

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA**

**TESIS DOCTORAL**

**“ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS Y  
ESTRATEGIA QUIRÚRGICA EN EL CARCINOMA  
DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

**David Fernández San Millán**

Las Palmas de Gran Canaria, 2013





UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA  
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**Anexo I**

**D. ESTEBAN PÉREZ ALONSO, SECRETARIO DEL  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS DE  
LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

**CERTIFICA,**

Que el Consejo Ordinario de Departamento de Doctores en su sesión de fecha 23 de noviembre de 2012, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Estudio de factores pronósticos y estrategia quirúrgica en el carcinoma diferenciado de tiroides" presentada por el/la doctorando/a, Don David Fernández San Millán y dirigida por el Doctor Don Juan Ramón Hernández Hernández.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a veintitrés de noviembre de dos mil doce.



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA**

**TESIS DOCTORAL**

**“ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS Y  
ESTRATEGIA QUIRÚRGICA EN EL CARCINOMA  
DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

**David Fernández San Millán**

**Director: Dr. Juan R. Hernández Hernández**

**Las Palmas de Gran Canaria, 2013**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA**

**TESIS DOCTORAL**

**“ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS Y  
ESTRATEGIA QUIRÚRGICA EN EL CARCINOMA  
DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

**David Fernández San Millán**

Las Palmas de Gran Canaria, 2013

**D. JUAN RAMÓN HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**, Profesor Titular de Cirugía del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

CERTIFICA:

Que **D. DAVID FERNÁNDEZ SAN MILLÁN**, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección la tesis doctoral titulada **“Estudio de factores pronósticos y estrategia quirúrgica en el carcinoma diferenciado de tiroides”** que considero **APTA** para su defensa pública ante el tribunal dispuesto a tal efecto, con el fin de optar al **GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**.

Las Palmas de Gran Canaria, a 10 de diciembre de 2012

Fdo: Dr. Juan R. Hernández Hernández

A mis padres

A mis hermanos

A mi novia

# AGRADECIMIENTOS

Una vez terminado este trabajo de investigación, es el momento de sentarse e intentar recordar lo vivido en este periodo de tiempo y, a pesar de los distintos momentos pasados, unos buenos y otros no tanto, se me queda en el alma una sensación de agradecimiento infinito a todas aquellas personas que me han acompañado en esta particular “travesía por el desierto” que es el mundo de la investigación.

En primer lugar, quisiera dar las gracias al Prof. Dr. Juan R. Hernández Hernández. Gracias por confiar en mí, por su apoyo, por sus ánimos, por sus prisas... Sin usted, esta tesis jamás vería la luz. Ojalá pueda mostrarle mi infinita gratitud a lo largo de los muchos años que espero sigamos trabajando juntos.

A mis compañeros del servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Insular de Gran Canaria, por aceptarme como soy y dejarme formar parte de este grupo al que estoy tan orgulloso de pertenecer.

Al Dr. José R. Santana Santana, por trasmítirme, a lo largo de estos años, su pasión por el tiroides.

A los Dres. Concepción Isla, Yaiza López, Carlos Rodríguez y Juan J. Cabrera por su colaboración desinteresada en esta tesis y por enseñarme a mirar el tiroides con otros ojos.

Al Dr. Ángel San Millán Álvarez, por ser el “culpable” de que hoy esté escribiendo estos agradecimientos en un tema relacionado con la Cirugía General y no con cualquier otra especialidad. Una semana contigo es suficiente para forjar una vocación.

A mis padres, por su apoyo incondicional. Por aguantarme, quererme, animarme e impedir que abandonase este proyecto en los momentos menos buenos. Por creer en mí, a pesar de los múltiples tropiezos, y por estar ahí cuando nadie más lo estaba. Esta tesis es gracias, por y para vosotros.

A mis hermanos por ser como son, simplemente los mejores. Por escuchar mis “rollos” como si les importase tanto como a mí.

A mi novia, María José, por soportar mis agobios, mis miedos, mi mal humor... Por traducir, dictar, corregir... Te lo agradezco en último lugar porque lo mejor siempre se deja para el final. Y siendo la última, eres la primera en todo. Espero que sigas siéndolo por siempre si así lo deseas. Tu paciencia, cariño y amor sin fisuras hacen que todo esfuerzo valga la pena.

A todos aquellos que me han ayudado a lo largo de este "viaje" y no me he acordado de nombrar.

Gracias a todos.



## **ÍNDICE**

1.1. Recuerdo histórico: .....	5
1.2. Valoración clínica: .....	7
1.3. Exploraciones complementarias: .....	10
1.3.1. Determinaciones de laboratorio:.....	10
1.3.2. Ecografía y PAAF: .....	11
1.3.3. Gammagrafía tiroidea:.....	20
1.3.4. TAC cervico-mediastínico:.....	21
1.4. Tratamiento quirúrgico: .....	22
1.4.1. Técnica quirúrgica:.....	23
1.4.2. Estrategia quirúrgica:.....	33
1.4.3. Complicaciones postoperatorias: .....	49
1.5. Anatomía Patológica: .....	56
1.5.1. Carcinoma papilar:.....	56
1.5.2. Carcinoma folicular:.....	63
1.5.3. Carcinoma anaplasico:.....	68
1.6. Factores pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides:.....	70
1.7. Protocolo de tratamiento complementario y seguimiento:.....	80
1.8. Marcadores tumorales: .....	87
<b>2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS .....</b>	<b>106</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>108</b>
3.1. Tipo de estudio:.....	109
3.2. Variables:.....	109
3.2.1. Datos de filiación: .....	109
3.2.2. Antecedentes personales: .....	109
3.2.3. Clínica:.....	109
3.2.4. Exploración cervical: .....	110
3.2.5. Analítica sanguínea:.....	110
3.2.6. Exploraciones complementarias:.....	110
3.2.7. Tratamiento quirúrgico:.....	110
3.2.8. Anatomía Patológica (1): .....	111
3.2.9. Anatomía Patológica (2): .....	111
3.2.10. Complicaciones de la cirugía:.....	111
3.2.11. Tratamiento complementario: .....	111
3.2.12. Seguimiento:.....	112
3.2.13. Evolución.....	112
3.2.14. Intervalo hasta la aparición de metástasis: .....	112
3.2.15. Tratamiento de la recidiva o metástasis.....	112
3.3. Estudio estadístico: .....	112
3.3.1. Estudio descriptivo: .....	112
3.3.2. Análisis de las relaciones entre variables: .....	113
3.4. Consideraciones éticas: .....	114
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>115</b>
4.1. Análisis descriptivo: .....	116
4.1.1. Datos de filiación: .....	116
4.1.2. Datos clínicos: .....	119
4.1.3. Antecedentes personales: .....	120
4.1.4. Tiempo de evolución: .....	121
4.1.5. Exploración física: .....	122

4.1.6. Exploraciones complementarias:.....	124
4.1.7. Tratamiento quirúrgico:.....	126
4.1.8. Anatomía Patológica:.....	130
4.1.9. Tratamiento complementario: .....	133
4.1.10. Seguimiento:.....	133
4.1.11. Supervivencia:.....	137
4.2. Estudio de factores de riesgo: .....	138
4.2.1. Influencia según el tratamiento quirúrgico: .....	138
4.2.2. Influencia según la presencia de adenopatías laterocervicales:.....	139
4.2.3. Influencia según el tamaño tumoral:.....	140
4.2.4. Influencia según el sexo de los pacientes: .....	143
4.3.5. Influencia según la edad de los pacientes: .....	145
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>147</b>
5.1. Carcinoma papilar: .....	150
5.1.1. Distribución por sexo:.....	150
5.1.2. Distribución por edades:.....	152
5.1.3. Datos clínicos: .....	152
5.1.4. Antecedentes personales: .....	153
5.1.5. Características del nódulo tiroideo:.....	153
5.1.6. Adenopatías cervicales: .....	154
5.1.7. Multifocalidad:.....	155
5.1.8. Metástasis ganglionares: .....	156
5.1.9. Extensión extratiroidea:.....	157
5.1.10. Tamaño tumoral: .....	158
5.1.11. Metástasis previas: .....	159
5.1.12. Supervivencia:.....	159
5.1.13. Recurrencias tumorales: .....	160
5.2. Carcinoma folicular: .....	162
5.2.1. Distribución por sexo:.....	162
5.2.2. Distribución por edades:.....	163
5.2.3. Datos clínicos: .....	163
5.2.4. Características del nódulo tiroideo:.....	164
5.2.5. Adenopatías cervicales: .....	164
5.2.6. Multifocalidad:.....	165
5.2.7. Metástasis ganglionares: .....	165
5.2.8. Extensión tumoral:.....	166
5.2.9. Tamaño tumoral: .....	167
5.2.10. Metástasis previas: .....	167
5.2.11. Supervivencia:.....	168
5.3. Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides:.....	170
5.3.1. Carcinoma papilar:.....	170
5.3.2. Carcinoma folicular:.....	172
5.3.3. Tratamiento isotópico: .....	173
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>175</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>178</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**

### 1.1. Recuerdo histórico:

La glándula tiroides recibe su nombre de Wharton quien en 1646<sup>1</sup> la denominó así, quizás porque se asemejaba a un escudo (del griego Thyreos, escudo) o por la forma del cartílago tiroides, con el que está en íntima conexión <sup>2,3</sup>.

La glándula tiroides, ha sido reconocida como una estructura del cuello desde la antigüedad. El bocio era conocido en la cultura china en donde las algas marinas fueron utilizadas para tratarlo <sup>2</sup>. Los egipcios ilustraron bocios en mujeres en sus pinturas. Los indios reconocieron aparentemente que los bocios grandes podrían producir dificultades respiratorias y pérdida de voz<sup>2</sup>. También los médicos griegos y romanos descubrieron el aumento del tiroides, aunque ellos probablemente no separaron la glándula de los nódulos linfáticos cervicales.

Hasta finales del siglo XVII, los teóricos en medicina consideraron al tiroides como una glándula que secretaba material necesario para lubricar la laringe y sus cartílagos. El bocio afectaba, principalmente, a las mujeres y se convirtió en un símbolo de belleza, como se reflejaba en el arte de la edad media. A finales de la edad media, la relación entre el bocio endémico y el idiopático fue reconocida, especialmente por anatómistas y médicos en las regiones alpinas de Europa <sup>4,5</sup>.

En la edad moderna, siguiendo las disecciones anatómicas documentadas de Vesalius, Morgagni y otros, y las observaciones de la rica vascularización, algunos eruditos atribuyeron a la tiroides la función de proteger el cerebro de imprevistas subidas de sangre <sup>2,3</sup>.

En los siglos XVIII y XIX, Haller en 1749, realizó la descripción anatómica del bocio intratorácico. El hipertiroidismo con exoftalmos fue descrito, primero por Pany, más tarde por Graves y von Basedow <sup>1,6,7</sup>. Otros autores documentaron la relación del tiroides con el cretinismo y el mixedema del adulto. Las descripciones clásicas de tiroiditis por Hashimoto, De Quervain y Riedel aparecieron a finales del siglo XIX y principios del siglo XX <sup>8,9,10</sup>.

Posiblemente la primera tiroidectomía parcial no fue realizada hasta 1791 por Pierre Joseph Desault<sup>11</sup>. Se tiene conocimiento que hasta el año 1850 se habían

realizado alrededor de 70 tiroidectomías con una mortalidad del 41%, William S. Halsted lo recoge en su libro “The operative story of Goiter” <sup>10</sup>. Esta elevada mortalidad, debida a la infección y a la hemorragia incoercible, condujo a la opinión generalizada en esta época, de que la cirugía tiroidea nunca estaba justificada.

A finales del siglo XIX dos cirujanos y fisiólogos revolucionaron el tratamiento de las enfermedades tiroideas. Theodor Billroth y Emil Theodor Kocher (fig. 1) fundaron grandes clínicas en Europa, y mediante el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica combinadas con nuevos principios anestésicos y antisépticos, brindaron resultados quirúrgicos que mostraron seguridad y eficacia para problemas benignos y malignos de la glándula. Como resultado de su perfeccionamiento en la comprensión de la fisiología y tratamiento quirúrgico de la glándula tiroidea Kocher recibió el premio Nobel en 1909 <sup>11,12,13</sup>.



Figura 1. Emil Theodor Kocher (1841-1917), Profesor de Cirugía de la Universidad de Berna.

En los siglos XX y XXI, se produce una rápida sucesión de conocimientos de la fisiopatología y del cáncer tiroideo debido a diferentes avances en la iconografía diagnóstica, mediante la utilización de técnicas invasivas (PAAF) <sup>14</sup> y quirúrgicas como la cirugía mínimamente invasiva, la neuromonitorización del nervio recurrente o la utilización del bisturí armónico.

Con la neuromonitorización del nervio recurrente<sup>15</sup>, se identifican los nervios que pueden ser afectados y se neutraliza el riesgo de dañarlos. La neuromonitorización del nervio laríngeo recurrente durante la cirugía tiroidea se ha convertido en un instrumento más de ayuda durante la cirugía tiroidea que ayuda a: localizar anatómicamente el nervio laríngeo recurrente, evaluar su estado funcional previo a la cirugía tiroidea y evaluar su estado funcional tras la cirugía tiroidea. Por otro lado, el bisturí armónico que actúa por ultrasonidos, reduce el dolor, el daño, las alteraciones en los tejidos anexos; por lo que su uso en el quirófano acompañado de la monitorización del nervio, ofrece resultados espectaculares, reduciendo el tiempo de la operación hasta en un 50%, favoreciendo que el paciente recupere su voz prácticamente de inmediato y ayudando a reducir la estancia hospitalaria del enfermo en el postoperatorio por esta patología.

El conocimiento del comportamiento molecular<sup>16</sup> en el cáncer diferenciado de tiroides, mediante el estudio de marcadores biomoleculares como BRAFV, Mig-6, EGFR o la vía Raf-1/MEK/ERK, han ayudado a predecir tanto el pronóstico como el potencial metastásico o la recurrencia de dicho cáncer.

Estos progresos permitieron que el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas, se convirtieran en procedimientos rápidos y con muy baja morbimortalidad.

O. Beahrs<sup>17</sup>, define la cirugía endocrina como el arte y la ciencia de definir y reparar estructuras anatómicas de sus planos de unión, cuidadosamente con el mínimo traumatismo a las estructuras relacionadas con la glándula tratada.

## **1.2. Valoración clínica:**

El nódulo tiroideo es un concepto clínico que puede definirse como la presencia en el tiroides de una neoformación nodular con un diámetro suficiente para que sea palpable. En la actualidad se ha abandonado el término nódulo frío, dada la escasa utilidad que tiene la gammagrafía en el diagnóstico de esta patología.

Los nódulos tiroideos pueden ser benignos o malignos. Por tanto, el problema clínico fundamental que plantean estriba en establecer su diagnóstico diferencial con el

cáncer de tiroides. La presencia de un nódulo tiroideo supone posibilidades diagnósticas como: hiperplasia nodular (60%), adenoma folicular (20%), cáncer de tiroides (15%) o tiroiditis (5%)<sup>18</sup>.

Clínicamente, una de cada 12-15 mujeres y uno de cada 40-50 hombres presentan un nódulo tiroideo, es decir, aproximadamente el 4% de la población general<sup>19</sup>. En estudios ecográficos seriados, hasta un 30% de los sujetos presenta un nódulo tiroideo y, en necropsias, hasta un 50%<sup>21</sup>. Son auténticos nódulos únicos el 50% de los casos y múltiples el 50% restante. Aparecen con más frecuencia en sujetos de edad media (30-50 años) y su prevalencia aumenta con la edad.

Más del 90% de los nódulos tiroideos son benignos. La prevalencia de cáncer en el conjunto de nódulos tiroideos es variable en función del origen de las series y de los criterios empleados para la indicación quirúrgica. Se sitúa como promedio en torno al 10%, con una oscilación entre el 3% y el 30%.

En el proceso diagnóstico del nódulo tiroideo es importante saber si se asocia a síntomas clínicos relevantes, si produce hormonas o si es maligno. Por lo tanto, las claves para el diagnóstico correcto serán la historia clínica, las determinaciones hormonales y la punción con aguja fina (PAAF).

En el nódulo tiroideo benigno, los síntomas compresivos son raros si el tamaño de la lesión no excede los 3-4 cm. La compresión de estructuras adyacentes determina la aparición de determinados síntomas según el órgano afecto. La compresión de la tráquea da lugar a estridor y disnea, que puede ser de esfuerzo o continua y progresiva. Con frecuencia se asocia a tos espasmódica casi siempre nocturna. Pueden darse hemoptisis en caso de infiltración traqueal por una neoplasia. La parálisis del nervio recurrente por compresión o infiltración produce alteraciones de la voz como ronquera, estridor o voz bitonal. La compresión del esófago da lugar a disfagia. La compresión de los plexos venosos produce ingurgitación yugular y favorece la aparición de circulación colateral a nivel de la porción superior del tórax. La presencia de cualquiera de estos síntomas es indicación de tratamiento quirúrgico.

El 5% de los pacientes con un nódulo tiroideo presenta hipertiroidismo clínico o subclínico (tirotropina, TSH, inhibida con hormonas periféricas normales). El adenoma

tóxico requiere un tratamiento médico para controlar la hiperfunción tiroidea y posteriormente tratamiento quirúrgico o con I<sup>131</sup><sup>20</sup>.

Excepcionalmente, la existencia de síntomas sistémicos es debida a la secreción de serotonina, corticotropina (ACTH), histamina o incluso prostaglandinas, por un carcinoma medular de tiroides, que da lugar a diarreas o a síndrome de Cushing. Si el carcinoma medular se da en el seno de un síndrome MEN2, pueden asociarse síntomas típicos de feocromocitoma o de hiperparatiroidismo primario.

El nódulo tiroideo es descubierto casualmente en más del 90% de los casos por el propio paciente o sus allegados. El diagnóstico suele hacerse, de este modo, a partir de un signo físico, ya que la mayoría de pacientes no refiere síntoma alguno. Cada vez con mayor frecuencia, el diagnóstico de nódulo tiroideo se realiza tras una exploración radiológica cervical (ecografía, TAC o resonancia magnética) por otra patología<sup>18</sup>. Sin embargo, los nódulos malignos suelen presentar algunas características clínicas diferenciales que alertarán al clínico, el cual podrá confirmar el diagnóstico de carcinoma, en la mayoría de ocasiones, mediante la punción aspiración con aguja fina (PAAF).

A la hora de realizar la valoración clínica es fundamental tener en cuenta los siguientes factores:

**Antecedentes familiares:** la existencia de familiares de primer grado con cáncer de tiroides orienta hacia el carcinoma medular o papilar familiar. Una historia familiar de bocio o la procedencia de una zona endémica es un factor a favor de la benignidad del nódulo.

**Antecedentes personales:** la irradiación cervical (o torácica) durante la infancia o adolescencia comporta que el 5% de los pacientes desarrolle un cáncer de tiroides a partir de los 3-5 años de la irradiación, con un pico de incidencia máxima a los 15 o 20 años. También en estos pacientes son 10 veces más frecuentes los nódulos tiroideos, que en el 35% de los casos serán malignos.

**Sexo y edad:** la incidencia del cáncer tiroideo es mayor en mujeres que en hombres, pero ante un nódulo tiroideo en un varón, la probabilidad de que sea maligno aumenta de 2 a 3 veces. En edades extremas aumentan las posibilidades de que el

nódulo sea un cáncer, de modo que llega a duplicarse la prevalencia en los niños y en pacientes de más de 60 años.

El número de nódulos palpables es otro dato a considerar, ya que la multinodularidad disminuye las probabilidades de que sea maligno, aunque no descarta completamente un carcinoma. Hay que tener en cuenta que muchos nódulos son únicos a la exploración física, pero con la ecografía o en el acto quirúrgico se comprueba que son múltiples. El carcinoma papilar es la neoplasia maligna que con mayor frecuencia se presenta como bocio multinodular.

La consistencia del nódulo a la exploración física se correlaciona con malignidad. Así, un nódulo pétreo o duro es altamente sugestivo de cáncer, mientras que los nódulos benignos son elásticos o blandos.

La fijación del nódulo a planos superficiales o profundos puede verse en cánceres avanzados y en algunas tiroiditis.

La presencia de adenopatías cervicales es altamente sugestiva de carcinoma de tiroides (papilar y medular fundamentalmente). Otras patologías pueden presentar adenopatías cervicales como, por ejemplo, las tiroiditis, en las que con frecuencia se encuentran adenopatías satélite. La punción con aguja fina contribuye decisivamente a confirmar la presencia de metástasis de un carcinoma de tiroides.

La disfonía por parálisis de una cuerda vocal es muy sugestiva de malignidad.

### **1.3. Exploraciones complementarias:**

#### **1.3.1. Determinaciones de laboratorio:**

Se determinarán la T4 libre, la T3 y la TSH con objeto de descartar hiper o hipotiroidismo. La forma nodular de la tiroiditis autoinmune es relativamente frecuente y puede diagnosticarse mediante la determinación de los anticuerpos antitiroideos. En las tiroiditis de Hashimoto los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en el 50%, los antimicrosómicos en el 90% y la suma de ambos en el 95% de los casos<sup>19</sup>.

La calcitonina constituye un marcador tumoral que permite el diagnóstico del cáncer medular. Existe controversia sobre la necesidad de incluir la calcitonina en el

protocolo diagnóstico de rutina del nódulo tiroideo. En principio no parece que tenga una relación coste/beneficio favorable, ya que el diagnóstico de cada nuevo caso de carcinoma medular costaría más de 6000€. Además hay que tener en cuenta que la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es diagnóstica en el 50-75% de los casos de carcinoma medular de tiroides esporádico. Sin embargo, debe utilizarse con generosidad en todos los casos sospechosos de cáncer.

La determinación de tiroglobulina no tiene ninguna especificidad para diferenciar un nódulo tiroideo benigno de uno maligno. Solamente cuando la tiroglobulina es 10 veces más elevada de lo normal, se sospechará carcinoma metastásico si el nódulo es pequeño y no existe hipertiroidismo.

### **1.3.2. Ecografía y PAAF:**

La ecografía constituye una técnica de bajo costo, no invasiva, que no daña los tejidos a las frecuencias utilizadas y que no requiere una preparación específica del paciente. La ecografía ayuda a determinar el volumen de la glándula tiroidea, el número y tamaño de los nódulos intraparenquimatosos, distingue el tiroides de las masas no tiroideas y permite identificar nódulos sólidos de 3 mm y quistes de 2 mm de diámetro. Sin embargo, no distingue entre patología benigna o maligna<sup>21</sup>.

Son signos ecográficos sospechosos de malignidad de un nódulo tiroideo la presencia de bordes irregulares y la existencia de laguna vasculares y/o microcalcificaciones intranodulares.

La ecografía puede precisar si el nódulo tiroideo es sólido, quístico y mixto. La posibilidad de que un nódulo sólido sea maligno supera el 20%. En lesiones quísticas mixtas la frecuencia de nódulos malignos oscila alrededor del 12% (el 25% de los carcinomas papilares presenta áreas quísticas). La prevalencia de lesiones malignas en los nódulos quísticos puros es menor del 1%. La detección de adenopatías centrales o laterocervicales sospechosas de malignidad por tamaño, quistificación o presencia de microcalcificaciones, es una ventaja adicional del uso sistemático de la ecografía en el estudio del nódulo tiroideo.

La ecografía es también muy útil para diferenciar si un nódulo es solitario o existen nódulos múltiples en el tiroides, ya que el 40% de los nódulos solitarios a la exploración física aparecen como múltiples tras el examen ecográfico. Es importante el diagnóstico de multinodularidad, ya que la proporción de lesiones malignas baja en los tiroides multinodulares.

En los carcinomas tiroideos ya conocidos, el papel de la ecografía es doble: por un lado descubre neoplasias tiroideas ocultas cuando la manifestación inicial fue una metástasis extratiroidea y, por otro, permite el diagnóstico de la recidiva local de un carcinoma tiroideo tras tiroidectomía total y/o radioyodo.

En resumen, la ecografía tiroidea constituye una técnica con una alta sensibilidad para detectar nodularidad tiroidea, pero tiene una baja especificidad para el diagnóstico de cáncer, si bien permite identificar signos sospechosos de malignidad.

