debe descartarse que sea una metástasis de un carcinoma de glándula salival o de quiste tirogloso.

Estructuralmente se combinan los patrones coloide y mucinoso, indicando el primitivo origen

del tumor. La microscopía electrónica y la inmunomarcación contribuyen al diagnóstico, dado que ha sido referida producción de mucina por los CPT y CMT, y en menor proporción por los CFT y los CAT. Son de pronóstico siempre malo.

3.- CARCINOMA INSULAR

Aunque en 1907 Paul Langhans se refirió a estos tumores bajo la denominación de "estroma proliferativo", la 1ª descripción de su estructura la realiza Carcangiu en 1984 tras revisar 25 casos ⁷⁰⁻²⁹².

En 1988 la OMS²⁵⁴, lo define como un: "**tumor no común, pobremente diferenciado, con características estructurales propias y de pronóstico pobre**". Integra junto a las variedades trabecular y sólida del CPT y CFT, que esa Organización describiera en 1974, el conjunto de tumores llamados "pobremente diferenciados". Esta última denominación es la que prefieren muchos autores, porque indica el verdadero pronóstico de la enfermedad, biológicamente ubicado entre los CDT y los CAT -Sakamoto 1983-⁷.

El tumor muestra un patrón cribiforme separado por fino estroma hialino, en el que predominan nidos sólidos, trabéculas o festones de células fusiformes, redondas u ovoides con núcleos claros y uniformes, nucléolos prominentes y citoplasma eosinófilo.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, resultan positivos a la queratina y Tg, por lo que tales marcadores no pueden utilizarse para diferenciarlos de los CDT. Son en cambio negativos en el 80% a la somatostatina y en el 100% a la calcitonina, al CEA y a la tinción de Grimelius para gránulos argirófilos.

Son más frecuentes en el sexo femenino, con una relación 2,4:1 y casi en el 100% existe el antecedente de bocio nodular. En la serie cooperativa de Ashfaq ⁷ se observó que todos los tumores presentaban invasión capsular o vascular, y el 40% necrosis intratumoral. Además la extensión a órganos vecinos, la diseminación ganglionar al cuello y mediastino, y la presencia de metástasis a distancia no son infrecuentes, todo lo cual le confiere características muy parecidas a las del CAT pero en personas entre 1 y 2 décadas menores.

La tiroidectomía total asociada a vaciamiento cervical seguida de I¹³¹ y/o radioterapia externa,

es la conducta que se sigue en estos tumores, cuya supervivencia libre de enfermedad a 5 años es apenas del 42%²⁰⁶.

La serie analizada cuenta con 1 de estos tumores, el cual correspondió a un paciente masculino de 30 años que se presentó con tumor multinodular, adenopatías cervicales bilaterales y una metástasis única en el manubrio esternal. Se pudo realizar tiroidectomía total con vaciamiento bilateral y metastasectomía, seguida de 200 mCi y radioterapia. No obstante, antes de los 3 meses el enfermo desarrolló metástasis pulmonares y óseas a nivel de C6-7, la cual a pesar de la fijación instrumental de la columna, no impidió que el enfermo falleciera parapléjico antes de los 6 meses.

C.- DE ORIGEN MESENQUIMATICO

1- SARCOMAS

Son una verdadera rareza. Así lo revela la encuesta realizada en la cual se registran sólo 2 casos, ambos de curso fatal a breve plazo. Antes de considerarlos como tales, deben ser muy bien diferenciados de los CAT, creyéndose que la mayoría no son otra cosa que variantes sarcomatoides de éste.

Entre los conocidos se destacan el leiomioma-sarcoma, el fibrosarcoma, el sarcoma osteogénico, el condrosarcoma, el rhabdomyosarcoma y el angiosarcoma.

La inmunomarcación puede ser de utilidad para el diagnóstico, el que siempre es de exclusión. Un panel adecuado debe ser de negatividad con citoqueratina, vimentina, actina, desmina (leiomiomas), proteína S-100 (sarcomas neurogénicos y condrosarcomas), factor VIII, CD 31, CD 34 ó la lectina del *Ulex Europaeus* (angiosarcomas).

Todos los sarcomas siguen un curso agresivo, sin tratamiento curativo reconocido, falleciendo casi el 100% antes del año de vida.

La serie analizada cuenta con un caso desarrollado en un paciente femenino de 76 años que se presentó a la consulta con sintomatología compresiva y extensión extratiroidea. Se le pudo practicar biopsia y cirugía descompresiva de la vía aerodigestiva superior, seguida de 4800 cGys, no respondiendo al tratamiento y falleciendo antes de los 3 meses con progresión de la enferme-

dad, demostrando un comportamiento semejante al de los CAT.

D.- DE ORIGEN GERMINATIVO

1- TERATOMAS

En los adultos resultan siempre malignos siendo más frecuentes en testículos y ovarios, y menos en mediastino, retroperitoneo y tiroides. Se presentan como nódulos solitarios que contienen múltiples elementos, incluso tejido tiroideo y nervioso. Es importante recordar que el teratoma de ovario ocasionalmente contiene tejido tiroideo -estruma ovárico-, a pesar de lo cual, esta condición no repercute sobre la glándula tiroidea.

El diagnóstico requiere la demostración de los elementos de las 3 líneas germinativas. El grado de inmadurez determina la agresividad, que lleva a la muerte de casi el 100% de estos enfermos dentro del año, cualquiera sea la extensión del tratamiento quirúrgico y su eventual combinación con radio y quimioterapia. La recopilación de 13 casos que realizara Baranzelli¹⁶, donde sólo 2 estaban vivos y libres de enfermedad a los 27 y 48 meses de la cirugía, confirma el mal pronóstico de estos tumores.

E.- TUMORES METASTASICOS

Son infrecuentes, pero siempre debe descartarse que una masa tiroidea sea metastásica. Los autores encuestados registran sólo 3 casos, pero las autopsias revelan que la tiroides está comprometida en el 2-26% de los enfermos que fallecen de cáncer diseminado. Debe distinguirse del producido por infiltración de neoplasias de órganos vecinos, que como las de glotis, pueden compararse hasta en el 4% de esos pacientes.

Aunque de pronóstico malo por tratarse de una enfermedad diseminada, en algunas localizaciones primarias como mama, cuando se trata de una metástasis única, puede tener evolución favorable tras la exéresis de la glándula. Otras en cambio como las de pulmón, melanomas, linfomas y sarcomas, llegados a esta situación, seguramente tienen otras metástasis e invariablemente evolucionan mal.

La punción citológica como procedimiento auxiliar puede arrojar un diagnóstico o servir de orientación.

De ser única, la lobectomía o tiroidectomía total es el tratamiento de elección, combinado al sistémico que corresponda según su histología.

La serie presentada cuenta con un tumor secundario de un primario renal. El caso al que se hace referencia correspondió a una enferma de 70 años, operada de un carcinoma de células claras de riñón 3 años antes. La paciente se presentó a la consulta con metástasis en cavum y tiroides, practicándose tiroidectomía y radioterapia sobre la primera, a pesar de lo cual falleció a los 6 meses de concluídos ambos tratamientos, sin control clínico de la enfermedad.

Las metástasis en tiroides a punto de partida de un carcinoma renal, se ven en el 10% y son el 1º signo de la enfermedad en el 25%, pudiendo aparecer hasta 27 años después del tratamiento del primario. Son más frecuentes en glándulas previamente enfermas debido a que el flujo sanguíneo intraparenquimatoso es lento y la presión del oxígeno tisular está reducida³². La combinación de metástasis tiroideas y pulmonares no es rara pero la asociada a cavum no se halla descripta en la literatura.

Si la metástasis tiroidea se descubre previo al cáncer renal, la supervivencia es muy corta, pero si por el contrario es subsecuente, única y ha podido ser completamente resecada, pueden esperarse supervivencias aceptables, situación que estuvo lejos de ser la seguida por la paciente que integra la serie analizada.

f) Conclusiones

- Son en conjunto un grupo de tumores de escasísima frecuencia, siendo cuestionable la individualidad de alguno de ellos.

- Sólo los de origen linfoide, germinativo y los metastásicos tienen características distintivas de los CAT.
- Salvo los LT, todos se comportan biológicamente como anaplásicos y los resultados del tratamiento son parecidos.
- De todos ellos, el LT es el más frecuente y tratado en estadios iniciales, puede tener supervivencia prolongada.
- El LT se presenta por lo general en la población femenina mayor de 60 años.
- La mayoría de los pacientes acusan corta duración de la enfermedad, desde que aparecen los síntomas y se hacen compresivos.
- El tipo histológico más común es el difuso de grandes células.
- Existe fuerte asociación con la tiroiditis de Hashimoto.
- Salvo en el reducido número de enfermos en EI, la cirugía debe quedar limitada al diagnóstico de la enfermedad.
- La punción citológica aporta diagnóstico en escasa proporción de enfermos, pero en ningún caso faculta a iniciar el tratamiento de un LT sin la certificación histológica.
- La correcta estadificación es elemental antes de iniciar el tratamiento.
- La cirugía cuenta con mayor tasa de complicaciones.
- La radioterapia debe incluir el mediastino en el campo y no ser menor a los 3.900 cGy.
- La quimioterapia que incluye a la doxorubicina en los esquemas de tratamiento demuestra resultados alentadores.
- La mayor supervivencia se obtiene con la modalidad combinada de tratamiento que incorpora a la radio y quimioterapia.

CAPITULO VIII

CONDUCTAS INTRAOPERATORIAS Y SUS COMPLICACIONES

Debido a la progresiva eliminación del bocio endémico, el éxito de las drogas en el tratamiento del hipertiroidismo y de la punción citológica para la selección de enfermos quirúrgicos, durante los últimos 20 años la cirugía tiroidea viene reduciendo su aplicación a los grandes bocios compresivos, los tumores malignos, los benignos sospechosos y los no respondedores al tratamiento médico.

El mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica de la región y la mayor delicadeza y prolijidad de los gestos del cirujano, han logrado reducir sensiblemente el índice de complicaciones, transformando a la tiroidectomía en una cirugía delicada pero sencilla, que requiere desde unas pocas horas hasta 2 días de internación, todo lo cual da vigencia al pensamiento de Halsted -1920-: **"La extirpación de la glándula tiroidea, típica, quizá mejor que ninguna otra operación el supremo triunfo del arte del cirujano"**.

El presente Capítulo no se referirá a la técnica, perfectamente detallada en los clásicos trabajos de Kocher, Halsted, Lahey, Crile, Riddele, Finochietto, Zavaleta y Yoel, sino a ciertos gestos y decisiones controversiales, que el cirujano debe adoptar, a fin de mejorar los resultados, reducir las complicaciones y los costos de esta cirugía.

1) INVESTIGACION DEL NERVIOS RECURRENTE Y PARALISIS DE CUERDA VOCAL

Históricamente las secuelas cordales se atribuyeron exclusivamente a la lesión intraoperatoria del nervio laríngeo inferior. Si bien en la mayoría se reconoce ese origen, no siempre la disfonía es atribuible a la cirugía. Algunos autores hacen referencia a la parálisis bilateral de las cuerdas vocales por acción de las radiaciones β del ^{131}I en dosis terapéuticas, y otros a la presión prolongada del balón del tubo endotraqueal, sobre las cuerdas verdaderas -Lee 1985-³⁵⁻⁶⁷.

"El temor al recurrente será incentivo para conocer y resguardar mejor al nervio, y no "CUCO" para atemorizar al principiante apartándolo de esta cirugía más vale simple" decía Ricardo Finochietto.

No obstante todos los cuidados y el perfecto conocimiento de la anatomía quirúrgica, la mayoría de las series nacionales y extranjeras indican que la secuela recurrencial post tiroidectomía oscila entre el 0.5 y 17%. Al respecto señalaba Bowden: **"A pesar de todo y de la más dilatada experiencia, es inevitable una cantidad mínima pero real de lesiones del recurrente"**.

El laríngeo inferior es un elemento acintado de 3 mm. de espesor que se dirige por el espacio traqueoesofágico de abajo hacia arriba, de afuera a adentro y de atrás hacia adelante para abordar la laringe a través del espacio cricotiroides. La división en 3 tramos: inferior o traqueal, medio o glandular, y superior o laríngeo, ayuda a conocer sus relaciones principales. La forma más práctica y segura de ubicarlo es en el espacio traqueocarotídeo por debajo de la arteria tiroidea inferior y sus ramas. A partir de allí, su seguimiento es sencillo entre la cápsula tiroidea y la tráquea, transcurriendo generalmente en posición dorsal a las paratiroides. Su menor vecindad con la vía aérea a la derecha, lo hace más vulnerable, siendo a este nivel importante la vinculación que guarda con la arteria tiroidea inferior. Algunos estudios anatómicos dan importancia a la misma, habiéndose observado que a la derecha se mantiene posterior en el 47% y a la izquierda en el 55%, es anterior en el 17 y 14% y pasa entre las ramas en el 35 y 30% respectivamente ¹⁵³.

Su tramo final es el único de situación constante pero el más riesgoso. Allí, la relación con el ligamento suspensorio de Berry, llega a ser íntima a la derecha en el 90% de los casos, y a la izquierda en el 75%, por lo que la ligadura y sección del mismo debe hacerse con el recurrente a

la vista. La investigación a ese nivel, que propusieramos hace más de 20 años en la Sociedad Argentina de Cirujanos, tiene indicación en aquellos casos en los cuales, debido a operaciones previas, se hace dificultosa su investigación baja.

Las variaciones anatómicas, las anomalías y en especial las reoperaciones, agravan el riesgo de lesión. Estas en su conjunto hacen que muy difícilmente la frecuencia del daño se ubique por debajo del 2%.

La anatomía clásica enseña que el nervio recurrente es un tronco único que se divide al entrar a la laringe; sin embargo, entre el 40 y 60% se halla dividido antes de su ingreso, y en proporción menor en 3-4 y hasta 6 ramas sumamente finas y difíciles de identificar. En muchos de estos casos el cirujano sigue el tronco más importante interpretándolo como un recurrente más fino de lo normal, resultando difícil la individualización de todos los componentes del ramillete recurrential.

Otra anomalía, es la descrita en la primera mitad de este siglo por Stedman y difundida por Pemberton y Beaver como "recurrente no recurrente", cuya frecuencia varía del 0.3 al 1% y se caracteriza por el nacimiento cervical del nervio y el abordaje transversal de la glotis. Esta observación ha sido verificada en un solo caso de la serie presentada, lo cual representa un 0.3%. Al respecto es valioso recordar la ley de Martin: **"El cirujano que después de una búsqueda razonable, no encuentre el recurrente bajo el polo glandular inferior, actuando con prudencia, movillará el polo superior para establecer si el nervio laríngeo inferior atraviesa horizontalmente la región"**.

Por otro lado, los tumores voluminosos y multinodulares, la extensión extratiroidea y la presencia de adenopatías, dislocan su recorrido, y lo elongan haciéndolo anterior y subcapsular, o posterior y externo, aumentando los riesgos de injuria. Esta es una situación que conocen bien los cirujanos entrenados en esta cirugía, así como los riesgos que representa. Se estima que el 12% de los pacientes que soportan 2 operaciones por cáncer y el 36% de los que requieren 3 ó 4, sufrirán una injuria nerviosa permanente. De ahí que sea válido el axioma que dice: **"Cuando se entra al cuello, es mejor hacerlo una sola vez y para siempre"**.

Existen medios que contribuyen a identificar intraoperatoriamente al recurrente y demostrar su

función. La electroestimulación y la colocación de un censor en la punta del tubo endotraqueal, son métodos apropiados para tal fin, pero no se utilizan habitualmente.

Producido el daño recurrential unilateral la cuerda vocal toma una posición paramediana. En 1881 Sir Félix Semon justificó esa secuela, por la mayor susceptibilidad al trauma de las fibras abductoras del nervio, pero una explicación más lógica es la que se fundamenta en la falta de oposición aductora del cricotiroides homolateral, cuando la parálisis es completa por lesión combinada del laríngeo inferior y superior.

Estimativamente el 35% de las lesiones recurrentiales pueden ser asintomáticas y pasar inadvertidas por el fenómeno de compensación, ya que el cierre glótico en espiración se logra por acción del laríngeo superior homolateral o por hiperadducción de la cuerda contralateral que cruza la línea media hasta acercarse o contactar con la cuerda paralítica.

Si hay una parálisis abductora, la voz puede ser aceptable porque la cuerda vocal se coloca en posición mediana, predominando la sintomatología respiratoria. Contrariamente, en las parálisis abductoras la cuerda toma la posición paramediana en fonación pero permanece abducida en inspiración. En estos casos la voz es débil, soplante y ronca, y la respiración suficiente, pero ineficaz para eliminar las secreciones.

Finalmente, la lesión bilateral produce obstrucción al quedar ambas cuerdas en posición mediana. Durante la espiración las cuerdas pueden abrirse débilmente, pero en la inspiración al no haber abducción, el ingreso de aire es dificultoso o imposible. Algunos pacientes con escasa actividad física, pueden tolerar esta situación, pero lo común es que no pueda evitarse la traqueostomía hasta que se adopte un procedimiento que posibilite la extubación.

La videoestroboscopia es el estudio visual inicial que permite la observación del movimiento vertical de la mucosa de la cuerda vocal (onda mucosa). Pero el diagnóstico de certeza se logra por electromiografía de los músculos cricotiroides y tiroaritenoideo lateral, lo cual confirma si la lesión es definitiva o existen potenciales de reinervación.

La secuela recurrential tiene alternativas de tratamiento que si bien no aseguran el 100% de recuperación, mejoran el timbre de la voz y la en-

trada de aire. La primera indicación es la fonología con ejercicios que hipertrofien la musculatura de la cuerda sana, con lo cual en el 60-70% de los casos se compensa el déficit. Recién después de un año debe pensarse en técnicas invasivas, salvo que medien indicaciones muy justificadas.

La denominada fonocirugía fue difundida por Von Leden a comienzos de 1960, pero recién en 1970 fue popularizada por Isshiki¹²¹. Los distintos procedimientos han sido compendiados por el "Comité sobre Desórdenes del Lenguaje, la Voz y la Deglución" de la Academia Americana de Otorrinolaringología¹²¹, Cuadro VIII-1.

La laringoplastia por inyección tiene por objeto aumentar el volumen de la cuerda vocal acercándola a la contralateral en el momento de la fonación. De todos los materiales utilizados la inyección endoscópica de pasta de teflón es la más difundida pero no carece de riesgos. Se endurece y puede producir severos cuadros obstructivos, de allí que se prefiera la sub a la sobreinyección, pues se puede suplementar una dosis insuficiente pero no retirar el teflón colocado en exceso.

La pasta de gelfoam brinda algunos resultados temporarios, y la grasa abdominal del propio enfermo, dada su rápida reabsorción, debe sobreinyectarse para que cumpla su finalidad. Ambas fueron reemplazadas por el teflón.

La función sobre la cuerda vocal de las 4 tiroplastias de Isshiki¹²¹ son las siguientes: **tipo I** medializa; **tipo II**, lateraliza; **tipo III**, relaja y **tipo IV**, tensa. De todas, la primera es la que tiene gran aplicación en la parálisis unilateral, y consiste en crear con anestesia local una ventana lateral en el cartilago tiroides, insertando un molde de material, que lleve la cuerda a posición mediana, para facilitar la fonación²⁶⁻¹⁵².

El implante ideal es aquel que no produce reacción, viene presculpido de varias medidas, se

mantiene en el lugar, es removible y tiene un costo razonable¹²¹. Ese implante no existe aún; el cartilago tiene un grado indeterminado de reabsorción, el block de silastic requiere esculpirlo intraoperatoriamente para su adaptación y las prótesis de hidroxiapatita vienen premoldeadas pero aún hay poca experiencia. No obstante, las 2 primeras son las de uso corriente.