La PAAF es el único método no quirúrgico que permite diferenciar la mayoría de las veces, pero no siempre, un nódulo benigno de otro maligno<sup>14</sup>. Constituye la prueba de elección para valorar la naturaleza de un nódulo tiroideo. Una de sus principales ventajas es que permite seleccionar a los pacientes para cirugía.

La PAAF de nódulos tiroideos palpables se realiza sin ecografía en la misma consulta a la que acude el paciente. Los nódulos pequeños o profundos pueden ser difíciles de palpar y requerirán una punción dirigida por ecografía de alta resolución.

La PAAF debe realizarse por personal entrenado y siempre con una aguja fina (23G) para evitar hemorragias y la obtención de muestras hemáticas. Su rentabilidad es operador-dependiente y es importante que cada institución cuente con un cirujano o patólogo de referencia que tenga experiencia con esta técnica<sup>14</sup>.

Las extensiones citológicas obtenidas mediante la PAAF se clasifican como no diagnóstica (5-15%), benigna (70%), sospechosa (10%) o maligna (5%).

La mayoría de las citologías son consideradas benignas y consisten en una celularidad folicular escasa o moderada con una cantidad variable de coloide difuso. Se acompañan frecuentemente de macrófagos y células espumosas. También la tiroiditis

aguda, la tiroiditis subaguda y la tiroiditis linfocitaria crónica son diagnosticadas mediante PAAF con una fiabilidad de hasta el 98% de los casos.

Mediante PAAF se pueden diagnosticar las siguientes entidades malignas: el carcinoma papilar, la variante folicular del carcinoma papilar, el cáncer medular, el cáncer anaplásico, el linfoma tiroideo y las metástasis en el tiroides. No se pueden diagnosticar ni el carcinoma folicular ni el carcinoma de células de Hürtle<sup>17</sup>.

Aproximadamente el 10% de las PAAF revela una citología sospechosa. Una de las situaciones más frecuentes es cuando se obtienen abundantes células foliculares y la proporción de coloide es pequeña, como ocurre con las proliferaciones foliculares y las neoplasias de células de Hürtle. En estos casos se recomienda la tiroidectomía para diferenciar los casos benignos de los malignos (estos últimos aproximadamente el 25%). Mediante la PAAF no se puede diferenciar el adenoma del carcinoma folicular<sup>18</sup>.

Una citología no diagnóstica indica que hay un número insuficiente de células en el aspirado, por lo que en estos casos es aconsejable repetir la PAAF.

La PAAF es simple, segura y tiene una tasa de éxito entre el 92 y el 100% para la punción directa y por encima del 95% para la biopsia ecodirigida. Es, sin embargo, una técnica muy dependiente de la experiencia del observador, por lo cual existe total unanimidad en la necesidad de disponer de un citólogo experto para valorar las muestras. Los falsos negativos y positivos de la PAAF varían según la experiencia de los citólogos y van disminuyendo conforme el grupo de trabajo tiene más experiencia tanto en la obtención de la muestra como en su interpretación<sup>18</sup>.

La PAAF repetida de forma ecodirigida reduce el nivel de fallos diagnósticos hasta en el 15% de los casos. La PAAF ecodirigida tiene valor, sobre todo, en el diagnóstico de los nódulos menores de 1,5 cm y es esencial en el estudio de los no palpables.

Las causas de error o de diagnóstico dudoso de la PAAF son: la existencia de áreas de tiroiditis asociadas a una neoplasia, el cáncer que presenta degeneración quística intratumoral, los microcarcinomas papilares (nódulos < 1cm), los tumores de más de 4 cm de diámetro con áreas de necrosis, el muestreo de una zona benigna contigua a un nódulo neoplásico y la muestra insuficiente para el diagnóstico.

Las ventajas de las PAAF son: la posibilidad de un diagnóstico rápido, permite el diagnóstico de las lesiones más frecuentes (hiperplasia nodular y carcinoma papilar), es una prueba económica y con un coste/beneficio muy favorable, evita la cirugía innecesaria y permite planificar la cirugía del carcinoma papilar y medular y realizar un estadioaje preoperatorio.

Los inconvenientes son: la existencia de falsos negativos, el requerir un citólogo experto y que la lesión tiroidea puede no ser homogénea, lo cual puede conducir a un error de muestreo.

La PAAF es un método seguro, barato y efectivo para distinguir un nódulo benigno del carcinoma papilar de tiroides y de otros carcinomas más raros (medular, anaplásico, linfoma), y constituye en la actualidad la prueba fundamental para el diagnóstico del nódulo tiroideo. Permite seleccionar pacientes para cirugía y conocer de antemano si se opera un carcinoma o un nódulo benigno. Por esta razón, y porque el diagnóstico de carcinoma folicular en la biopsia extemporánea es muy difícil, cada vez se recurre con menor frecuencia a la biopsia intraoperatoria por congelación. Esta tiene, sin embargo, una indicación clara, aunque no siempre eficaz, en los casos de citología sospechosa y ante cualquier hallazgo inusual sugestivo de carcinoma, a pesar de que la PAAF inicial sugiriese enfermedad benigna<sup>18</sup>.

Según la SRUCCS<sup>19</sup> (Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement) ante el hallazgo ecográfico de un nódulo tiroideo, debería realizarse una PAAF diagnóstica en los siguiente caso:

- Nódulo solitario mayor de 1 cm con microcalcificaciones.
- Nódulo sólido (o casi enteramente sólido) mayor de 1,5 cm con calcificaciones groseras.
- Ante un nódulo mixto o casi enteramente quístico con componente mural sólido, habrá que considerar la realización de la PAAF si mide más de 2 cm.
- Ante un nódulo de crecimiento rápido.

Ante la existencia de un nódulo casi enteramente quístico sin crecimiento probablemente la PAAF sea innecesaria.

Según la AACE<sup>18</sup>, serían nódulos susceptibles de ser estudiados mediante la realización de la PAAF:

- Aquellos nódulos mayores de 1cm sólidos o hipoeicos.
- Nódulos de cualquier tamaño sugestivos de crecimiento extracapsular o metastásis linfáticas.
- Nódulos de cualquier tamaño con historia de irradiación cervical, historia familiar de cáncer medular de tiroides o MEN-2, cirugía previa de cáncer diferenciado de tiroides o aumento de calcitonina.
- Nódulos menores de 1 cm pero con hallazgos sugestivos de malignidad.

En el caso de encontrarnos ante un bocio multinodular, es raro tener que biopsiar más de dos nódulos cuando se seleccionan por los criterios anteriormente descritos. No se recomienda biopsiar nódulos calientes. En el caso de hallarnos ante adenopatías sospechosas se recomienda biopsiar tanto el nódulo ipsi-lateral como éstas, obviando las características de los nódulos.

Si el paciente al que se le va a realizar la PAAF estuviese tomando AAS, deberá suspenderlo 5-7 días antes de realizarse dicha prueba. Si el paciente está a tratamiento con anticoagulantes orales deberá suspenderlos y pasar a heparinas de bajo peso molecular durante 5 días previos a la punción y ese mismo día no administrársela.

Tipos de abordaje:

- Abordaje longitudinal:

Se realizan maniobras para colocar el nódulo excéntricamente. A continuación se accede desde un lateral. Esto nos permite ver la trayectoria de la aguja a través de los planos hasta el nódulo.

- Abordaje transversal:

Se coloca el nódulo en posición central. En caso de no tener ayuda en la consulta se puede colocar de forma lateral. Con esta maniobra es muy importante tener en cuenta el eje de entrada. Este tipo de abordaje es el más empleado en nuestro hospital.

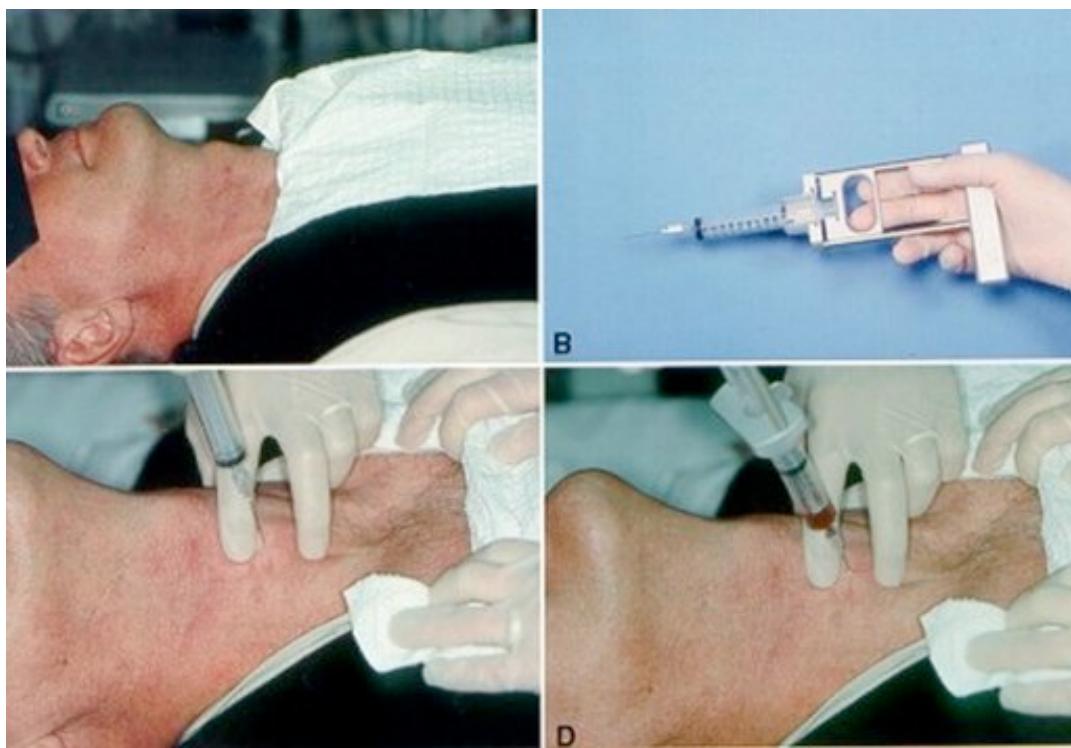


Figura 2. PAAF de nódulo tiroideo con localización manual

- Técnica común:

En primer lugar localizaremos ecográficamente el nódulo. Acto seguido lo colocaremos en la posición adecuada para ser puncionado. Se aplicará una presión ligera sobre el transductor para evitar comprimir las venas superficiales. En el ecógrafo deberemos mejorar la “ganancia” para mejorar la claridad del nódulo. Se procederá entonces a elegir el tipo de abordaje que más se adecue a cada caso. A continuación, identificaremos el lugar de la punción en la piel. Al colocar la aguja se hará con el bisel hacia el transductor y formando un ángulo tal que permita una correcta visualización. Es importante no proceder al aspirado si no visualizamos correctamente el bisel de la aguja (fig. 2).

- Técnica de Eco-PAAF:

Para ayudar a localizar algunas lesiones puede ser de utilidad girar la cabeza del paciente. Utilizaremos una pistola de TAO/CAMECO con una aguja de entre 23-25 G. Una vez localicemos la punta de la aguja, procederemos a moverla hacia arriba y hacia abajo así como a rotarla. Se dejará de aspirar cuando se objetive contenido en la aguja.

Es aconsejable realizar la punción en varias localizaciones (periferia) del nódulo. Si nos encontramos ante un nódulo quístico, procederemos primero a vaciarlo y luego se puncionará la porción sólida. A continuación se presionará en la zona durante 5 minutos para evitar la formación de hematomas en la zona.

En casos de nódulos con rica vascularización, podemos obtener muestras repetidamente hemáticas. En estos casos se recomienda no emplear para la aspiración la pistola CAMECO sino aplicar la aguja con la jeringa y ejercer una presión negativa sobre el émbolo. Cuando aún con estas técnicas se obtenga una muestra hemática, utilizaremos solo la aguja realizando movimientos rotacionales y la taparemos con el dedo para obtener una muestra por capilaridad.

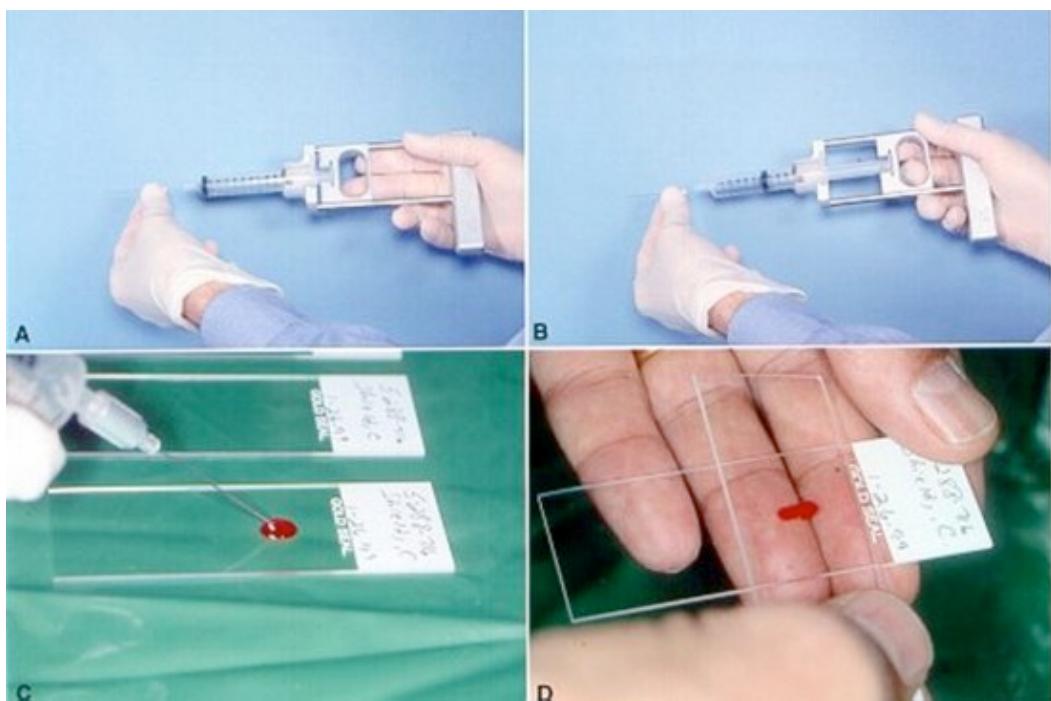


Figura 3. Preparación de muestra tras PAAF.

Las muestras que vayan a ser procesadas con Giemsa, serán secadas al aire. Si la muestra va a ser procesada según la tinción de Papanicolaou, será secada en alcohol de 96º. Este proceso es recomendable para muestras de paratiroides y adenopatías. Para el líquido de quiste se empleará alcohol de 70º. Si la muestra es sospechosa de linfoma se empleará Cytorich (fig. 3).

- Interpretación de los resultados:

En Octubre de 2007 se celebró la conferencia del NCI bajo el título Proyecto de Altas de Bethesda (tabla 1) para dar una solución a los diferentes tipos de terminología que se le daban a los resultados de las punciones de los nódulos tiroideos<sup>19</sup>.

Sistema NCI Bethesda	Riesgo de malignidad (%)	Manejo
1. No diagnóstica o significado indeterminado	1-4	Repetir PAAF guiada con ecografía
2. Benigno	<1	Seguimiento
3. Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado	5-15	Repetir PAAF guiada con ecografía
4. Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular (Especificar si células de Hürte como variante oncocítica)	20-30	Lobectomía
5. Sospechoso de malignidad	60-75	Lobectomía o tiroidectomía total
6. Maligno	97-99	Tiroidectomía total

Tabla 1. Clasificación citológica de la PAAF según declaración de Bethesda.

En multitud de ocasiones el uso de múltiples nombres de categorías, informes descriptivos (sin categorías) o el uso de una terminología de anatomía patológica quirúrgica producían confusiones a la hora de clasificar a los pacientes<sup>18</sup>.

Hacía falta un leguaje común para obtener una claridad en la comunicación, puesto que existe el riesgo de cáncer, y para facilitar el intercambio de información entre instituciones.

- Benigno: Aproximadamente el 70% de las punciones alcanzan este resultado. Incluye el nódulo folicular benigno, la tiroiditis linfocítica crónica, tiroiditis subaguda, bocio amiloide, etc. Se obtienen entre un 1-3% de falsos negativos. Se recomienda el seguimiento clínico y ecográfico.
- Muestras no diagnósticas: Afecta al 10-30% de todas las PAAFs. Para obtener un resultado de muestra adecuada deben observarse al microscopio al menos seis grupos celulares, cada uno de ellos con al menos 10 células benignas, foliculares bien visualizadas. Se exceptúan los hallazgos de tiroiditis (benigno), abundante coloide (benigno) o cualquier atipia.
- Muestras solo quísticas: Actualmente hay variación según los servicios. La conclusión del NCI es que las muestras en las que solo se objetiven macrófagos y menos de seis grupos de células foliculares benignas, deberían ser consideradas no diagnósticas o de significado incierto, pero como una categoría aparte. En esta categoría no se pueden excluir variantes quísticas del carcinoma papilar tiroideo si no hay muestra de la porción sólida del nódulo. El riesgo de malignidad de las muestras englobadas en esta categoría es próxima al 4%.
- “Sospechoso de” o neoplasia folicular: Se engloban en esta clasificación aquellas muestras con atipia en la que exista predominancia de microfolículos y grupos celulares. La atipia estructural hace posible que pueda existir neoplasia folicular. No es posible distinguir adenoma de carcinoma folicular por PAAF. Si hay sospecha de carcinoma papilar se excluirá la muestra de esta categoría.
- En esta categoría se incluye la variante de células de Hürtle. Presenta un riesgo de malignidad no muy diferente al de neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular. El diagnóstico diferencial incluye al carcinoma medular entre otros. No se

puede distinguir el adenoma del carcinoma de células de Hürte por PAAF. Entre el 16-25% de las muestras no son neoplasias histológicamente.

- Atipia de significado indeterminado: En esta categoría se engloban los casos que no encajan en la descripción de benignos, sospechosos o malignos. Se incluirían cambios leves focales sugestivos de carcinoma papilar, muestras pobres celulares, células de línea quística atípicas, infiltrados linfoides atípicos, muestras de poca calidad (sangrado), etc.
- Se recomienda repetir la PAAF y si se repite el resultado se indicará la cirugía. La mayoría (80-96%) se convierten en benignas o sospechosas de malignidad tras repetir la PAAF. La baja tasa de malignidad (5-15%) no es suficiente para indicar la cirugía en un primer momento. Se recomienda no sobreusar esta categoría aceptando como válido <7% de todas las muestras.
- Sospechosas de malignidad: Excluye los casos sospechosos de neoplasia folicular o de células de Hürte. Muchos carcinomas papilares (variante folicular) tienen características solapadas y no puede excluirse mediante PAAF. Ante la sospecha de carcinoma medular se recomienda medir los niveles de calcitonina. Si la sospecha es de linfoma habrá que repetir la PAAF con citometría de flujo.
- Malignas: Afectan a entre el 3-7% de las PAAF tiroideas. En esta categoría se incluyen el carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma indiferenciado (anaplásico), linfoma, tumores metastásicos, otros...

### **1.3.3. Gammagrafía tiroidea:**

La generalización de la PAAF y la precisión de las hormonas tiroideas para detectar hiperfunción (adenoma tóxico) han supuesto el declive de la gammagrafía tiroidea. En la actualidad las indicaciones de la gammagrafía en el estudio de un nódulo tiroideo son contadas y siempre *a posteriori* de los resultados obtenidos en el protocolo básico: ecografía, función tiroidea, anticuerpos antitiroideos y PAAF. La gammagrafía puede jugar aún algún papel en el estudio de los nódulos hiperfuncionantes, en las tiroiditis y en los nódulos altos de la línea media en los que puede ser necesario realizar

un diagnóstico diferencial entre nódulo tiroideo, quiste tiroglosa o adenopatía metastásica<sup>20</sup>.

Actualmente el <sup>99</sup>mTc pertecnecato es el radioisótopo más empleado, ya que su vida media es de 6 horas frente a los 8,5 días del I<sup>131</sup>, y el esquema de decaimiento es favorable sin emisión de partículas. El pertecnecato es un anión monovalente que es atrapado por el tiroides de la misma forma que el yodo, y se aclara lentamente de la glándula sin sufrir organificación.

La gammagrafía determina la capacidad de fijación del trazador por el nódulo en relación con el tejido tiroideo que lo rodea. En este sentido, el nódulo puede presentarse como frío o hipocaptante, caliente o hipercaptante, o isocaptante. El nódulo caliente tiene una mayor afinidad por el trazador habitual (I<sup>131</sup>) que el resto de la glándula, independiente del mecanismo tirohipofisario. De ahí su denominación de nódulo tiroideo autónomo. La captación de I<sup>131</sup> en el nódulo frío es menor que en el resto de la glándula que capta el isótopo normalmente. El porcentaje de carcinomas en los nódulos fríos es variable, y oscila entre el 6,5% y el 22%, con una media del 14,5%<sup>20</sup>.

Aunque la mayor parte de los carcinomas se presenta como nódulos hipocaptantes o fríos, solamente el 10% de los nódulos fríos corresponde a carcinomas. La presentación de un carcinoma como un nódulo hipercaptante o caliente es excepcional y sólo en el 1-5% de los nódulos únicos calientes corresponderá a un carcinoma.

#### **1.3.4. TAC cervico-mediastínico:**

La TAC y la RMN no pueden diferenciar entre un nódulo maligno de uno benigno. No se utilizan en la evaluación inicial del bocio nodular. Su utilidad radica en la evaluación del bocio retroesternal, la evaluación de la compresión traqueal, la detección de recurrencia de un carcinoma y de adenopatías cervicales y mediastínicas en casos de cáncer de tiroides (fig. 4).

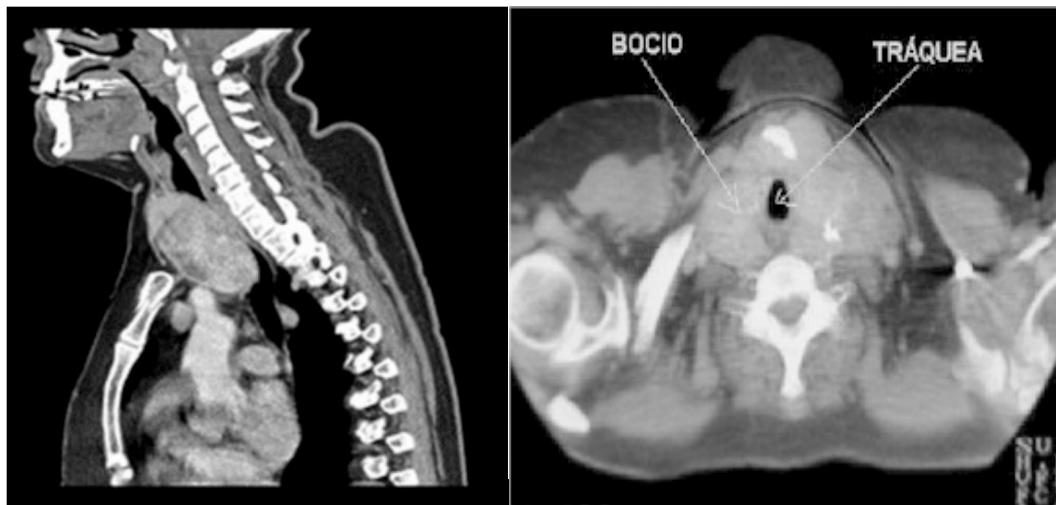


Figura 4. TAC de bocio retroesternal. Cortes sagital y transverso.