Las otras tiroplastias han sido usadas para levantar la cuerda en un intento por mimetizar la función de los músculos cricoaritenoides a través de suturas de aproximación del cartilago cricoideo al tiroideo. Aunque Isshiki¹²¹ ha señalado que la tiroplastia tipo IV, es útil en el tratamiento de la parálisis laringea combinada, no ha tenido aceptación en los EE.UU. No obstante, aunque no restablece "ad integrum" el tono, el tamaño y la posición de la cuerda, mejora el cierre glótico posterior y restablece la configuración laringea durante la fonación. Habitualmente requiere el complemento de inyecciones que aumenten el volumen de la cuerda.

Los procedimientos de **lateralización** tienen especial indicación en las parálisis bilaterales y se realizan con el objeto de mantener a las cuerdas permanentemente alejadas de la línea media. La resección del tercio posterior de ambas cuerdas es el método más usado, seguido por la aritenoidectomía y la aritenoidopexia.

Finalmente la reinervación en el momento de la lesión o en forma diferida es tema de controversia, debido a que los resultados no han sido uniformes. Los animales de experimentación seguidos electromiográficamente luego de la sección y anastomosis término-terminal del nervio recurrente, han demostrado pobre recuperación de la función, y la transferencia nerviosa de un asa de hipogloso anastomosada a la porción alta del recurrente en humanos, ha dado resultados parcia-

CUADRO VIII-1
Nomenclatura de la Fonocirugía Laringoplástica

A. Cirugía del esqueleto laringeo	B. Laringoplastia por inyección
1) aducción aritenoidea	1) directa
2) medialización	2) indirecta
3) lateralización	a) teflón
4) comisura anterior	b) esponja de gelatina
a) retrusión (relajación)	c) colágeno
b) protrusión (tensión)	d) grasa

les. Esto se debe a que todas las neurografías presentan problemas referidos a la técnica, el tiempo prolongado de reinervación, la pérdida poblacional de fibras nerviosas, la formación de neuromas o la inapropiada reinervación. Esta última situación puede darse aún en las interpretadas como exitosas, dado que las fibras adductoras están en proporción 3:1 con las abductoras ²².

2) INVESTIGACION DE LA RAMA EXTERNA DEL NERVO LARINGEO SUPERIOR Y LOS CAMBIOS EN EL TIMBRE Y AGOTAMIENTO DE LA VOZ

Corría el año 1935, cuando la famosa soprano Amelita Galli Curci fue operada de bocio multinodular en Chicago, sufriendo la lesión del nervio laríngeo superior. Sucedió el accidente, un crítico de la época decía: **"la asombrosa voz se va para siempre; en lugar de un terciopelo queda un melancólico fantasma tembloroso"**. La frase expresada por un neófito en la materia reflejaba la realidad del cambio evidenciado en la voz, de quien debió abandonar su gloriosa carrera.

Desde que su diagnóstico a través de la observación indirecta, ha sido reemplazada progresivamente por la electromiografía y la videoestroboscopia la incidencia es llamativamente creciente. Sin embargo, sigue siendo menos detectada que la secuela recurrencial, pero sus consecuencias son más graves por tener menos posibilidades de solución ²⁶. Por lo tanto, el objetivo es la prevención.

El nervio laríngeo superior nace del vago a nivel del ganglio nodoso, pasa medial a la arteria carótida, y se divide en una rama interna y otra externa. Esta última es la que entra en vecindad con el pedículo superior de la glándula, en su camino hacia el músculo cricotiroideo.

El curso del nervio no es constante respecto al músculo constrictor de la faringe, ni a las tres ramas de la arteria tiroidea superior. Cernea ⁴⁰⁻⁴¹, ha estudiado su anatomía en cadáveres, observando 4 posiciones diferentes respecto al polo superior de la glándula:

- a) no identificado, cuando el cruce es alto respecto a las ramas arteriales.
- b) tipo 1, cuando cruza la arteria a 1 cm. o más del plano horizontal que pasa por el polo superior.
- c) tipo 2 a, cuando cruza a menos de 1cm. de dicho plano.

d) tipo 2 b, cuando cruza por debajo del mismo.

En el 20% de la población general y hasta en el 63% de los grandes bocios, el nervio adopta esta última disposición, que por lógica es la de mayor riesgo durante la ligadura de la arteria tiroidea superior. Otras observaciones de ese estudio son la asimetría de ambos nervios en el 53% de los casos, y la protección que el músculo constrictor de la faringe le brinda en el 68% de la variedad tipo 1.

La diversidad de posiciones son causas frecuentes de daño, razón por la cual algunos autores prefieren la investigación del nervio antes de ligar las ramas arteriales, ya sea por disección, electroestimulación ⁴⁰⁻⁴¹, o electrofisiología instalando un electrodo entre el polo y la fascia del músculo cricotiroideo ⁷⁹, mientras otros, optan por ligar las ramas arteriales individualmente junto a la glándula, con lo cual los riesgos son mínimos.

El signo del daño unilateral del laríngeo superior es la asimetría glótica provocada por la parálisis del músculo cricotiroideo, el que conjuntamente con el tiroaritenoides ponen tensa la cuerda en el momento de emitir sonidos. Al actuar el cricoaritenoides contralateral sin oposición, se produce una desviación de la comisura anterior y un desplazamiento de la posterior ocasionando la rotación del cricoides hacia el lado de la lesión. La pérdida de tensión de la cuerda hace que el aritenoides se prolapse hacia la luz glótica, y la cuerda vocal parezca estar en un nivel inferior durante la inspiración y superior en la espiración.

Dada su doble función motora y sensitiva, la consecuencia es la incapacidad para emitir tonos altos, la alteración en la frecuencia, el agotamiento de la voz y la aspiración, que se hacen más llamativos cuando el daño es bilateral.

Lo común es que el paciente tenga episodios de tos con la deglución de la saliva y sienta la necesidad de eliminar su acumulación en las falsas cuerdas.

En definitiva, parafraseando a Ricardo Finochietto -1959-: **"En cirugía tiroidea, el laríngeo superior no debe ser la cenicienta."**

3) PRESERVACION DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES E HIPOPARATIROIDISMO

"Aunque la mayor experiencia en la ejecución de una tiroidectomía total reduce la incidencia del hipoparatiroidismo, ningún método quirúr-

gico evita completamente el riesgo de esta complicación", asevera Schwartz - 1965 - .

La mayoría de los autores encuestados se adjudican esta secuela en porcentajes que fluctúan entre el 0.8 y 13.7, pero la literatura internacional reconoce hasta un 32% incluyendo transitorias y definitivas.

Desde la primera descripción de Lachman en 1941, se ha visto que la desvitalización de las paratiroides no es un hecho infrecuente en la cirugía tiroidea.

Participan en su producción, desde el traumatismo o resección inadvertida, a la desvascularización e infarto por ligadura de sus arterias nutricias. El riesgo adquiere su máxima expresión en las reoperaciones⁶¹⁻⁸².

Las consecuencias inmediatas de la hipocalcemia son fatiga, irritabilidad, parestesias y contracturas transitorias de los músculos de la cara y de las manos, y alejadamente catarata y cambios mentales.

Dado que la vascularización de las 4 paratiroides en el 80% de los casos parte de la arteria tiroidea inferior, su ligadura es motivo de controversias. Mientras algunos como Attie²⁴⁷, opinan que la misma ocasiona hipoparatiroidismo y recomiendan la ligadura subcapsular distal a la emergencia de las ramas nutricias de las paratiroides, otros no están de acuerdo con ello³³¹. Haciendo calcemias postoperatorias seriadas de enfermos tiroidectomizados, en quienes se había ligado o no el tronco de la arteria tiroidea inferior, algunos autores³³ demostraron que dicho gesto no juega un papel determinante de la hipocalcemia post tiroidectomía, ya que en ambos grupos se produce un descenso transitorio, interpretándose que las pequeñas ramas terminales de la tráquea, tiroides y esófago representan una perfusión suficiente de las glándulas paratiroides durante los primeros días, en los cuales predomina el sufrimiento producido por la disección, la tracción y el edema.

Finalmente otros¹⁰⁰⁻¹⁹⁷ realizan la resección de las 4 paratiroides junto a la tiroidectomía, y proceden a reimplantar por lo menos 1 en un bolsillo del músculo pectoral mayor o esternocleidomastoideo, considerando que es el mejor modo de asegurar la completa exéresis de la glándula, conservando el funcionamiento normal de las paratiroides.

En la reciente serie publicada por Olson¹⁹⁷, se obtuvo con esta técnica un éxito del 99% en los

autotransplantes practicados, prefiriéndose el músculo esternocleidomastoideo contralateral al primario en los diferenciados y los músculos del antebrazo no dominante en el MEN 2a-b. A pesar de que el 54% sufrió hipocalcemia en el postoperatorio, se logró la recuperación total con calcio y vitamina D, en la casi totalidad de los enfermos.

Independientemente de la conducta que se adopte, lo más importante es conocer la anatomía normal y las variaciones que comunicara Wang para saber reconocerlas en el campo operatorio, como prefieren todos los expertos de nuestro país. El tamaño normal varía entre 3 y 8 mm., son de color amarillo grisáceo diferente del amarillo brillante típico del tejido graso y rosado que identifica a los ganglios, y se hallan además pegadas a la cápsula. El uso de lupas es un buen complemento para evitar las injurias.

La hipocalcemia transitoria se detecta a las 48 hs. y puede ser bien manejada por vía endovenosa y luego oral cuando es transitoria, pero cuando se hace definitiva debe acompañarse de vitamina D, en su forma clásica o la de sus metabolitos activos.

Es importante destacar que el hipoparatiroidismo no es exclusivo de la tiroidectomía total. Se ha observado una mayor incidencia de hipocalcemia transitorias en ésta, que en la subtotal -51% vs. 39%-, pero las definitivas casi siempre son secuelas de la total. Analizando varias series se ve que el hipoparatiroidismo transitorio se ve en el 13-75% de los pacientes con tiroidectomía total y el permanente en el 2-29%, mientras con subtotal esto ocurre en el 1.6-9% y 0.7-3% respectivamente⁹⁸.

4) ERRORES DE LA BIOPSIA POR CONGELACION Y EL PROBLEMA DE LOS FALSOS NEGATIVOS.

El uso de la congelación para el diagnóstico de los tumores, fue referido inicialmente por De Reimer en 1818, pero Welch en 1891 fue el primero en aplicarla en el diagnóstico intraoperatorio de un tumor de mama resecado por Halsted en el Hospital Johns Hopkins. Ninguno de los patólogos de aquel momento, hubiera sospechado que un siglo después los colegas del mismo Hospital, cuestionarían su utilidad en el diagnóstico del CFT⁴⁴.

Decía William Mayo en 1905 "Deseo que ustedes los patólogos encuentren la forma de

decirnos a los cirujanos, si un tumor es cáncer o no, mientras el paciente está en la mesa de operaciones."El deseo de Mayo se universaliza recién a partir de la década del 60 con la incorporación del criostato, pero el aumento de la certeza diagnóstica de la PAAF, indujo a abandonar la biopsia por congelación como práctica habitual¹⁷⁵.

La certeza de la biopsia por congelación depende de: **1)** el tamaño de la muestra, **2)** el montaje y orientación de los tejidos frescos, **3)** la inconstancia de los elementos nucleares y citológicos característicos del CPT, **4)** el número de cortes y **5)** el tiempo limitado para expedir el diagnóstico.

Los mayores errores surgen entre el adenoma y carcinoma folicular o de células de Hürthle, entre el raro carcinoma anaplásico de células pequeñas y la tiroiditis con el linfoma, y entre el anaplásico de células gigantes con el escamoso o el sarcoma, si es que se reconocen como entidades independientes.

Si bien la biopsia por congelación es útil en el diagnóstico del CPT, no lo es tanto en el tumor de estirpe folicular y en el de células de Hürthle. Aunque en su conjunto los autores encuestados de nuestro medio practican congelación de rutina, reconocen un rango de falsos negativos del 2.4 al 10%, pero en las series internacionales⁶¹ llegan hasta un 28%, siendo sensiblemente mayor en los foliculares que en los papilares -40 vs. 20%-. Esto en parte es así porque se requieren entre 8 y 10 cortes de la pieza quirúrgica en los primeros para determinar con precisión un diagnóstico de malignidad, aunque algunos sostienen que con sólo un corte más, aumenta sensiblemente la tasa de certeza diagnóstica¹⁷⁶.

Tales evidencias llevaron a que algunos grupos⁴⁴⁻¹⁴⁷ propusieran omitir la congelación de los tumores foliculares, basándose en su elevado costo negativo y prefirieran realizar lobectomía más istmectomía en los no sospechosos, y tiroidectomía casi total en los que macroscópicamente parecen malignos, difiriendo para un 2º tiempo la tiroidectomía total de aquellos que histológicamente sean así calificados en el estudio diferido.

Se considera que sólo el 20-30% de las citologías informadas como "indeterminadas" terminan siendo CFT o de células de Hürthle en la congelación y un 30% continúa siendo "indeterminadas", de tal forma que se plantea en estas últi-

mas el dilema intraoperatorio de la extensión quirúrgica sobre el primario. Cuanto más extensa es la cirugía inicial, menor es el porcentaje de los que requieren completar la tiroidectomía, pero tampoco se justifica la tiroidectomía total en todos, porque representaría cirugía en exceso en alrededor del 65% de ellos.

Ashok Shaha²⁴⁰ ha observado 25/400 diagnósticos falsos negativos, no obstante lo cual ninguno debió completar la tiroidectomía, porque la conducta intraoperatoria fue tomada en base a la edad del enfermo y el tamaño del tumor, prefiriendo posteriormente una conducta expectante en las mujeres menores de 45 años con carcinoma *especialmente papilar y de menos de 1.5 cm, sin antecedentes de radiaciones, ni extensión extratiroidéa, con cirugía no menor a una lobectomía total más istmectomía y en los cuales se hallare asegurado un adecuado seguimiento.*

Si el estudio diferido demuestra una invasión capsular mínima el pronóstico no va a cambiar completando la tiroidectomía. Si por el contrario el estudio revela marcada invasión capsular, seguramente habrá angioinvasión. En ese caso hay tres opciones: **1)** esperar la recurrencia local o a distancia, la cual se producirá en menos del 10% de los casos, **2)** completar la tiroidectomía con cirugía o con una dosis ablativa de I¹³¹.

Estimativamente el 65% de los enfermos se opera con citología no maligna. Esto ocurre en nódulos sospechosos, no respondedores a la terapia supresiva y algunos multinodulares que producen sintomatología compresiva. La congelación intraoperatoria es decisiva en alrededor del 95% de ellos, pero existe un grupo en el cual a pesar de resultar benignos por congelación es aconsejable efectuar tiroidectomía total, en base a las características macroscópicas del tumor, el tamaño y la edad del paciente.

5) DRENAJE SISTEMÁTICO Y HEMATOMA SOFOCANTE.

A pesar que casi todos los participantes de la encuesta utilizan drenaje en sus operados, su uso sistemático es controversial. Un hematoma que se extiende por los tejidos blandos del cuello, puede hacerse sofocante por compresión extrínseca de la vía aérea superior, lo cual obliga a su rápida exteriorización. Este es un episodio que aunque

aislado, todos cuanto hacen esta cirugía, han vivido alguna vez. En general, se estima que ocurre actualmente en menos del 1% de los tiroidectomizados, desde que la anestesia general cuenta con mejores drogas de mantenimiento, los cirujanos son más cuidadosos en la hemostasia y los internistas más cautos con los estudios preoperatorios.

El objeto de drenar es evitar una colección en el espacio ocupado previamente por la glándula. Sin embargo, el hematoma sofocante ha sido visto por igual en enfermos drenados y no drenados. Esto es así, porque producido un sangrado mayor que el habitual, el drenaje es insuficiente, termina por obstruirse y deja de funcionar. Por lo tanto, la prolija hemostasia de todos los planos es el mejor seguro contra el hematoma sofocante. **Si esto es así surge la pregunta inevitable: ¿es necesario drenar siempre el cuello?**

Determinadas condiciones como la exéresis de un tumor voluminoso, cirugía previa, edad mayor de 75 años, desórdenes de laboratorio, asociación con hipertiroidismo o bocio penetrante y la combinación con un vaciamiento cervical tan frecuente en cáncer, obligan sin discusión a dejar un drenaje por lo menos durante 48 hs. Fuera de estas situaciones, diversas series ²¹¹⁻²⁹⁶ randomizadas han demostrado que el drenaje no ofrece una garantía del 100%, y por el contrario genera morbilidad. Shaha ²⁴¹ en un análisis de 150 tiroidectomías, 115 de las cuales no fueron drenadas, no halló diferencias significativas entre ambos grupos, aunque 2/35 que culminaron la operación con un drenaje, debieron ser reoperadas por sangrado.

La preferencia del autor es drenar, aunque en los últimos años selecciona los enfermos en los que se puede evitar su uso. En esta serie se registró un único hematoma sofocante a pesar de hallarse drenado el cuello del enfermo.

Vinculado al drenaje se halla la cirugía ambulatoria o con internación breve que con la intención de abaratar costos se ha puesto en práctica en algunos Centros, con significativo éxito ¹⁶⁹.

Si se dispone de buen monitoreo de la herida en las primeras 8 hs., y telefónico durante 24-48 hs. hasta que el enfermo es visto nuevamente por consultorio externo, no debe descartarse y así lo ha demostrado Ahumada ⁹ hace 2 años en la Academia Argentina de Cirugía, en una serie donde el 20% eran tiroidectomías por cáncer, un 20% de ellas totales y el 3% dadas de alta en el día.

Al igual que los especialistas de nuestro medio, el autor no ha llevado a la práctica la cirugía tiroidea en forma ambulatoria, especialmente en tiroidectomías por cáncer, muchas de las cuales, se extendieron a uno o ambos compartimientos laterales del cuello. Sólo en casos que no reúnan alguno de los criterios de exclusión señalados, podría efectuarse una internación de no más de 20 hs. prefiriéndose en la actividad hospitalaria, que el enfermo pase su primera noche internado y a primera hora del día siguiente se proceda al alta tras examinar la herida y eventualmente retirar el drenaje, si es que el mismo hubiera sido instalado.

6. CONCLUSIONES:

- La prevención de la parálisis de cuerda vocal se logra con el mejor conocimiento de la anatomía normal, las anomalías y la variación del recorrido del nervio recurrente. No obstante, la mayoría de las series comunican porcentajes variables de lesión recurrencial en tiroidectomías por cáncer, que se incrementan en reoperaciones, tumores localmente invasivos y adenopatías metastásicas. Se conocen hoy día, procedimientos que mejoran sensiblemente la fonación.
- La lesión de la rama externa del nervio laríngeo superior deja secuelas de difícil solución. Es menos evidente que la del laríngeo inferior, pero la moderna aparatología, permite el diagnóstico de gran número de lesiones que antiguamente pasaban inadvertidas. La ligadura de las ramas de la arteria tiroidea superior por separado y junto al polo superior de la glándula, evita la mayoría de las lesiones. La individualización del nervio por disección es el método elegido con igual finalidad por algunos autores.
- El hipoparatiroidismo post-tiroidectomía no es exclusivo de la tiroidectomía total pero es tras ella, que se registra mayor número de secuelas definitivas. La identificación intraoperatoria y la cuidadosa ligadura subcapsular distal a la emergencia de las ramas nutricias de las paratiroides previene la mayoría de las lesiones. Ante el sacrificio inadvertido o necesario de las 4 paratiroides debe reimplantarse en un bolsillo muscular por lo menos 1-2, previa histología.
- La congelación intraoperatoria debe realizarse en forma habitual en la cirugía tiroidea. El ma-

yor inconveniente se presenta en el diagnóstico de los tumores con citología indeterminada. La necesidad de realizar más de 2 cortes convierte al procedimiento en lento y costoso. Por lo tanto, ante una citología sospechosa, que sigue igualmente calificada en la congelación, el procedimiento a elegir depende de los factores pronósticos y las características del tumor. La lobectomía homolateral con istmectomía y subtotal amplia contralateral o casi total evita reoperaciones que como es sabido aumentan las tasas de secuelas post-quirúrgicas.