#### 1.4. Tratamiento quirúrgico:

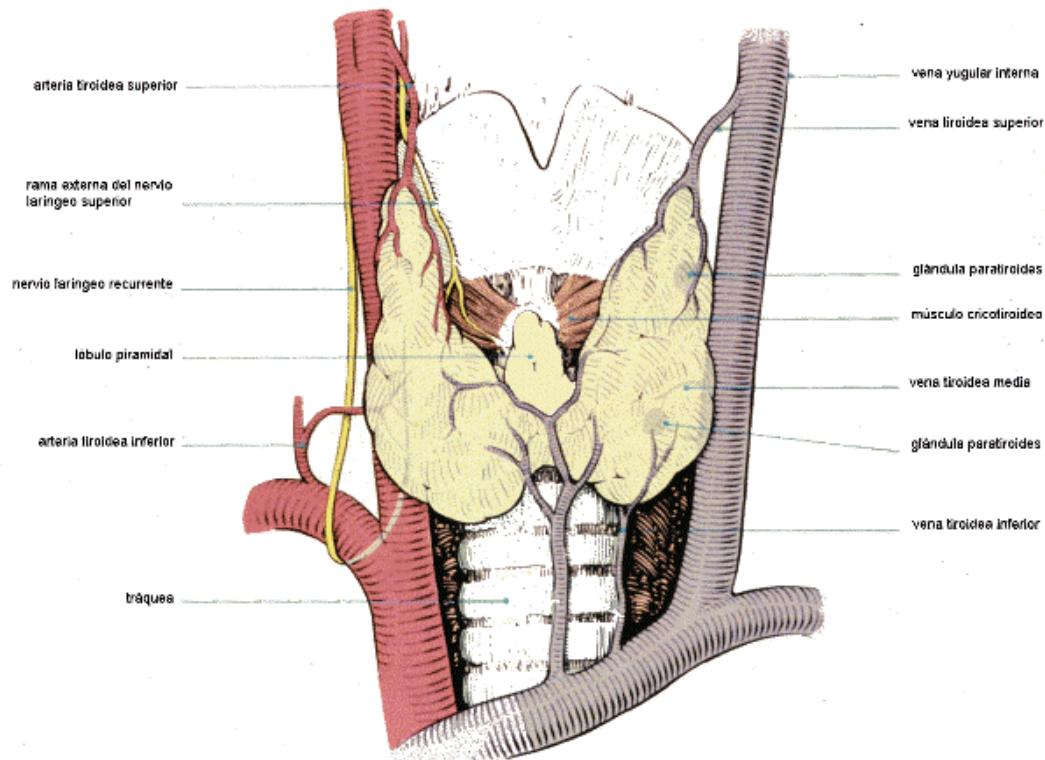


Figura 5. Anatomía General del cuello: Calne R, Pollack G. Operative Surgery. Gower Medical Publishing, 1992.

#### **1.4.1. Técnica quirúrgica:**

La cirugía tiroidea exige del cirujano un enfoque multidisciplinario: absoluto dominio de la anatomía cervical (fig. 5) para superar las dificultades, conocimiento profundo de las diversas variedades anatomo-patológicas tumorales que condicionan los modos de extensión tumoral y los medios terapéuticos adecuados en cada caso. Compresión clara de los fenómenos endocrinos para apreciar los síntomas y guiar la prescripción tanto pre como postoperatoria. Nociones precisas de exploraciones funcionales y laringológicas. Precisión microquirúrgica en la búsqueda de los pedículos vasculonerviosos, lo que nos garantizará una cirugía elegante y rigurosa. A continuación describiremos las reglas comunes para cualquier cirugía tiroidea.

#### **1. Preparación preoperatoria:**

El protocolo preoperatorio vendrá indicado por la patología tiroidea motivo de la intervención. Algunos cirujanos solicitan sistemáticamente una laringoscopia, mientras que otros la realizan selectivamente en pacientes que refieren trastornos de la voz o han sido intervenidos previamente. En el hipertiroidismo debe evaluarse la efectividad del tratamiento médico previo, de forma que el paciente sea intervenido clínica y bioquímicamente eutiroideo. El tratamiento preoperatorio con solución saturada de yoduro potásico (Lugol) para disminuir la vascularización de la glándula es controvertido, pero la mayoría de los cirujanos la emplean<sup>15</sup>. Estudios recientes mediante eco-doppler, han demostrado la disminución altamente significativa del flujo de la arteria tiroidea superior en pacientes hipertiroideos tratados con solución de yoduro potásico (Lugol)<sup>16</sup>.

#### **2. Acceso cervical:**

Puede usarse este acceso a la tiroides en casi todos los procesos benignos y malignos. El enfermo se coloca en decúbito supino con el cuello en hiperextensión con un soporte de almohada debajo de los hombros (4-5 cm de grosor) y un anillo acolchado manteniendo la nuca. Dicho soporte ha de poderse retirar al final de la intervención para tener el cuello sin tensión en el momento del cierre de la herida. El paciente se

coloca en posición invertida de Trendelenburg de 20-30 grados. Con las piernas ligeramente flexionadas sobre el abdomen (posición quebrada de Kocher) (fig. 6). El plano horizontal del campo debe situarse a unos 20 cm. por debajo de la visión del cirujano. La extensión cervical debe ser cuidadosa para no lesionar la columna.



Figura 6. Colocación del paciente en posición quebrada de Kocher.

La incisión de cervicotomía transversa de Kocher se practica de 3-4 cm por encima del hueco supraesternal, procurando que coincida con un pliegue cutáneo, con una longitud total de unos 6-7 cm., dentro de las líneas anteriores de los músculos esternocleidomastoideos (fig. 7). Las incisiones mayores no son precisas, excepción hecha de los grandes boclos o cuando se haya indicado practicar un vaciamiento ganglionar cervical. La situación más caudal provoca formación de cicatrices queloides.

Se incide piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo platisma con el bisturí, cuidando la hemostasia. Se colocan tres pinzas de Allis sobre el tejido subcutáneo del colgajo superior y se aborda el plano entre platisma y fascia cervical. Es mejor comenzar por ambos lados donde el platisma es más grueso y finalizar esta maniobra por el centro, respetando el nervio cutáneo anterior. No se seccionan las venas yugulares

anteriores y el colgajo superior se diseña hasta por encima del cartílago tiroideo. El colgajo inferior se libera siguiendo el mismo plano, hasta el hueco supraesternal<sup>17</sup>.



Figura 7. Incisión en collar de Kocher

### 3. Abordaje de la glándula tiroidea:

Se separan los músculos infrahioideos en la línea media. Raramente es necesario seccionar dichos músculos (tumores de gran tamaño, grandes bocios) y si es preciso, la sección se realizará en su extremo superior para no lesionar la inervación procedente del asa del hipogloso. Se localiza e incide la línea media entre los músculos infrahioideos desde el cartílago tiroideo hasta el hueco supraesternal. Su visualización es más fácil en el tercio inferior de la incisión sobre el tejido graso supraesternal. Deben ligarse, si existen, las venas comunicantes de las yugulares anteriores, cuyos troncos se respetan.

Se visualiza el istmo tiroideo y mediante disección roma digital o con bisturí eléctrico, se separa el músculo esternotiroideo de la fascia tiroidea, no dejando fibras

musculares adheridas, cuidando no lesionar las venas capsulares y exponiendo el borde lateral del lóbulo tiroideo, traccionando lateralmente los músculos pretiroideos para alcanzar el borde lateral del lóbulo.

En este momento se puede valorar la necesidad de seccionar las fibras del músculo esternotiroideo a nivel de su inserción cartilaginosa. Muchos cirujanos prefieren seccionar los vasos tiroideos superiores en primer lugar consiguiendo así una mayor movilidad del lóbulo tiroideo y la posibilidad de abordar el hilio de la arteria tiroidea inferior con mayor comodidad. Otros prefieren ligar inicialmente la vena tiroidea media e identificar el nervio laríngeo inferior antes de movilizar el tiroides<sup>18</sup>.

#### **4. Localización de las glándulas paratiroides:**

Independientemente del tipo de resección tiroidea, las glándulas paratiroides deben identificarse siempre. Las paratiroides superiores suelen ser más constantes en su situación anatómica, lo cual nos lleva a identificarlas en primer lugar. Se encuentran por detrás del polo superior del tiroides, entre el tercio superior y los dos tercios inferiores el lóbulo, en un campo de 2 cm. de diámetro y 1 cm. por encima del cruce de la arteria tiroidea inferior con el nervio recurrente. Son raras las situaciones posteriores a dicha arteria o intercricotiroideas. Una vez identificada la glándula paratiroides se diseña cuidadosamente preservando su vascularización capsular y su pedículo, y descolgándola del tiroides, observando si cambia su coloración.

Las paratiroides inferiores se localizan sobre la cara dorsal del polo inferior del tiroides y en el timo, por delante del nervio recurrente, en el ligamento tirotírmico. Dado que la situación de las glándulas paratiroides es simétrica, la localización de una de ellas en un lado, implica una situación similar en el otro. Ello debe tenerse en cuenta en caso de exploración bilateral. Para evitar la exéresis de las glándulas paratiroides inferiores no es siempre necesario efectuar la maniobra de reparación del tiroides descrita para la paratiroides superior, pues frecuentemente se sitúan en el ligamento tirotírmico. En caso de dificultad en la identificación de las paratiroides inferiores, el cirujano deberá asegurarse que no se encuentran adheridas a la pieza en posición subcapsular. De no ser así, lo más probable es que hayan quedado en su localización normal, englobadas en el timo.

Debe evitarse la ligadura del tronco de la arteria tiroidea inferior para asegurar la irrigación de las paratiroides. Cuando en el curso de la movilización de alguna de las paratiroides se comprueba la discontinuidad del hilio vascular o que la irrigación no es la adecuada, se fragmenta para autotrasplante en el músculo contiguo<sup>19, 20, 21</sup>.

## 5. Identificación de los nervios laríngeos:

### a) Nervio laríngeo superior:

Es una rama del nervio vago, que nace por encima del hioídes. Desciende cruzando por detrás de la arteria carótida externa o la bifurcación carotídea. A nivel del hueso hioídes se divide en una rama interna (sensitiva) que penetra en la membrana tiroidea, dando fibras sensitivas y secretoras para la mucosa faríngea y laríngea, y una rama externa (motora) que inerva el músculo cricotiroideo. La rama externa discurre por dentro de la arteria tiroidea superior, por encima del polo superior del tiroides. Arteria y nervio cruzan por detrás del músculo esternotiroideo.<sup>22, 23, 24</sup>.

Cernea y col. clasifican la rama externa del nervio laríngeo superior con relación al riesgo de lesión. En el tipo 1, 2/3 de los casos, la rama cruza la arteria tiroidea superior 1 cm. o más, por encima del borde superior del polo superior del tiroides. En el tipo 2, el cruce se produce a menos de 1 cm. por encima del polo tiroideo mencionado, existiendo dos subtipos. En el 2a, el 50% de los casos el nervio se mantiene en posición craneal con respecto al polo superior y en el 50% restante 2b, el nervio es más caudal y se sitúa por detrás del polo superior, localización que aumenta el riesgo de lesión (nervio de alto riesgo durante la disección y sección del pedículo tiroideo superior<sup>25</sup>.

Moosman y Dewese señalan que en el 21% de los casos el nervio laríngeo superior se adhiere a la arteria tiroidea superior o a sus ramas (15%) o se entrecruza con dicha arteria (6%)<sup>26</sup>.

Beahrs identifica el nervio laríngeo superior en el triángulo esternotiroolaríngeo, por dentro del pedículo vascular superior y junto al constrictor de la faringe<sup>27</sup>. La sección del músculo esternotiroideo, cerca de su inserción tiroidea, facilita el abordaje lateral del pedículo superior, traccionando caudalmente y ligando los vasos tiroideos superiores lo más bajo posible sobre el polo tiroideo superior. Al mismo tiempo se visualiza con

mayor facilidad el nervio laríngeo. Es importante señalar la asimetría de la rama externa derecha e izquierda<sup>28,29</sup>.

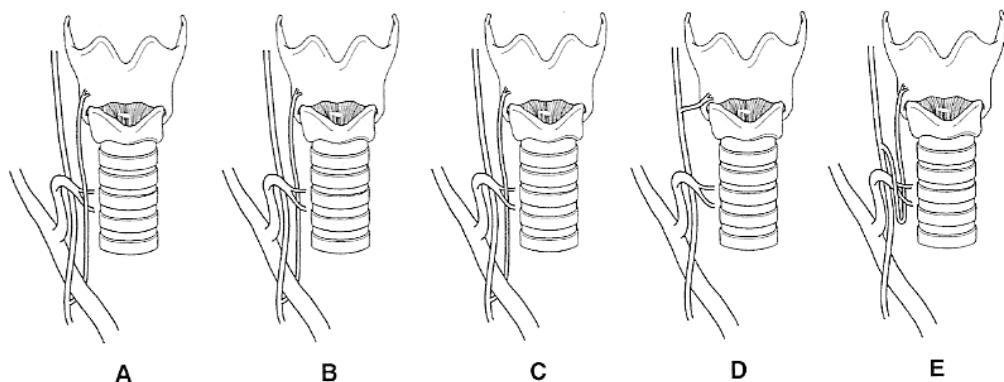


Figura 8. Anatomía del nervio recurrente  
Falk SA: Thyroid Disease, Lippincott-Raven, 2º ed. 1997

**b) Nervio laríngeo recurrente:**

El conocimiento anatómico es básico para la identificación de los nervios laríngeos recurrentes (fig. 8). Nacen del nervio vago e inervan todos los músculos de la laringe excepto el cricotiroideo, teniendo función sensitiva en la laringe por debajo de las cuerdas vocales. En el lado derecho es posterior al nervio vago y se torsiona sobre la arteria subclavia. En el lado izquierdo el nervio discurre alrededor del arco aórtico. Ambos nervios ascienden en el cuello por detrás del tiroides y penetran o cruzan por detrás del ligamento de Berry, antes de llegar al músculo cricotiroideo y entran en la laringe donde se dividen en dos o tres ramas. Independientemente de su ramificación intralaríngea, el nervio en su porción extralaríngea puede dividirse en su recorrido ascendente, duplicándose parcial o totalmente. Poco frecuente es la existencia de una rama que en dirección craneal y lateral se une al nervio laríngeo superior, formando la llamada rama comunicante del nervio recurrente laríngeo<sup>30,31</sup>. Su relación con la arteria tiroidea inferior no es constante. En el 45-80% de los casos, el nervio se encuentra por detrás de la arteria y en el 10-20% de los casos se sitúa por delante. En el lado derecho, el nervio laríngeo recurrente puede ser “no recurrente” en el 1% de los pacientes, estando relacionado este hecho con el desarrollo embriológico. Existen variantes de “no recurrente”, puede ser totalmente “no recurrente”, penetrando en la laringe

directamente o puede ser una combinación de ambos. El nervio “no recurrente” izquierdo sólo es posible teóricamente con un arco aórtico derecho.

La identificación del nervio recurrente es un punto crucial y obligado en la tiroidectomía. La resección tiroidea “a ciegas” va seguida de una lesión recurrente hasta en un 10% de los casos. Para facilitar su localización Beahrs<sup>27</sup> describe un triángulo formado en su parte posterior por la arteria carótida, la arteria tiroidea inferior en su porción superior y el nervio laríngeo en posición anteroinferior. Lore y Sedwick creen que el nervio debe identificarse en el surco traqueoesofágico, si no lo visualizamos después de identificar la arteria tiroidea inferior. De esta forma, el nervio discurre en un triángulo formado por la tráquea y el esófago medialmente, la arteria carótida lateralmente y el lóbulo tiroideo por encima<sup>32, 33</sup>.

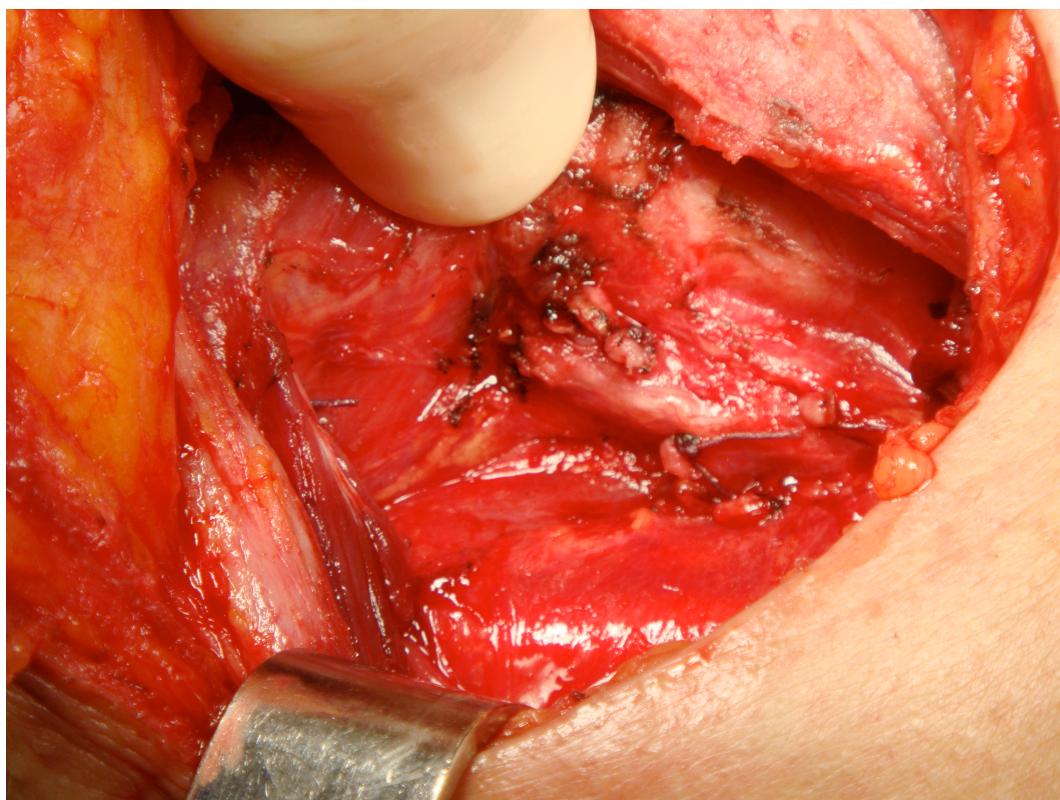


Figura 9. Identificación del nervio laríngeo recurrente.

El ligamento de Berry (fig. 8 y 10) es otra estructura anatómica importante para visualizar el nervio. Nace en el cartílago cricoides y los anillos traqueales superiores y se inserta en la porción posteromedial del lóbulo tiroideo. El nervio recurrente laríngeo (fig. 9) atraviesa en profundidad el ligamento, sobre todo si hay un aumento glandular o fibroso producido por un carcinoma, enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto.

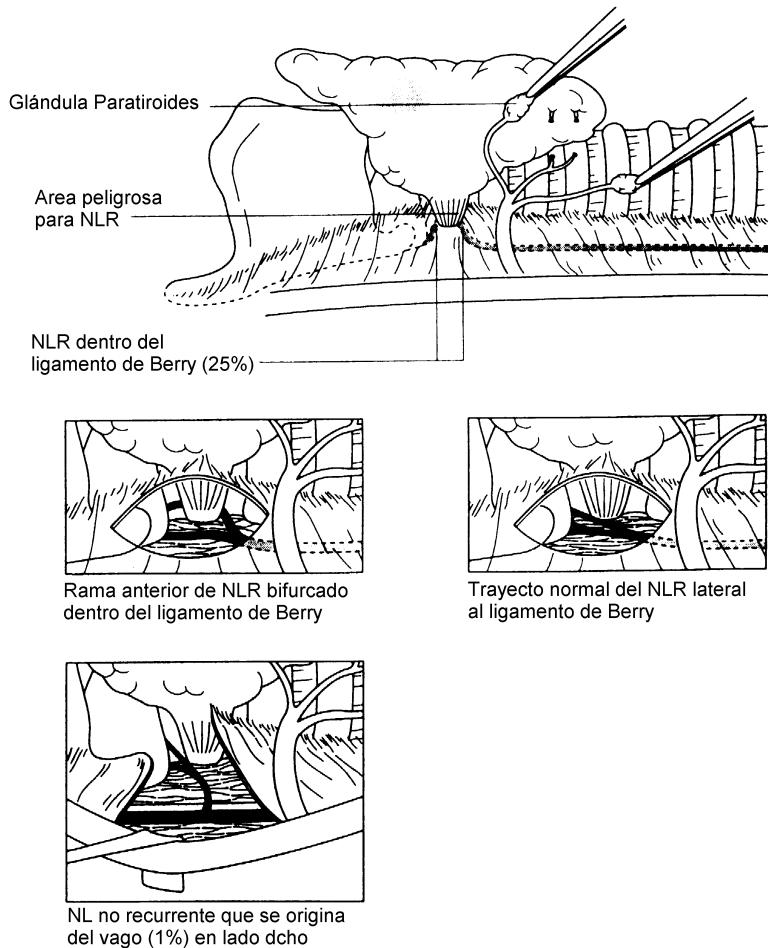


Figura 10. Anatomía del nervio laríngeo y ligamento de Berry. Falk SA: Thyroid Disease, Lippincott-Raven, 2<sup>º</sup> ed. 1997

La localización más fácil del nervio recurrente laríngeo es cercana al cruce de la arteria tiroidea inferior con el borde externo del polo inferior del tiroides (fig. 11), teniendo el inconveniente de que podemos obviar ramas que el nervio haya dado en su porción más caudal.

La palpación es otra forma de identificar que, según nuestro criterio, puede guiarnos en ocasiones, pero que no sustituye a la identificación visual, pudiendo considerarse como una ayuda técnica. Comprimiendo ligeramente contra la tráquea el tejido conectivo, graso y linfático, situado debajo del polo inferior del tiroides y deslizando el dedo lentamente, se aprecia un resalte, como una cuerda, que se mueve en la superficie de la tráquea. Combinando la disección y la palpación se visualiza el nervio. También puede identificarse el nervio recurrente laríngeo en el ligamento de Berry a su entrada en el músculo cricotiroideo. La ventaja de este abordaje es la constancia de su localización pero su mayor inconveniente es que su situación es muy posterior en una zona muy vascularizada, lo cual dificulta su abordaje inicial<sup>34, 35, 36</sup>.

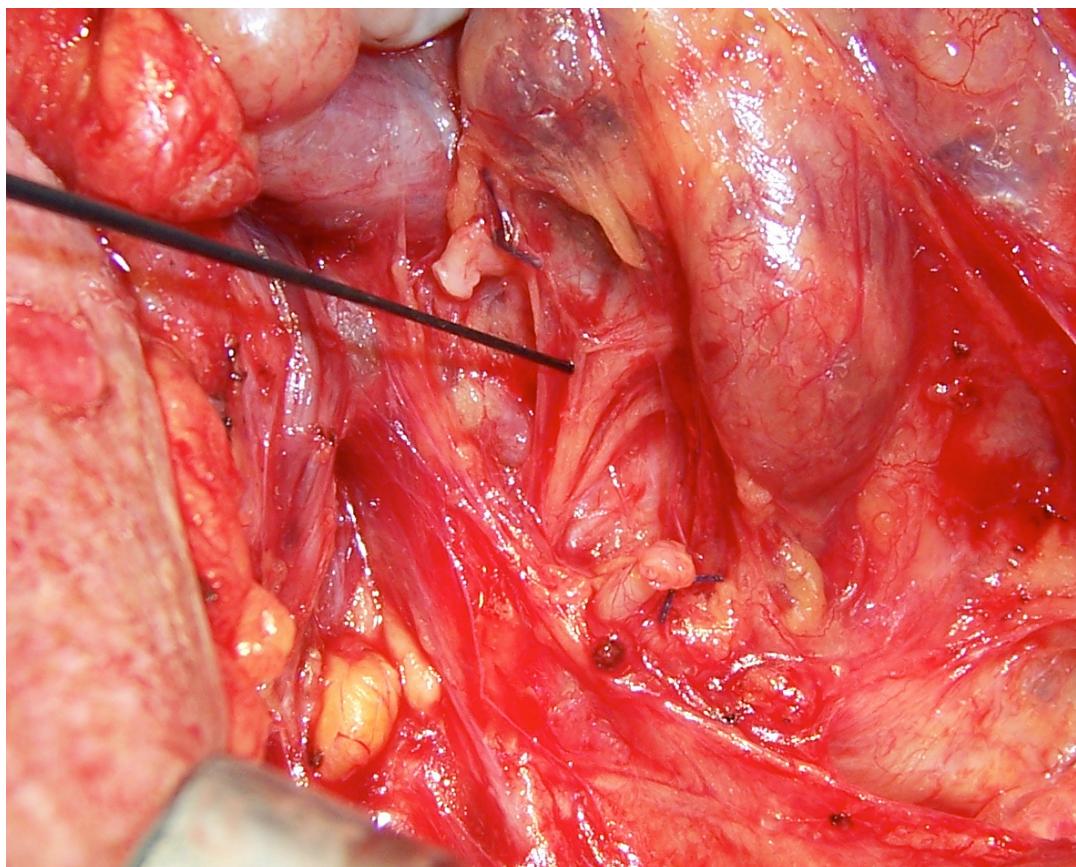


Figura 11. Imagen de localización del nervio laríngeo recurrente.