- Nada debe ser sistemático y mucho menos la instalación de un drenaje o la cirugía ambula-

toria post-tiroidectomía. Aunque la minuciosa hemostasia es la que previene el hematoma sofocante, algunos casos permiten evitar su colocación y externar al enfermo bajo estricto control. Pero esto no es aconsejable tras la exéresis de tumores voluminosos o penetrantes acompañados de vaciamiento cervical, reoperaciones, edad mayor de 75 años, desórdenes humorales o asociación con hipertiroidismo. Es recomendable que la mayoría de los enfermos, pasen su primera noche internados, y tras el control de la herida a las 20 hs. de la exploración, si corresponde se proceda a dar el alta.

CAPITULO IX

GUIA DE RECOMENDACIONES

1- EPIDEMIOLOGIA Y ETIOPATOGENIA

- Nuestro país debe prepararse para tratar entre 1400 y 1500 nuevos cánceres de tiroides por año en el decenio 2001-2010. Esa cifra representa el 5% de los nuevos nódulos tiroideos que aparecerán en la población general. El desafío será reconocer tempranamente los malignos para aplicarles un tratamiento curativo.
- Las poblaciones de áreas pobres o ricas en todo y las personas que hubieren estado expuestas a radiaciones deben hallarse bajo control clínico.
- La prevención y el diagnóstico temprano son las más valiosas armas destinadas a reducir costos derivados de esta enfermedad.
- La iodación de la sal de consumo en las áreas endémicas corrige el aumento del CFT.

2- METODOLOGIA DIAGNOSTICA

- La semiología clásica permite sospechar CT en un porcentaje considerable de enfermos.
- La PAAF es el procedimiento auxiliar de diagnóstico más económico y redituable.
- Se recomienda utilizar ecografía en el seguimiento de nódulos tratados medicamente y como guía para punzar nódulos ≤ 1.5 cm.
- El I^{131} no debe usarse con fines diagnósticos en niños y adolescentes. Debe mantenerse el control clínico de aquellos que lo requieren terapéuticamente.
- El Tc^{99m} es un radioisótopo con menor acción radioactiva sobre el cuerpo, puede usarse sin riesgo en aquellos y aporta excelentes imágenes morfológicas de la glándula.
- El uso de algoritmos contribuye a seleccionar los enfermos que deben ser explorados contribuyendo a disminuir costos operativos.

- La terapia supresiva como prueba diagnóstica puede aplicarse con certeza de negatividad citológica, bajo estricto seguimiento y por tiempo prudencial.
Los nódulos fríos informados citológicamente como "sospechosos" y los quistes que recidivan y aumentan de tamaño rápidamente tras sucesivas punciones, deben explorarse.
- Los nódulos aparecidos en los niños, adolescentes, ancianos y durante la gestación deben seguirse más estrictamente.
- Se proscribire la biopsia quirúrgica de un nódulo tiroideo, cuyo tratamiento definitivo se difiera para un 2º tiempo.

3- CARCINOMAS DIFERENCIADOS

- Se aconseja evitar la uniformidad de tratamiento del conjunto de los CDT. La tiroidectomía subtotal puede realizarse en los microcarcinomas en tumores subcapsulares de hasta 1.5 cm. La total se impone en presencia de adenopatías contralaterales, metástasis a distancia, cáncer localmente invasivo, tumores ≥ 4 cm, enfermedad grosera bilateral y subtipos de mal pronóstico.
- La utilización de los factores pronóstico es la mejor forma de individualizar grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, para aplicar una conducta conservadora o totalizadora de la glándula en los enfermos que no se ajustan a las características señaladas.
- El vaciamiento del compartimiento central del cuello, debe formar parte de la tiroidectomía. En cambio el lateral se hará en presencia de ganglios visibles y palpables. No se justifican los vaciamientos profilácticos en menores de 50 años y salvo excepciones, deben ser modificados.

- Debe evitarse operar todo nódulo asociado a tiroiditis sin previa certificación citológica o histológica.
- La conducta resectiva de los CDT asociados a hipertiroidismo o Hashimoto, debe seguir lineamientos similares a los ya indicados.
- El tratamiento quirúrgico de los CDT en niños y adolescentes no requiere ser más amplio en función de su mayor agresividad.
- En el cáncer localmente invasivo por CDT debe plantearse la resección parcial o total de la vía aerodigestiva superior ante la comprobación de invasión parietal o intraluminal. El afeitado del cartilago complementado con I^{131} y/o radioterapia externa es la alternativa en ausencia de masa tumoral macroscópicamente visible.
- El carcinoma de células de Hürthle debe ser tratado de preferencia con tiroidectomía total.
- En los CDT del istmo tiroideo la conducta depende del tamaño, la edad, la eventual invasión a tráquea y/o diseminación ganglionar al mediastino.
- En presencia de un CDT durante el 1º mes de embarazo lo mejor es no operar hasta llegado el 2º trimestre, y si el diagnóstico se produce en el 3º, lo recomendable es operarlo luego del parto.
- Cuando el cáncer se desarrolla en un quiste tirogloso, la técnica de Sinstrunk es factible seguida de terapia supresiva. Si el tumor se extiende al resto de la glándula, debe contemplarse la tiroidectomía. Es decir, cada caso debe tratarse en particular.
- La ablación postoperatoria con I^{131} se impone en presencia de extensión extratiroidea, subtipos de mal pronóstico, presencia de metástasis a distancia y grupos de alto riesgo. Fuera de estas condiciones, se aconseja analizar los factores pronóstico, en especial la edad y la magnitud de los focos residuales.
- En el cáncer localmente invasivo, resecciones incompletas, recidivas locoregionales iterativas y metástasis a distancia que demuestren poca sensibilidad al radioiodo debe contemplarse la aplicación de radioterapia externa.
- El criterio actual de seguimiento en los sometidos a tiroidectomía total combina el RCT con I^{131} y el dosaje de Tg sérica. Esta última, demuestra mayor sensibilidad, aunque no tiene capacidad de localización. Tras el 1º rastreo a los 40 días, se repite cada 6 meses hasta los

2 años. Si los 2 últimos son negativos y la Tg es baja, puede reemplazarse el I^{131} por Ti^{201} o Sestamibi Tc^{99m} , los rastreos espaciarse por 1 año hasta los 5 y luego por 2 hasta los 15. De cualquier forma con rastreo positivo al Ti^{201} y Tg elevada se impone suspender la terapia supresiva y proceder al RCT con I^{131} . Este esquema es factible si se ha realizado la ablación total de la glándula. Caso contrario, la clínica es la forma única de seguimiento.

- En caso de ser necesario el uso terapéutico de I^{131} se aconsejan dosis de 100 mCi para los focos locales, 150 para los cervicales y 200 para los alejados.
- Aprovechando las dosis terapéuticas es recomendable un RCT a la semana, para poner en evidencia metástasis indetectadas con dosis menores.
- Las dosis acumulativas del radioiodo no deben sobrepasar los 500 mCi en los niños y los 800 en los adultos, y espaciarse por lo menos 1 año a fin de lograr la recuperación de la médula ósea.
- La terapia supresiva de la TSH ha demostrado reducir las tasas de recidivas locales. Se recomienda su uso continuo, si no surgen complicaciones.

4- CARCINOMA MEDULAR

- El dosaje de calcitonina con la intención de detectar precozmente el CMT en todos los nódulos tiroideos es costo negativo.
- Los familiares con riesgo de desarrollar un CMT de transmisión hereditaria, deben ser pesquizados con test genéticos. En su ausencia el dosaje de calcitonina estimulada permite la detección de enfermos con hiperplasia de células "C". La tiroidectomía total profiláctica es la conducta de elección con test positivos o calcitoninas elevadas.
- Se recomienda tiroidectomía total en todos los enfermos portadores de CMT. Corresponde efectuar vaciamiento cervical en todos los cuellos positivos.
- No se sabe con certeza si la radioterapia postoperatoria representa un beneficio en la evolución de estos enfermos. Mientras tanto se recomienda el uso particularizado para cada caso.
- El dosaje de calcitonina a partir de la sangre obtenida por cateterización venosa es el méto-

do ideal para localizar recurrencias o metástasis a distancia.

- La evolución del CMT, depende fundamentalmente del estadio y la completa resección de la enfermedad locoregional; por lo tanto, la extensión de la cirugía y el diagnóstico precoz juegan un papel trascendente en el pronóstico.

5- CARCINOMAS ANAPLASICOS

- Debe ejercerse estricto control de la enfermedad nodular de larga evolución en enfermos que se acercan a los 60 años, independientemente de tener citología negativa. El riesgo de desarrollar un CAT está en relación con la edad.
- De ser técnicamente posible la resección completa seguida de radio y quimioterapia, es el tratamiento con mejores resultados a largo plazo. De no ser factible, debe intentarse la descompresión de la vía aerodigestiva superior con eventual traqueostomía, para asegurar una mejor calidad de vida y una muerte más digna.
- La extensión de la cirugía a órganos vecinos o el vaciamiento mediastinal, no han demostrado beneficios a estos enfermos, cuyas metástasis a distancia son de instalación temprana.

6- TUMORES RAROS

- Debe intentarse tratar los carcinomas de origen germinativo, epitelial y mesenquimático con la misma agresividad que se propone para los anaplásicos.
- Debe sospecharse que todo enfermo con tiroiditis de Hashimoto puede desarrollar un LT.
- La citología por punción puede ser orientadora de un linfoma pero no faculta a realizar tratamiento sin histología.
- Se requiere la previa estadificación del LT antes de iniciar el tratamiento.
- La cirugía ablativa de la glándula sólo tiene aplicación en el EI de la clasificación de Ann Arbor.
- La combinación de radioterapia sobre el cuello y mediastino en dosis no menor a los 3900 cGy

asociada a quimioterapia que incluya a la doxorubicina en el protocolo de tratamiento, ha logrado los mismos resultados que la cirugía y menor morbilidad.

7- CONDUCTAS INTRAOPERATORIAS

- El mejor conocimiento de la anatomía normal y de las anomalías del nervio recurrente, evita su daño. La disección prolija desde el espacio laterotraqueal hasta su ingreso en la laringe, es un gesto ineludible durante la lobectomía.
- La ligadura individual de cada una de las ramas de la arteria tiroidea superior junto al polo, evita la mayoría de las lesiones del nervio laríngeo superior. No obstante, este paso quirúrgico debe ser delicado asegurando que lo que se liga es el pedículo vascular no acompañado de filetes nerviosos.
- La individualización intraoperatoria y la ligadura subcapsular distal a los vasos nutricios de la paratiroides evita la mayoría de las hipocalcémias postoperatorias. Ante el daño necesario o inadvertido de las mismas se recomienda su reimplante en un bolsillo intramuscular previa histología confirmatoria. El uso de lupas contribuye a evitar su lesión.
- Se aconseja efectuar congelación intraoperatoria en toda la cirugía tiroidea cualquiera sea el cuadro clínico o el informe citológico previo. Una citología positiva debe ser confirmada por congelación y una indeterminada que continúa siendo tal en la congelación, obliga al análisis intraoperatorio de los factores de riesgo del enfermo y pronóstico del tumor antes de adoptar una determinada conducta. En la mayoría de los casos una lobectomía con istmectomía y subtotal amplia contralateral o casi total, evita reoperaciones.
- Se aconseja dejar internado durante por lo menos 20 hs. a la mayor parte de los tiroidectomizados por CT. Sólo una pequeña proporción de enfermos puede ser enviada a su domicilio bajo estricto control. El drenaje puede evitarse tras la excéresis de tumores pequeños.

BIBLIOGRAFIA

1. Abdelmoumene N., Schlumberger M., Gardet P., Roche A., Travagli J.P., Francese C. and Parmentier C.: *Selective venous sampling catheterisation for localisation of persisting medullary thyroid carcinoma.* Br. J. Cancer 1994; 69:1141-1144.
2. Abelin T., Averkina J.I., Egger M., Eglhoff B., Furmanchuk A.W., Gurtner F., Korotkewich J.A., Marx A., Matveyenko I.I. and Okeanov A.E.: *Thyroid Cancer in Belarus post-Chernobyl.* Soz Pravitivmed 1994; 39:189-197.
3. Ahumada J. C., Madoo S. D., Clerici M. V. y Hauri M. I.: *Cirugía tiroidea.* Internación breve. Rev. Argent. Cirugía 1996; 70: 146- 153.
4. Akslen L.A., Haldorsen T., Thorensen S. and Glottre E.: *Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period.* Int. J. Cancer 1993; 53:183-187.
5. Akslen L.A., and Varthaug J.E.: *Oncoproteins and tumor suppression in papillary thyroid carcinoma.* Cancer 1995;76:1643-1654.
6. Andersen P.E., Kinsella J., Loree T.R., Shaha A.R. and Shah J.P.: *Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension.* Am. J. Surg. 1995; 170:467-470.
7. Ashfaq R., Veitch F., Delgado R. and Albores Saavedra J.: *Papillary and follicular thyroid carcinomas with an insular component.* Cancer 1994; 73: 416-423.
8. Attie J.N., Boeck G., Moskowitz G.W., Margouleff D. and Dubner S.: *Postoperative radioactive iodine evaluation of total thyroidectomy for thyroid carcinoma: reappraisal and therapeutic implications.* Head and Neck 1992; 14:297-302.
9. Attie J.N., Setzin M. and Klein I.: *Thyroid carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node.* Am. J. Surg. 1993; 166:428-430.
10. Attie J.N. and Vardhan R.: *Association of hyperparathyroidism with nonmedullary thyroid carcinoma: review of 31 cases.* Head and Neck 1993; 15:20-23
11. Auguste L.J., Masood S., Westerband A., Belluco C., Valderamma E. and Attie J.: *Oncogene expression in follicular neoplasms of the thyroid.* Am. J. Surg. 1992;164:592-593.
12. Azadian A., Rosen I.B., Walfish P.G. and Asa S.L.: *Management considerations in Hürthle cell carcinoma.* Surgery 1995; 118:711-715.
13. Balan K.K., Raouf A.H. and Critchley M.: *Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer: a 23 year review.* Brit. J. Radiology 1994; 67:283-291.
14. Ballantyne A.J.: *Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer.* Am. J. Surg. 1994; 168:636-639.
15. Ballivi S., Salmi L.R., Dubourdieu D. and Bach F.: *Incidence of thyroid cancer in New Caledonia, South Pacific, during 1985-1992.* Am. J. Epidemiol. 1995; 141:741-746.
16. Baranzelli M.C., Vanlemmens L., Lecomte-Houcke M. et Demaille M.C.: *Tumeurs germinales malignes de la thyroïde-2 observations.* Pren. Médicale 1993; 22:581-584.
17. Barbot N., Calmettes C., Schuffenecker I., Saint André J.P., Franc B., Rohmer V., Jallet P. and Bigorgne J.C.: *Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 78:114-120.
18. Baudin E., Schlumberger M., Lumbroso J., Travagli J.P., Caillou B. and Parmentier C.: *Octeotride scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: Contribution for patients with negative radiiodine scan.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 2541-2544.
19. Baverstock K.F.: *Thyroid cancer in children in Belarus after Chernobyl.* World Health Stat Q. 1993; 46:204-208.
20. Beahrs O., Henson D.E., Hutter R.V.P. and Kennedy B.J.: *American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer.* 4ª Ed. Philadelphia P.A., J.B. Lippincott Co. 1992, pag. 53-56 and 257-259.
21. Bélanger R., Matte R. et Gariépy G.: *Diagnostic des cancers thyroïdiens différenciés.* Ann. d'Endocrinologie (Paris) 1995; 56:107-110.
22. Belfiore A., La Rosa G.L., La Porta G.A., Giuffrida D., Milazzo G., Lupo L., Regalbreto C. and Vigneri R.: *Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity.* Am. J. Surg. 1992; 93:363-369.
23. Bellabarba D., Langlais M.F. et Carpentier A.: *Consensus et controverse au sujet du traitement des cancers thyroïdiens différenciés.* Ann. d'Endocrinologie (Paris) 1995;56:115-118
24. Bernal L., Cabezas R., Mora J., Torres G., Estorch M. and Carrio I.: *In-Octeotride and 99 mTc (v)-dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma.* J. Endocrinol. 1995; 144:339-345.
25. Bertin M. et Lallemand J.: *Augmentation des cancers de la thyroïde de l'enfant en Bélarus.* Ann. d'Endocrinol. (Paris). 1992; 173-177.

26. Bielamowicz S. and Berke G.S.: *An improved method of medialization laryngoplasty using a three-sided thyroplasty window.*Laryngoscope. 1995; 105:537-539.
27. Bliton R., Sachmechi I., Benegalrao Y. and Schneider B.S.: *Leukemia after a small dose of radiiodine for metastatic thyroid cancer.*J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 77:1423-1426.
28. Bloom A.D., Adler L.P. and Shuck J.M.: *Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography.*Surgery. 1993; 114:728-735.
29. Boucher A.: *Facteurs pronostiques des cancers thyroïdiens bien différenciés.*Ann. d'Endocrinologie (Paris) 1995; 56:111-114.
30. Brooks M.E., Rogers N., Ransome R. and Leffail Jr. L.D.: *Carcinoma of the thyroid in black patients.* J. Surg. Oncol. 1992; 49:239-244.
31. Buhr H.J., Kallinowski F., Raue F., Frank-Rane K. and Herfarth Ch.: *Microsurgical neck dissection for occultly metastasizing medullary thyroid carcinoma.*Cancer. 1993; 72:3685-3693.
32. Busto E.: *Manejo de las parálisis recurrenciales.* Anales Otorrinolaringológicos del Perú 1995;IV:55-61
33. Cakmakli S., Aydinoglu S. and Erdem E.: *Post-thyroidectomy hypocalcemia: does arterial ligation play a significant role?* Int. Surg. 1992; 77:284-286.
34. Camargo R.S., Scafuri A.G., Castro de Tolosa E.M. and Bueno Ferreira E.A.: *DNA image cytometric analysis of differentiated thyroid adenocarcinoma specimens.*Am. J. Surg. 1992; 164:640-645.
35. Cannizzaro M.A., De Maria A., Fazzi C., Mazzone G., Terminello A., Fiorenza G. e Veroux P.F.: *Il carcinoma anaplastico de la tiroide: sopravvivenza a distanza.*Minerva Chir. 1993; 48:1293-1299.
36. Capen C.C.: *Mechanims of chemical injury of thyroid gland.*Prog. Clin. Biol. Res. 1994; 387:173-191.
37. Carlei F., Famulari A., Muzi P., Sciaratta F., Mariani P., Lomanto D. e D'Alessandro M.: *Carcinoma della tiroide con decorso clinico bifasico e con evoluzione in carcinoma midollare variante follicolare. Case report e dimostrazione immunocitochimica della presenza contemporanea di calcitonina e di tiroglobulina nella cellule neoplastiche.*Minerva Chir. 1992; 47:773-775.
38. Carrió I., Estorch M. y Berná LI.: *Estudios isotópicos en medicina.* De. Springer-Verlag Ibérica. 1992. pag. 31-48.
39. Casara D., Rubello D., Salandini G., De Besi P., Fassina A. and Busnardo B.: *Differentiated thyroid carcinoma in the edery.*Aging 1992; 4:333-339.
40. Cernea C.R., Ferraz A.R., Furlani J., Monteiro S., Nishio S., Hajaj F.C., Dutra A., Marques L.A., Pontes P.A.L. and Bevilacqua R.G.: *Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy.*Am. J. Surg. 1992; 164:634-639.
41. Cernea C.R., Ferraz A.R., Nishio S., Dutra A., Hajaj F.C. and Medina L.R.: *Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve.*Head and Neck 1992; 14:380-383.
42. Cersosimo E., Gharib H., Suman V.J. and Goellner J.R.: *"Suspicious" thyroid cytologie findings; outcome in patients without immediate surgical treatment.*Mayo Clin. Proc. 1993; 68:343-348.
43. Chandrasekhar B., Padhy A. K. Jana S., Pant G. S. and Basu A. K.: *Prospective randomized clinical dose of I131 for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma .* Cancer 1996; 77: 2574-2580.
44. Chen H., Nicol T.L. and Udelsman R.: *Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management?*Ann. of Surg. 1995; 222:101-106
45. Chetty R., O'Leary J.J., Biddolph S.C. and Gatter K.C.: *Inminohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in Hashimoto's thyroiditis and primary thyroid lymphomas.* J. Clin. Pathol. 1995;48:239-241.
46. Chou F.F., Sheen-Chen S.M., Chen Y.S. and Chen M.J.: *Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer.* Int. Surg. 1993; 78:343-346.
47. Coburn M.C. and Wanebo H.J.: *Prognostic factors and management considerations in patient with cervical metastases of thyroid cancer.*Am. J. Surg. 1992; 164:671-676.
48. Coburn M.C., Teates D. and Wanebo H.J.: *Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131)* Ann. Surg. 1994; 219: 587-595.
49. Coburn M.C. and Wanebo H.J.: *Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer.* Am. J. Surg. 1995; 170:471-475.
50. Colson Y.L. and Carty S.E.: *Medullary thyroid carcinoma.* Am. J. Otolaryngol. 1993; 14:73-81.
51. Collins B.T., Cramer H.M., Tabatowski K., Hearn S., Raminhos A. and Lampe H.: *Fine needle aspiration of medullary carcinoma of the thyroid. Cytomorphology, immunocytochemistry and electron microscopy.*Acta Cytol, 1995; 39:920-930.
52. Congiu A., Nicolosi A., Mallocci A., Piga A., Galo P.C. e Murtas M.G. *Metastasi tiroidea e cutanea isolate da carcinoma renale.*Minerva Chir. 1994; 49:223-227.
53. Cote D.N., Sturgis E.M., Peterson T. and Milles R.H.: *Thyroglossal duct cyst carcinoma: an unusual case of Hürthle cell carcinoma.* Otolaryngol. Head and Neck Surg. 1995; 113:153-156.
54. Cox D.R. and Ockes D.: *Analysis of survival data.* Ed. Chapman and Hall 1984; pag. 91-110. London
55. Dadparvar S., Krishna L., Brody L.W., Slizofski W.J., Brown S.J., Chevres A. and Mically B.: *The role of iodine-131 and thallium-201 imaging serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma.*Cancer 1993; 71:3767-3773.