## 6. Cierre y drenajes:

Es imprescindible una perfecta hemostasia, y la utilización de drenaje no conlleva el descuidarla ni evita con seguridad la formación de hematomas. Antes del cierre, se insta al anestesista a instaurar una presión positiva. Seguidamente se retira el cabezal acolchado para evitar la extensión y facilitar el cierre. Se coloca uno o dos drenajes aspirativos de Redón según la exéresis efectuada. El cierre de la herida se realiza en tres planos con suturas reabsorbibles, con los nudos invertidos.

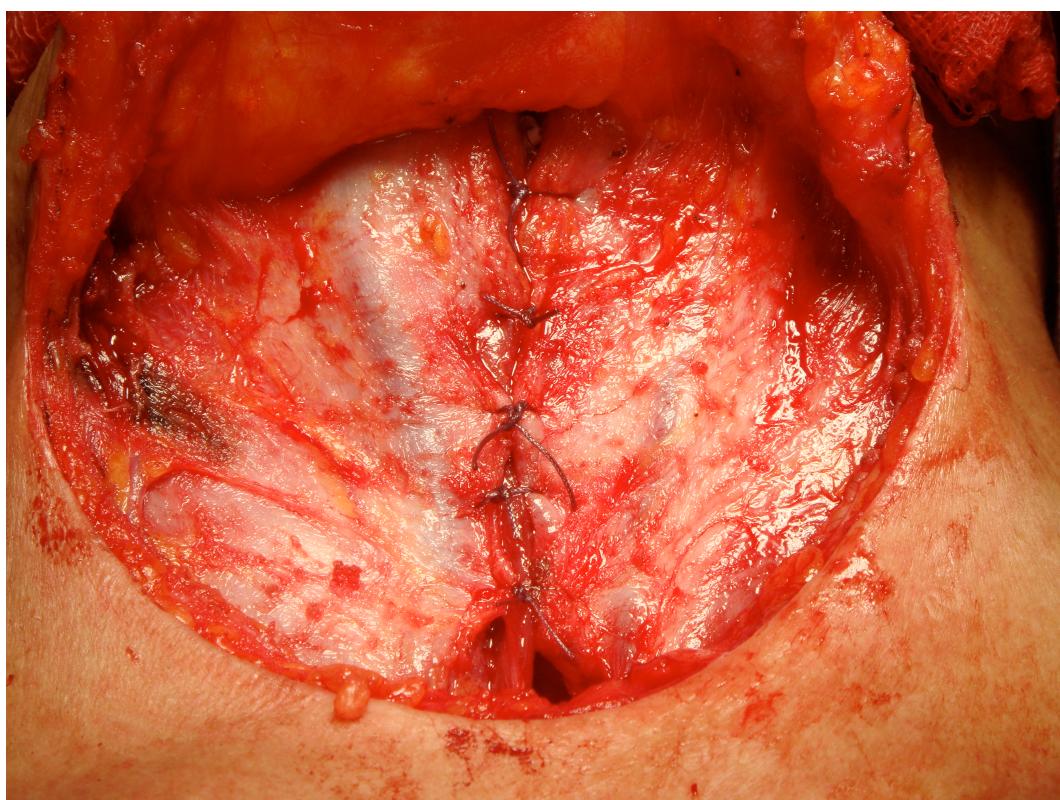


Figura 12. Sutura de músculos pretiroideos tras tiroidectomía.

La línea alba puede cerrarse con puntos sueltos o sutura continua dejando 1-2 cm (fig. 12) libres sobre el hueco supraesternal para facilitar la evacuación de una posible hemorragia. El plano subcutáneo y el músculo platisma se aproximan con suturas continuas absorbibles 3/0 y la piel con sutura subcuticular continua absorbible 4/0 o puntos sueltos que se retiran a los 4-5 días o bien otras formas alternativas como los clips o tiras adhesivas, puntos sueltos...<sup>17, 18, 19, 37</sup>.

#### **1.4.2. Estrategia quirúrgica:**

Variedades de tiroidectomías:

1. Lobectomía con istmectomía.
2. Tiroidectomía subtotal.
3. Tiroidectomía total.
4. Cirugía del bocio intratorácico.
5. Tiroidectomías asociadas con vaciamientos ganglionares cervicales.
6. Tiroidectomías ampliadas (cirugía ultrarradical).

##### **1. Lobectomía con istmectomía:**

Implícata la exéresis de un lóbulo con el istmo y la pirámide. Es la intervención “mínima” sobre la glándula tiroides<sup>38</sup>.

##### **Polo superior del tiroides:**

Con separadores de Lahey, se traccionan lateralmente y cranealmente los músculos pretiroideos, seccionando el esternotiroideo si es preciso para la mejor visualización del pedículo. Mediante tracción caudal del lóbulo tiroideo se accede mediante disección roma al pedículo tiroideo, separando los vasos del polo tiroideo. Se abre el espacio cricotiroideo donde se encuentra el nervio laríngeo superior que se individualiza según hemos descrito. Se seccionan los vasos tiroideos lo más caudalmente posible. Colocamos una pinza sobre el ápex del polo superior tiroideo que sirve de tracción y asegura la hemostasia<sup>39</sup>.

A continuación, a menos que se haya realizado inicialmente, se identifica el nervio recurrente y las glándulas paratiroides, nunca se seccionará el ligamento de Berry antes de localizar por debajo del mismo el nervio recurrente. Seguidamente se ligan las ramas distales de la arteria tiroidea inferior en su entrada a la cápsula glandular<sup>40, 41</sup>.

**Polo inferior del tiroides-istmo:**

Se diseña el polo inferior con los vasos tirotípicos, visualizando siempre el nervio recurrente y comprobando la buena vascularización de las paratiroides inferiores. Seguidamente se tracciona cranealmente el lóbulo tiroideo y se libera de la tráquea siguiendo el plano avascular entre tráquea y glándula. El istmo se secciona entre pinzas hemostáticas y se extirpa por completo con el lóbulo resecado.

El lóbulo piramidal de Lalouette, sí existe, es más frecuente en el lado izquierdo. Es importante explorarlo y resecarlo, sobre todo en el hipertiroidismo y en las neoplasias tiroideas. Se secciona su inserción craneal, si es preciso hasta alcanzar el borde inferior del hueso hioideo, y se extirpa con la pieza o por separado.

**2. Tiroidectomía subtotal o casi total:**

Cuando se opta por la práctica de una resección subtotal dejando una cantidad de parénquima (3 - 5 gr.) que dependerá de la patología que se está interviniendo, se marcan con pinzas hemostáticas sobre la cápsula posterior la línea de sección, practicándose una sutura continua o a puntos sueltos sobre la glándula remanente que se fija a la tráquea.

En la tiroidectomía subtotal puede no ser necesaria la liberación de las glándulas paratiroides si están adheridas al parénquima remanente<sup>42, 43, 44</sup>.

**3. Tiroidectomía total:**

La exéresis de ambos lóbulos tiroideos con el istmo, es la repetición del mismo proceder ya descrito en el lado contralateral (fig. 13). Si es posible, sobre todo en cirugía oncológica, debe practicarse la resección en bloque, sin seccionar el istmo que va incluido en la pieza, junto con los dos lóbulos<sup>39, 45, 46</sup>.

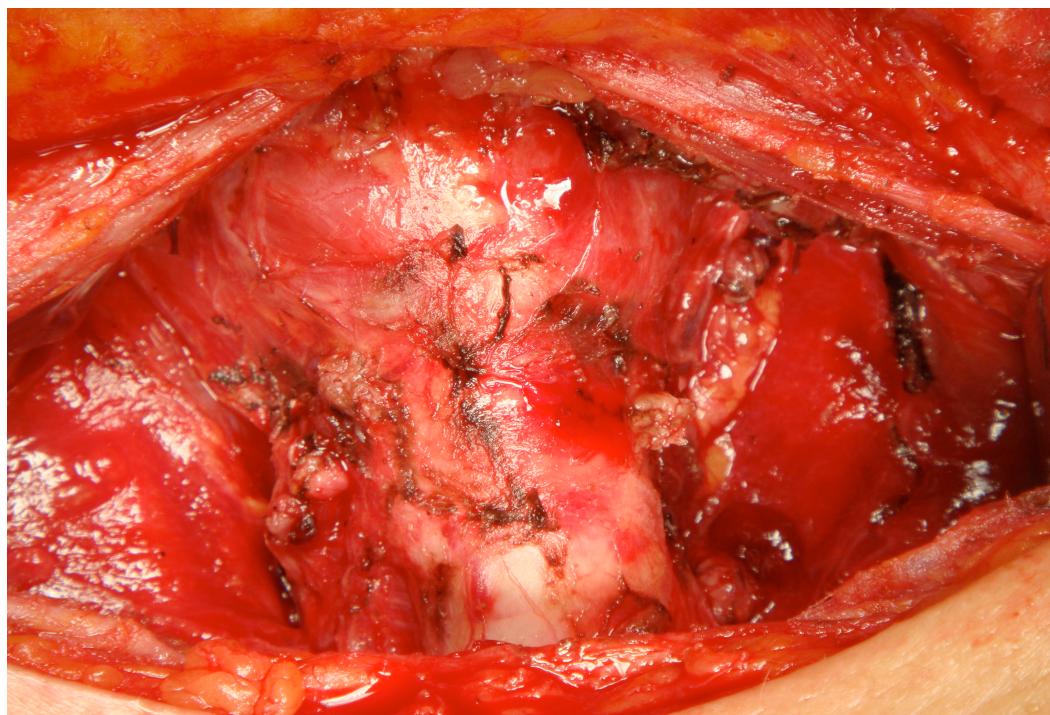


Figura 13. Lecho quirúrgico tras tiroidectomía.



Figura 14. Pieza de tiroidectomía de carcinoma folicular sobre bocio endotorácico.

#### 4. Cirugía del bocio intratorácico:

En la práctica, cualquiera que sea su volumen, los bocios cervicomediastínicos pueden extirparse por vía cervical pura en la mayoría de los casos y es excepcional recurrir a una esternotomía complementaria. El principio de exéresis consiste, en este caso, en movilizar el bocio de arriba abajo y no en exteriorizar la prolongación endotorácica inicialmente (fig. 14).

##### **Abordaje cervical:**

Más del 90% de los bocios intratorácicos pueden extirparse a través de un abordaje exclusivamente cervical. Sin embargo, en aquellos casos en los que, por su tamaño o situación, pudiera ser necesario un abordaje mediastínico complementario debe prepararse un campo quirúrgico ampliado a la región anterior del tórax<sup>47</sup>.

Es la cirugía de los grandes bocios en las que con mayor frecuencia es necesario seccionar los músculos infrahioideos e incluso las inserciones esternales del músculo esternocleidomastoideo para obtener una mejor exposición del tiroides hiperplásico.

Las ventajas fundamentales de la sección muscular en este tipo de cirugía son: mejor control de las venas de drenaje yugular. Mejor acceso al hilio superior de los lóbulos tiroideos ya que la glándula es difícilmente movilizable debido a su prolongación mediastínica y mayor espacio para movilizar la glándula y visualizar las estructuras que deben preservarse.

Una vez seccionados los músculos infrahioideos (si ello fuera necesario) se ligan los pedículos superiores que suelen consistir en vasos de diámetro importante. A continuación se disecan y seccionan las venas tiroideas medias de los dos lados antes de intentar cualquier movilización del bocio. A menudo existe más de una vena media y por ello deben evitarse las maniobras bruscas de “parto del tiroides” realizada a ciegas, especialmente en tiroides grandes y muy vascularizados, ya que pueden conducir a un desgarro de la vena yugular interna.

Se moviliza en primer lugar el menor de los dos lóbulos identificándose la arteria tiroidea inferior, la cual orienta en la búsqueda de las glándulas paratiroides y del nervio

recurrente. Seguidamente se diseña totalmente el menor de los lóbulos de la tráquea consiguiendo una disminución notable de la presión cervical, facilitando así el acceso al lóbulo de crecimiento predominante.

El acceso al hilio tiroideo inferior puede verse dificultado por la fijación de la porción intratorácica, la cual debe luxarse progresivamente hasta la incisión cervical mediante disección digital cuidadosa y ligadura de las tiroideas inferiores que drenan en el tronco branquiocefálico. Esta maniobra se ve facilitada si simultáneamente se ejerce una tracción del lóbulo en sentido craneal. Si la movilización resulta dificultosa se puede recurrir a dos maniobras que la pueden facilitar. La disección digital puede sustituirse por la introducción de una cuchara entre el tiroides y la clavícula, la cual alivia la presión negativa que ejerce el mediastino sobre la glándula hiperplásica. Alternativamente la tiroidotomía con aspiración del contenido ha sido propugnada por la Clínica Lahey (tiroidotomía amplia) y por N. Thompson (tiroidotomía mínima con aspiración vigorosa)<sup>48, 49, 50, 51</sup>.

#### **Abordaje cervico-mediastínico:**

La esternotomía media debe ser considerada como el último recurso para extirpar un bocio endotorácico e idealmente debe realizarse de forma planeada en los pacientes en los que el estudio preoperatorio demuestra una prolongación endotorácica gigante, retroesofágica o con relaciones anatómicas complejas<sup>47</sup>.

Si se utiliza el abordaje cérvico-mediastínico, se realiza normalmente antes el abordaje cervical, excepto en los casos en que exista una prominente compresión de la vena cava superior, en los que la esternotomía desde un buen principio reduce la estasis venosa cervical al ensanchar el istmo cérvico-torácico.

La esternotomía media puede ser completa o parcial (del manubrio). Esta última ofrece las ventajas de poderse realizar sin requerir una incisión cutánea vertical, conllevan un menor número de complicaciones respiratorias y locales además de ser cosméticamente más aceptable.

Según algunos autores, la esternotomía reducirá el riesgo de lesión recurrential en los grandes bocios intratorácicos al eliminar la necesidad de realizar una movilización digital a ciegas.

La cirugía del bocio endotorácico, máxime si se trata de una reintervención por bocio recidivado es, en la actualidad, aquella que se acompaña de mayor morbilidad recurrential y paratiroidea (5-10%). Debe considerarse, por tanto, como una cirugía de riesgo elevado que debe realizarse únicamente por cirujanos con amplia experiencia tiroidea<sup>52, 53, 54, 55</sup>.

##### **5. Tiroidectomías asociadas con vaciamiento ganglionar cervical:**

El vaciamiento ganglionar del cuello permite la exéresis del tejido linfático cervical. Hay que tener en cuenta dos nociones fundamentales: cualquiera que sea la técnica, este vaciamiento debe ser radical modificado. Gracias a la evolución de la técnica se puede ahora adaptar este vaciamiento a la situación ganglionar clínica<sup>56, 57</sup>.

El manejo de los ganglios linfáticos en el carcinoma diferenciado de tiroides sigue siendo un tema controvertido. De acuerdo con el clásico trabajo de Mazzaferri<sup>58</sup>, las recidivas locales tras cirugía del carcinoma papilar (10-15% de los casos operados inicialmente con intención curativa) son debidas a recidiva ganglionar exclusiva en un 70%, y a recidiva mixta ganglionar y sobre lecho de resección en un 15% adicional. Por este motivo, en la última década se han desarrollado estrategias quirúrgicas algo más agresivas respecto al manejo de los ganglios cervicales en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. En este momento podemos concluir que existe consenso sobre dos cuestiones:

1<sup>a</sup>) Si hay adenopatías palpables debe efectuarse un vaciamiento ganglionar.

2<sup>a</sup>) Si se realiza un vaciamiento ganglionar deber hacerse de acuerdo con las técnicas radicales estandarizadas y no mediante exéresis de adenopatías aisladas (Cherry Picking).

Finalmente, va ganando aceptación la idea de que en todos los pacientes con carcinoma diferenciado deberá realizarse un vaciamiento cervical del compartimento central, considerado como la “primera estación” del drenaje linfático tiroideo.

En el carcinoma medular, cada vez gana más adeptos la opinión de asociar una linfadenectomía lateral uni o bilateral en todos los casos, independientemente del tamaño del tumor y de los hallazgos exploratorios. Para algunos autores, ésta sólo sería necesaria si se demostrara mediante biopsia intraoperatoria, la afectación de los ganglios del compartimento cervical central<sup>59</sup>.

### **1. Vaciamiento del compartimento central:**

El vaciamiento del compartimento central del cuello ha de ser un gesto rutinario en la cirugía de cualquier neoplasia de tiroides, ya que los ganglios presentes en dicho compartimento suelen ser los primeros en afectarse<sup>60,61</sup>, otros autores no son tan categóricos. El vaciamiento ganglionar del compartimento central del cuello se introdujo inicialmente en el manejo de pacientes afectados de carcinoma medular de tiroides<sup>62</sup>, obteniéndose excelentes resultados en cuanto a la disminución de recurrencia y mortalidad. Esta técnica se ha consolidado ya como procedimiento de elección en el tratamiento de este tipo de neoplasias tiroideas<sup>63, 64</sup>. Quizás por este motivo algunos autores<sup>65</sup> han comenzado a recomendar el uso del VCC en el tratamiento de todos los pacientes afectados de carcinoma diferenciado del tiroides, basándose en una supuesta disminución de la tasa de recidiva local<sup>66, 67</sup>.



Figura 15. Pieza de tiroidectomía total y vaciamiento del compartimento central.

Esta posición ha sido ampliamente discutida y existen numerosos argumentos a favor y en contra de la utilización sistémica del VCC (fig. 15).

Los argumentos a favor y los posibles beneficios de su uso sistémico son:

1. Elevada frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides<sup>68</sup>.
2. Predominio de la afección del compartimento cárneo-central (68%).
3. Posible impacto en la supervivencia<sup>67, 69, 70</sup>.
4. Aumento de la frecuencia de recidiva local en pacientes con metástasis ganglionares<sup>71</sup>.
5. Disminución de la recurrencia ( $N_1$  31% frente a  $N_0$  8%) y de la iatrogenia al evitar segundas intervenciones sobre el área cervical<sup>72</sup>.
6. Mejora la efectividad de la terapia con  $I^{131}$ <sup>73</sup>.

Las desventajas o complicaciones que se asocian a su uso sistémico son las siguientes:

1. Mayor frecuencia de hipoparatiroidismo permanente (0-4% frente a 14-17%)<sup>63, 70, 74</sup>.
2. Elevada frecuencia de metástasis en el compartimento lateral (62%) no eliminadas mediante el VCC<sup>75, 76</sup>.
3. La afección aislada del compartimento central se da únicamente en el 20% de los pacientes<sup>77</sup>.
4. No reporta un beneficio sobre la supervivencia en pacientes de bajo riesgo (98% de supervivencia a 30 años)<sup>78</sup>.
5. En pacientes con afección ganglionar limitada, la disección modificada del cuello no mejora la tasa de recidiva<sup>79</sup>.
6. Baja incidencia de recidiva tras tratamiento con  $I^{131}$  y efectividad del tratamiento en las recidivas<sup>80, 81</sup>.
7. Técnica compleja y prolongación del tiempo operatorio.

El estudio detallado de la anatomía del drenaje linfático tiroideo revela datos interesantes que cuestionan o matizan la realización del VCC.

En la anatomía quirúrgica tiroidea hemos descrito con amplitud el compartimento cervical central.

Respecto a la realización de VCC, existen discrepancias en la bibliografía en cuanto a la extensión del procedimiento, la extirpación de ciertas estructuras y el uso de lentes de aumento.

Previamente a la cirugía, se debe tener en cuenta los factores de riesgo individuales y decidir si se practicará el procedimiento sistemático o sólo en el caso de hallar adenopatías positivas. Es evidente que el paciente que presenta adenopatías palpables debe ser sometido a alguna técnica de vaciamiento ganglionar de mayor o menor extensión (dependiendo del área afectada), pero siempre incluyendo el vaciamiento central.

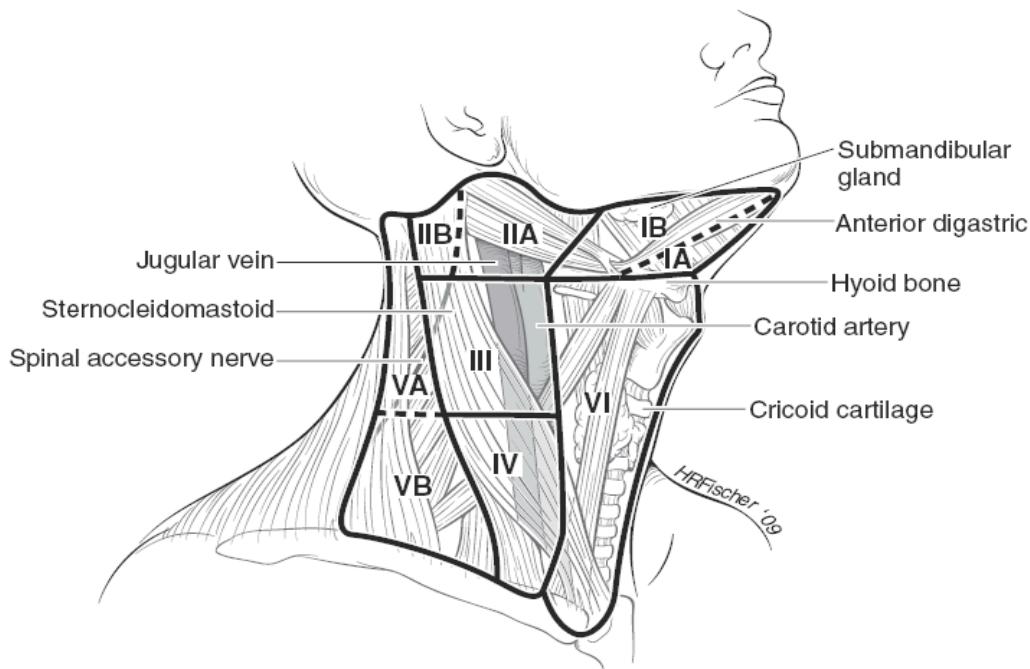


Figura 16. Grupos ganglionares del cuello. Tomada de Thyroid Neoplasm. Augusto Taccaliti. Endocrinology and Metabolism. 2012.

Se debe inspeccionar las áreas de drenaje linfático de la glándula tiroides a la búsqueda de adenopatías patológicas<sup>82,83</sup>, esto incluye tanto los ganglios peritiroideos como las áreas de drenaje de la cadena yugular que deben ser inspeccionadas siempre bilateralmente y, en caso de detectarse adenopatías positivas (confirmado por biopsia peroperatoria), añadir el vaciamiento latero-cervical correspondiente. Una vez decidida la realización del VCC, éste incluye la tiroidectomía total y la extirpación en bloque del tejido linfograso del interior del compartimento visceral de ambos lados del cuello (fig. 16 y 17).

La linfadenectomía del compartimento cervicocentral ideal debería incluir, junto con la pieza tiroidea, los músculos esternotiroideos, se debería ligar los vasos tiroideos lo más proximalmente posible, y esqueletizar las estructuras viscerales del cuello, desde el hioídes hasta la confluencia de los troncos braquiocefálicos venosos; por tanto, parece lógica la extirpación del timo junto con la pieza preservando los nervios laríngeos (superiores e inferiores) y las cuatro glándulas paratiroides correctamente vascularizadas<sup>84</sup>.

Precisamente en este último punto es donde radica las mayores limitaciones del VCC, ya que a la complejidad técnica que requiere la identificación y la preservación de las glándulas paratiroides se le añade su problemática vascularización en el caso de ligar proximalmente los vasos tiroideos y extirpar el timo. Por ello, algunos cirujanos recomiendan la identificación de las cuatro paratiroides mediante biopsia (para evitar dejar una adenopatía metastásica confundida con una paratiroides) y la reimplantación sistemática de las cuatro o al menos de las dos inferiores si las paratiroides superiores se pueden conservar *in situ*<sup>84</sup>. Para ello puede ser de gran utilidad ayudarse de lentes de aumento<sup>67</sup> o microscopio quirúrgico<sup>85</sup>.