56. David E., Rosen I.B., Barn J., James J. and Kirsh J.C.: *Management of the hot thyroid nodule*. Am. J. Surg. 1995; 170:481-483.
57. Davis N.L., Bugis S.P., Mc Gregor G.I. and German E.: *An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer*. Am. J. Surg. 1995; 170:476-480.
58. De Azua J.: *Citología por punción aspiración con aguja fina*. Ed. Salvat Editores S.A. Barcelona. 1987. pag. 7-12.
59. De Groot L.J., Kaplan E.L., Straus F.H. and Shukla M.S.: *Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome?* World J. Surg. 1994; 18:123-130.
60. De Groot L.J., Kaplan E.L., Shukla M.S., Satti G. and Straus F.H.: *Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80: 2946-2953.
61. De Jong S.A., Demeter J.G., Laurence A.M. and Poloyan E.: *Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma*. Surgery 1992; 112:734-739.
62. Delbridge L., Lean C.L., Russell P., May G.L., Roman S., Dowd S., Reeve T.S. and Mountford C.E.: *Proton magnetic resonance and human thyroid neoplasia II: Potential avoidance of surgery for benign follicular neoplasms*. World J. Surg. 1994; 18:512-517.
63. De Medici A., Zuccheromaglio M.T., Galbusera M. e Mottola P.: *Decci anni di patologia neoplastica tiroidea*. Minerva Chir. 1994; 49:287-297.
64. De Micco C., Vasko V., Garcia S., Zoro P., Denizot A. and Henry J.F.: *Fine needle aspiration of thyroid follicular neoplasm: diagnostic use of thyroid peroxidase immunocytochemistry with monoclonal antibody 47*. Surgery 1994; 116:1031-1035.
65. de Roy van Zuidewijn D.B.W., Songun I., Hamming J., Kievit J., van de Velde C.J.H., and Veselic M.: *Preoperative diagnostic test for operable thyroid disease*. World J. Surg. 1994; 18:506-511
66. Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Gorman C.A. and Hay Y.: *Distant metastasis in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one Institution during 5 decadas*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80:2041-2045.
67. Di Russo G. and Kern K.A.: *Comparative analysis of complications form ¹³¹I radioablation for well-differentiated thyroid cancer*. Surgery 1994; 116:1024-1030.
68. Dobyns B.M. and Hyrmer B.: *The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall Islanders exposed to hydrogen bomb fallout*. World J. Surg. 1992; 16:126-140.
69. Doherty C.M., Shido M.L., Rice D.H., Montero M. and Mestman J.H.: *Management of thyroid nodules during pregnancy*. Laryngoscope 1995; 105:251-255.
70. Dominguez Malagan H., Guerrero Medrano J. and Suster S.: *Ectopic poorly differentiated (insular) carcinoma of the thyroid. Report of a case presenting as an anterior mediastinal mass*. Ann. J. Clin. Pathol. 1995; 104: 408-412.
71. Doria R., Jekel J.F. and Cooper D.L.: *Thyroid lymphoma. The case for combined modality therapy*. Cancer 1994; 73:200-206.
72. Dos Santos Silva I. and Swerdlow A.J.: *Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution*. Br. J. Cancer 1993; 67:330-340.
73. Dottorini M.E., Lomuscio G., Mazzucchelli L., Vignati A. and Colombo L.: *Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma*. J. Nucl. Med. 1995; 36:21-27.
74. Drale H., Scheumann G. F.W., Proye C., Bacourt F., Frilling A., Limbert F., Gheri G., Henry J. F., Berner M., Niederle B. and Vasen H. F. A.: *The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study*. J. Intern. Med. 1995; 238: 357-361.
75. Dulgeroff A.J. and Hershman J.M.: *Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma*. Endocr. Rev. 1994; 15:500-515.
76. Dunn J.M. and Farndon J.R.: *Medullary thyroid carcinoma*. Br. J. Surg. 1993; 80:6-9.
77. Dutton J.J. and Barbour H.L.: *Hürthle cell carcinoma metastatic to the uvea*. Cancer 1994; 73:163-167.
78. Dwarakanathan A.A., Staren E.D., D'Amore M.J., Kluskens L.F., Martirano M. and Economou S.G.: *Importance of repeat fine-needle biopsy in the management of thyroid nodules*. Am. J. Surg. 1993; 166:350-352
79. Eisele D.W. and Golstone A.C.: *Electrophysiologic identification and preservation of the superior laryngeal nerve during thyroid surgery*. Laryngoscope 1991; 101:313-315.
80. Emerick G.T., Duh Q.Y., Siperstein A.E., Burrow G.N. and Clark O.H.: *Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma*. Cancer 1993; 72:3287-3295.
81. Emerson Ch.H. and Veronikis I.E.: *Medullary thyroid carcinoma. An uncommon cause of thyroid nodules but an important cause of thyroid neoplasms*. Mayo Clin. Proc. 1992; 67:1000-1008.
82. Eraglu A., Berberglu U., Buruk F. and Yildirim E.: *Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma*. J. Surg. Oncol. 1995; 59:261-267.
83. Ezaki H., Ebihara S., Fujimato Y., Iida F., Ito K., Kuma K., Izuo M., Makiuchi M., Oyama H., Matoba N. and Yogawa K.: *Analysis of thyroid carcinoma based on material registred in Japan during 1977-1984 with special reference to predominance of papillary type*. Cancer 1992; 70:808-814.
84. Fagin J.A.: *Molecular Pathogenesis of human thyroid neoplasms*. Thyroid today 1994; 17: 1-7

85. Fagin J.A.: *Molecular genetics of human thyroid neoplasms*. Annu. Rev. Med. 1994; 45: 45-52
86. Fahey T.J., Reeve T.S. and Delbridge L.: *Increasing incidence and changing presentation of thyroid cancer over 30-year period*. Br. J. Surg. 1995; 82:518-520.
87. Farahati J., Reiners Ch., Stuschke M., Müller S.P., Stüben G., Sauerwän W. and Sack H.: *Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4)*. Cancer 1996; 77: 172-180.
88. Farid N.R., Shi Y. and Zou M.: *Molecular basis of thyroid cancer*. Endocrine Reviews 1994; 15: 202-232.
89. Fazio S., Biondi B., Carella C., Sabatini D., Cittadini A., Panza N., Lombardi G. and Sacca L.: *Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of b-blockade*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80:2222-2226.
90. Finn D.G.: *Lymphoma of the head and neck and acquired immunodeficiency syndrome: clinical investigation and immunohistological study*. Laryngoscope 1995; 105(part 2):1-18.
91. Fisher L. I. D. and Van Belle G.: *Biostatistic, a methodology for the health sciences*. John Wiley and Sons 1993; pag. 549. New York.
92. Flynn M.B., Lyons K.J., Tarter J.W. and Ragsdale T.L.: *Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma*. Am. J. Surg. 1994; 168:404-407.
93. Fogelfeld L., Bauer T.K., Schneider A. B., Swartz J.E. and Zitman R.: *p53 gene mutations in radiation-induced thyroid cancer*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 3039-3034.
94. Fraker D.L.: *Radiation exposure and other factors that predispose to human thyroid neoplasia*. Surg. Clin. North Am. 1995; 75:365-375.
95. Francis I.M., Das D.K., Sheikh Z.A., Sharma P.H. and Gupta S.K.: *Role of nuclear grooves in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. A quantitative assessment on fine needle aspiration smears*. Acta Cytologica 1995; 39:409-415.
96. Franklyn J.A., Betteridge J., Daykin J., Holder R., Oates G.D., Parle J.V., Lilley J., Heath D.A. and Sheppard M.C.: *Long-term thyroxine treatment and bone mineral density*. Lancet 1992; 340:9-13.
97. Friedberg M.H., Coburn M.C. and Moncrik J.M.: *Role of surgery in stage I E non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid*. Surgery 1994; 116:1061-1067.
98. Friedman M. and Mayer A.D.: *Laryngotracheal reconstruction in adults with the sternocleidomastoid myoperiosteal flap*. Ann Otol. Laringol 1992; 101:897-908.
99. Friedman M., Danielzadeh J.A. and Caldarelli D.D.: *Treatment of patients with carcinoma of the thyroid invading the airway*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1994; 120:1377-1381.
100. Frilling A., Röher H.D. and Ponder B.A.J.: *Presymptomatic screening for medullary thyroid carcinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A*. World J. Surg. 1994; 18:577-582.
101. Funahashi H., Satoh Y., Imai T., Ohno M., Narita T., Katoh M., Tanaka Y., Tobinaga J., Andoh H., Miyasaki K., Murase H. and Takagi H.: *Our technique of parathyroid autotransplantation in operation for papillary thyroid carcinoma*. Surgery 1993; 114:92-96.
102. Furmanchuk A.W., Averkin J.I., Egloff B., Ruchti C., Abelen T., Schappi W. and Korotkevich E.A.: *Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 (post-Chernobyl) and 1991*. Histopathology 1992; 21:401-408.
103. Galanti M.R., Sparen P., Karlsson A., Grimelius L. and Ekblom A.: *Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer?*. Int. J. Cancer 1995; 61:615-621.
104. Garcia C.J., Daneman A., Mc Hugh K., Chan H. and Daneman D.: *Sonography in thyroid carcinoma in children*. Br. J. Radiology 1992; 65:977-982.
105. Gharib H., Mc Conahey W.M., Tieggs R.D., Bergstrahl E. J. Goellner J.R., Grant C.S., van Heerden J.A.: *Zizemore G.W. and Hay I. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970*. Mayo Clin. Proc. 1992; 67:934-940.
106. Gharib H.: *Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effects*. Mayo Clin. Proc. 1994; 69:44-49.
107. Godballe C., Asschenfeldt P., Sorensen J.A., Sorensen M.W. and Jorgensen K.: *Papillary thyroid carcinoma: correlations between prognosis, age, clinicopathological and histomorphological findings*. Laryngoscope 1994; 104:747-751.
108. Gonzalez J.L., Wang H.H. and Ducatman B.S.: *Fine-needle aspiration of Hürthle cells lesions. A cytomorphologic approach to diagnosis*. Am. J. Clin. Pathol. 1993; 100:231-235.
109. Goodfellow P.J. and Wells Jr. S.A.: *RET gene and its implications for cancer*. J. Nat. Cancer Inst. 1995; 87: 1515-1523.
110. Goodman M.T., Kolonel L.N. and Wilkens I.: *The association of body size, reproductive factors and thyroid cancer*. Br. J. Cancer 1992; 66:1180-1184.
111. Grant C.S.: *Operative and postoperative management of the patient with follicular and Hürthle cell carcinoma*. Sur. Clin. North Am. 1995; 75:395-405.
112. Grillo H. C., Suen H. Ch., Mathisen D. J. and Wain J. C.: *Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway*. Ann. Thorac. Surg. 1992; 54: 3-10.
113. Grossman R.F., Tezeman S. and Clark O.H. In: Johnson J.T. and Didolkar M.S.: *Head and Neck Cancer. Thyroid cancer; the case for total thyroidectomy revisited*. Elsevier Science Publ. Amsterdam, 1993, pag. 879-888.

114. Grossman R.F., Tu S.H., Duh Q.Y., Siperstein A.E., Novosolov F. and Clark O.H.: *Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment.* Arch. Surg. 1995; 130:892-897.
115. Guardo A.J., Calb I., De Gracia A., Robledo H., Palma J.B. y Caporale S.: *Carcinoma anaplásico de la glándula tiroides. Nuestra experiencia.* Rev. Argent. Canc. 1995; 23:126-138.
116. Hales I.B., Mc Elduff P., Crummer P., Clifton-Bligh P., Belbridge L., Hoschl R., Poole A., Reeve T.S., Wilmshurst E. and Wiseman J.: *Does Graves disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992; 75:886-889.
117. Harada T., Shinaoka K., Katagiri M., Shimizu M., Hosada Y. and Ito K.: *Rarity of squamous cell carcinoma of the thyroid: autopsy review.* World J. Surg. 1994; 18: 542-546.
118. Har-El G. In: Shah J. P. and Johnson J.T.: *Locally aggressive differentiated thyroid cancer.* Proc. 4th International Conference on Head and Neck Cancer, USA 1996. pag. 972-987.
119. Harnes J.K., Thompson N.W., McLeod M. K., Pasieka J.L. and Fukuuchi A.: *Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents.* World J. Surg. 1992; 16:547-554.
120. Harris N. L., Jaffe E. S., Stein H., Bauks P.M., Chan J.K.C., Cleary M. L., Delsol G., De Wolf- Peeters Ch., Falini B. Gatter K. C., Grogan T. M., Isaacson P. G., Knowles D. M., Mason D. Y., Muller - Hermelink H. K., Pileri S.A., Pileri M.A., Kalkfischer E. and Warnke R. A.: *A revised European - American Classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group.* Blood 1994; 84:1361- 1392.
121. Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A., Goellner J.R., Ebersold J.R. and Bergstrahl E.J.: *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50 year period.* Surgery 1992; 112:1139-1147.
122. Hay I.D., Bergstrahl E.J., Goellner J.R., Ebersold J.R. and Grant C.S.: *Predicting outcome in papillary carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989.* Surgery 1993; 114:1050-1058.
123. Hay I.D., Bergstrahl E.J., Goellner J.R., Ebersold J.R. and Grant C.S. In: Johnson J.T. and Didoikar M.S.: *Factors influencing prognosis and outcome in differentiated thyroid carcinoma.* Head and Neck Cancer, Elsevier Science Publ. Amsterdam, 1993, pag. 889-894.
124. Hay I.D. and Grebe S.K.G. In: Shah J.P. and Johnson J.T.: *Relative value of medical treatment with radioactive iodine and thyroid suppression as adjuvants after primary surgery for differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma.* Proc. 4th International Conference on Head and Neck Cancer 1996. USA pag. 988-994.
125. Henry J.F., Denizot A., Porcelli A., Villafane M., Zoro P., García S. and De Micco C.: *Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine needle aspiration of thyroid nodules.* World J. Surg. 1994; 18:529-534.
126. Herrera M.F., Hay I.D., Wu P.S.C., Goellner J.R., Ryan J.J., Ebersold J.R., Bergstrahl E.J. and Grant C.S.: *Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior.* World J. Surg. 1992; 16:669-675.
127. Herzog F.S., Morris D.M., Segal M.N., Rauch G. and Parnell T.: *Coexistent thyroid cancer and pregnancy.* Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1994; 120:1191-1193.
128. Hick M.J. and Batsakis J.G.: *Tall cell carcinoma of the thyroid gland.* Ann Otol. Rhinol. Laryngol. 1993; 102: 402-403.
129. Hilger A.W., Thompson S.D., Smallman L.A. and Watkinson J.C.: *Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: a case report and literature review.* J. Laryngol. Otol. 1995; 109:1124-1127.
130. Hillebrandt S., Streffer C., Reiners C. and Demidchik E.: *Mutations in the P 53 tumour suppressor gene in thyroid tumours of children from areas contaminated by the Chernobyl accident.* Int. J. Radiat Biol. 1996; 69:39-45.
131. Hoffman H.T. and McCulloch T.M.: *Anatomic considerations in the surgical treatment of unilateral laryngeal paralysis.* Head and Neck 1996; 18:174-187.
132. Homan M.R., Gharib H. and Goellner J.R.: *Metastatic papillary cancer of the neck: a diagnostic dilemma.* Head and Neck 1992; 14:113-118.
133. Hori Y., Kashima K., Daa T., Yokoyama S., Nakayama I. and Noguchi S.: *Relationship between cell proliferation activity and morphological characteristics of papillary microcarcinoma in the thyroid of Graves' disease.* Pathol Int. 1995; 45: 846-853.
134. Hughes Ch. J., Shaha A.R., Shah J.P. and Loree T.R.: *Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis.* Head and Neck 1996; 18:127-132.
135. Hurley D.L., Zizemore G.W. and McConahey W.M.: *Prolonged remission of metastatic follicular thyroid carcinoma.* Mayo Clin. Proc. 1993; 68: 1205-1209.
136. Hwang C.F., Wu C.M., Su C.Y. and Cheng L.: *A long-standing cystic lymph node metastasis from occult thyroid carcinoma. Report of a case.* J. Laryngol. Otol. 1992; 106:932-934.
137. Inskip P.D., Ekborn A., Galanti M.R., Grimelius L. and Boice Jr. J.D.: *Medical diagnosis x Rays and thyroid cancer.* J. Nat. Cancer Inst. 1995; 87:1613-1621.
138. Irish J.C., van Nostrand A.W.P., Asa S.L., Guillane P. and Rotstein L.: *Accuracy of pathologic diagnosis in thyroid lesions.* Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 1992; 118:918-922.
139. Ito M., Yamashita S., Ashizawa K., Hara T., Namba

- H., Hashi M., Shibata I., Sekine I., Kotova L., Panasyuk G., Demidchik E.P. and Nagataki S.: *Histopathological characteristics of childhood thyroid cancer in Gomel, Belarus*. Int. J. Cancer 1996; 65:29-33.
140. Iwabuchi H., Toriya K., Mimura T., Tamai S., Ito K. and Kato H.: *Staining for dipeptidyl aminopeptidase IV activity in nodular thyroid disease*. Acta Cytol. 1996; 40: 158-163.
141. Jaffiol C., Daures J.P., Nsakala N., Guerenova J., Baldet L., Pujol P., Vannereau D. et Bringer J.: *Contrôle à long terme du traitement médical du cancer thyroïdien différencié*. Ann. d'Endocrinologie (Paris) 1995; 56:119-126.
142. Jensen M.O. and Antonenko D.: *Thyroid and thymic malignancy following childhood irradiation*. J. Surg. Oncol. 1992; 50:206-208.
143. Junor E.J., Paul J. and Reed N.S.: *Primary non Hodgkin's lymphoma of the thyroid*. Eur. J. Surg. Oncol. 1992; 18:313-321.
144. Kallinowski F., Buhr H.J., Meybier H. and Eberhardt M.: *Medullary carcinoma of the thyroid. Therapeutic strategy derived from fifteen years of experience*. Surgery 1993; 114:491-496.
145. Kaplan E.L. and Meier P.: *Nonparametric estimation from incomplete observation*. J. Am. Stat. Assoc. 1958; 53:437-481.
146. Katoh R., Sasaki J., Kurihara H., Susuki K., Iida Y. and Kawaoi A.: *Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients*. Cancer 1992; 70:1585-1590.
147. Kingston G.W., Bugis S.P. and Davis N.: *Role of frozen sections anal clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasms of the thyroid*. Ann. J. Surg. 1992; 164: 603-605.
148. Kobayashi T., Tanaka Y., Ishiguro S., Mori T., Mitani Y. and Shigenasa C.: *Family with nonmedullary thyroid neoplasms*. J. Surg. Oncol. 1995; 58: 274-277.
149. Kobayashi T., Asakawa H., Umeshita K., Takeda T., Maruyama H., Matsuzuk F. and Mondeu M.: *Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid*. Head and Neck 1996; 18:36-41.
150. Kovacs Ch. S., Masé R.M., Kovacs K., Nguyen G.K. and Chik C.L.: *Thyroid medullary carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity in sporadic multiple endocrine neoplasia type 2-b*. Cancer 1994; 74:928-932.
151. Lee N.K.: *Oncogenes*. Head and neck 1992; 14: 235-242.
152. Lee E.C. and Kuriloff D.B.: *The pilot hole technique in type I thyroplasty*. Laryngoscope 1995; 105:768-770.
153. Lekakos N.L., Tzardis P.J., Sfrikakis P.G., Patoulis S.D. and Restor S.D.: *Course of the recurrent laryngeal nerve relative to the inferior thyroid artery and the suspensory ligament of Berry*. Int.Surg. 1992; 77:287-288.
154. Leung S.F., Law M.W.M. and Ho S.K.W.: *Efficacy of low-dose iodine-131 ablation of post-operative thyroid remnants: a study of 69 cases*. Br. J. Radiology 1992; 65:905-909.
155. Levi F., Franceschi S., Gulie C., Negri E. and La Vecchia C.: *Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland*. Oncology 1993; 50:309-315.
156. Levin K.E., Clark A.H., Duh Q.Y., Demeure M., Siperstein A.E. and Clark O.H.: *Reoperative thyroid surgery*. Surgery 1992; 111:604-609.
157. Levy J., Barki Y. and Tovi F.: *Cystic metastases of the neck from occult thyroid adenocarcinoma*. Am. J. Surg. 1992; 163:298-300.
158. Lin J.D., Weng H.F., Huang M.J., Huang B.Y., Huang H.S. and Jeng L.B.: *Thyroid cancer treated in Chang Gung Memorial Hospital (Northern Taiwan) during the period 1979-1992: clinical presentation, pathological finding, analysis of prognostic variables, and results of treatment*. J.Surg. Oncology 1994; 57:252-260.
159. Lo C.Y., Lorentz T.G. and Wan K.Y.: *Follicular carcinoma of the thyroid gland in Hong Kong Chinese*. Br. J. Surg. 1995; 82:1095-1097.
160. Lo Gerpo P., Gates R. and Gazetas P.: *Outpatient and short-stay thyroid surgery*. Head and Neck 1991; 13: 97-101.
161. Logue J.P., Tsang R.W., Brierley J.D. and Simpson W.J.: *Radiiodine ablation of residual tissue in thyroid cancer: relationship between administered activity, neck uptake and outcome*. Br. J. Radiology 1994; 67:1127-1131.
162. Looee T.R.: *Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland*. Semin. Surg. Oncol. 1995; 11:246-255.
163. Lorentz T.G., Lau P.W.K., Lo Ch.Y., Law W. L., Wan K.Y. and Lander I.J.: *Multivariate analysis of risk factors influencing survival in 110 ethnic chinese with papillary thyroid cancer*. World J. Surg. 1994; 18:547-551.
164. Lukács G.L., Balázs G., Nagy I.Z. and Miko T.: *Clinical meaning of DNA content in the long term behaviour of follicular thyroid tumours: a 12 year follow-up*. Eur. J. Surg. 1994; 160:417-423.
165. Lundell M., Hakulinen T. and Holm L.E.: *Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy*. Radiat. Res. 1994; 140:334-339.
166. Lupoli G., Cascone E., Arlotta F., Vitale G., Celentano L., Salvatore M. and Lombardi G.: *Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant Interferon α -2b and Octreotide*. Cancer 1996; 78: 1114-1118.
167. Mann H.B. and Whitney D.R.: *On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other*. Ann. Math. Statist. 1947; 18:50-90.
168. Martínez Tello F.J., Martínez Cabruja R., Fernández Martín J., Lasso Oria C. and Ballestin Carcavilla C.: *Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods*. Cancer

- 1993; 71:4022-4029.
169. Marzano L.A., Porcelli A., Biondi B., Lupoli G., Del Rio P., Lombardi G. and Zarrilli L.: *Surgical management and follow up of medullary thyroid carcinoma*. J. Surg. Oncol. 1995; 59: 162-168.
170. Massida B., Mura N.E., Addis E., Esu S. e Piga A.: *I tumori della tiroide a cellula di Hürthle*. Minerva Chir. 1992; 47:913-917.
171. Matos E.L., Loria D.I., Garcia C. y Vilensky M.: *Nuevos datos sobre mortalidad por cáncer en la Argentina*. (1989-1992) Prensa Med. Argent. 1995; 82: 334-344.
172. Mazzaferri E.L. and Jhiang S.M.: *Long-term impact of incisional surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am J. Med. 1994; 97:418-428.
173. Mc Caffrey T.V., Bergstralh E.J. and Hay I.D.: *Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990*. Head and Neck 1994; 16:165-172.
174. Mc Henry Ch. R., Oppenheim D.S., Murphy T., Broughan T., Vogt D. and Golfarb W.B.: *Familial nonmultiple endocrine neoplasia medullary thyroid carcinoma: an evolving clinical entity*. Surgery 1992; 112: 728-733.
175. Mc Henry Ch.R., Rosen I.B., Wallfish P.G. and Bedard Y.: *Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer*. Am. J. Surg. 1993; 166:353-356.
176. Melliere D.J.M., Ben Yahia N.E.B., Becquemin J.P., Lange F. and Boulahdour H.: *Thyroid carcinoma with tracheal or esophageal involvement: limited or maximal surgery?* Surgery 1993; 113:166-172.
177. Mettler F.A. Jr., Williamson M.R., Royal H.D., Hurley J.R., Khatagi F., Sheppard M.C., Beral V., Reeves G., Saenger E.L. and Yokoyama N.: *Thyroid nodules in the population living around Chernobyl*. JAMA 1992; 268:616-619.
178. Miki H., Oshimo K., Inoue H., Kawano M., Tanaka K., Komaki K., Vyata T. and Monden Y.: *Diagnosis and surgical treatment of small papillary carcinomas of thyroid gland*. J. Surg. Oncol. 1993; 54:78-81.
179. Million R.R. and Cassisi N.J.: *Management of head and neck cancer*. Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia 1994; pag. 785-810.
180. Miliman B. and Pallitteri P.K.: *Thyroid carcinoma in children and adolescents*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1995; 121:1261-1264.
181. Moley J.F.: *Medullary thyroid cancer*. Surg. Clin. North Am. 1995; 75:405-420.
182. Moreno Egea A., Rodriguez Gonzalez J.M., Sola Perez J., Soria Galagos T. and Parrilla Paricio P.: *Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma*. Br. J. Surg. 1995; 82:1092-1094.
183. Nguyen T., Chossard J. and Lagarde P.: *Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes, The Radiotherapy Cooperative Group*. Radioth. Oncol. 1992; 23:1-7.
184. Nicoloff J. In: Johnson J.T. and Didolkar M.S.: *Factor influencing growth and behavior of thyroid cancer*. Elsevier Science Publ. Amsterdam 1993, pag. 895-901.
185. Nicolosi A., Addis E., Massida B., Mallocci A., Mura E. e Esu S.: *Il carcinoma anaplastico della tiroide*. Minerva Chir. 1992; 47:1161-1167.
186. Nicolosi A., Mallocci A., Esu S., Addis E. e Tarquini A.: *Il ruolo della linfadenectomia node-picking nel trattamento del carcinoma differenziato della tiroide*. Minerva Chir. 1993; 48:459-463.
187. Nicolosi A., Addis E., Galo P.G. e Tarquini A.: *Iperitiroidismo e cancro della tiroide*. Minerva Chir. 1994; 49:491-495.
188. Niepmniszzer H., Lutfi R., De Casal O., Schere D. and El Tamer E.: *Radioactive ablation of the intact remnant lobe in patients subjected to hemithyroidectomy for well differentiated thyroid carcinoma*. 10th International Congress of Endocrinology, June 12-15, 1996. San Francisco USA. Abstract P2- 968.
189. Nikiforov Y. and Gnepp D.R.: *Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster*. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from Republic of Belarus. Cancer 1994; 74:748-766.
190. Nikiforov Y., Gnepp D.R. and Fagin J.A.: *Thyroid lesions in children and adolescents after Chernobyl disaster: implications for the study radiation tumorigenesis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81:9-14.
191. Noguchi M., Kinami S., Kinoshita K., Kitagawa H., Thomas M., Miyasaki I., Michigishi T. and Mizukami Y.: *Risk of bilateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer*. J. Surg. Oncol. 1993; 52:155-159.
192. Noguchi M., Mizukami Y., Michigishi T., Koyasaki N., Ohta N. and Miyasaki Y.: *Multivariate study of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: the significance of histologic subtype*. Int. Surg. 1993; 78:10-15.
193. Noguchi M., Murakami N. and Kawamoto H.: *Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis*. World J. Surg. 1994; 18:552-558.
194. Noguchi M., Jawashito H., Murakami N., Nakayama I., Masakatsu T. and Kawamoto H.: *Small carcinoma of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients*. Arch. Surg. 1996; 131: 187-191.
195. Okayasu I., Fujiwara M., Hara Y., Tanaka Y. and Rose N.R.: *Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese and White and African Americans*. Cancer 1995; 78: 2312-2318.
196. Olson J. E., Hughes J. and Alpern H. D.: *Family members of patients with sporadic medullary thyroid carcinoma must be screened for hereditary disease*. Surgery 1992; 112: 1074-1079.
197. Olson Jr. J. A., De Benedetti M. K., Baumann

- D. S. and Wells S. A.: *Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow up.* Annals of Surgery 1996;223:472-479.
198. Ozaki O., Ito K. and Sugino K.: *Clinico-pathologic study of pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: age, sex and histology-matched case control study.* Int. Surg. 1993; 78: 218-220.
199. Ozaki O., Ito K., Mimura T., Sugino K., Kitamura Y., Iwabuchi H. and Kawano M.: *Thyroid carcinoma after radioactive iodine therapy for Graves' disease.* World J. Surg. 1994, 18:518-521.
200. Ozaki O., Sugino K., Mimura T. and Ito K.: *Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea: circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis.* Surgery 1995; 117: 268-271.
201. Ozato M., Suzuki S., Miyamoto T., Liu R.T., Fierro Renoy F. and De Groot L.J.: *Serum thyroglobulin in the follow up of patients with treated differentiated thyroid cancer.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 79: 98-105.
202. Pacini F., Basolo F., Elisei R., Fugazzola L., Cola A. and Pinchera A.: *Medullary thyroid cancer. An Immunohistochemical and humoral study using six separate antigens.* Am. J. Clin. Pathol. 1991; 95: 300-308.
203. Pacini F., Cetani F., Miccoli P., Mancusi F., Ceccarelli C., Lippi F., Martino E. and Pinchera A.: *Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine.* World J. Surg. 1994; 18: 600-604.
204. Pacini F., Fontanelli M., Fugazzola L., Elisei R., Romei C., Di Coscia G., Miccoli P. and Pinchera A.: *Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 78: 826-829.
205. Pacini F., Romei C., Miccoli P., Elisei R., Molinaro E., Mancusi F., Iacconi P., Basolo F., Martino E. and Pinchera A.: *Early treatment of hereditary medullary thyroid carcinoma after attribution of multiple endocrine neoplasia type 2 gene carrier status by screening for ret gene mutations.* Surgery 1995; 118: 1031-1035.
206. Palestini N., Papotti M., Durando R. e Fortunato M.A.: *Il carcinoma scasamente differenziato "insulare" della tiroide: sopravvivenza a distanza.* Minerva Chir. 1993; 48: 1301-1305.
207. Park Ch.S., Suh K.W. and Min J.S.: *Cartilage-shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma.* Head and Neck 1993; 15:289-291.
208. Parrilla P., Candel M.F., Ponce J.L., Tebar J., Albarracín A. e Rodriguez J.M.: *Sindromi di MEN II A: relazione fra l'età dei pazienti, livelli di calcitonina basale e grandezza del tumore tiroideo.* Minerva Chir. 1992; 47:831-838.
209. Pasiaka J.L., Thompson N.W., McLeod M.K., Burney R.E. and Macha M.: *The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy.* World J. Surg. 1992; 16:711-717.
210. Pasiaka J.L., Zedenius J., Auer G., Grimelius L., Höög A., Lundell G., Wallin G. and Bäckdahl M.: *Addition of nuclear DNA content to the AMES risk group classification for papillary thyroid cancer.* Surgery 1992; 112:1154-1160.
211. Peix J.L., Teboul F., Feldman H. and Massard J.L.: *Drainage after thyroidectomy: a randomized clinical trial.* Inter. Surg. 1992; 77:122-124.
212. Pettersson B., Coleman M.P., Ron E. and Adami H.O.: *Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathology type.* Int. J. Cancer 1996; 65:13-19.
213. Pelizzo M.R., Busnardo B., Bernante P., Girelli M.E., Nacamulli D., Toniato A. e Piolito A.: *Carcinoma midollare della tiroide: fattori prognostici.* Minerva Chir. 1993; 48:1289-1291.
214. Pineda J.D., Lee T., Ain K., Reynolds J.C. and Robbins J.: *Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with thyroglobulin and negative diagnostic scan.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80:1488-1492.
215. Piromalli D., Martelli G., Del Prato I., Collini P. and Pilotti S.: *The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases.* J. Surg. Oncol. 1992; 50:247-250.
216. Pisarev M.A. and Juvenal G.J.: *Fisiopatologia del crecimiento tiroideo anormal.* Rev. Argent. Endocrinol. Metab. 1994; 31:29-35.
217. Pollina L., Pacini F., Fontanini G., Vignati S., Bevilacqua G. and Basolo F.: *bel-2, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression is related to the degree of differentiation in thyroid carcinomas.* Br. J. Cancer 1996; 73: 139-143.
218. Proye C.A.G., Dromer D.H.R., Carnaille B.M., Gontier A.J.P., Goropoulos A., Carpentier P., Lefebvre J., Decoux M., Wemeau J.L., Fossati P. and Sulman C.: *Is it still worthwhile to treat bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine?* World J. Surg. 1992; 16:644-646.
219. Pyke Ch.M., Grant C.S., Habermann T.M., Kurtin P.J., van Heerden J.A., Bergstralh E.J., Kunselman A. and Hay I.D.: *Non-Hodgkin lymphomas of the thyroid: is more than biopsy necessary?* World J. Surg. 1992; 16:604-610.
220. Rao R.S., Parikh H.K., Deshmone V.H., Parikh D.M., Shrikhande S.S. and Havalder R.: *Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid: a study of 198 cases.* Head and Neck 1992; 16:118-126.
221. Riordain D.S., O'Brien T., Weaver A.L., Gharib H., Hay I.D., Grant C.S. and van Heerden J.A.: *Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B.* Surgery 1994; 116:1017-1023.
222. Rodriguez Cuevas S., Labastida Almdar S.,

- Reyes Cardozo J.M. and Rodriguez Maya E.: *Papillary thyroid cancer in Mexico: Review of 409 cases*. Head and Neck 1993; 15:537-545.
223. Rosen I.B., Azadian A., Walfish P.G., Salem S., Lansdown E. and Bedard Y.C.: *Ultrasound-guides fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease*. Am. J. Surg. 1993; 166:346-349.
224. Rosen I.B., Azadian A. and Walfish P.G.: *Adverse aspects of small thyroid cancer and need for treatment*. Head and Neck 1995; 17:373-376.
225. Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C., Goeplerd H., Haynie T., Johnston D.A. and Ardenez N.G.: *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992; 75: 714-720.
226. Sambola-Cabrer.L., Fernandez Real J.M., Ricart W., Barbas J.F., Ollé M. and Teruel J.: *Ectopic thyroid tissue presenting as a submandibular mass*. Head and Neck 1996; 18 : 87-90
227. Sanders L.E. and Rossi R.L.: *Occult well differentiated thyroid carcinoma presenting as cervical node disease*. World J. Surg. 1995; 19 : 642-647
228. Santoro M., Grieco M., Melillo R.M., Fusco A. and Vecchio G.: *Molecular defects in thyroid carcinomas: role of RET oncogene in thyroid neoplastic transformation*. Eur. J. of Endocrinol. 1995; 133: 513-522
229. Scheumann G.F.W., Glimm O., Wegener G., Hundeshagen H.: *Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer*. World J. Surg. 1994; 18: 559-568.
230. Schlumberger M.: *Tumeurs de la thyroïde apres irradiation*. Ann. d'Endocrinologie 1995; 56 : 133-139
231. Schlumberger M., Abdelmoumene N., Delisle M.J., Couette J. E. and Group d'Etude des Tumeurs à Calcitonina (G.E.T.C.): *Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5FU - streptozocin and 5FU dacarbazine*. Br. J. Cancer 1995; 71 :363-365.
232. Schneider A.B., Ron E., Lubin J., Stovall M. and Gierlowski T.C.: *Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer on the thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid*. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 77 : 362-369
233. Sclafani A.P., Valdes M. and Cho H.: *Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: optimal management*. Laryngoscope 1993; 103: 845-849
234. Scopsi L.E., Sampietro G., Boracchi P., Del Bo R., Gullo M., Placucci M. and Pilotti S.: *Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A retrospective study of 109 consecutive patients*. Cancer 1996; 78: 2173-2183.
235. Scott A.M., Macapinlac H., Zhang J., Daghighian F., Montemayor N., Kalaigian H., Sgouros G., Graham M.C., Kolbert K., Yeh S.D.J., Lai E., Goldsmith S.J. and Larson S.M.: *Image registration of SPECT and CT images using an external fiducial band three dimensional surface fitting in metastatic thyroid cancer*. J Nucl. Med. 1995; 36: 100-103.
236. Segal K., Arad A., Lubin E., Shpitzer T., Hadar T. and Fienmesser R.: *Follicular carcinoma of the thyroid*. Head and Neck 1994; 16: 533-538.
237. Sellers M., Beenken S., Blaukenship A., Soong S., Turbat-Herrera E., Urist M. and Maddox W.: *Prognostic significance of cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer*. Am. J. Surg. 1992; 164: 578-581
238. Shah J.P., Loree T.R., Dharker D., Strong E., Begg C. and Vianus V.: *Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland*. Am. J. Surg. 1992; 164: 658- 661.
239. Shah J.P., Loree T.R., Dharker D. and Strong E.: *Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis*. Am.J. Surg 1993; 166: 331-335.
240. Shaha A. R. and Jaffe B.M.: *Completion thyroidectomy: a critical appraisal*. Surgery 1992; 112: 1148-1153
241. Shaha A. R. and Jaffe B.M.: *Selective use of drains thyroid surgery*. J. Surg. Oncol. 1993; 52: 241-243
242. Shaha A. R., Loree T.R. and Shah J.P.: *Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid*. Surgery 1994; 116: 1036-1041.
243. Shaha A. R., Loree T.R. and Shah J.P.: *Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid*. Surgery 1995; 118: 1131-1138
244. Shaha A.R. In Shah J.P. and Johnson J.T.: *Prognostic factors and risk groups in surgery of differentiated thyroid cancer*. Proc. 4th International Conference of Head and Neck Cancer USA. 1996, pag. 995-1001.
245. Shaheen O.H. In: Johnson J.T. and Didolkar M.S.: *Head and Neck Cancer*. Elsevier Science Publ. Amsterdam, 1993, pag. 911-920.
246. Sherman S.I., Tielens E.T., Sostre S., Wharam M.D. and Ladenson P.W.: *Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of the patients with thyroid carcinoma*. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 78: 629-634
247. Shindo M.L., Sinha U.K. and Rice D.H.: *Safety of thyroidectomy in Residency: a review of 186 consecutive cases*. Laryngoscope 1995; 105: 1173-1175
248. Shore R.E., Hildreth N., Dvoretzky P., Andresken E., Moseson M., and Pasternack B.: *Thyroid cancer among persons given X-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland*. Am. J. Epidemiol. 1993; 137: 1068-1080.
249. Siguelboin D., Epaztejn D., Simkin D., Karo E. y González Aguilar O.: *Carcinomas papilar de tiroïdes. Formas infrecuentes*. Prensa Med. Argent. 1995; 82: 137-141.