En nuestra opinión, para evitar la iatrogenia, el procedimiento debe realizarse por partes (evitando resecciones en bloque):

1. Tiroidectomía total con identificación y preservación de la glándula paratiroides y los nervios recurrentes.
2. Disección de los surcos traqueoesofágicos y exéresis del tejido linfograso paratraqueal (cadenas “recurrentiales”).

3. Disección y exéresis del tejido linfograso pretraqueal desde el hioides hasta el timo.
4. Reservar la tiroectomía para los pacientes de alto riesgo.
5. Reimplantar las paratiroides en caso de necesidad.

A modo de conclusiones: en la actualidad no existe evidencia científica que dé soporte al uso sistémico del VCC en pacientes afectados de carcinoma diferenciado de tiroides. La peculiar anatomía de los ganglios de drenaje de la glándula tiroides, el comportamiento de las neoplasia tiroideas y la erradicación de micrometástasis mediante  $I^{131}$  hacen dudar de la efectividad de esta técnica en cuanto a mejorar la supervivencia a largo plazo o reducir las recidivas locales. Además, la aplicación de esta técnica conlleva un incremento de la morbilidad quirúrgica, solo asumible en casos seleccionados para prevenir la recidiva local.

A falta de nuevos datos pronósticos, creemos que el VCC se debe emplear en:

1. Pacientes afectados de carcinoma papilar o folicular de tiroides con elevado riesgo en cuanto a recidiva y mortalidad.
2. Metástasis ganglionares detectadas clínicamente antes o durante la tiroidectomía.
3. Pacientes afectados de carcinoma medular de tiroides.

## **2. Vaciamiento ganglionar funcional:**

Consiste en resecar el tejido celuloganglionar y las aponeurosis cervical superficial y media, conservando siempre los músculos esternocleidomastoideo, omohioideo y vientre posterior del digástrico; venas yugulares anterior, externa e interna; nervio espinal y ramas superficiales del plexo cervical; glándula submaxilar y extremidad inferior de la glándula parótida. En general se utilizan incisiones de menor proporción, conservando todas las estructuras anatómicas funcionalmente importantes. Es más laboriosa y conlleva mayor tiempo quirúrgico. Son escasos los cirujanos que sostienen que se erradican menor números de ganglios. Otros autores realizan vaciamientos cervicales funcionales modificados en algunos estadios no avanzados de carcinoma

diferenciado de tiroides y tratan las cadenas ganglionares directamente involucradas aumentando el número de recurrencias.

### **3. Vaciamiento ganglionar radical modificado:**

Las vías de acceso responden a necesidades e imperativos de disección y seguridad. Debe ser lo suficientemente ancha para un buen acceso al conjunto de cadenas ganglionares cervicales.

Debe ser fiable, es decir, tener en cuenta la vascularización de los colgajos cutáneos. Por último, debe permitir un ensanchamiento, en caso necesario, hacia arriba o hacia abajo.

Se han descrito varias incisiones: todas poseen ventajas e inconvenientes; se utilizan, sobre todo:

1. La incisión de Paul André: bien adaptada cuando una cirugía visceral faringolaríngea o tiroidea se asocia al vaciamiento cervical.
2. La incisión de Sébileau-Cárrega que pone especial interés en los accesos orofaríngeos transmandibulares.
3. La incisión de Hayes-Martin modificada, en la que la incisión cervical se transforma en una incisión en S para obtener una mejor protección del eje arterial<sup>86</sup>.

### **Técnicas de base:**

Están representadas por el vaciamiento radical tradicional (radical neck dissection de Crile)<sup>87</sup> y por el vaciamiento radical funcional, inicialmente recomendado por Suárez en 1963<sup>88</sup>.

Tanto desde el punto de vista anatómico como de los resultados, ambos vaciamientos son absolutamente radicales.

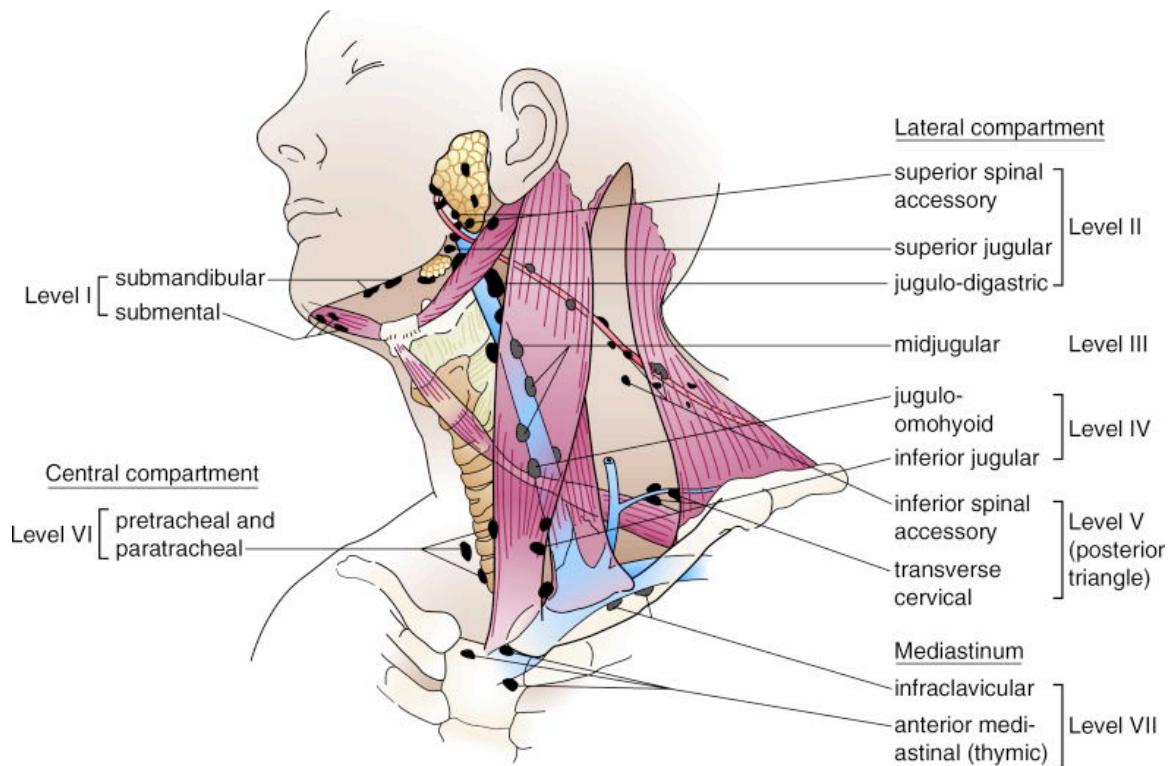


Figura 17. Niveles ganglionares cervicales. Tomada de *Atlas of Endocrine Surgical Techniques*. Clark O. Elsevier. 2010.

La técnica del vaciamiento ganglionar cervical radical y radical modificado debe ser dominada por los cirujanos que intervengan pacientes con cáncer de tiroides, ya que tiene un papel prominente en el tratamiento de los carcinomas papilar y medular<sup>89</sup>.

Un vaciamiento ganglionar radical debe programarse, preferentemente, en el periodo preoperatorio de forma que se tratará siempre de conseguir el diagnóstico de carcinoma tiroideo metastásico antes de la intervención mediante PAAF y las técnicas de imagen que permitan un estadiaje fiable. Si ello no es posible y se identifican metástasis ganglionares intraoperatoriamente, el cirujano debe estar preparado para resolver el vaciamiento ganglionar en el mismo acto quirúrgico (fig. 17)<sup>89, 90</sup>.

El vaciamiento cervical radical modificado<sup>91, 92</sup> consiste en una linfadenectomía que incluye los tres niveles yugulares (grupos ganglionares II, III y IV) y la fosa

supraclavicular (grupo V), preservando el nervio espinal, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo (denominado MRND III en la literatura anglosajona)<sup>93, 94, 95</sup>. Estas tres estructuras sólo se extirparán en bloque con las adenopatías cervicales si presentan invasión directa por adenopatías metastásicas de gran volumen con infiltración y rotura capsular.

Un vaciamiento ganglionar radical puede hacerse prolongando la incisión de cervicotomía transversa unos 4 cm. hacia la fosa supraclavicular homolateral y ampliando la disección de ambos colgajos cutáneos<sup>96</sup>. Las extensiones verticales o en dirección al hombro, por encima de la fosa supraclavicular, no suelen ser necesarias y son antiestéticas.

El vaciamiento comienza por la fosa supraclavicular en la que, siguiendo su límite externo de arriba abajo, se identificará en primer lugar el nervio espinal<sup>95</sup>, en segundo lugar la arteria cervical transversa y, más abajo, el extremo del tendón intermedio del omohioideo que se secciona. La localización del nervio espinal es un paso fundamental de la intervención, ya que la lesión del mismo tiene secuelas motoras y sensitivas considerables. Suele localizarse craneal al punto de Erb donde la vena yugular externa cruza el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo<sup>94</sup>. Siguiendo en sentido antihorario, podemos encontrar, en el vértice infero-lateral de la fosa supraclavicular, la arteria supraescapular. Luego se incide la fascia cervical superficial a lo largo del borde superior de la clavícula, se seccionan ramas nerviosas sensitivas que van al área pectoral y se liga el extremo distal de la vena yugular externa. A este nivel pueden cortarse a ras de clavícula las fibras más externas del haz clavicular del músculo esternocleidomastoideo para lograr un mejor acceso al confluente yugulo-subclavio<sup>94</sup>. Una vez completada la disección lateral e inferior se profundiza hasta el plano de los escalenos y se vacía el tejido linfogoso. Al alcanzar el vientre del escaleno anterior debe preservarse el nervio frénico que discurre por delante del mismo y que queda englobado en la fascia cervical profunda. En el lado izquierdo, el conducto torácico cruza el nervio frénico cuando éste alcanza el mediastino superior<sup>87</sup>.

A continuación se incide la aponeurosis del músculo esternocleidomastoideo a lo largo de su borde interno y se desnuda dicho músculo, ligándose el extremo craneal de la vena yugular externa. Una vez liberado el músculo de su fascia se moviliza con un

penrose hacia arriba de forma que se desplaza por debajo el paquete ganglionar supraclavicular<sup>92, 96</sup>.

En el extremo superior del campo, debemos alcanzar el vientre posterior del músculo digástrico que marca el límite alto de la disección, una buena referencia para ello es visualizar completamente la arteria tiroidea superior a nivel de su origen en la arteria carótida externa, ya que el músculo digástrico cruza la carótida externa, por encima del origen de esta arteria. Traccionando hacia fuera del músculo esternocleidomastoideo se desnuda la vena yugular interna de sus adenopatías con bisturí frío o con disección roma<sup>87</sup>. En pacientes con una gran masa muscular o en aquellos en los que la disección de grandes adenopatías dificulte la intervención, se seccionan las inserciones clavicular y esternal del músculo esternocleidomastoideo, ganando por ello un excelente acceso al eje vascular del cuello<sup>94</sup>. Finalizado el vaciamiento, las inserciones musculares se resuturan. Hay que ser cuidadoso a nivel del extremo superior de la vena para no dejar adenopatías metastásicas del grupo II (ganglio digástrico).

En el vértice superior del vaciamiento puede identificarse el nervio espinal cruzando por delante de la vena yugular interna<sup>95</sup>. Este es un detalle importante puesto que el resto de los nervios cervicales que se identifican en el vaciamiento ganglionar discurren por detrás y no por delante de la vena yugular interna<sup>93, 95</sup>.

La disección ganglionar procede en sentido craneo-caudal y termina en el confluente yugulo-subclavio donde enlaza con el vaciamiento central<sup>61</sup>. Es importante abordar tanto como se pueda el mediastino alto para evitar dejar adenopatías metastásicas a este nivel. Alrededor del confluente yugulo-subclavio pueden lesionarse la arteria cervical ascendente y el conducto torácico (en el lado izquierdo), la lesión del conducto torácico puede dar lugar a una linforragia importante, y ante la menor duda, éste debe ligarse intraoperatoriamente. Si la disección del confluente yugulo-subclavio es complicada por presencia de grandes adenopatías, se pueden seccionar tal como hemos comentado, las inserciones clavicular y esternal del músculo esternocleidomastoideo.

## 6. Tiroidectomías ampliadas (Cirugía ultrarradical):

Se indican habitualmente en los cánceres que han sobrepasado los límites del compartimento tiroideo. Su tratamiento quirúrgico es controvertido, extirpando la mayor parte del tejido tumoral y manteniendo la integridad funcional de las estructuras del cuello<sup>97, 98, 99, 100</sup>.

### Músculos infrahioideos:

Su invasión ocurre entre 9-22%. La resección de los dos músculos infrahioideos, uni o bilateralmente, es indispensable si el cáncer sobrepasa los límites de la cápsula. Técnicamente no plantea ningún problema e incluso facilita la exéresis en un bloque de la glándula tiroidea subyacente.

### Invasión neoplásica ganglionar:

Revisado en extensión en las tiroidectomías asociadas con vaciamiento ganglionar cervical mencionadas anteriormente.

### Tráquea:

La presencia de disnea o hemoptisis en un enfermo con un nódulo tiroideo de crecimiento reciente, hace sospechar una invasión traqueal e impone CT cervicotorácico y una broncoscopia con biopsia en caso de duda. Sin embargo, la invasión traqueal se descubre a veces durante la intervención.

Clásicamente se han propuesto resecciones limitadas, adaptadas a la extensión de la zona invadida sin interrumpir la continuidad traqueal:

1. La resección extramucosa limitada, preconizada en caso de adherencia simple del tumor tiroideo a la pared traqueal, comprende una resección lateral o mediana de los primeros anillos traqueales con la fibrosa que los une, despegando progresivamente la mucosa sin abrirla.
2. Se aconseja la resección vertical parcial de un lado traqueal, con sutura inmediata de los bordes de la herida mediante puntos evertidos cuando la

invasión no sobrepasa 1 cm. de ancho. En caso de mayor resección, aunque no circular, la herida puede rellenarse con un injerto<sup>101, 102, 103</sup>.

3. Cuando la resección se extiende sobre más de la mitad de la circunferencia traqueal, algunos autores practican una traqueotomía provisional, cerrada posteriormente mediante un colgajo cutáneo adyacente<sup>102</sup>.

Actualmente, los progresos de la cirugía traqueal y de la reanimación justifican que la indicación de la resección-anastomosis esté ampliamente desarrollada<sup>104, 105</sup>.

#### **Laringe:**

Se deben considerar dos casos:<sup>106, 107, 108, 109</sup>:

1. Una invasión neoplásica que supere la articulación cricotiroidea y/o que alcance al cartílago tiroides. La única solución consiste entonces en una laringectomía total aunque algunos autores hayan preconizado, en caso de lesión puramente cricoidea, una resección completa de este último cartílago con anastomosis traqueotiroidea con radioterapia posterior.
2. Una invasión que afecta a la parte anterior de la lámina cricoidea, respetando la articulación cricotiroidea sin lesión recurrential. En este caso, puede proponerse una resección parcial cricoidea anterior<sup>109, 110</sup>.

#### **1.4.3. Complicaciones postoperatorias:**

La mayor especialización de los cirujanos ha conllevado el progreso en el conocimiento de las diferentes patologías quirúrgicas y de las técnicas adecuadas.

En el caso de la cirugía de la glándula tiroides, dado que prácticamente ha desaparecido la mortalidad (1%), siendo nulas en algunas series, la morbilidad es la mayor preocupación del cirujano<sup>111</sup>.

A pesar del considerable riesgo de complicaciones de la cirugía de la glándula tiroides y paratiroides, éstas son raras cuando el cirujano conoce a fondo todos los aspectos de su fisiología y patología, y se halla bien familiarizado con la anatomía del cuello. A pesar de ello, existen circunstancias que ponen a prueba al médico más

experimentado en este tipo de cirugía. Así, la cirugía oncológica en el carcinoma de tiroides, o cuando ha existido cirugía previa, son circunstancias que propician con más frecuencia complicaciones<sup>112</sup>.

El conocimiento exacto de la naturaleza de la lesión, y su comportamiento biológico, significa que el cirujano puede efectuar un tratamiento óptimo, siendo fundamental combinar técnica adecuada y experiencia. Estos factores deben concurrir tanto durante el tiempo preoperatorio, conduciendo al enfermo a la mesa en el estado hormonal adecuado, como durante el acto quirúrgico, aplicando los conocimientos sobre las complicaciones y la anatomía normal y patológica. También el éxito estriba en los cuidados postoperatorios; sólo así seremos capaces de minimizar las complicaciones y advertirlas, si por desgracia ya se han desarrollado, lo más precozmente posible, con el manejo cuidadoso del paciente.

La falta de experiencia o cuidado en cuanto a los detalles técnicos puede conducir a que se extirpe una cantidad demasiada pequeña o demasiada grande de tejido tiroideo o posiblemente de todas las paratiroides con las consiguientes complicaciones de hipertiroidismo recidivado o de insuficiencia paratiroidea.

Las complicaciones postoperatorias pueden ser de poca importancia, como el edema de la piel, mientras otras pueden poner en peligro la vida del enfermo. Afortunadamente, en la actualidad, son escasas, debido a la mejor preparación preoperatoria, y la mayoría de ellas se pueden evitar. Las principales complicaciones postoperatorias están relacionadas con las hormonas, los problemas respiratorios, la parálisis de los nervios recurrentes, la insuficiencia paratiroidea y problemas derivados de la incisión<sup>113, 114, 115</sup>.

### **1. Hematoma asfíctico:**

Habitualmente se ha considerado como una de las complicaciones más graves de la cirugía tiroidea, pues pone en peligro la vida del paciente al acumularse en la celda tiroidea y provocar asfixia por compresión traqueal y edema laríngeo. Se da entre el 0,5 y el 1,5% de todas las tiroidectomías. El origen más frecuente de estas hemorragias es el pedículo tiroideo superior, las arteriolas traqueales y las venas de calibre importante.

Para evitarlas, la hemostasia al finalizar la tiroidectomía, debe ser cuidadosa. Si se ha trabajado con hipotensión controlada, no se cerrará la herida hasta que la tensión se haya normalizado<sup>116</sup>. Para identificar posibles boquillas venosas sangrantes se solicitará al anestesista, antes de finalizar la intervención, que realice maniobras de Valsalva. En el postoperatorio inmediato, debe mantenerse la posición semisentada para reducir la presión venosa. Asimismo, deberán minimizarse los vómitos y la tos postoperatoria con tratamiento médico adecuado<sup>117</sup>.

Si existe hemorragia detectable a través de los drenajes, es aconsejable la reintervención cuando se obtenga sangre a un débito ( $>100$  ml/hora). También debe reintervenirse a cualquier paciente que, con drenaje abundante o sin él, experimente dificultad respiratoria. La colocación de drenajes aspirativos no ofrece garantía alguna contra un hematoma asfíctico<sup>117</sup>. El tratamiento del hematoma asfíctico consiste en su evacuación inmediata sin esperar a una anestesia general. Esta simple maniobra puede salvar la vida del paciente. La anestesia se realizará una vez abierta la herida y evacuado el hematoma compresivo. La intubación orotraqueal en plena crisis asfíctica puede ser difícil e incluso imposible debido al edema laríngeo que se produce por la dificultad del retorno venoso<sup>116</sup>.

El 80% de las hemorragias se dan dentro de las primeras seis horas del postoperatorio, por lo que es aconsejable que, durante este periodo, los pacientes estén suficientemente vigilados, preferentemente en el área de reanimación postquirúrgica.

## 2. Parálisis recurrential:

La prevalencia de sección accidental del nervio recurrente oscila entre el 0,5 y el 3% de las tiroidectomías y ésta es particularmente frecuente en la cirugía del bocio endotorácico y en las reintervenciones. Su prevalencia es prohibitiva (4-10%) en manos de cirujanos que no identifican rutinariamente el nervio recurrente. Esta es una práctica quirúrgica a extinguir por su elevada morbilidad<sup>118, 119, 120</sup>.

La sección accidental del nervio laríngeo inferior suele producirse durante la disección del hilio de la arteria tiroidea inferior, generalmente caudalmente al mismo,

en casos de bocios multinodulares grandes en los que la anatomía del nervio recurrente es aberrante<sup>121</sup>.



Figura 18. Imagen laringoscópica de parálisis recurrential post-tiroidectomía.

Es imprescindible identificar y proteger el nervio laríngeo recurrente, requiriendo un conocimiento y valoración exhaustiva de sus posiciones normales y anormales en relación con la arteria tiroidea inferior<sup>122, 123, 124</sup>.

Las secuelas de una lesión recurrente (fig. 18) son variables y pueden esquematizarse del siguiente modo<sup>125</sup>:

1. Trastornos mínimos: discreta disfonía, pérdida de potencia en voz y algún acceso de tos. Se da en casos en los que la cuerda contralateral compensa adecuadamente.
2. Disfonía grave con voz bitonal y ronquera obvia. Suele darse en pacientes con parálisis en abducción y escasa compensación contralateral. Suele ir asimismo asociada, sobre todo inicialmente, con trastornos sensitivos que favorecen los atragantamientos y accesos de tos.

3. Estridor laríngeo por parálisis en línea media (aducción) y ausencia de apertura compensatoria contralateral. Esta posibilidad debe tenerse en cuenta siempre, ya que, si bien la lesión unilateral no suele tener complicaciones respiratorias, ocasionalmente si puede darlas, especialmente en pacientes de edad avanzada.
4. Afonía total, y estridor laríngeo y asfixia cuando la lesión recurrente ha sido bilateral. Exige una traqueostomía inmediata<sup>125, 126</sup>.

Un mínimo trastorno de la voz en el postoperatorio inmediato es relativamente frecuente y se debe al traumatismo de la intubación más el edema laríngeo que pueda resultar de una manipulación quirúrgica extensa. La ronquera que persiste más allá de la semana y la voz bitonal obligan a realizar una laringoscopia.

La parálisis recurrente transitoria es más frecuente que la definitiva y se debe a traumatismos intraoperatorios con lesión axonal sin solución de continuidad del nervio. Se recupera en más del 90% de los casos entre las seis semanas y el año de la tiroidectomía (fig. 18)<sup>125, 126</sup>.

El tratamiento de una parálisis recurrente definitiva se realizará en función de las secuelas a que haya dado lugar. En casos de disfonía mínima, la cuerda contralateral consigue una compensación casi perfecta desplazándose más allá de la línea media y no es necesario tratamiento alguno. En la parálisis en abducción con disfonía persistente, es posible realizar una aducción quirúrgica protésica de la cuerda lesionada de forma ambulatoria con anestesia local. Es un método ideal para mejorar la fonación<sup>27</sup>.

### **3. Lesión del nervio laríngeo superior:**

Aún poco conocida, dada la dificultad existente para estudiar su repercusión funcional, la lesión del nervio laríngeo superior, especialmente si es bilateral, produce cansancio de la voz, disminución de la potencia de la misma y dificultad e incluso imposibilidad para alcanzar los tonos agudos. Es particularmente perjudicial para profesionales que utilizan mucho la voz (cantantes, locutores, maestros), mientras que en otros casos la incomodidad es mínima. El tiempo transcurrido desde la intervención y

un readiestramiento de la voz, consiguen paliar sensiblemente las secuelas de esta complicación<sup>124</sup>.

La prevención de esta lesión se basa en el conocimiento exhaustivo de la anatomía variable de la rama externa del nervio laríngeo superior y en la ligadura de la arteria tiroidea superior a nivel de sus ramas y no del tronco principal.

#### 4. Hipoparatiroidismo postoperatorio:

La incidencia de hipoparatiroidismo permanente post-tiroidectomía aumenta con la magnitud de la intervención<sup>127,128</sup>. Es rarísimo tras una lobectomía sin cirugía previa e infrecuente tras la tiroidectomía subtotal bilateral. En cambio, es más frecuente (hasta un 15% en algunas series), tras tiroidectomía total por cáncer más vaciamiento ganglionar radical<sup>129,130</sup>. La hipocalcemia transitoria es frecuente y puede alcanzar al 50% de las tiroidectomías bilaterales si se emplea como criterio la disminución del calcio sérico por debajo de 8,5 mgr/dl.

El hipoparatiroidismo permanente puede ser consecuencia de una exéresis paratiroidea inadvertida, de una desvascularización de las glándulas durante la disección del tiroides o de una combinación de ambos hechos<sup>131</sup>. Dos maniobras quirúrgicas parecen especialmente relevantes para evitar la lesión paratiroidea: 1) la identificación de las glándulas superiores y su separación cuidadosa del tiroides y 2) evitar la ligadura “en masa” del ligamento tirotírmico y las venas tiroideas inferiores<sup>125</sup>. Es posible que la identificación exhaustiva de las glándulas paratiroides inferiores no sea necesario en cirugía del tiroides, mientras que sí lo es el asegurarse que no se encuentran en el polo inferior, bajo la cápsula del tiroides extirpado, o englobadas en la ligadura de los vasos tiroideos inferiores.

Como se ha descrito anteriormente, debe recurrirse a un autotrasplante paratiroideo siempre que la vascularización de una glándula sea dudosa o cuando su preservación in situ sea imposible dadas las características anatómicas del caso<sup>128</sup>.

La determinación de la PTHi a intervalos de dos a cuatro semanas tras la tiroidectomía permite seguir la recuperación de la función paratiroidea en pacientes con hipocalcemias postoperatorias. La persistencia de niveles indetectables de PTHi o

concentraciones de PTHi inferiores a 15 pg/ml más allá de tres meses de la tiroidectomía sugieren hipoparatiroidismo permanente.

##### 5. Infección de la herida:

La infección de una herida de tiroidectomía es algo excepcional y, ciertamente, su prevalencia debe ser inferior al 1%. En ocasiones puede ser debida a una punción traqueal mínima realizada durante la fijación de remanentes tiroideos a la tráquea en la tiroidectomía subtotal, por lo cual esta maniobra debe ser especialmente cuidadosa. Se caracteriza por aparecer dentro de la primera semana del postoperatorio y es debida a *Staphylococcus aureus* o bien a la flora orotraqueal habitual: *Streptococcus viridans*, *peptoestreptococcus*, *fusobacterium spp* o *prevotella melaninogénica*. Debe tratarse mediante apertura de la herida, drenaje externo (fig. 19) y cobertura antibiótica con betalactámicos orales por su eventual comunicación con la celda tiroidea y el mediastino superior.



Figura 19. Imagen tras colocación de drenajes y cierre de tejido celular subcutáneo.

La minimización del tiempo operatorio (como en cualquier caso de la cirugía limpia) y la utilización de material reabsorbible son armas adicionales en la prevención de esta complicación o en la paliación de sus manifestaciones clínicas. No existe evidencia de que la antibioticoterapia profiláctica reduzca la prevalencia de infección post-tiroidectomía por lo que ésta debe reservarse para las intervenciones especialmente prolongadas (más de 3 horas) o para aquellas en las que se asocia algún tipo de cirugía traqueal.

#### **6. Otras complicaciones:**

Embolia aérea, fístula de linfa y quilo, enfisema subcutáneo, dislocación del cartílago aritenoides, lesión del nervio simpático... Son otras complicaciones menos frecuentes que pueden producirse durante la cirugía.<sup>132, 133, 134, 135</sup>.

Los síntomas aerodigestivos son molestias inespecíficas a la deglución con sensación de globo esofágico, disfagia o sensación de estrangulamiento. A menudo se acompañan de trastornos inespecíficos de la voz.

Este tipo de complicaciones son más frecuentes en las tiroidectomías bilaterales que en las hemitiroidectomías y probablemente reflejan lesiones nerviosas extralaríngeas. Son más evidentes en las primeras semanas posttiroidectomía y tienden a remitir espontáneamente.

### **1.5. Anatomía Patológica:**

#### **1.5.1. Carcinoma papilar:**

Es el tipo de tumor epitelial maligno más frecuente en el tiroides. La incidencia es mayor en la mujer que en el hombre. Aunque puede aparecer a cualquier edad, el pico de edad más alto está en torno a los 40 años en el momento del diagnóstico. En niños el carcinoma papilar tiene una mayor incidencia, más del 90%, entre los tumores malignos tiroideos y entre un 5 a un 10% de los casos hay una historia de radiación en el cuello, mostrando la glándula alteraciones nucleares como consecuencia de la misma. El carcinoma papilar está incrementado en los pacientes con Tiroiditis de Hashimoto, a pesar de los criterios diagnósticos<sup>136</sup>, no estando claro su incremento en la enfermedad

de Graves<sup>137</sup>. En el momento del diagnóstico todos los pacientes presentaban evidencia de nódulos cervicales a primera vista, estando localizada la tumoración en el interior de la glándula en el 67% de los casos, en la glándula y en los nódulos linfáticos regionales en el 13% y únicamente en los nódulos linfáticos, en el diagnóstico inicial, en 20%<sup>138</sup>.

#### **Datos macroscópicos:**

El tamaño de los carcinomas papilares varía desde microscópicos a buen tamaño. Una proporción amplia de carcinomas tiroideos que miden menos de un centímetro de diámetro son del tipo papilar. Suelen ser sólidos, blanquecinos, firmes y claramente invasivos; menos de un 10% aparecen rodeados por una cápsula de forma completa. También en un 10% de los casos pueden verse cambios quísticos y las formaciones papilares pueden percibirse a aumentos de lupa<sup>138</sup>.

#### **Datos microscópicos:**

Histológicamente, el diagnóstico de carcinoma papilar depende de la presencia de ciertos hallazgos arquitecturales sobre todo la presencia de papilas y cambios nucleares característicos<sup>139,140,141</sup>. Las papilas suelen ser complejas, ramificadas y orientadas al azar con un eje central fibrovascular recubierto por un epitelio simple o estratificado de células cuboidales. El estroma de dichas papilas puede ser edematoso o hialino, tener linfocitos, macrófagos, hemosiderina ó excepcionalmente, tejido adiposo. Las papilas están casi siempre asociadas con la formación de folículos, variando la relación entre ambos de unos casos a otros, siendo los folículos bien remarcados o angulados, tubulares o ramificados. Los tumores con doble componente folicular y papilar tienen un comportamiento clínico del tipo papilar y deben ser considerados como tales, no siendo viable la clasificación de los mismos como carcinomas mixtos. En el diagnóstico histológico tiene mucho valor la presencia de los cambios nucleares, los cuales vienen a ser los siguientes:

Núcleos claros que suelen ser grandes y nítidos<sup>142</sup>. El nucléolo es prominente y empuja la membrana nuclear que aparece engrosada. Estos cambios se observan sobre todo en material obtenido de inclusión en parafina, siendo menos perceptible en

secciones por congelación o material citológico. El mecanismo de formación de estos tipos de núcleos no ha sido aún aclarado.

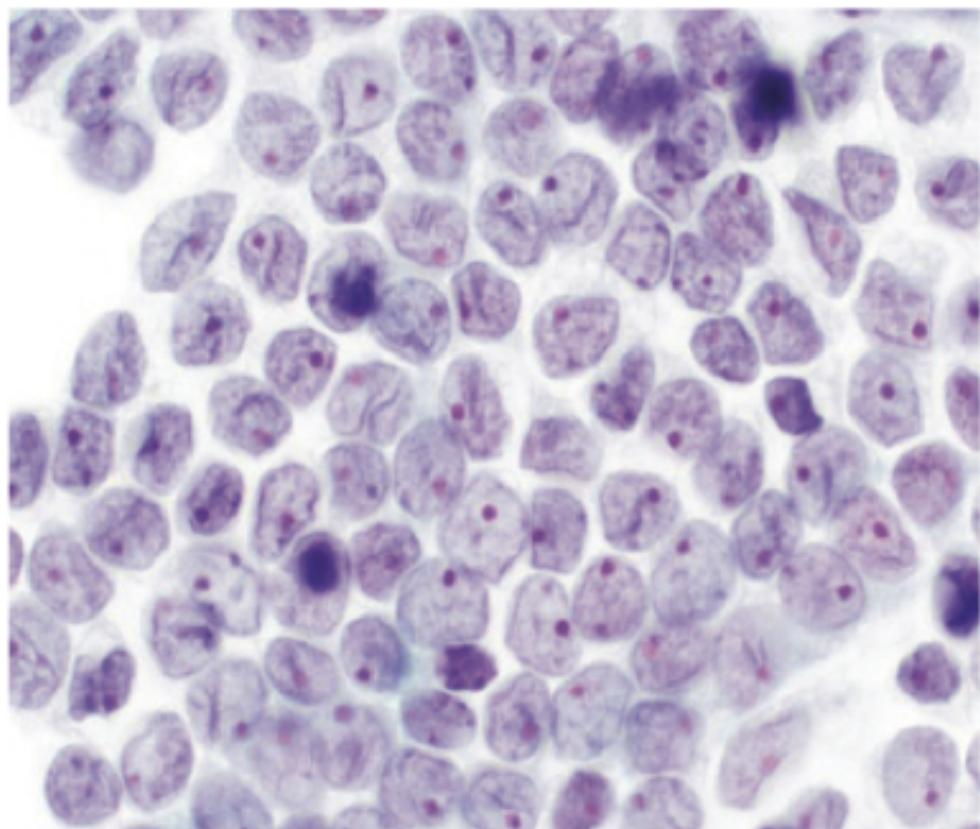


Figura 20. Imagen histológica de cáncer papilar de tiroides.

Las pseudoinclusiones nucleares representan invaginaciones del citoplasma y aparecen como formaciones acidófilas bien remarcadas (fig. 20). En contraste con los núcleos esmerilados estas pseudoinclusiones aparecen en material en congelación y en el de punción-aspiración<sup>143</sup>.

Las hendiduras nucleares tienen tendencia a presentarse en núcleos ovales y otros alargados y se sitúan a lo largo del eje del núcleo y representan, al igual que las pseudoinclusiones, la expresión morfológica de los plegamientos de la membrana nuclear redundante<sup>144,145</sup>. Estos hallazgos pueden estar presentes en zonas focales o en otras más amplias de los carcinomas típicamente papilares.

Las mitosis son raras, escasas o ausentes. Sobre la mitad de los casos de carcinoma papilar presentan abundante fibrosis en forma de nítidas bandas que atraviesan el tumor, siendo unas veces esclerohialinos y otras muy celulares<sup>25</sup>. Los cuerpos de psamoma (fig. 21) se aprecian en la mitad de los casos, pudiendo estar localizados en las papilas, en el estroma fibroso o entre las células tumorales en forma de focos sólidos. Su presencia sugiere fuertemente la existencia de un carcinoma papilar ya que son raros en otras entidades tiroideas<sup>146</sup>. Representan un dato importante en el diagnóstico no sólo en las preparaciones por inclusión en parafina, sino en las de congelación e incluso en radiología<sup>147</sup>. Si están presentes en un tejido tiroideo normal o en un ganglio linfático del cuello el carcinoma papilar es muy probable que esté próximo en la vecindad inmediata<sup>148</sup>.

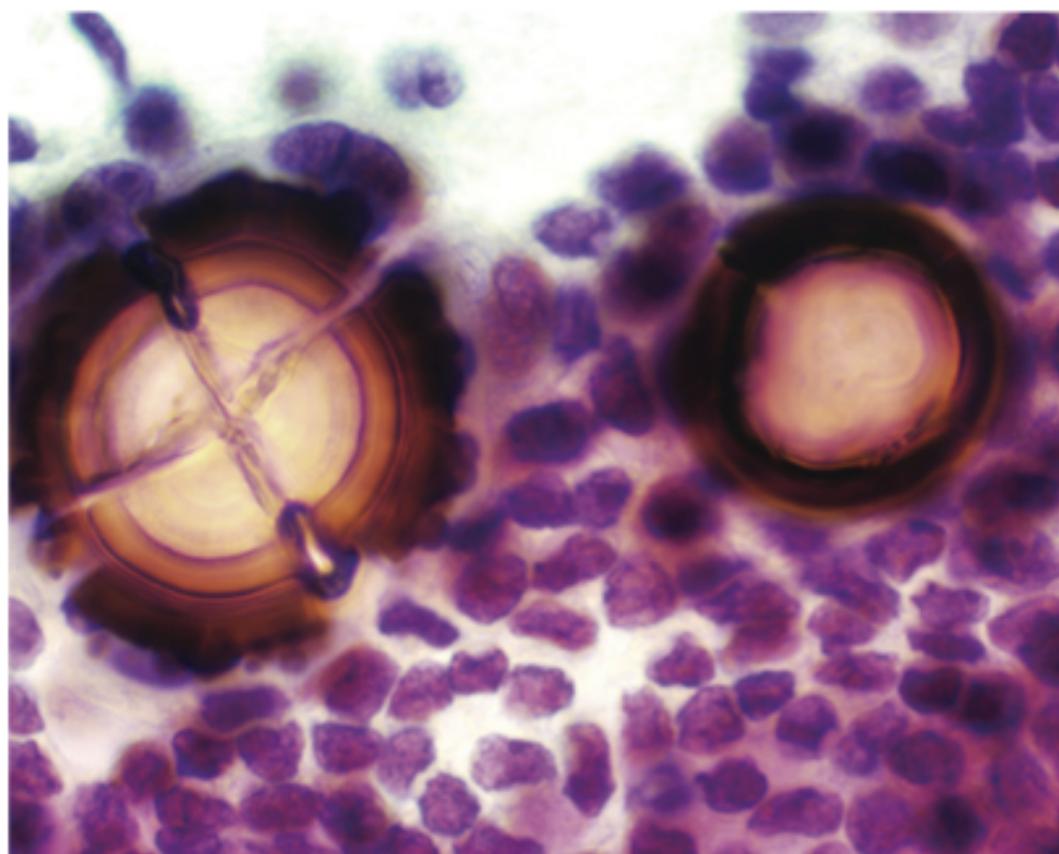


Figura 21. Cuerpos de Psamoma.

Los datos inmunohistoquímicos en los carcinomas papilares representan un contexto muy amplio. Los carcinomas papilares presentan reactividad para citoqueratinas de bajo y alto peso molecular, esto último de gran importancia debido a

que el tiroides hiperplásico y los tumores foliculares expresan mayormente citoqueratinas de bajo peso molecular<sup>149</sup>.

#### **1.5.1.1. Clasificación patológica del carcinoma papilar de tiroides:**

Las siguientes variantes morfológicas de carcinomas papilares se han descrito:

##### **1. Microcarcinoma papilar:**

Se define como un carcinoma que mide 1 cm o menos de diámetro. Muchos tienen una forma estrellada y se corresponde con el denominado carcinoma oculto esclerosante o tumor esclerosante no encapsulado. Suele ser un hallazgo incidental en glándulas tiroideas extirpadas por otras razones y en casos estudiados por autopsia<sup>150</sup>. Además se les asocia con metástasis cervicales en un tercio de los casos<sup>151</sup>, aunque las metástasis a distancia son excepcionalmente raras<sup>152</sup> y el pronóstico es generalmente excelente.

##### **2. Variante encapsulada:**

Se define como un carcinoma papilar rodeado totalmente por una cápsula. Puede estar asociado con nódulos metastásicos, pero la incidencia de metástasis a distancia o muerte por el tumor es casi cero. Los hallazgos histológicos y los cambios nucleares son similares a los del tipo convencional de carcinoma papilar. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con el nódulo hiperplásico que presente degeneración central quística y papilas o pseudopapilas frondosas en la lesión.

##### **3. Variante folicular:**

Esta es una forma de carcinoma papilar que está compuesto en la práctica casi totalmente por folículos<sup>153</sup>. El diagnóstico se basa sobre todo en la presencia de un conjunto de hallazgos nucleares clásicamente asociados con el carcinoma papilar. Sustentan el diagnóstico, además, un patrón invasivo de crecimiento, trabeculaciones fibrosas, cuerpos de psamoma, coloide fuertemente eosinófilo con huecos o vesículas y la presencia de papilas abortivas. El comportamiento de estos tumores es idéntico al de los carcinomas papilares convencionales, sobre todo en relación a la alta incidencia de

metástasis linfáticas nodulares cervicales<sup>138, 154</sup> que suelen exhibir áreas con formaciones papilares bien desarrolladas.

#### **4. Variante encapsulada folicular:**

Este tumor combina los hallazgos de los dos tipos previos tumorales, en el sentido de estar rodeados por una cápsula y poseer los hallazgos citoarquitecturales de la variante folicular de carcinoma papilar. A veces se le denomina tumor de Lindsay. La cápsula puede estar intacta o infiltrada focalmente por el tumor. La invasión vascular puede estar presente. Para hacer un diagnóstico de esta variante combinada de carcinoma papilar en ausencia de invasión capsular o vascular, las alteraciones nucleares deben ser muy evidentes y otros hallazgos como las bandas fibrosas intratumorales, folículos elongados y ramificados, papilas abortivas y coloide denso y eosinófilo. De no ser así, se debería considerar el diagnóstico de adenoma folicular.

#### **5. Variante macrofolicular del carcinoma papilar:**

Descrita en 1991 por el Dr. Albores Saavedra del South-Western Medical Center en Dallas<sup>155</sup>, indica una condición neoplásica con folículos grandes a bajo aumento microscópico y puede asemejarse con un nódulo hiperplásico. Contiene los signos nucleares típicos, los cuerpos de psamoma y pueden mostrar cápsula periférica en su mayor parte. Se acompañan de metástasis cervicales nodales similares a otras formas de carcinoma papilar.

#### **6. Variante difusa y esclerosante:**

Esta variante se caracteriza por la afectación difusa de uno o ambos lóbulos tiroideos por esclerosis densa, numerosos cuerpos de psamoma, focos extensos de metaplasia escamosa y abundante infiltración linfocítica. Desde el punto de vista clínico puede ser interpretada como una Tiroiditis de Hashimoto. Las metástasis cervicales nodales están presentes casi siempre, las metástasis pulmonares son comunes y el tiempo de supervivencia libre de tumor es menor al de otras formas convencionales de carcinoma papilar<sup>156, 157</sup>.

**7. Variante oxifílica de carcinoma papilar:**

Está compuesto por células de Hürthle fundamentalmente y con tendencia a formar papilas en la mayor parte del tumor conformadas adecuadamente o bien con cierta tendencia a formar pseudopapilas en diversas situaciones, así como, a presentar infiltrado linfocítico que recuerdan un tanto al tumor de Warthin de la glándula salivar<sup>158</sup>. Aparentemente, los que aparezcan bien encapsulados suelen tener un buen pronóstico<sup>159</sup>, mientras los invasivos suelen tener una evolución agresiva, mucho mayor que los carcinomas papilares convencionales. Se debe tener en cuenta en relación a los casos con pseudopapilas o cambios hiperplásicos oxifílicos metaplásicos, que los hallazgos característicos nucleares de la familia de los carcinomas papilares convencionales están ausentes o solamente expuestos de forma parcial en las papilas oncocíticas neoplásicas. Estos hallazgos sugieren que las neoplasias de células de Hürthle representan una categoría distinta dentro del espectro de las neoplasias tiroideas<sup>160</sup>.

**8. Variante de células altas:**

Esta variante se caracteriza por la presencia de papilas cubiertas por una capa simple de células altas ó columnares cuya altura es superior hasta dos veces al ancho y su abundante eosinofilia que recuerdan casi a las células oncocíticas<sup>161</sup>. Estos hallazgos deben estar ubicados al menos en la mitad de la neoplasia para ser considerada como tal. El patrón de crecimiento es muy papilar. Suele incidir en pacientes mayores mucho más que la forma convencional y su curso clínico suele ser mucho más agresivo<sup>162, 163, 164</sup>.

**9. Variante cribiforme modular:**

Esta forma de tumor muestra crecimiento cribiforme y la presencia de formas morulares. Presenta positividad inmunohistoquímica para Beta cateninas. Se presenta de forma esporádica o bien asociado a otras enfermedades como la poliposis colónica adenomatosa. Genéticamente muestra alteraciones en la línea germinal celular y mutaciones del gen APC y reordenamiento somático de RET/PTC<sup>165</sup>.

**10. Carcinoma papilar con estroma exuberante tipo fascitis nodular:**

Esta variante de carcinoma muestra un componente estromal reactivo prominente que puede ocultar el parénquima tumoral, pudiéndose confundir con una fascitis nodular o con aspectos propios de un fibroadenoma<sup>162</sup>.

**1.5.1.2. Invasión extracapsular y metástasis:**

La extensión extratiroidea en los tejidos blandos del cuello se encuentra en un cuarto de los casos<sup>138, 166</sup>. La afectación linfática cervical es muy común especialmente en los pacientes más jóvenes y puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Las metástasis cervicales linfáticas tienen tendencia a los cambios quísticos. Estas metástasis pueden no ser clínicamente aparentes debido a que son de pequeño tamaño, también porque su consistencia no es diferente de un nódulo tiroideo normal. En un estudio de 67 casos de pacientes con ganglios linfáticos negativos, 41 (61%) tenían tumor en el examen microscópico<sup>167</sup>. Las metástasis sanguíneas son menores que en otros carcinomas tiroideos, pero si ocurre, el lugar más común es el pulmón, aunque también se pueden encontrar en hueso, sistema nervioso central y otros órganos<sup>138</sup>. Las metástasis pulmonares pueden tener una distribución miliar micronodular detectable solamente por gammagrafía con I<sup>131</sup> o también pueden formar macrónódulos<sup>168</sup>.

**1.5.2. Carcinoma folicular:**

El carcinoma folicular de tiroides en sentido estricto se define como un tumor maligno que exhibe diferenciación folicular, sin incluir la forma folicular del carcinoma papilar de tiroides, el carcinoma de células de Hürthle, el carcinoma poco diferenciado tipo insular y el excepcionalmente raro o mixto Medular-Folicular. Definido así, el carcinoma folicular es una neoplasia relativamente poco frecuente que se define por la presencia de invasión de la cápsula, de los vasos sanguíneos o del tiroides adyacente<sup>169</sup>. Comparte con el carcinoma papilar la misma predilección por el sexo femenino, pero incide en otra década superior. Su aspecto microscópico es muy variable, desde las formas bien diferenciadas hasta formas sólidas, sin contar con formas pobemente diferenciadas, cribiformes ó trabeculares que pueden verse en combinaciones. Pueden

existir formas de células claras en áreas focales. Las mitosis y las atipias nucleares se pueden ver frecuentemente, pero también pueden estar ausentes. No se ven cuerpos de psamoma y la metaplasia escamosa es excepcional<sup>170</sup>

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, el carcinoma folicular reacciona con la tiroglobulina, citokeratinas de bajo peso molecular, EMA, componentes de la membrana basal como las lamininas y el colágeno tipo IV<sup>171, 172</sup>. Los patrones de unión a las lectinas y el aspecto ultraestructural no son significativamente diferentes de los adenomas<sup>173, 174</sup>. La incidencia de las mutaciones puntuales del ras se le han encontrado en mayor cuantía que en el carcinoma papilar (53% contra 17%). Las diferencias podrían estar relacionadas con características epidemiológicas, la patología y el comportamiento clínico entre ambos tumores<sup>175, 176</sup>.

#### **1.5.2.1. Clasificación según grado de invasión:**

Dependiendo del grado de invasión, el carcinoma folicular se ha subdividido en mínimamente invasivo y en ampliamente invasivo.

##### **1. Carcinoma folicular mínimamente invasivo de tiroides:**

Macroscópicamente, se define como un tumor encapsulado y con patrón sólido y uniforme (fig. 22). El patrón de crecimiento recuerda usualmente a los adenomas embrionarios, los fetales ó formas atípicas y que pasan por ser una transformación maligna de los adenomas. Dado que el diagnóstico de carcinoma folicular mínimamente invasivo se basa en criterios morfológicos de invasión capsular y de los vasos sanguíneos, se debe ser muy cuidadoso y estricto con relación a este criterio.

La invasión de los vasos capilares no suele verse macroscópicamente. Microscópicamente, los vasos podrían ser de calibre venoso, estar localizados en o inmediatamente fuera de la cápsula (más que dentro del tumor) y contener una o más agrupaciones de células tumorales adheridas a la pared o protruyendo dentro de la luz. Frecuentemente, dichas masas intravasculares están cubiertas por endotelio de una forma similar a la que se encuentra en los trombos ordinarios. Se ha encontrado que las tinciones para fibras elásticas tienen un uso limitado para la identificación de estos

vasos. La inmunotinción para la actina es más sensible y positiva en los vasos capsulares en los que falta la capa elástico-muscular en derredor, a pesar de su relativamente gran tamaño. Para interpretar la invasión capsular ésta se tiene que producir en todo su grosor. La penetración en su porción mitad o la presencia de islotes tumorales incluidos en la cápsula no es representativa. Después de invadido el segmento capsular del tumor es frecuente que se expanda de una forma en hongo en el área adyacente. Como resultado de esto una sección tangencial podría mostrar un nódulo tumoral fuera de la masa principal, separado de ella por una cápsula intacta, siendo necesario profundizar en los cortes para demostrar la invasión capsular. Otro fenómeno interesante es la formación de una segunda o incluso tercera cápsula en el corte avanzado del tumor que ya ha sido previamente invadido.