250. Siminoski K.: *Differential movement during swallowing as an aid in the detection of thyroid pseudonodules*. Head and Neck 1994; 16: 21-24
251. Simkin D.O., Gonzalez Aguilar O., Ries Centeno C.M., Gentilli V. Ludmer B., Taddei A., Nespral E. y Yoel J.: *Cancer diferenciado de la glándula tiroidea. Factores pronóstico*. Rev. Argent. Cirug. 1992; 62: 30-38
252. Simon D., Goretzki P.E., Gorelev V., Ebling B., Reishaus E., Lyons J., Haubvruck H. and Röher H.D.: *Significance of p53 in human thyroid tumors*. World J. Surg. 1994; 18: 535-541.
253. Siperstein A.E., Levin K.E., Gum E.T. and Clark O.H.: *Effect of somatostatin on adenylate cyclase activity in normal and neoplastic thyroid tissue*. World J. Surg. 1992; 16: 555-561
254. Sironi M., Collini P. and Catanboni A.: *Fine needle aspiration cytology of insular thyroid carcinoma. A report of four cases*. Acta Cytologica 1992; 36: 435-439.
255. Skinner M.A., De Benedetti M.K., Moley J.F., Norton J.A. and Wells S.A.: *Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B*. J. Pediatr. Surg. 1996; 31: 177-181.
256. Sloan D.A., Vasconez H.C. and Weeks J.A.: *Mediastinal dissection and reconstruction for recurrent Hürthle cell carcinoma of the thyroid*. Head and Neck 1994; 16: 64-71
257. Stael A.P.M., Plukker J.Th.M., Piers D.A., Rowe C.W. and Vermey A.: *Total thyroidectomy in the treatment of thyroid carcinoma in Childhood*. Brit J. Surg. 1995; 82: 1083-1085
258. Stauton M.D.: *Thyroid cancer: a multivariate analysis on influence of treatment on long-term survival*. Eur. J. Surg. Oncol. 1994; 20: 613-621.
259. Steele Jr. G.D., Jessup J.M., Winchester D.P., Meuck H.R. and Murphy G.P.: *eds. National Cancer Data Base 1995*. American Cancer Society. pag. 100 - 112
260. Sugeno A., Shingu K., Kobayashi S., Masuda H., Takahashi S., Shimizu T., Onuma H., Asanuma K, Ito N. and Iida F.: *Surgical strategies for differentiated carcinoma of the thyroid isthmus*. Head and Neck 1993; 15 : 158-160
261. Sugeno A., Asanuma K, Shingu K., Onuma H., Shimizu T., Masuda H., Kasuga Y., Kobayashi S., and Iida F.: *Clinical evaluation of upper mediastinal dissection for differentiated thyroid carcinoma*. Surgery 1993; 113:541-544.
262. Sugino K., Kure Y., Iwasaki H. and Matsumoto A.: *Does total thyroidectomy induce metabolic bone disturbance?* Int. Surg. 1992; 77:178-180.
263. Takami H. and Ito K. *Calcitonin Gene-Related: Peptide as a tumor marker for medullary thyroid carcinoma*. Int. Surg. 1992; 77:181-185.
264. Takami H. and Kodaira S.: *A rapid immunoperoxidase method for pathological diagnosis of occult thyroid carcinoma*. Int. Surg. 1993; 78:225-228.
265. Takashima S., Matsuzuka F., Nagareda T., Tomiyama N. and Kozuka T.: *Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with U.S. Radiology* 1992; 185: 125-130
266. Tan R.K., Finley R.K., Driscoll D., Bakamjian V., Hicks Jr. W.L. and Shedd D.P.: *Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience*. Head and Neck 1995; 17: 41-48
267. Tanaka T., Umeki K., Yamamoto I., Sakamoto F., Noguchi S. and Oitaki S.: *CD 26 (dipeptidyl peptidasa IV-DPP IV) as a novel molecular marker for differentiated thyroid carcinoma*. Int. J. Cancer 1995; 64: 326-331
268. Teitelbaum B.J. and Wenig B.L.: *Superior laryngeal nerve injury from thyroid surgery*. Head and Neck 1995; 17: 36-40.
269. Tenenbaum F., Lumbroso J., Schlumberger M., Caillou B., Fragu P. and Parmentier C.: *Radiolabeled somatostatin analog scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma*. J.Nucl. Med. 1995; 36: 807-810
270. Tenvall J., Göran L. and Göran W. In Shah J.P. and Johnson S.T.: *Management of advanced differentiated thyroid carcinoma. Treatment of non-resectable primary carcinoma and distant metastases*. Proc. 4th. International Conference of Head and Neck Cancer. USA 1996: pag 1002-1009.
271. Terry J.H., St John S.A., Karkowski F.J., Suarez J. R., Yassa N.H., Platica C.D. and Marti J.R.: *Tall cell papillary thyroid cancer: incidence and prognosis*. Am J. Surg. 1994; 168: 459-461.
272. Terziuglu S., Tezelman S., Onaran Y. and Tanakol R.: *Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma* Br. J. Surg. 1993; 80: 1301-1302
273. Tezelman S., Grossman R.F., Siperstein A.E. and Clark O.H.: *Radiiodine associated thyroid cancer*. World J. Surg. 1994; 18: 522-528
274. Thorvaldsson S.E., Tullinius H., Björnsson H. and Bjarnason O.: *Latent thyroid carcinoma in Iceland at autopsy*. Pathol. Res. Pract. 1992; 188: 747-750
275. Tielens E.T., Sherman S.I., Hruban R.H. and Ladenson P.W.: *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. Cancer 1994; 73: 424-431
276. Tisell L.E., Dillely W.G. and Wells S.A.: *Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels*. Surgery 1996; 119: 34-39
277. Tyler D.S., Winchester D.J., Caraway N.P., Hickey R.C. and Evans D.B.: *Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma*. Surgery 1994; 116: 1054-1060
278. Udelsman R., Lakatos E. and Ladenson P.: *Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma*. World J. Surg. 1996; 20: 88-93.
279. Uderzo C., Van Lint M.T., Rovelli A., Weber G., Castellani M.R., Bacigalupo A., Masera N. y Cohen A.: *Papillary thyroid carcinoma after total body irradiation*. Arch. Dis Child 1994; 71: 256-258.

280. van Heerden J.A., Hay I.D., Goellner J.R., Salomao D., Ebersold J.R., Bergstralh E. J. and Grant C.S.: *Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a ninth redefining malignancy.* Surgery 1992; 112: 1130-1138.
281. Vassilopoulou-Sellin R. and Weber R.S.: *Metastatic thyroid cancer as an incidental finding during neck dissection: significance and management.* Head and Neck 1992; 14: 459-463.
282. Vassilopoulou-Sellin R., Klein M.J., Smith T.H., Samaan N.A., Frankenthaler R.A., Goepfert H., Cangir A. and Haynie T.P.: *Pulmonary metastasis in children and young adults with differentiated thyroid cancer.* Cancer 1993; 71: 1348-1352.
283. Vattimo A., Bertelli P., Cintonio M., Burrioni L., Volterrani D. and Vella A.: *Identification of Hürthle cell tumor by single injection, double phase scintigraphy with technetium 99m - Sestamibi.* J.Nucl. Med. 1995; 36: 778-782.
284. Vodanovic S., Crepinko I. and Šmoje J.: *Morphologic diagnosis of Hürthle cell tumors of the thyroid gland.* Acta Cytologica 1993; 37: 317-322.
285. Watters D.A.K., Ahuja A.T., Evans R. M., Chick W., King W.W.K., Metreweli C. and Li A.K.C.: *Role of ultrasound in the management of thyroid nodules.* Am. J. Surg. 1992; 164: 654-657.
286. Wax M.K., Valiulis A.P. and Hurst M. K.: *Drains in thyroid and parathyroid surgery. Are they necessary?* Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg. 1995; 121: 981-983.
287. Wells Jr. S.A.: *New approaches of the patients with medullary thyroid carcinoma of the gland.* Thyroid Today 1994; 17: 1-9.
288. Wells S.A., Chi D.D., Toshima K., Dehner L.P., Coffin Ch.M., Downton B., Ivanovich J.L., DeBenedetti M.K., Dilley W.G., Moley J.F., Norton J.A. and Donis Keller J.: *Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patient at risk for multiple endocrine neoplasia tipo 2 A.* Ann Surg. 1994; 220: 237-250.
289. Wingren G., Hatschek T. and Axelsson O.: *Determinants of papillary cancer of the thyroid.* Am. J. Epidemiol. 1993; 138: 482-491.
290. Wüster C., Raue F., Meyer C., Bergman M. and Ziegler R.: *Long-term excess of endogenous calcitonin in patients with medullary thyroid carcinoma does not affect bone mineral density.* J. Endocrinol. 1992; 134: 141-147.
291. Yamamoto Y., Izumi K. and Otsuka H.: *An immunohistochemical study of epithelial membrana antigen, cytokeratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognosis types.* Cancer 1992; 70: 2326-2333.
292. Zakowski M.F., Schlesinger K. and Mizrahi H.H.: *Cytologic features of poorly differentiated "insular" carcinoma of the thyroid. A case report.* Acta Cytologica 1992; 36: 523-526.
293. Zedenius J., Auer G., Backdahl M., Falkmer V., Grimelius L., Lundell G., and Wallin G.: *Follicular tumors of the thyroid gland: diagnosis, clinical aspects and nuclear DNA analysis.* World J. Surg. 1992; 46: 589-594.
294. Zedenius J., Larsson C., Bergholm U., Bovée J., Svensson A., Hallengren B., Grimelius L., Backdahl M., Weber G. and Wallin G.: *Mutation of codon 918 in the RET proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas.* J. Cl. Endocrinol. Metab. 1995; 80: 3088-3090.
295. Zohar Y. and Strauss M.: *Occult distant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma.* Head and Neck 1994; 16: 438-442.

INDICE DE LOS CONGRESOS ARGENTINOS DE CIRUGIA

TEMAS

A

Tema	Relator	Congreso
<i>Abdomen agudo en el anciano</i>	Humberto Faraoni	LII-1981
<i>Absceso subfrénico</i>	Oscar J. Ganes	XIII-1941
<i>Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia</i>	E.B. del Castillo	XXV-1954
<i>Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática</i>		
<i>Biliar benigna</i>	Juan J. Fontana	LX-1989
<i>Pancreática benigna</i>	Alejandro S. Oría	LX-1989
<i>Biliopancreática maligna</i>	Julio A. Diez	LX-1989
<i>Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología del esófago</i>	José Nallar	LX-1989
<i>Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y del ano</i>	Mano Benati	LXII-1991
<i>Afecciones valvulares del corazón. Tratamiento quirúrgico</i>	F.E. Tricerri	XXV-1954
<i>Alimentación enteral y parenteral en cirugía</i>	José M. Bassiluzzo	LIV-1983
<i>Amputaciones</i>	Juan A. De Paula	
	Enos P. Comolli	XXXIII-1962
	Francisco Noctio	
	Henry H. Kessler*	
<i>Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía</i>	Frutos E. Ortiz	LXI-1990
<i>Anestesia endovenosa</i>	José C. Delorme	XIX-1948
<i>Anestesia peridural</i>	Alberto Gutierrez	X-1938
<i>Aorta abdominal. Cirugía de la</i>	Hugo R. Mercado	XLI-1970
<i>Aorta torácica. Cirugía de la</i>	Mano M. J. Brea	XLI-1970
<i>Apendicitis. Complicaciones posoperatorias</i>	Pedro Chutro	II-1930
<i>Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento</i>	Horacio A. Ferrando	XXXIV-1963
<i>Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento</i>	Jorge Tarné	XXXIV-1963
	Eduardo C. Palma*	
	E. Stanley Crawford*	
<i>Artropatías crónicas no tuberculosas de la cadera</i>	Julio Diez	XII-1940
<i>Artroplastias de cadera. indicaciones técnica y resultados</i>	L. Petracchi	XXIV-1953
<i>Atención inicial del traumatizado grave</i>	Fortunato Benaim	LXI-1990
<i>Avances en el tratamiento del «shock»</i>	Jorge Neira	
	Julio Baldi	LIII-1982
	Miguel A. Jorge	

* Por invitación.

B

<i>Balace hidroelectrolítica en cirugía</i>	J. Nomaksteinsky	XXIX-1958
<i>Bocio exoftálmico</i>	Alfonso Ruiz Guñazú	
	J. Arce	I-1928
<i>Bronquiectasias en el adulto</i>	Manuel Balado	
<i>Bronquiectasias en el niño</i>	Lázaro Langer	XX-1949
	J.M. Pelliza	XX-1949

C

<i>Cáncer avanzado. Tratamiento quirúrgico</i>	Federico R. Pilheu	XL-1969
<i>Cáncer avanzado. Radiaciones</i>	Oriel Alva	XL-1969
<i>Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas</i>	Roberto A. Estévez	XL-1969
<i>Cáncer de esófago</i>	Juan Gil Mariño	XXXV-1964
<i>Cáncer de estómago</i>	Julio C. Sánchez Pons	
	P. Hülskamp	LXVI-1995

Cáncer de laringe	C. Sylvestre Begnis	XXVI-1955
Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	Luis M. Pons	XXVI-1955
	José Cataldo*	
	Jaime del Sel*	
	Pablo Haickel*	
Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento	A. Caviglia	II-1930
	J. C. Ahumada	
Cáncer de mama	E. P. Viscava	XXV-1954
Cáncer de mama. Roentgenterapia	Félix Leborgnes	XXV-1954
Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento	R. Varela Chilese	XXXVII-1966
Cáncer del colon sigmoideo y del recto. Tratamiento quirúrgico	Alberto E. Laurence	XXXVI-1965
Cáncer del intestino grueso (colon derecho y colon transversal)	Oscar Copello	III-1931
Cáncer del intestino grueso con exclusión del recto	A. Ceballos	III-1931
Cáncer del pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios	Mario E. Brea	XVIII-1947
Cáncer de tiroides	Oswaldo González Aguilera	LXVIII-1997
Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento	José M. Mainetti	XXXVIII-1967
Cáncer oral	Héctor Jorge	XXXII-1961
Cáncer rectal inoperable. Tratamiento	Felipe Carranza	VIII-1938
Cirugía abdominal en el paciente crítico	Egon A. Mettler	LVIII-1987
Cirugía colorrectal de urgencia	Juan C. Milanese	LVI-1985
Cirugía hepato-biliar. Cuidados pre y posoperatorios	C. Velasco Suárez	XVI-1944
Colecistitis litiasica y a litiasica. Elección del tratamiento	R. E. Donovan	XII-1940
Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento	A. G. Russo	XXX-1959
Colitis ulcerosa inespecífica	Norberto Quirno Seymour J. Gray*	XXX-1959
Compresiones medulares no traumáticas	R. J. Babini	XIV-1942
Condiciones que debe reunir una institución donde se practique cirugía	Juan V. Gurruchaga	XLVII-1976
Coxa vara del adolescente	Domingo Muscolo	XXI-1950
Cirugía abdominal en paciente crítico	Egon Mettler	LVIII-1987
Cirugía ambulatoria	Pedro A. Ferraina	LXII-1991
Cirugía videoscópica	Carlos A. Pellegrini	LXV-1994
D		
Diabetes en cirugía	R. Rodríguez Villegas	V-1933
Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones. Tratamiento	A. N. Canónico	XXIII-1952
E		
Educación médica continuada y recertificación	Luis V. Gutiérrez	LVII-1986
Empiema del adulto	V. Arnaud Ugón	VII-1935
Empiema en el niño	M. Ruiz Moreno	VII-1935
Endoarteritis obliterante de los miembros	Pedro O. Bolo	VI-1934
Endocrinopatías quirúrgicas	J. Reforzo Membrives J. Yoel T. J. Oriate E. P. Bagnati E. M. Quesada	XLVIII-1977
Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía)	Rubén Siano Quirós	XLII-1971
Enfermedades precancerosas del tubo digestivo	Manuel R. Baro	LV-1984
Enseñanza de la cirugía en el pregrado	Jorge L. Berra	XLIII-1972
Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua	Oscar L. Aguilera	XLIII-1972
Enseñanza de la cirugía para graduados. Residencias	José Spátola	XLIII-1972
Enteró y colopatías vasculares	Arturo Heidenreich	L-1979
Escoliosis	L. A. González Ignacio Ponsel*	XXVIII-1957
Esplenopatías quirúrgicas (con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos)	Alejandro J. Pavlovsky Alfredo Pavlovsky	XXI-1950
Estenosis mitral. Fisiopatología y clínica desde el punto de vista clínico-quirúrgico	A. C. Taquini	XXV-1954
Estenosis aórtica y mitral. Tratamiento quirúrgico	Róberto P. Globar	XXV-1954
Evolución del riesgo quirúrgico	Daniel A. Allende Domingo S. Babini Vicente Gutiérrez	L-1975 XII-1940

*Por invitación.

F

<i>Fallas orgánicas múltiples por patología quirúrgica</i>	Eduardo Bumaschny	LXIII-1992
<i>Fistulas digestivas externas abdominales</i>	J.B. Carpanelli	XLVI-1975
<i>Flebotrombosis y tromboflebitis</i>	W. Sulfet	XX-1949
<i>Fractura de codo en el niño</i>	J. Alfredo Ferreira	
<i>Fractura de la diáfisis femoral en el adulto. Tratamiento</i>	Rezende Puech	V-1933
	E. Finochietto	IV-1932
	R. Finochietto	
<i>Fractura de la diáfisis femoral en el niño</i>	M. Gambo	IV-1932
<i>Fractura del antebrazo en el adulto</i>	A. F. Landívar	III-1931
<i>Fractura del antebrazo en los niños. Tratamiento</i>	M. Ruiz Moreno	III-1931
<i>Fractura de la pierna. Tratamiento</i>	E. H. Lagomarsino	XV-1943
	Antonio Caio de Amaral	
	Alberto Croquevielle	
	Conrado J. Rolando	
<i>Fractura del cuello del fémur</i>	Lelio Zeno	VI-1934
<i>Fracturas articulares. Tratamiento operatorio</i>	José M. Jorge	I-1928
<i>Fracturas de la garganta del pie y su tratamiento inmediato</i>	E. Comejo Saravia	XI-1939
<i>Fracturas de codo en el adulto. Tratamiento</i>	N. Tagliavacche	V-1933
<i>Fracturas diafisarias. Tratamiento operatorio</i>	Artemio Zeno	I-1928
<i>Fracturas expuestas. Tratamiento</i>	Carlos E. Ottolenghi	XVII-1945
<i>Futuro del cirujano general y de los servicios de cirugía</i>	Juan J. Moirano	LXV-1994

H

<i>Hemorragias digestivas altas graves</i>	Conrado R. Cimino	LXVII-1996
<i>Hemorragias digestivas altas graves</i>	Vicente P. Gutiérrez	XLIV-1973
<i>Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal</i>	César A. de la Vega	XLIV-1973
<i>Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento</i>	Iván Goñi Moreno	XXII-1951
<i>Hepatectomías</i>	Juan A. Viaggio	LIV-1983
<i>Hernias diafragmáticas</i>	Jorge R. Defelitto	
	J.J. Boretti	XXIX-1958
	A.J.F. Cesanelli	
<i>Hernias hiatales</i>	Manuel A. Casal	LI-1980
	Juan J. Naveiro	
<i>Hernias recidivadas inguinales y crurales</i>	Carlos I. Allende	XIII-1941
<i>Hernias umbilicales recidivadas</i>	H. Taubenschlang	XIII-1941
<i>Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos</i>	E. Braun Menéndez	XIX-1948
<i>Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico</i>	Anibal Introzzi	XIX-1948
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento y resultados</i>	José A. Caeiro	XV-1943
	José Gutiérrez	
	Sebastián Hermeto	
	Alberto Covarrubias	
	Carlos Piquérez	
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento</i>	H. Perinetti	XXXIX-1968
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento por radioyodo</i>	Manuel Giner	XXXIX-1968
<i>Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas)</i>	A. Didier	XXIX-1958
	O. Malvarez	

I

<i>Ileus posoperatorio</i>	D. del Valle	V-1933
<i>Infecciones de la mano. Tratamiento</i>	Alberto Baraldi	IV-1932
	Bartolomé Calcagno	
<i>Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento</i>	Alberto Lagos García	XVIII-1947
<i>Infección quirúrgica</i>	Wolfgang Lange	XXXII-1961
	Marcelo J. Frigerio	
	Estéban M. Pérez	
	Ignacio Piroski	

L

<i>Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático</i>	Alfredo Negri	XXI-1950
<i>Lesiones quirúrgicas de las vías biliares</i>	Arturo E. Wilks	XLIX-1978
	Ricardo A. Berri	

<i>Litiasis biliar. Complicaciones biliares posoperatorias alejadas</i>	Á. Althabe	IV-1932
<i>Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias en las operaciones sobre las vías biliares</i>	E. Romagosa	IV-1932
<i>Litiasis de la vía biliar principal</i>	J. M. Allende Santiago G. Perera Fernando Magnanini Rodolfo Mazzariello	LII-1981
<i>Litiasis del colédoco. Tratamiento</i>	E. Blanco Acevedo P. L. Mirizzi	XI-1939
<i>Litiasis reno-ureteral</i>	B. Maraini	VIII-1936
<i>Lumbociáticas rebeldes</i>	G. H. Dickman	XX-1949
<i>Luxación congénita de la cadera. 1ª infancia</i>	Agustín A. Salvati	XIX-1948
<i>Luxación congénita de la cadera. 2ª infancia adolescencia y adultos</i>	José A. Rivarola José A. Piqué*	XIX-1948
M		
<i>Mal de Pott en el niño. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i>	A. Rodríguez Egaña	II-1930
<i>Mal de Pott en el adulto. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i> ..	R. E. Pasman	II-1930
<i>Mama. Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de la</i>	Edgardo T. L. Bernardello	LV-1984
<i>Mano. Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios</i>	Eduardo Zancoli	XLI-1970
<i>Megasófago. Tratamiento quirúrgico</i>	R. C. Ferrari P. de Mattos Barretto A. J. Bengoles	XXIII-1952
<i>Mioma uterino. Tratamiento</i>	S. Marino	III-1931
<i>Mioma uterino. Complicaciones</i>	S. Marino	III-1931
<i>Megacolon en el adulto</i>	E. J. Chamberoueyron	XXXVII-1966
<i>Megacolon en el niño</i>	Horacio Aja Espil	XXXVII-1966
O		
<i>Oclusión intestinal aguda. Tratamiento</i>	Domingo Prat	V-1933
<i>Osteomielitis aguda y crónica en el niño. Tratamiento</i>	Guillermo Allende	VII-1935
<i>Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento</i>	P. Jáuregui	XL-1969
<i>Obstrucción intestinal aguda</i>	Julio V. Uriburu	XXXI-1960
<i>Obstrucción intestinal en el niño</i>	José E. Rivarola*	XXXI-1960
<i>Organización y funcionamiento de un Departamento de Cirugía</i>	Eduardo R. Trigo	XLV-1974
P		
<i>Pancreatitis aguda. Etiopatogenia y fisiopatología</i>	C. A. Sosa Gallardo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Consideraciones clínicas y terapéuticas</i>	O. F. Longo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Etiología. Patogenia</i>	W. Tejerina Fotheringham	XIV-1942
<i>Pancreatitis aguda. Diagnóstico y tratamiento</i>	A. J. Pavlovsky	XIV-1942
<i>Pancreatitis crónica</i>	Clemente J. Morel L. Leger* G. L. Nardi*	XXXII-1962
<i>Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores</i>	Rodolfo A. Rivarola	I-1928
<i>Parálisis obstétrica</i>	O. Malváez	XXIX-1958
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto</i>	Roberto A. Gámez	XL-1969
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el niño</i>	Sebastián A. Rosasco Palau	XL-1969
<i>Pentonitis</i>	Narciso Hernández	XLVIII-1977
<i>Peritonitis</i>	Luis Gramática	LIX-1968
<i>Pie plano (en el niño)</i>	Victor Ruiz Moreno	XXVI-1955
<i>Pie plano (en el adulto)</i>	José Manuel del Sol	XXVI-1955
<i>Pie varo equino congénito. Tratamiento</i>	M. R. Liambias	XXVII-1956
<i>Precáncer del recto y tratamiento quirúrgico del cáncer de recto</i>	G. Zorraquín	VIII-1936
<i>Prolapso genital en la mujer. Tratamiento</i>	E. Nicholson	XVI-1944
<i>Procedimientos invasivos no quirúrgicos en patología abdominal aguda</i>	Juan E. Álvarez Rodríguez	LXVI-1995
Q		
<i>Quemaduras. Secuelas</i>	Lelio Zeno	XVII-1945
<i>Quemaduras. Tratamiento</i>	José M. Delrio	XVII-1945

Quimioterapia en cirugía	A. A. Covaro	XV-1943
Quiste hidatídico del hígado y sus complicaciones. Tratamiento	J.C. Casiraghi	XXX-1959
Quistes hidatídicos del pulmón. Tratamiento	J.E. Cendan Alfonso* O. Ivanissevich	X-1938

R

Raquiánestesia	A. V. Sacco L. Vargas Saicedo	X-1938
Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama	Edgardo T. L. Benardello	LV-1984
Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal		
Complicaciones mecánicas	Francisco Loyúdice	XXXV-1964
Complicaciones inflamatorias	Jorge Sánchez Zinny	XXXV-1964
Complicaciones hemorrágicas	Juan A. Sugasti	XXXV-1964
Resecciones oncológicas. Magnitud de las		
Introducción	Manuel Riveros	XLV-1974
Cabeza y cuello	Victor E. Argonz	XLV-1974
Tórax	Eduardo Schieppati	XLV-1974
Tubo digestivo abdominal	Jorge A. Ferreira	XLV-1974
Ginecología	Leoncio A. Arrighi	XLV-1974
Mama	Enrique N. Centeno	XLV-1974
Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto		
José J. Terz y H. Pablo Curutchet		XLV-1974
Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones	Florentino A. Sanguinetti Alfredo Martínez Marull	LIX-1988

S

Secuelas de fracturas de la epifisis femoral superior. Tratamiento	José A. Piqué	XXXII-1961
Secuelas de la cirugía gastroduodenal	Jorge H. Deschamps Aldo O. F. de Paula	LIII-1962
Seguridad en el quirófano	Juan C. Cafasso	LXIII-1992
Sepsis y cirugía	Enrique J. Libonatti Enrique M. Beveraggi Roberto Padrón	XLIX-1978
Seudoartrosis. Tratamiento	Oscar R. Marótti	XVIII-1947
-Shock- quirúrgico	Jorge Manrique Enrique Acevedo Davenport* Roberto Padrón	XXXIII-1962
SIDA y cirugía	Dardo M. Chiesa	LXIV-1993
Síndrome cervicobraquial	G.F. Cottini J. C. Christensen	XXVIII-1957
Síndrome poscolecistectomía	Miguel A. Figueroa	XXXVI-1965
Suficiencia hepática en la cirugía de las vías biliares e hígado	O.F. Mazzini	IX-1937
Sulfamidoterapia. Conceptos biológicos	Carlos A. Correas	IX-1937
Supuraciones no tuberculosas del pulmón	H. García Lagos	VI-1934
Supuraciones pulmonares no tuberculosas. Tratamiento quirúrgico	A. Ceballos	VI-1934

* Por invitación.

T

Terapia intensiva. Organización y funcionamiento	Gerardo A. Lorenzino Carlos E. Rubianes	XLIV-1973
Tórax agudo quirúrgico no traumático	Oscar A. Vaccarezza	XXXVIII-1967
Tórax agudo quirúrgico no traumático. Fisiopatología	Aguilón J. Roncoroni	XXXVIII-1967
Tórax agudo traumático	Miguel A. Gómez Edgardo E. Rhodius	LIII-1962
Tratamiento multidisciplinario del dolor. Indicaciones y resultados	Oreste L. Ceraso	LVIII-1987
Tratamiento de las metástasis hepáticas	Eduardo de Santibañes	LXIV-1993
Tratamiento quirúrgico de las esofagopatías benignas	Juan C. Olaciregui	XLIII-1972
Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer de tubo digestivo abdominal	Oswaldo H. Mammoni	LVII-1986

<i>Tratamientos craneanos y sus secuelas. Tratamiento</i>	M. Balado J. Arce	VII-1935
<i>Traumatismos del abdomen</i>	Oswaldo Loudet	
<i>Traumatismos de abdomen y pelvis</i>	Antonio Couceiro	XLVII-1976
<i>Traumatismos de abdomen y Pelvis</i>	Ernesto Katz	
	Francisco Florez Nicolini	LXVII-1996
	Eduardo A. Casaretto	
	J.E. Vallis	XXIII-1952
<i>Traumatismos de la mano. Tratamiento</i>		
<i>Traumatismos de las manos y de los dedos.</i> <i>Secuelas</i>	I. Gebauer W. Guy Pulvertall*	XXIII-1952
<i>Traumatismos de meniscos ligamentos cruzados y</i> <i>laterales de la rodilla</i>	José Vallis	XIII-1941
<i>Traumatismo en la columna vertebral</i>	Marcelo Fitte	IX-1937
<i>Traumatismo en la columna vertebral.</i> <i>Lesiones medulocerebrales</i>	A. F. Cemaüer	IX-1937
<i>Traumatismos del carpo. Tratamiento</i>	J. A. Sgroso	XVI-1944
<i>Traumatismos del hombro. Secuelas</i>	Rodolfo Ferré	XXII-1951
	Jorge Briones	
	Ricardo Caritat	
	Enrique Castaño	
	A. Trabucco	XVII-1945
<i>Traumatismos del riñón</i>		
<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes</i> <i>de carretera</i>	Héctor Dal Lago	XXXI-1960
<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera.</i> <i>Lesiones torácicas y abdominales</i>	Raúl Velasco	XXXI-1960
<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes de</i> <i>carretera. Quemaduras</i>	Fortunato Benain	XXXI-1960
<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes</i> <i>de carretera. Sistema nervioso</i>	Salvador Viale	XXXI-1960
<i>Traumatismos torácicos</i>	O. Vaccarezza	XIV-1942
<i>Tuberculosis genital. Fisioterapia</i>	J. L. Molinari*	VIII-1936
<i>Tuberculosis genital en la mujer. Tratamiento</i>	B. Galindez	VIII-1936
<i>Tuberculosis genital en el hombre. Tratamiento</i>	L. A. Surraco	VIII-1936
<i>Tuberculosis osteoarticular en el niño</i>	Guillermo Allende	XXV-1954
<i>Tuberculosis osteoarticular en el adulto</i>	I. Castillo Odena	XXV-1954
<i>Tuberculosis pulmonar. Tratamiento quirúrgico</i>	A. N. Bracco	XXVII-1956
	A. A. Santos	
<i>Tumores de parótida</i>	K. Herrero Ducloux	XXVII-1956
<i>Tumores del intestino delgado y del mesenterio.</i> <i>Tumores del intestino delgado y del mesenterio.</i> <i>Anatomía patológica</i>	S. Gorostiaque	XXVIII-1957
<i>Tumores del intestino delgado y del mesenterio.</i> <i>Radiología</i>	Andrés Bianchi	XXVIII-1957
<i>Tumores del mediastino</i>	Jorge Lavisce	XXVIII-1957
	José L. Martínez	XXXI-1960
	Luis D. Podestá	
<i>Tumores del páncreas.</i> <i>Tumores endocrinos del aparato digestivo</i>	J. Moroni	XXXIX-1968
<i>Tumores malignos de los huesos. Anatomía patológica</i>	Enrique A. Sivori	XVI-1985
<i>Tumores malignos de los huesos. Cirugía</i>	F. Schajowicz	XXX-1959
<i>Tumores malignos de los huesos. Radioterapia</i>	F. Oleaga Alarcón	XXX-1959
<i>Tumores malignos de tiroides</i>	A. Lemos Ibáñez	XXX-1959
	F.J. Manfredi	XXIV-1953
	Warren H. Cole*	
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos.</i> <i>Clasificación y diagnóstico anatomopatológico</i>	Brachetto Brian	X-1936
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos.</i> <i>Diagnóstico</i>	Oscar Copello	X-1936
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos.</i> <i>Diagnóstico radiológico</i>	José Guardado	X-1936
<i>Tumores retroperitoneales con exclusión de los renales</i>	J. Michans	XXIV-1953

* Por invitación.

U

<i>Úlcera de duodeno. Tratamiento</i>	Benedicto Montenegro	IX-1937
<i>Úlcera gástrica. Tratamiento</i>	Oscar Gómez	
	Roberto Solé	II-1930

<i>Úlcera gástrica. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i>	Adolfo M. Rey	XXXIV-1963
<i>Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico</i>	M. M. Ramos Mejía Eliseo Otaiza Molina *	XXXIV-1963
<i>Úlcera péptica posoperatoria</i>	F. E. Christmann Emico Branco Ribeiro Manuel Martínez M. N. Foster Montgomery Juan Carlos de Chiara	XXII-1951

V

<i>Vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal</i>	Horacio Achával Ayerza	XLII-1971
<i>Várices del miembro inferior: Tratamiento</i>	Eduardo L. Vila	XI-1939
<i>Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo</i>	J. J. Puente	XI-1939
<i>Vías de abordaje al abdomen superior</i>	Diego E. Zavaleta	XXVI-1955
<i>Videolaparoscopia en el abdomen agudo</i>	Jorge A. Ortíz	LXVIII-1997

* Por invitación

RELATORES

A

Acevedo Davenport* E.- Shock quirúrgico	XXXIII-1962
Achával Ayerza H.- Vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal	XLII-1971
Agullar O.L. - Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua	XLIII-1972
Ahumada J. C. - Cáncer de mama	II-1930
Aja Espil H.- Megacolon del niño	XXVII-1966
Alva Oriol.- Cáncer avanzado. Radiaciones	XL-1969
Alvarez Rodríguez Juan E.- Procedimientos invasivos no quirúrgicos en patología abdominal aguda	LXI-1995
Althabe A.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias alejadas	IV-1932
Attende C.I.- Hemias recidivadas inguinales y crurales	XIII-1941
Attende D.A.- Evaluación del riesgo quirúrgico. Parte general	L-1979
Attende G.- Osteomielitis agudas y crónica	VII-1935
Attende G.- Tuberculosis osteoarticular en el niño	XXV-1954
Attende J.M.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias	IV-1932
Armand A.C. de- Fractura de la pierna. Tratamiento	XV-1943
Arce J.- Bocio exoftálmico	I-1928
Arce J.- Traumatismos craneanos y sus secuelas. Tratamiento	VII-1935
Argonz V.E.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Cabeza y cuello	XLV-1974
Armand Ugon V.- Empiema del adulto	VII-1935
Arrighi L.A.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Ginecología	XLV-1974

* Por invitación

B

Babini D.S.- Evaluación del riesgo quirúrgico. Cirugía Torácica	L-1979
Babini R.J.- Compresiones medulares no traumáticas	XIV-1942
Bagnati E.P.- Endocrinopatías Quirúrgicas	XLVIII-1977
Balado M.- Bocio exoftálmico. Cáncer de esófago	I-1928
Balado M.- Traumatismos craneanos y sus secuelas. Tratamiento	VII-1935
Baldi J.- Avances en el tratamiento del Shock	LII-1982
Baraldi A.- Infecciones de la mano	IV-1932
Baro M.R.- Enfermedades precancerosas del tubo digestivo	LV-1984
Basaluzzo J.M.- Alimentación enteral y parenteral en cirugía	LVI-1983
Benáin F.- Atención inicial del traumatizado grave	LXI-1990
Benáin F.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Quemaduras	XXXI-1960
Benati M.- Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y ano	LXII-1991
Bengolea A.J.- Mioma uterino	III-1931
Bermúdez O.- Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	XXII-1951
Bernardello E.T.L.- Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama	LV-1984
Berra J.L.- Enseñanza de la cirugía en el pregrado	XLIII-1972
Berrí R.A.- Lesiones quirúrgicas de las vías biliares	XLIX-1978
Beveraggi E.M.- Sepsis y cirugía - Aspectos clínicos	XLI-1978
Bianchi A.- Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Anatomía patológica	XXVIII-1957
Bianco Acevedo E.- Litiasis del coledoco	XI-1939
Bolo P.O.- Endoarteritis ocluyente de los miembros	VI-1934
Boretli J.J.- Hernias diafragmáticas	XXIX-1958
Bracco A.N.- Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar	XXVII-1956
Brachetto Brian D.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Clasificación y diagnóstico anatómopatológico	X-1936
Branco Ribeiro Ennio.- Úlcera péptica posoperatoria	XXII-1951
Braun Menéndez E.- Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos	XIX-1948
Brea Mario M.- Cáncer de pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios	XVII-1947
Brea Mario M.- Aorta torácica cirugía de la	XLI-1970
Brunes J.- Traumatismos del hombro. Secuelas	XXIII-1951
Burnaschny E.- Falta orgánicas múltiples por patología quirúrgica	LXIII-1992

C

Caeiro J.A.- Hipertiroidismo	XV-1943
Cafasso J.C.- Seguridad en el quirófano	LXIII-1992
Calcagno B.- Infecciones de la mano	IV-1932
Carnaúer A.- Traumatismos de columna vertebral. Lesiones meduloencefálicas	IX-1937
Carnes O.- Absceso subfrénico	XIII-1941
Candiano A.N.- Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones. Tratamiento	XXIII-1952

Caritat R.- Traumatismo del hombro. Secuelas.....	XXII-1951
Carpanelli J.B.- Fistulas digestivas externas abdominales.....	XLVI-1975
Carranza F.- Cáncer del recto inoperable.....	VIII-1936
Casal M.A.- Hernias hiales.....	LJ-1980
Casareto E.A.- Traumatismos de Abdomen y Pelvis.....	LXVII-1996
Casiraghi J.C.- Quiste hidatídico y sus complicaciones. Tratamiento.....	XXX-1959
Castañó E.- Traumatismos del riñón.....	XVII-1945
Castillo Odona I.- Tuberculosis osteoarticular en el adulto.....	XXV-1954
Cataldo J.*- Cáncer de laringe (Roentgenterapia).....	XXVI-1955
Caviglia A.- Cáncer de mama.....	II-1930
Ceballos A.- Cáncer de intestino grueso (recto excluido).....	III-1931
Ceballos A.- Supuraciones pulmonares no tuberculosas.....	VI-1934
Centeno E.N.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Mama.....	XLV-1974
Cendan Alfonso J.E.*- Quiste Hidatídico del Hígado y sus complicaciones. Tratamiento.....	XXX-1959
Ceraso O.L.- Tratamiento multidisciplinario del dolor. Indicaciones y resultados.....	LVIII-1987
Cesaneli A.J.- Hernias diafragmáticas.....	XXIX-1958
Cimino C.- Hemorragias digestivas altas graves.....	LXVII-1996
Comolli E.P.- Amputaciones.....	XXXIII-1982
Capello O.- Cáncer de colon derecho y transversa.....	III-1931
Capello O.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico clínico.....	X-1938
Corno Saravia E.- Fracturas de la garganta del pie.....	XI-1939
Correas C.A.- Sulfamidoterapia. Concepto biológico.....	XXVIII-1957
Cottini G.F.- Síndrome cervicobraquial.....	XV-1937
Couceiro A.- Traumatismos del abdomen.....	XLVII-1976
Covaro A. A.- Quimioterapia en cirugía.....	XV-1943
Covarrubias A.- Hipertiroidismo. Tratamiento.....	XV-1943
Croquevielle A.- Fractura de la pierna.....	XV-1943
Curutchet H.P.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto.....	XLV-1974

* Por invitación

CH

Chambouleyron E.J.- Megacolon en el adulto.....	XXXVII-1966
Chiara Juan C. de - Ulcera péptica posoperatoria.....	XII-1951
Chiesa D. M.- Sida y cirugía.....	LXIV-1993
Christensen J.C.- Síndrome cervicobraquial.....	XXVIII-1957
Christmann F.E.- Ulcera péptica posoperatoria. Tratamiento.....	XXII-1951
Chutro P.- Apendicitis. Complicaciones posoperatorias.....	II-1930

D

Del Lago H.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera.....	XXXI-1960
De la Vega C.A.- Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal.....	XLIV-1973
Defalitto J.R.- Hepatectomias.....	LIV-1983
Del Castillo E.B.- Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia.....	XXV-1954
Delorme J.C.- Anestesia endovenosa.....	XIX-1948
Delrio J.M.- Quemaduras. Tratamiento.....	XVII-1945
Del Sol J.- Cáncer de laringe (Roentgenterapia).....	XXVI-1955
Del Sol J. M.- Pie plano en el adulto.....	XXVI-1955
Del Valle D.- Ileus posoperatorio.....	V-1933
De Paula A.O.F.- Secuelas de la cirugía gastroduodenal.....	LIII-1982
De Paula J.A.- Alimentación enteral y parenteral en cirugía.....	LIV-1983
de Santibañes E.- Tratamiento de las metástasis hepáticas.....	LXIV-1993
Deschamps J.H.- Secuelas de la cirugía gastroduodenal.....	LIII-1982
Dickman G.H.- Lumbociáticas rebeldes.....	XX-1949
Didier A.- Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas).....	XXIX-1956
Díez J.- Artropatías crónicas no tuberculosas de la cadera.....	XII-1940
Díez J.A.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática maligna.....	LX-1989
Donovan R.- Coicistitis: litiasis y alitiasis.....	XII-1940

E

Estévez R.A.- Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas.....	XL-1969
--	---------

F

Faraoni H.- Abdomen agudo en el anciano.....	LII-1981
Ferraina P.A.- Cirugía ambulatoria.....	LXII-1991

<i>Ferrando H.A.</i> - Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento	XXXIV-1953
<i>Ferrari, R.C.</i> - Megaesófago. Tratamiento quirúrgico	XXII-1952
<i>Ferré R.L.</i> - Traumatismo del hombro. Secuelas	XXII-1951
<i>Ferreira J.A.</i> - Flebotrombosis y tromboflebitis	XX-1949
<i>Ferreira J.A.</i> - Magnitud de las resecciones oncológicas. Tubo digestivo abdominal	XLV-1974
<i>Figueroa M.A.</i> - Síndrome poscolecistectomía	XXXVI-1965
<i>Finochietto E.</i> - Fractura de diáfisis femoral (adultos)	IV-1932
<i>Finochietto R.</i> - Fractura de diáfisis femoral (adultos)	IV-1932
<i>Fitte M.</i> - Traumatismos de columna vertebral	IX-1937
<i>Floraz Nicolini F.</i> - Traumatismos de Abdomen y Pelvis	LXVII-1996
<i>Fontana J.J.</i> - Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología bipancreática. Biliar benigna	LX-1969
<i>Foster Montgomery W.</i> - Úlcera péptica posoperatoria	XXII-1952
<i>Frigerio M.J.</i> - Infección quirúrgica	XXXII-1961

G

<i>Galíndez B.</i> - Tuberculosis genital de la mujer	VIII-1936
<i>Gamboa M.</i> - Fractura de diáfisis femoral en el niño	IV-1932
<i>García Lagos H.</i> - Supuraciones no tuberculosas del pulmón	VI-1934
<i>Garriz R.A.</i> - Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto	XL-1969
<i>Gebauer W.T.</i> - Traumatismos de la mano y de los dedos. Secuelas	XXII-1952
<i>Gil Marín J.</i> - Cáncer de esófago	XXXV-1964
<i>Giner M.</i> - Hipertiroidismo. Tratamiento por radioyodo	XXXIX-1968
<i>Gómez M.A.</i> - Tórax agudo traumático	LIII-1982
<i>Gómez O.</i> - Úlcera de duodeno. Tratamiento	IX-1937
<i>González L.A.</i> - Escoliosis	XXVII-1967
<i>González Aguilar O.</i> - Cáncer de Tiroides	LXVIII-1997
<i>Goli Moreno I.</i> - Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	XXII-1951
<i>Gorostágué S.</i> - Tumores del intestino delgado y mesenterio	XXVII-1957
<i>Gramática L.</i> - Peritonitis	LIX-1988
<i>Gray Seymour J.*</i> - Colitis ulcerosa	XXX-1959
<i>Guardado J.</i> - Tumores malignos primitivos de los huesos. Radioterapia	X-1938
<i>Guruchaga J.V.</i> - Condiciones que debe reunir una institución donde se practica cirugía	XLVII-1976
<i>Gutiérrez A.</i> - Anestesia peridural	X-1938
<i>Gutiérrez J.</i> - Hipertiroidismo. Radioterapia	XV-1943
<i>Gutiérrez L.V.</i> - Educación médica continuada y recertificación	LVII-1986
<i>Gutiérrez V.</i> - Eventración posoperatoria. Tratamiento	XII-1940
<i>Gutiérrez V.P.</i> - Hemorragias digestivas altas graves	XLIV-1973

H

<i>Haickel P.*</i> - Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
<i>Heidenreich A.</i> - Enteró y colopatías vasculares	L-1979
<i>Hermato S.</i> - Hipertiroidismo. Tratamiento	XV-1943
<i>Hernández N.</i> - Peritonitis	XLVIII-1977
<i>Herrero Ducloux K.</i> - Tumores de parótida	XXVII-1956
<i>Häskamp P.</i> - Cáncer de estómago	LXVI-1995

* Por invitación

I

<i>Introzzi A.S.</i> - Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico	XIX-1948
<i>Ivanisovich O.</i> - Quistes hidatídicos de pulmón. Tratamiento	X-1938

J

<i>Jáuregui P.</i> - Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento	VII-1935
<i>Jorge H.</i> - Cáncer oral	XXXII-1961
<i>Jorge J.M.</i> - Fracturas articulares. Tratamiento operatorio	I-1928
<i>Jorge M.A.</i> - Avances en el tratamiento del «shock»	LIII-1982

K

<i>Katz E.</i> - Traumatismos del abdomen	XLVII-1976
<i>Kessler Henry H.*</i> - Amputaciones	XXXIII-1962

L

<i>Lagomarsino E.H.</i> - Fractura de la pierna	XV-1943
<i>Lagos García A.</i> - Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento	XVIII-1947

Landivar A.- Fractura del antebrazo en el adulto	III-1931
Lange W.G.- Infección quirúrgica	XXXIII-1961
Langer L.- Bronquiectasias en el adulto	XX-1943
Laurence A.E.- Cáncer de colon sigmoideo y del recto. Tratamiento quirúrgico	XXXVI-1965
Lavisse J.- Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Radiología	XVIII-1957
Lebogne F.*- Cáncer de mama. Roentgenterapia	XXV-1954
Leger L.*- Pancreatitis Crónica	XXXIII-1962
Lemos Ibañez A.- Tumores malignos de los huesos. Radioterapia	XXX-1959
Libonatti E.J.- Sepsis y cirugía. Bacteriología y parte general	XLIX-1976
Longo O.F.- Pancreatitis aguda	XLVI-1975
Lorenzino C.A.- Terapia intensiva. Organización y funcionamiento	XLIV-1973
Loudet O.- Traumatismos craneanos secuelas psíquicas y problemas médico-legales	VII-1935
Loydica F.- Reintervenciones de urgencias en cirugía abdominal. Complicaciones mecánicas	XXXV-1964

LL

Llambias M.R.- Pie varo equino congénito	XXVII-1956
--	------------

M

Magnanini F.- Litiasis de la vía biliar principal	LII-1981
Mainetti J.M.- Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento	XXXVIII-1967
Malvárez O.- Parálisis obstétrica	XXIX-1958
Mammoni O.H.- Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer del tubo digestivo	LVII-1986
Manfredi F.J.- Tumores malignos de tiroides	XXIV-1953
Manrique J.- «Shock» quirúrgico	XXXIII-1962
Maraini B.- Litiasis reno-ureteral	VIII-1936
Marino S.- Mioma uterino. Complicaciones	III-1931
Maróttoli O.R.- Seudoartrosis. Tratamiento	XVIII-1947
Martínez J.L.- Tumores del mediastino	XXXI-1960
Martínez Marull A.- Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones	LIX-1988
Martínez M.M.- Úlcera péptica posoperatoria	XXII-1951
Marurana G.- Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	XXII-1951
Mattos Barreto R. de.- Megesofago. Tratamiento	XXIII-1952
Mazzanello R.- Litiasis de la vía biliar principal	LII-1981
Mazzini O.- Suficiencia hepática en la cirugía del hígado y vías biliares	IX-1937
Mercado H.R.- Aorta abdominal cirugía de la	XL-1970
Mettler E.- Cirugía abdominal en el paciente crítico	LVIII-1987
Micharis J.- Tumores retroperitoneales, con exclusión de los renales	XXIV-1953
Milanese J.C.- Cirugía colorrectal de urgencia	LVI-1985
Minuzzi P.L.- Litiasis del colédoco. Tratamiento	XI-1939
Moirano J.J.- Futuro del cirujano general y de los servicios de cirugía	LXV-1994
Molinari J.L.*- Tuberculosis genital. Fisioterapia	VIII-1936
Montenegro B.- Úlcera de duodeno. Tratamiento	IX-1937
Morel C.- Pancreatitis crónica	XXXIII-1962
Moroni J.- Tumores del páncreas	XXXIX-1968
Múscoto D.- Coxa-vara del adolescente	XXI-1950

N

Nardi G.L.*- Pancreatitis crónica	XXXIII-1962
Nallar J.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología del esófago	LX-1989
Naveiro J.J.- Hernias hiatales	LI-1980
Negri A.- Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático	XXI-1950
Nelra J.- Atención inicial del traumatizado grave	LXI-1990
Nicholson E.- Prolapso genital de la mujer	XVI-1944
Nozito F.J.- Amputaciones	XXXII-1962
Nomaksteinsky J.- Balance hidroelectrolítico en cirugía	XXIX-1958

* Por invitación

O

Oiacregui J.C.- Tratamiento quirúrgico de las esofagopatías benignas	XLII-1972
Oleaga Alarcón F.- Tumores malignos de los huesos	XXX-1959
Onate T.J.- Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
Onia A.S.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología bilopancreática. Pancreática benigna	LX-1989

Ortiz F.E.- Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía	LXI-1990
Ortiz J.A.- Videolaparoscopia en el abdomen agudo	LXVIII-1997
Otaiza Molina E.*- Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento	XXXIV-1963
Ottolenghi C.E.- Fracturas expuestas. Tratamiento	XVII-1945

P

Padrón R.A.- Sepsis y cirugía. Características en un área de cuidados intensivos	XLIX-1978
Páez E.M.- Infección quirúrgica	XXXII-1961
Palma E.C.*- Arteriopatías periféricas. Tratamiento	XXXIV-1963
Pasman R.E.- Mal de Pott. Tratamiento quirúrgico	II-1930
Pavlovsky A.- Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos	XXI-1950
Pavlovsky A.J.- Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos	XXI-1950
Pellegrini C.A.- Cirugía videoscópica	LXV-1994
Pelliza J.M.- Bronquiectasias en el niño	XX-1949
Perera S.G.- Litiasis de la vía biliar principal	LII-1981
Perinetti H.- Hipertiroidismo. Tratamiento	XXXIX-1966
Petracchi L.- Artroplastias de cadera. Indicaciones técnicas y resultados	XXIV-1953
Pitheu F.R.- Cáncer avanzados. Tratamiento quirúrgico	XL-1969
Piqué J.A.*- Luxación congénita de la cadera	XIX-1948
Piqué J.A.- Secuelas de fracturas de la epifisis femoral superior. Tratamiento	XXXII-1961
Piquerez C.- Hipertiroidismo. Tratamiento	XV-1943
Pirosky Y.- Infección quirúrgica	XXVI-1955
Podestá D.- Tumores del mediastino	XXXI-1960
Pons L.M.- Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
Ponseti I.*- Escoliosis	XXVIII-1957
Prat D.- Oclusión intestinal aguda. Tratamiento	V-1933
Puente J.J.- Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo	XI-1939
Pulvertaft G.*- Traumatismos de las manos y de los dedos. Secuelas	XXIII-1952

*Por invitación

Q

Quesada E.M.- Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
Quirno N.*- Colitis ulcerosa inespecífica. Tratamiento	XXX-1959

*Por invitación

R

Ramos Mejía M.M.- Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico	XXXIV-1963
Reforzo Membrives J.- Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
Rey A.M.- Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento quirúrgico	XXXIV-1963
Rezende Puech.- Fractura del codo en el niño	V-1933
Rhodius E.E.- Tórax agudo traumático	LIII-1982
Rivarola J.A.- Luxación congénita de la cadera 2ª infancia adolescencia y adultos	XIX-1948
Rivarola J.E.- Obstrucción intestinal aguda en el niño	XXXII-1960
Rivarola R.A.- Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores	I-1928
Riveros M.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Introducción	XLV-1974
Rodríguez Egaña A.- Mal de Pott en el niño. Tratamiento Quirúrgico	II-1930
Rodríguez Villegas R.- Diabetes en cirugía	V-1933
Rolando Conrado J.- Fractura de la pierna	X-1943
Romagosca E.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias	IV-1932
Roncoroni A.J.- Tórax agudo quirúrgico no traumático fisiopatología	XXXVIII-1967
Rosasco Plau S.A.- Patología anorrectal no maligna en el niño	XL-1969
Rubianes C.E.- Terapia intensiva. Organización y funcionamiento	XLIV-1973
Ruiz Guñazú A.- Balance hidroelectrolítico en cirugía	XXXI-1956
Ruiz Moreno M.- Fractura en antebrazo en el niño	III-1931
Ruiz Moreno M.- Emplena en el niño	VII-1935
Ruiz Moreno V.- Pie Plano (en el niño)	XXVI-1955
Russo A.G.- Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento	XXX-1959

S

Sacco A.V.- Raquiánestesia	X-1938
Salvati A.A.- Luxación congénita de la cadera 1ª infancia	XIX-1948

Sánchez Pons J.C. - Cáncer de esófago	XXXV-1964
Sánchez Zinny J. - Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal. Complicaciones inflamatorias	XXXV-1964
Sanguinetti F.A. - Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones	LIX-1988
Santas A.A. - Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar	XXVII-1956
Schajowicz F. - Tumores malignos de los huesos. Anatomía Patológica	XXX-1959
Schieppati E. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Tórax	XLV-1944
Sprossio J.A. - Traumatismos del brazo. Tratamiento	XVI-1944
Sisno Quiros R. - Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía)	XLII-1971
Sivori E.A. - Tumores endocrinos del aparato digestivo	LVI-1985
Solé R. - Úlcera gástrica. Tratamiento	II-1930
Sosa Gallardo C.A. - Pancreatitis aguda	XLVI-1975
Spatola J. - Enseñanza de la cirugía para graduados. Residencias	XLIII-1972
Sugasti J.A. - Reintervenciones de urgencias en cirugía abdominal. Complicaciones hemorrágicas	XXXV-1964
Suiffel W. - Fiebotrombosis y tromboflebitis	XX-1949
Surraco L.A. - Tuberculosis genital en el hombre	VIII-1936
Sylvestre Bagnis C. - Cáncer de laringe	XXXVI-1955

T

Tagliavacche N. - Fractura del codo en el adulto	V-1933
Taquiri A.C. - Fisiopatología y clínica de la estenosis mitral desde el punto de vista clínico-quirúrgico	XXV-1954
Taubenschlag H. - Hernias umbilicales recidivadas	XIII-1941
Tejerna Fotheringham W. - Pancreatitis aguda. Etiología y patogenia	XIV-1942
Torne J. - Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento	XXXIV-1963
Terz J.J. - Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto	XLV-1974
Trabucco A. - Traumatismos del niño	XXVII-1945
Tricerri F.E. - Afecciones valvulares del corazón	XXV-1954
Trigo E.R. - Organización y funcionamiento de un departamento de cirugía	XLV-1974

U

Uriburu J.V. - Obstrucción intestinal aguda	XXXI-1960
---	-----------

V

Vaccarezza O.A. - Traumatismos Torácicos	XIV-1942
Vaccarezza O.A. - Tórax agudo quirúrgico no traumático	XXXVIII-1967
Valls J.E. - Traumatismos de meniscos ligamentos cruzados y laterales de rodilla. Tratamiento	XXIII-1941
Varela Chilens R. - Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento	XXXVII-1966
Vargas Salcedo L. - Raquiánestesia	X-1938
Velasco R. - Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Lesiones torácicas y abdominales	XXXI-1960
Velasco Suárez C. - Cirugía hepatobiliar. Cuidados pre y posoperatorios	XVI-1944
Vernengo M.J. - Traumatismos craneanos	XVII-1944
Vicava E.P. - Cáncer de mama	XXV-1954
Viaggio J.A. - Aispeatectomías	LIV-1983
Viale S. - Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Sistema nervioso	XXXI-1960
Vila E. - Várices del miembro inferior. Tratamiento	XI-1939

W

Wilks A.E. - Lesiones quirúrgicas de las vías biliares	XLIX-1978
--	-----------

Y

Yonel J. - Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
--	-------------

Z

Zancolli E.- Mano. Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios	XLI-1970
Zavaleta D.E.- Vías de abordaje al abdomen superior	XXVI-1955
Zeno A.- Fracturas diafisarias. Tratamiento operativo	I-1928
Zeno L.- Fracturas del cuello de fémur	VI-1934
Zeno L.- Quemaduras. Secuelas	XVII-1945
Zorraquín G.- Precáncer y cáncer de recto	VIII-1936