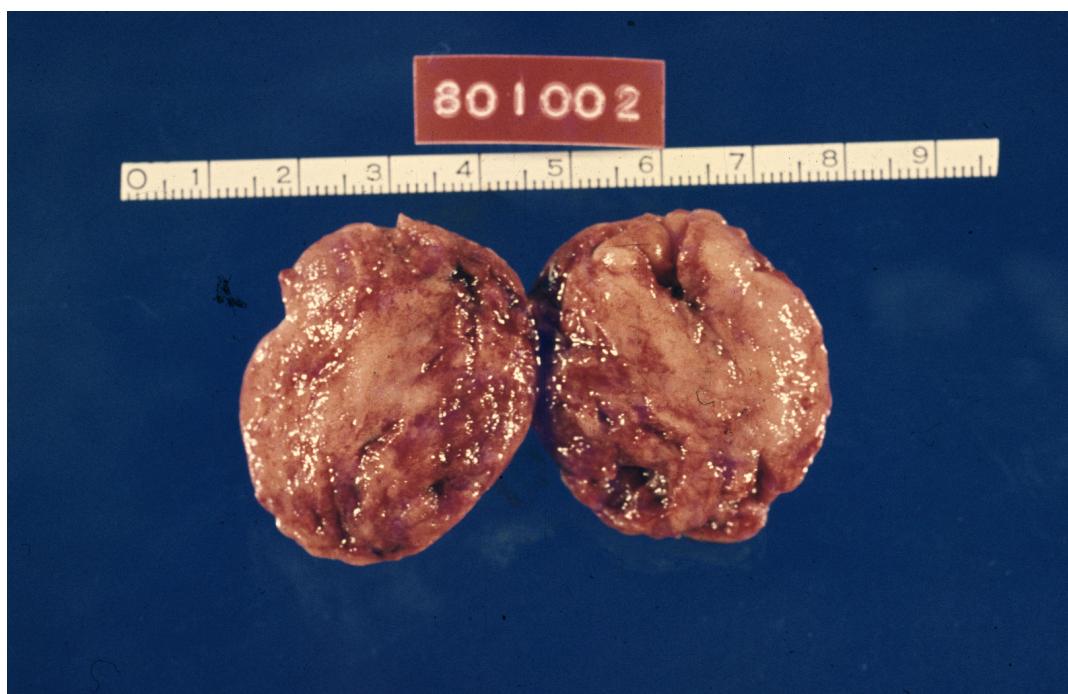


Figura 22. Corte de pieza tiroidea con cáncer folicular de tiroides.

Los focos de invasión capsular deben de distinguirse de la ruptura capsular secundaria a la PAAF. Esta última debe sospecharse cuando el área en cuestión tenga fisuras o contenga focos de hemorragia reciente o antigua y exhiban cambios reparativos estromales floridos.

## 2. Carcinoma folicular ampliamente invasor:

Este tumor muestra amplia infiltración de los vasos sanguíneos y del tejido tiroideo adyacente. Frecuentemente falta la encapsulación. Muchos de estos tumores pertenecen a la categoría de carcinomas poco diferenciados y se ha recomendado que los tumores foliculares que presentan marcada invasión vascular deberían clasificarse en esta categoría.

En contraste con el carcinoma papilar, los carcinomas foliculares de cualquier subtipo son casi siempre solitarios y prácticamente nunca son ocultos. Las metástasis son usualmente del tipo sanguíneo (particularmente al pulmón y a los huesos) más que a los nódulos linfáticos regionales. Las metástasis esqueléticas tienen una predilección por los hombros, el esternón, el cráneo y el hueso ilíaco.

La tinción para tiroglobulina es fundamental para confirmar el origen tiroideo de la lesión metastásica. Estas metástasis son comunes en la forma ampliamente invasiva. Sigue en menos del 5 % en los tumores mínimamente invasivos con invasión vascular, y se desarrolla en menos del 1 % de los tumores diagnosticados como carcinomas solo sobre la base de la invasión capsular mínima.

### 1.5.2.2. Clasificación patológica del carcinoma folicular:

#### 1. Tumores de células de Hürthle:

Los tumores incluidos en esta categoría se componen de forma exclusiva o predominante (mas del 75 %) de células foliculares que muestran hallazgos oncocíticos. Algunos autores (incluyendo el comité de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación histológica de los tumores tiroideos) no entienden estos tumores como un tipo diferente y los clasifican en otras categorías ya existentes (foliculares o papilares), dependiendo de su patrón de crecimiento. En nuestra opinión creemos que por sus hallazgos morfológicos y su evolución natural constituyen un grupo diferente que debe ser considerado como especial<sup>177, 178</sup>.

La mayoría de los pacientes son adultos y con un predominio en las mujeres. Macroscópicamente los tumores se caracterizan por ser sólidos, de color marrón oscuro

y muy vascularizados. La mayoría son encapsulados en casi su totalidad y los tumores invasivos tienden a crecer en el interior del parénquima tiroideo con aspecto lobular que puede ser engañoso. Microscópicamente los patrones de crecimiento pueden ser foliculares, trabeculares, sólidos o papilares, siendo el primero el más frecuente. Los folículos, cuando son grandes están separados por finos septos fibrovasculares que imitan papilas cuando son cortados tangencialmente. Otro elemento de diagnóstico de valor engañoso es la presencia de coloide intraluminal con incipientes laminaciones concéntricas que muestran un aspecto indistinguible de los cuerpos de psamoma que se relacionan con el carcinoma papilar. Los núcleos pueden mostrar pleomorfismo y nucleolos prominentes con aisladas formas bizarras. Los citoplasmas tienen un aspecto granular acidófilo característico. Ultrastructuralmente, las células están repletas de mitocondrias que muestran anomalías en su tamaño, forma y contenidos<sup>179</sup>. Con técnicas inmunohistoquímicas existe reactividad para la tiroglobulina, aunque en menor grado que los tumores foliculares convencionales. También son positivos para CEA, S-100 y de forma sorprendente también para HMB-45<sup>180, 181</sup>.

Un problema de diagnóstico difícil se presenta cuando el tumor de células de Hürthle está formado enteramente por papilas auténticas. Muchos de estos tumores tienen un estroma linfocítico que recuerdan a los tumores de Warthin de las glándulas salivares<sup>182</sup>. En nuestra experiencia los que son encapsulados tienen un comportamiento benigno y los invasivos se comportan de forma agresiva, aparentemente con mayor capacidad que los carcinomas papilares convencionales<sup>160</sup>. Por último, se ha señalado que los caracteres nucleares de esta familia de tumores papilares están ausentes o pobremente desarrollados como en el resto de tumores oncocíticos. Estos hallazgos podrían confirmar que las neoplasias de células de Hürthle representan un grupo diferente dentro de las neoplasias tiroideas.

## **2. Carcinoma folicular de células claras:**

La transformación en células claras puede ocurrir en las neoplasias tiroideas en varios tipos microscópicos y como consecuencia de varios mecanismos que incluyen: vesículas citoplásmicas (de origen mitocondrial u otros) por acumulación de glucógeno, lípidos, tiroglobulina o mucina.

### **3. Carcinoma pobremente diferenciado:**

En el esquema tradicional de las neoplasias del tiroides, los tumores malignos de células foliculares se han dividido en bien diferenciados formados por carcinoma papilar y folicular y los indiferenciados o tipo anaplásico. Hay evidencias de que existe un grupo de tumores que están entre estos dos extremos en relación a hallazgos morfológicos y comportamiento<sup>183, 184</sup>.

### **4. Carcinoma Insular:**

Se ha identificado un tipo tumoral con el término descriptivo de carcinoma insular. Este tumor incide en un grupo de pacientes más mayores que los bien diferenciados y que suele ser macroscópicamente invasivo. Histológicamente, se distinguen signos de nidos o lóbulos (insular) que forman un patrón de crecimiento sólido o microfolicular. Sus células son pequeñas y uniformes con variable actividad mitótica, junto con necrosis tumoral. Alguno de los denominados tipo compacto de los carcinomas indiferenciados de células pequeñas, pertenecen probablemente a esta categoría. El patrón insular puede confundirse con un diagnóstico equivocado de carcinoma medular. Con técnicas inmunohistoquímicas, se detecta reactividad para la tiroglobulina pero no para la calcitonina. Se ha encontrado que estos tumores expresan bcl-2 en más del 80% de los casos. En contraste con la rareza de este hallazgo en los carcinomas anaplásicos indiferenciados; la proteína p53 se expresa igualmente pero se limita a los focos de crecimiento infiltrante<sup>185</sup>.

#### **1.5.3. Carcinoma indiferenciado o anaplásico:**

Los carcinomas indiferenciados, también conocidos como anaplásicos o carcinomas sarcomatoides, se presentan frecuentemente en pacientes mayores como masas de crecimiento rápido que se asocian a compresión, disfagia y disnea<sup>186</sup>. La extensión extratiroidea es un hallazgo que aparece en la presentación inicial en la mayoría de los casos. Microscópicamente hay abundante necrosis y hemorragia y las masas tumorales reemplazan amplias zonas de la glándula. Histológicamente se detectan tres patrones característicos que a veces se combinan. En el primero que se ha

designado como escamoide, las células indiferenciadas pueden presentar un aspecto epitelial inconfundible, que pueden acompañarse de focos obviamente queratinizados. Los otros dos tipos de patrones son conocidos como los de células fusiformes y los de células gigantes. Estos pueden exhibir un patrón fascicular o estoriforme con abundantes neutrófilos, vascularización prominente y metaplasia cartilaginosa-ósea. Como resultado de este aspecto pueden simular una variedad de sarcomas de partes blandas como los fibro-histiocitomas malignos (incluyendo los inflamatorios y mixoides), angiosarcomas, hemangiopericitomas malignos y fibrosarcomas. Células gigantes multinucleadas con un patrón osteoclástico pueden darle al tumor un aspecto de tumor óseo de células gigantes de hueso o bien de partes blandas.

Muchos de los carcinomas indiferenciados de tiroides proceden de una transformación anaplásica de un tumor bien diferenciado preexistente, generalmente el carcinoma papilar. Una variante lo representa los carcinomas fusocelulares escamosos procedentes de la variante de células altas del carcinoma papilar. En muchos casos la transformación anaplásica tiene lugar en el tumor primitivo pero incluso aparece en los focos metastásicos. Muchos cortes son necesarios para detectar el componente residual de diferenciación. Se cree que los nódulos con finas capas esclerohialinas situadas dentro del carcinoma indiferenciado representan residuos deteriorados de tales componentes. Las mutaciones del gen de la proteína p53 tienen lugar en un alto porcentaje de carcinomas indiferenciados, el hecho de que esa mutación no esté presente en el resto de carcinomas papilares sugiere que esta mutación ocurre después del desarrollo del carcinoma papilar y que puede jugar un papel en la progresión del tumor.

En las clasificaciones antiguas se incluyó el carcinoma indiferenciado de células pequeñas difuso o compacto. Hoy se sabe que muchos de ellos son realmente linfomas malignos y que la mayoría de los restantes representan variantes de células pequeñas de carcinomas medulares o insulares<sup>186</sup>.

La evolución del carcinoma indiferenciado de tiroides es muy rápida, con crecimiento masivo en el cuello e infiltración de los músculos costales, esófago, traquea, piel e incluso huesos vecinos. Metástasis ganglionares y viscerales a distancia son comunes. El índice de mortalidad está sobre el 95% y el tiempo medio de supervivencia

es de 6 meses, siendo la causa inmediata de muerte usualmente la afectación de estructuras vitales del cuello<sup>186</sup>. Existen mejores posibilidades de curación en pacientes en los que el componente indiferenciado está presente con cambios focales en casos de neoplasias bien diferenciadas. Casos aislados de curación se han obtenido con una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.

### **1.6. Factores pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides:**

El cáncer de tiroides, el más frecuente de los tumores endocrinos, presenta grandes diferencias en su evolución clínica. Dentro de un amplio espectro tenemos, en un extremo, un grupo de tumores diferenciados (del 90 al 95% de todos los casos)<sup>187</sup>, con un grado de malignidad bajo y un buen pronóstico; en el otro extremo tenemos los tumores muy indiferenciados en los que se incluye el carcinoma anaplásico con un pronóstico fatal.

El carcinoma diferenciado de tiroides constituye en la mayoría de los casos un proceso indolente con una supervivencia excelente. Sin embargo, algunos casos presentan una mala evolución con múltiples recidivas y pueden conducir a la muerte aparentemente sin relación con el tratamiento empleado. Se han realizado grandes esfuerzos en un intento de identificar a este grupo particular de pacientes 10-15%. Su reconocimiento ha mejorado en estos últimos años gracias al estudio de factores pronósticos y al análisis de grupos de riesgo.

A través del análisis retrospectivo del paciente con cáncer diferenciado de tiroides, diferentes grupos<sup>188, 189, 190, 191, 192, 193</sup> han determinado factores predictores para sus poblaciones respectivas y han elaborado esquemas de clasificación pronóstica.

Todos estos estudios pretenden estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bien definido que ayuden a establecer el tratamiento adecuado para la población analizada<sup>194</sup>, para mejorar la supervivencia, reducir las complicaciones y evitar tratamientos innecesarios<sup>195</sup>.

En la mayoría de los estudios pronósticos, la edad de la presentación constituye el más importante de todos los factores pronósticos. En la muestra analizada por Gómez Arnaiz y col<sup>193</sup> se confirma la edad como un factor de riesgo independiente. La edad de

60 años o superior fue un factor de mal pronóstico, pero no sabemos a partir de qué edad el riesgo de mortalidad aumenta. Para Godballe y col<sup>196</sup> también la edad de 60 años en el momento del diagnóstico sería un buen punto de corte a partir de que este factor tendría un mal pronóstico. Diferencias clínicopatológicas e histomorfológicas explicarían el empeoramiento del pronóstico a esta edad: mayor actividad mitótica y polimorfismo nuclear, más frecuente invasión extratiroidea y metástasis a distancia. Coburn y Wanebo<sup>197</sup> encuentran también que la supervivencia disminuye significativamente con la edad y que la importancia pronóstica de la edad podría deberse a una mayor prevalencia de invasión vascular y extensión extracapsular en pacientes de edad más avanzada. Quizás no sería la edad del paciente, sino la del tumor. En pacientes ancianos, la lesión existiría desde muchos más años y aumentaría en agresividad. Sin embargo, no existe ninguna prueba que apoye esta suposición<sup>195</sup>.

#### AGES (Age, grade, extent, size)

Puntuación pronóstica =  $0,05 \times \text{edad}$  (Si la edad es  $\geq 40$  años)

+ 1 (Si es grado 2)

+ 3 (Si es grado 3 o 4)

+ 1 (Si es extratiroideo)

+ 3 (Si extensión a distancia)

+  $0,2 \times \text{tamaño tumoral}$  (Diámetro máximo en cm.)

Supervivencia por puntuación AGES (20 años)

$\leq 3,99 = 99\%$

4-4,99 = 80%

5-5,99 = 67%

$\geq 6 = 13\%$

Tabla 2. Grupos de riesgo según la clasificación AGES

Las tasas de recidiva son más elevadas en las edades extremas, en los más jóvenes y en los más ancianos<sup>198</sup>. En niños, el riesgo de recidiva puede variar del 0 al 39%<sup>187</sup>.

La afectación ganglionar es muy frecuente hasta el 40% en adultos y el 90% de los jóvenes con cáncer papilar pueden presentarla<sup>199</sup>. La afectación ganglionar regional no parece tener efecto pronóstico en la mayoría de los estudios. Las citocinas producidas en los ganglios limitarían la proliferación celular del cáncer papilar metastatizado, previniendo su progresión y el desarrollo de metástasis a distancia<sup>200</sup>.

#### **AMES (Age, metastases, extent, size)**

##### Bajo Riesgo:

- Pacientes jóvenes (hombres ≤ 40 años, mujeres ≤ 50 años) sin metástasis.
- Pacientes mayores (papilar intratiroideo, lesiones foliculares con pequeña invasión capsular).
- Cánceres primarios < 5cm.
- No metástasis a distancia.

##### Alto Riesgo:

- Todos los pacientes con metástasis a distancia.
- Papilar extratiroideo, folicular con invasión capsular importante.
- Cánceres primarios > 5cm en pacientes mayores (hombres >40 años, mujeres >50 años).

##### Supervivencia por grupos AMES (20 años):

- Bajo Riesgo: 99%
- Alto Riesgo: 61%

Tabla 3. Grupos de riesgo según la clasificación AMES.

No se ha demostrado que la afectación adenopática comporte un aumento de la supervivencia<sup>201</sup>.

Aún cuando en algunos análisis univariantes su presencia representaba un factor pronóstico favorable, esto se debía a que su incidencia era mucho mayor en los pacientes mucho más jóvenes y el factor pronóstico edad tiene mayor fuerza significativa<sup>195</sup>. En pacientes ancianos un factor pronóstico adverso que disminuiría todavía más la tasa de supervivencia.

El sistema de estadiaje AMES (Age, Metastases, Extent, Size) (tabla 3) fue desarrollado en la década de los 80 a partir de una cohorte de 814 pacientes que padecían cáncer diferenciado de tiroides. Los factores pronósticos empleados fueron la edad, metástasis a distancia, invasión extratiroidea y tamaño tumoral. Tanto edad como tamaño tumoral fueron expresadas como variables categóricas. El punto de corte empleado para el tamaño tumoral fueron 5 cm. En el caso de la edad, se establecieron dos puntos de corte diferentes en función del sexo: 41 años para los varones y 51 para las mujeres.

**MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size)**

Puntuación = 3,1 (si edad <40 años) o 0,08 x edad (si edad > 40 años)

- + 0,3 x tamaño tumoral
- + 1 (si la resección es incompleta)
- + 1 (si es localmente invasor)
- + 3 (si hay extensión a distancia)

Supervivencia por puntuación MACIS a 20 años

<6 = 99%

6-6,99 = 89%

7-7,99 = 56%

≥ 8 = 24%

Tabla 4. Grupos de riesgo según la clasificación MACIS.

El sistema MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size) de la Clínica Mayo, fue desarrollado como alternativa al sistema de clasificación AGES porque el poder establecer el “grado” en el cáncer papilar de tiroides no estaba disponible en muchos centros. El MACIS (tabla 4) está basado únicamente en pacientes con cáncer papilar de tiroides. Para su desarrollo se empleó una cohorte de 1779 pacientes divididos en dos grupos comparables basados en la fecha de diagnóstico del cáncer: 1957-1972 y 1973-1988.

Un análisis del modelo de Cox usando una selección gradual variable permitió establecer un modelo pronóstico derivado de la primera cohorte formada. El sistema de estadificación para el pronóstico fue validada con la segunda cohorte. Utilizando este sistema, se estableció una puntuación para el pronóstico y los pacientes fueron clasificados según 4 grupos de riesgo.

La multifocalidad, que puede llegar a ser del 87,5% en la serie en las que se practican sistemáticamente tiroidectomía totales asociadas o no a afectación ganglionar en grupos de edad joven, no representa para todos los autores un factor de mal pronóstico.

Shaha y col<sup>202</sup>, en un intento de mejorar la categorización en grupos de riesgo, distingue dos grupos de factores pronósticos: Los relacionados con el paciente (edad y sexo), y los relacionados con el tumor (tamaño, extensión, grado histológico y metástasis). Estos autores individualizan un tercer grupo de pacientes que consideran de riesgo intermedio, en los que, de los dos grupos de factores pronóstico, uno de ellos sería desfavorable.

El sexo parece ser en algunos análisis un factor pronóstico, si bien de débil significancia. Cuando se ajusta el sexo con la edad, esta significancia desaparece.

El grado histológico es un factor que no se considera en todos los estudios. La clasificación AGES<sup>189</sup> (tabla 2) lo incluye, pero analiza carcinomas papilares y sus tipos excluyendo el folicular puro. En los análisis univariantes no se han apreciado diferencias en las tasas de supervivencia entre el cáncer papilar y el folicular.

**AJCC/UICC 6th edition TNM (Tumor, node, metastases)**

T1, tumor ≤ 2 cm de diámetro máximo, limitado al tiroides.  
 T2, tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm de diámetro máximo limitado al tiroides.  
 T3, tumor > 4 cm de diámetro máximo limitado al tiroides o cualquier tumor con mínima extensión extratiroidea (músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos).  
 T4a, tumor de cualquier tamaño extendido más allá de la cápsula tiroidea, invadiendo tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.  
 T4b, tumor que invade la fascia prevertebral o afecta la arteria carótida o vasos mediastínicos.

N1a, metástasis a nivel VI (pretraqueal, paratraqueal, y prelaríngeo/ganglios linfáticos Délficos).  
 N1b, metástasis a ganglios linfáticos cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales o ganglios linfáticos mediastínicos superiores.

M1, metástasis a distancia.

**Menores 45 años**

Estadio I: Cualquier T, cualquier N, M 0  
 Estadio II: Cualquier T, cualquier N, M1

**45 años y mayores**

Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0 T1 N1a M0 T2 N1a M0 T3 N1a M0
Estadio IVA	T4a N0 M0 T4a N1a M0 T1 N1b M0 T2 N1b M0 T3 N1b M0 T4 N1b M0
Estadio IVB	T4b cualquier N M0
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1

Tabla 5. Clasificación TNM para el cáncer de tiroides.

En los realizados exclusivamente en pacientes con cáncer folicular la edad era un factor determinante negativo muy fuerte, como también lo eran el tamaño del tumor, la invasión vascular extensa y las metástasis<sup>203</sup>.

Según Davis y col<sup>204</sup>, los factores pronósticos categorizados en los pacientes con cáncer papilar nos servirían para estratificar a los pacientes con cáncer folicular y no serían útiles para seleccionar su tratamiento. Para Mazzaferri y Jhiang<sup>198</sup> las diferencias existentes entre ambos carcinomas derivarían de que el folicular se diagnostica en pacientes de edad más avanzada y en un estado más avanzado de la enfermedad.

Por tanto, el pronóstico estaría relacionado con la edad y la extensión del tumor y no con el tipo histológico. Tampoco Shah y col<sup>205</sup> encuentran resultados sustancialmente diferentes cuando analizan grupos de pacientes con cáncer folicular. El grado de invasión vascular y capsular son también para Jorda y col<sup>206</sup> criterios morfológicos de valor pronóstico en este tipo de cáncer.

Para Akslen<sup>194</sup> las características histológicas como atipia nuclear, necrosis tumoral e invasión vascular serían variables de valor práctico para el tratamiento individualizado. También para Moreno Egea y col<sup>207, 208</sup>, y S.Ortiz Sebastián y col<sup>209</sup>, el subtipo histológico referido al cáncer papilar constituiría un factor pronóstico significativo predictor de recidivas. A la misma conclusión llegan Terry y col<sup>210</sup>.

El tipo de tratamiento quirúrgico no constituye una variable de significación pronóstica en algunos análisis multivariantes<sup>201</sup>. Por el contrario, otros grupos<sup>198</sup> consideran que la cirugía más extensa y la administración posterior de yodo radioactivo mejoran la supervivencia.

También para DeGroot<sup>211</sup>, la cirugía más extensa y la administración de yodo radioactivo reduce significativamente las recidivas. Para estos autores este tratamiento sería el más adecuado para todos los tumores superiores a un cm.

Por lo tanto, estos índices tienen un valor fundamentalmente epidemiológico y permiten realizar análisis estadísticos en grupos poblacionales. En nuestro trabajo de tesis, los enfermos fueron estratificados según la clasificación TNM<sup>212</sup> (tabla 5) y los agrupamos en estadios.

La clasificación EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (tabla 6) fue publicada en 1979 y fue el primer intento de clasificar todos los tipos histológicos de cáncer de tiroides (incluido el medular y el anaplásico) bajo un mismo sistema. Este sistema de clasificación fue desarrollado mediante un análisis multivariante de 507 pacientes de 23 hospitales europeos con una media de seguimiento de 40 meses. Bajo este sistema se desarrolló una puntuación y clasificación pronóstico estratificada en 5 grupos o estadios. En la siguiente tabla se muestra la clasificación EORTC con los 5 grupos de riesgo.

**EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)**

Total Score: Edad del paciente, + 12 si hombre, + 10 si pobremente diferenciado, + 10 si invasión capsular, + 15 si una metástasis a distancia, + 30 si dos o más metástasis a distancia.

Grupo 1 = Score < 50 puntos.

Grupo 2 = Score 50-60 puntos.

Grupo 3 = Score 66-83 puntos.

Grupo 4 = Score 84-108 puntos.

Grupo 5 = Score > 108 puntos.

Tabla 6. Grupos de riesgo según la clasificación EORTC.

La clasificación GAMES (Grade, Age, Metastases, Extent, y Size) (tabla 7) del Memorial Sloan Kettering fue publicada en 1994 después del análisis de 1038 pacientes que padecían cáncer diferenciado de tiroides. Bajo este sistema los pacientes son clasificados en Bajo, Intermedio y Alto riesgo. La edad de 45 años y 4 cm de diámetro mayor del tumor fueron los puntos de corte para las variables continuas.

En la tabla 7 se muestra la clasificación de los pacientes en las diferentes categorías de riesgo según la clasificación GAMES.

**GAMES (Grado, Edad, Metástasis, Extensión y Tamaño)**

Tres grupos de riesgo:

Bajo Riesgo: Pacientes < 45 años, sin metástasis a distancia, con tamaño tumoral < 4 cm e histología de cáncer papilar de tiroides

Riesgo Intermedio 1: Pacientes < 45 años, sin metástasis a distancia, con tamaño tumoral  $\geq$  4 cm o histología de cáncer folicular de tiroides.

Riesgo Intermedio 2: Pacientes  $\geq$  45 años, sin metástasis a distancia con tamaño tumoral < 4 cm e histología de cáncer papilar de tiroides.

Alto Riesgo: Pacientes  $\geq$  45 años, sin metástasis a distancia, con tamaño tumoral  $>$  4 cm e histología de cáncer folicular de tiroides.

Tabla 7. Grupos de riesgo según la clasificación GAMES.

Los diferentes análisis pronósticos descritos no son extrapolables a todas la series y existe, además, controversia sobre la significancia relativa<sup>213</sup> de las variables clínicas y morfológicas identificadas como factores de riesgo. La identificación de factores de confianza bien estratificados, válidos para todos los pacientes, es esencial para evitar el uso de tratamientos innecesarios. Recientemente se ha dirigido la atención al estudio de la expresión de genes y protooncogenes para mejorar la valoración pronóstica<sup>214</sup>. Factores biológicos, tales como tipo histológico y el contenido en ADN nuclear, reflejarían probablemente la agresividad del tumor<sup>215</sup>. En el desarrollo neoplásico intervienen factores de crecimiento y sus receptores. Akslen y col<sup>216</sup>, en su serie de cánceres papilares encuentran que la expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) se correlaciona bien con el grado de invasión tumoral y constituye en su caso un fuerte factor pronóstico de enfermedad recidivante.

El gen p53, fosfoproteína nuclear, que suprime la proliferación celular, puede presentar una gran variedad de mutaciones que conlleva una pérdida de su papel regulador. Los grupos de Dobashi y col<sup>217</sup> y de Godballe y col<sup>218</sup> por inmunohistoquímica lo detectan en sólo un 22.7% de los carcinomas tiroideos pero en el 63.6% de los más indiferenciados. La sobreexpresión de p53 tendría un papel importante en la conducta evolutiva de los subtipos más agresivos de cáncer de tiroides<sup>219</sup>. Kobayashi y col<sup>220</sup> en

una población joven en la que el pronóstico suele ser bueno, a pesar de la afectación ganglionar y aún de metástasis a distancias frecuentes, no detectan expresión anormal de p53. Para Nishida y col<sup>213</sup> la sobreexpresión de p53 y la presencia simultánea de tumores aneuploides constituyen factores importantes para determinar la potencial agresividad del tumor.

Mutaciones en el gen N-ras parecen desempeñar un papel en la conducta del cáncer de tiroides diferenciado. La familia de este gen codifica una proteína p21 que participa en el control de la proliferación celular. Hara y col<sup>221</sup> consideran que las mutaciones del gen N-ras representan un factor pronóstico independiente que compartiría una menor supervivencia. Basolo y col<sup>222</sup> encuentran en sus pacientes que la sobreexpresión del p21 podría ser un factor que se asociaría al mal pronóstico ligado a los grupos de más edad.

La sobreexpresión del gen C-myc asociado a la disminución del número de receptores a la TSH<sup>223</sup> se encontraría en las formas más indiferenciadas y, por tanto, con peor pronóstico. Scheumman y col<sup>224</sup> demuestran que los pacientes que disminuyen la expresión de E-Cadherina (molécula de adhesión) presentan una tasa aumentada de recidivas y una mayor propensión a la extensión metastásica.

El estudio de la expresión de proteínas reguladoras de la apoptosis especialmente de una de las más importantes, la Bcl-2, ha mostrado que no se expresa o lo hace muy débilmente en los carcinomas indiferenciados.

En el momento actual, la investigación genética del cáncer diferenciado de tiroides, muy relanzado por el proyecto genoma y su aplicación en la clínica práctica constituye una línea de estudios que nos aporta nuevas perspectivas sobre la causa, diagnóstico y pronóstico del cáncer.

Intuimos que puede llegar a ser mucho más útil para conseguir definir nuevos y más precisos y seguros factores pronóstico que permitan establecer el tratamiento más adecuado en cada caso.

### **1.7. Protocolo de tratamiento complementario y seguimiento:**

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se comporta habitualmente como un tumor de baja agresividad para el que disponemos de tratamientos específicos y efectivos, con cuya aplicación tiene muy buen pronóstico. Sin embargo, hay algunos especialmente agresivos, a veces en pacientes mayores de 50 años, pero otras en jóvenes, que representan un desafío a la optimización de su tratamiento y seguimiento. Por otra parte, en muchos casos no tenemos elementos clínicos ni histopatológicos que nos permitan predecir su evolución. Hemos visto casos de gran invasividad locorregional y que, sin embargo, con el tratamiento adecuado han tenido excelente evolución. En el otro extremo, existen casos que a pesar de presentarse clínicamente como un nódulo tiroideo inocente, han tenido un comportamiento locorregional agresivo o han producido metástasis distantes de forma temprana<sup>225, 226</sup>. Por todo ello, cuando instituimos un tratamiento para un CDT, éste debe ser altamente eficaz de modo que no sea insuficiente en pacientes de alto riesgo no excesivamente agresivo en pacientes de buen pronóstico. El cuestionamiento actual es si disponemos de algún modo de predecir el comportamiento agresivo como para efectuar un tratamiento adecuado y oportuno que pueda evitar o atenuar su agresividad.

En el tratamiento y seguimiento del CDT contamos con un valioso recurso (el I<sup>131</sup>) que permite la detección de remanentes tumorales o metástasis y proporciona la posibilidad de destruirlos utilizando una dosis grande del mismo<sup>227, 228</sup>. En el momento actual uno de los desafíos de la oncología es lograr una sustancia con estas características, específicas de cada tumor. En el CDT, el I<sup>131</sup> lo es de hace más de 50 años. Sin embargo, si éste no es utilizado en la forma adecuada y en el momento oportuno, son más remotas las posibilidades de curación o que las recidivas sean más tardías.

La evaluación de la evolución del CDT en un estudio prospectivo es muy dificultosa, por diversos motivos:

1. La larga evolución de este tipo de tumores, en los que el seguimiento no debería ser menor de 20 años.

2. La velocidad de avance de los conocimientos médicos que obligaría a cambios en la conducta terapéutica antes del cumplimiento de dichos plazos, por un beneficio indispensable desde el punto de vista asistencial.

La experiencia en los resultados de las diferentes conductas terapéuticas se basa, por tanto, en su mayor parte, en trabajos retrospectivos y en vivencias clínicas<sup>229, 230, 231</sup>.

### **Paso I: Tiroidectomía**

Es la que permite cumplir los objetivos del tratamiento quirúrgico primario en el CDT, que son:

1. El control locorregional de la enfermedad, que debe ser lo más completo posible, adecuado al comportamiento biológico del tumor, intervenidos en unidades de cirugía endocrina<sup>232, 233, 234</sup>.
2. La creación de condiciones óptimas para la aplicación de otros métodos terapéuticos y el control correcto del seguimiento<sup>235, 236, 237</sup>.

Se ha demostrado mejor evolución a largo plazo de los pacientes a los que inicialmente se practicó una tiroidectomía ampliada<sup>227, 238</sup> al resear focos contralaterales del carcinoma, disminuir las recurrencias locales y crear las condiciones óptimas para el seguimiento oncológico<sup>239, 240</sup>.

### **Paso II: Evaluación del remanente tiroideo**

Se realiza mediante una gammagrafía tiroidea con un 1 mCi de yodo (este al igual que el rastreo corporal, sería preferible efectuarlo con I<sup>131</sup><sup>228</sup>, si se contara con un ciclotrón en el área), un mes después de la tiroidectomía y con dieta previa restringida en yodo<sup>241</sup>. Este plazo es suficiente para que la herida operatoria haya cicatrizado y el paciente esté en condiciones físicas y psíquicas de recibir la dosis ablativa.

Cuando el remanente tiroideo es todo un lóbulo, debe considerarse la necesidad de reintervención quirúrgica, pues, en caso contrario, sería necesario administrar varias dosis de radioyodo para poder llegar a producir una ablación tiroidea completa<sup>241</sup>. Si la determinación concomitante LT3, LT4 y TSH evidencia un hipotiroidismo, se certifica la

escasa cantidad de tejido tiroideo remanente y se aseguran las condiciones más favorables para recibir la dosis de radioyodo.

### **Paso III: Dosis ablativa de I<sup>131</sup>**

Se calcula de acuerdo con el riesgo de agresividad<sup>241, 242</sup>. Se ha demostrado una mejor evolución con mayor dosis inicial de I<sup>131</sup>. Son muy pocas las ocasiones en que se administra una dosis por debajo de 100mCi, solamente cuando en la gammagrafía no se ve tejido tiroideo funcional. En la experiencia de nuestro grupo de trabajo, aún en esos casos, en la captación postdosis se llega a comprobar un remanente tiroideo importante, por lo cual preconizamos administrar siempre la dosis ablativa<sup>243, 244</sup>.

En el uso de I<sup>131</sup>, tanto para rastreo corporal como para las dosis terapéuticas, se deben seguir los criterios internacionales de protección radiológica y descartar embarazos previamente.

### **Paso IV: Hormonoterapia tiroidea**

Una vez realizada la ablación tiroidea quirúrgica y con radioyodo, la terapia supresiva con hormona tiroidea es el tratamiento definitivo más importante<sup>245</sup>. Este concepto se basa en la demostración de que tanto el tejido tiroideo normal como el del carcinoma diferenciado y el de sus metástasis son sensibles a la TSH, la cual incrementa el crecimiento de los tumores diferenciados y su indiferenciación a tumores anaplásicos no dependientes de TSH<sup>246</sup>. La hormonoterapia tiroidea se inicia a las 48 horas de la administración de I<sup>131</sup> ablativo y se aumenta progresivamente la dosis hasta lograr la que se considera adecuada. El avance del ensayo para determinar TSH de tercera y cuarta generación ha permitido optimizar esta dosis y fijar con mayor exactitud el objetivo en las concentraciones de TSH<sup>247</sup>: < 0.1 mU/l en los pocos agresivos a < 0.01mU/l en los muy agresivos<sup>231</sup>.

Este es el objetivo genérico, pero es de fundamental importancia adaptarlo a cada enfermo, de acuerdo con las características del tumor y las del paciente, considerando los beneficios de la prevención y/o tratamiento de la recidiva o metástasis frente a los riesgos cardiovasculares y óseos<sup>231</sup>. Otra posibilidad es minimizar estos riesgos con terapéuticas concomitantes adecuadas.

Alcanzada la dosis adecuada de hormonas tiroideas se dosificará periódicamente la tiroglobulina (Tg) como marcador tumoral del CDT. La determinación de Tg se hará simultáneamente con la de anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg) ya que si estos son positivos pueden ocasionar falsos positivos o negativos de la tiroglobulina<sup>248</sup>. Es importante que la Tg y los Ac anti-Tg se efectúen en cada paciente con los mismos métodos y que sean de alta sensibilidad.

#### **Paso V: Rastreo con Iodo**

A los seis meses de la dosis ablativa de I<sup>131</sup>, se evaluará si existe tejido tiroideo remanente; para ello se efectuará un rastreo corporal de 3 a 5 mCi de I<sup>131</sup><sup>228</sup> suspendiendo la levotiroxina (LT4) durante seis semanas antes e indicando triyodotironina (T3) para evitar síntomas prolongados de hipotiroidismo. Esta última, de vida media más corta, se suspenderá dos semanas antes del RC para lograr un aumento de TSH. El rastreo corporal se efectúa con estas dosis de I<sup>131</sup> porque se consideran adecuadas para identificar tejido tiroideo permanente o metástasis, en un alto porcentaje, pero no tan elevados como para producir el fenómeno de aturdimiento (Stunning)<sup>228, 229, 249</sup>.

Por lo antedicho, el RC se hará simultáneamente con la determinación de TSH, Tg y Ac anti-Tg (la extracción de sangre debe ser previa a la administración de I<sup>131</sup> para evitar la manipulación de sangre contaminada con radioactividad y un posible aumento de Tg post I<sup>131</sup>).

Para evitar la suspensión de hormonas tiroideas y las molestias del hipotiroidismo, así como la sobreestimulación de TSH de los posibles remanentes o metástasis tumorales, se está evaluando, en algunas situaciones, la opción de efectuar RC con MIBI 99mTc como marcador de actividad tumoral<sup>250</sup>.

En este periodo se realizarán exámenes complementarios como la ultrasonografía cervical, y la radiografía de tórax para evaluar enfermedad persistente o recurrente locorregional y/o metástasis. De acuerdo con los resultados, seguiremos otros pasos en nuestro algoritmo.

**Paso VI:**

Si el rastreo corporal es negativo, con TSH  $\geq 30 \text{ mU/L}$  y la Tg  $< 2 \text{ ng/ml}$  con anticuerpos anti Tg negativos, se aleja la posibilidad de enfermedad oncológicamente activa<sup>251</sup>.

Serán fundamentales, además de los controles clínicos cada 3 ó 6 meses el seguimiento de Tg – Ac anti-Tg bajo tratamiento y la ultrasonografía (US) cervical que debe hacerse con Doppler color y power angio.

El advenimiento de equipos de ultrasonidos de alta resolución han mejorado sustancialmente el seguimiento oncológico tiroideo siempre que la exploración sea realizada por un médico experimentado. Hay que señalar que, aunque la ablación tiroidea con radioyodo haya sido “completa” puede observarse tejido residual cicatricial. Las características US ayudan a detectar de forma temprana las recidivas y/o metástasis cervicomediastínicas<sup>228</sup>, y a diferenciar el “remanente” tiroideo “normal” de la persistencia o recurrencia tumoral en el lecho tiroideo y las adenopatías que se consideran metastásicas de las inflamatorias<sup>252, 253</sup>.

De acuerdo con las evaluaciones clínicas, US, de Tg y Ac Anti-Tg, se podrán dar diversas situaciones:

1. Controles clínicos y US normales con Ac Anti-Tg negativos y Tg bajo tratamiento.
  - a)  $< 1 \text{ ng/ml}$ . Se podrán espaciar los controles con RC ( volver paso V ) a los dos años de la primera vez y posteriormente cada cinco años, de mantenerse los controles evolutivos favorables.
  - b) 1 y 5 ng/ml. Jerarquizar la curva de Tg, repetidas con mayor periodicidad, evaluar si está en descenso o en ascenso y actuar con el esquema como en a) o en c), respectivamente.
  - c)  $> 5 \text{ ng/ml}$  reiterados. Considerar metástasis y en forma inmediata volver al paso V<sup>254</sup>.

Establecer un valor limitado de Tg siempre es arbitrario. Sin embargo, conociendo este hecho, creemos de utilidad establecer: a) se aleja la posibilidad de

enfermedad oncológicamente activa cada vez con rangos más bajos de Tg, para muchos autores sólo cuando la Tg es indetectable, y b) los rangos de Tg que transcribimos deben ser tomados como una guía (y no en valor absoluto) tanto para alejar la posibilidad de enfermedad oncológicamente activa como para considerarla sospechosa de persistencia de tejido en el lecho tiroideo, metástasis o recurrencia<sup>254</sup>.

2. Controles clínicos y US sugestivos de recurrencia tumoral o metástasis locorregional; se deberán efectuar estudios citológicos que de ser confirmados plantearán volver al paso V y/o intervención quirúrgica y/o radioterapia.

**Paso VII:**

Si el rastreo corporal fuera positivo por persistencia del remanente tiroideo se considera volver a los pasos III, IV y V de acuerdo con la magnitud del mismo.

**Paso VIII:**

Si el rastreo corporal fuera positivo por metástasis, se debe realizar además una captación de I<sup>131</sup> para prever la efectividad de la dosis y ajustar el cálculo. De acuerdo con la localización de las mismas, se seguirá la secuencia señalizada de estudios y tratamiento<sup>255</sup>. Posteriormente a la dosis de I<sup>131</sup> (entre 150 y 300 mCi), a las 48 horas se reiniciará el paso IV y cada 6-12 meses el paso V.

**Paso IX:**

Ante la situación especial de Rc negativo, con TSH ≥ 30 mu/l y la Tg elevada (≥10 ng/ml) reiterada, habrá que considerar la posibilidad de metástasis no captantes de I<sup>131</sup><sup>251</sup>, efectuando otros estudios de imagen, actualmente se introducen en los algoritmos el PET (tomografía por emisión de positrones)<sup>256, 257, 258</sup> y volver a los pasos III, IV y V.

El fundamento de administrar en estas condiciones una dosis de I<sup>131</sup><sup>259</sup> es que las metástasis que no captan de 3-5 mCi de I<sup>131</sup> pueden captar dosis terapéuticas altas. Este hecho se ve más frecuentemente en las metástasis pulmonares<sup>259</sup>.

**Perspectivas Futuras:**

Sin duda, en poco tiempo, y con los nuevos avances que se produzcan, este protocolo seguirá sufriendo modificaciones que permitirán optimizar más aún el tratamiento y seguimiento de los pacientes con CDT.

En un futuro inmediato:

1. El logro de determinaciones de tiroglobulina de mayor sensibilidad y especificidad. Utilizando análisis no influenciados por los Ac Anti-Tg. Detectando sus concentraciones pre y post administración de TSH recombinante humana ( rh TSH )<sup>260</sup>.
2. La posibilidad de la realización de rastreos corporales con I<sup>131</sup> sin suspensión previa de la hormona tiroidea con la administración de rh TSH<sup>261, 262</sup>.
3. La posibilidad de la utilización de litio pre y postdosis ablativa o terapéutica de I<sup>131</sup> para aumentar su efectividad.
4. La posibilidad de la utilización del ácido cis-retinoico como promotor de la diferenciación celular en los tumores no captantes o débilmente captantes de radioyodo.

En un futuro más lejano:

1. La aplicación de técnicas de biología molecular para el reconocimiento de mutaciones que identifiquen a los individuos con inestabilidad genética en cuanto a propensión tumorogénesis tiroidea.
2. La terapia génica como modalidad complementaria, o quizás algún día sustitutiva, de las terapéuticas aquí planteadas.

### 1.8. Marcadores tumorales:

El cáncer de tiroides representa uno de los tumores malignos más comunes del sistema endocrino<sup>263</sup>. Si bien es cierto que la punción y aspiración con aguja fina (PAAF) sigue siendo el método elegido para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, es de destacar el papel, cada vez más importante, que desempeñan los marcadores biológicos en la detección y el manejo del cáncer de tiroides.

La punción y aspiración con aguja fina (PAAF) presenta numerosos beneficios en el diagnóstico del cáncer de tiroides papilar, medular y anaplásico. Sin embargo, no resulta determinante a la hora de establecer si el tumor folicular o de células de Hürthle es benigno o maligno. Así, los biomarcadores, también denominados *marcadores moleculares, biológicos o tumorales*, han sido introducidos a lo largo de los últimos 40 años tanto en la detección temprana del cáncer de tiroides, como en el diagnóstico de patologías recurrentes y persistentes, o en la predicción de la efectividad de la resección quirúrgica, la ablación con radioiodo y la quimioterapia.

La investigación en biomarcadores ha evolucionado en los últimos tiempos, desde los marcadores serológicos, que encuentran su base en la utilización de las pruebas serológicas para medir los niveles de tiroglobulina y calcitonina, hasta los genómicos y proteómicos que, gracias al desarrollo tecnológico, permiten identificar una multitud de biomarcadores relacionados con perfiles moleculares para cada tipo de cáncer en cualquier estadio, pasando por los marcadores basados en mutaciones genéticas, determinantes para la detección de las primeras fases de la génesis tumoral tiroidea<sup>264</sup>.

#### A. Marcadores serológicos:

Los marcadores serológicos representan la primera generación en biomarcadores tiroideos: pueden establecer un diagnóstico seguro y son fácilmente medibles.

Herberman<sup>265</sup> propone cinco razones por las que los biomarcadores resultan fundamentales en la detección del cáncer:

1. Su medición es sencilla, reproducible, de fácil acceso y económicamente asequible;
2. permiten detectar diferencias cuantitativas, de manera que se pueden distinguir cánceres benignos de cánceres malignos;
3. presentan alta sensibilidad;
4. tienen la capacidad de controlar la recurrencia de la enfermedad;
5. tienen alta especificidad.

#### A.1. Calcitonina:

La calcitonina, una hormona anti-hipercalcémica secretada por las células C parafoliculares del tiroides, cumple los criterios mencionados anteriormente como marcador serológico para el cáncer medular de tiroides (CMT).

En combinación con la PAAF, la calcitonina es un biomarcador que ayuda a optimizar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico del CMT. Aún así, no se trata de una prueba infalible: la medición de calcitonina puede variar según el ensayo utilizado. Los radioinmunoensayos fueron utilizados inicialmente para detectar la calcitonina en la circulación. La utilización de anticuerpos policlonales en este tipo de pruebas producía la detección de diversos monómeros de calcitonina diferentes, resultando así el ensayo menos específico. Así, numerosos estudios han demostrado que tanto los ensayos inmunoradiométricos como los inmunoquimioluminiscentes, basados en anticuerpos monoclonales, pueden eliminar la variación y mejorar la fiabilidad y la sensibilidad de la medición de calcitonina. Resulta preciso destacar, no obstante, que los niveles crecientes de calcitonina no son exclusivos solo del CMT, sino que han sido estudiados, con una prevalencia de menos del 5%, en otro tipo de condiciones: hiperplasias de células C, nódulos tiroideos con origen en células foliculares, envejecimiento, aumento del índice de masa corporal, tabaquismo, lactancia y carcinoma de células pequeñas de pulmón.

El papel de la calcitonina como marcador para screening en el CMT ha pasado a utilizarse en situaciones específicas. Por ejemplo, existen dos tipos de CMT: el tipo familiar (~25%) y el esporádico (~75%). Así, el nivel de calcitonina en CMT se asocia con un aumento de la carga tumoral, tal y como pone de manifiesto la concurrencia de un

tumor de gran tamaño con ganglios linfáticos o metástasis distantes. Solo algunos pacientes con CMT metastásico o poco diferenciado presentan niveles relativamente bajos de calcitonina debido a la heterogeneidad celular y sus tumores producen menos calcitonina y más antígeno carcinoembrionario (CEA).

Con todo, la calcitonina es más sensible para la documentación de recurrencia tumoral, pero los niveles de CEA resultan más eficaces para la predicción de la agresividad del tumor. Las pruebas de estimulación usando calcio o pentagastrina aumentan la sensibilidad de la calcitonina. La estimulación de calcitonina ha sido sustituida por las pruebas genéticas basadas en mutaciones del gen RET dada la sensibilidad y especificidad de estas últimas.

#### A.2. Tiroglobulina:

La tiroglobulina es una glicoproteína sintetizada por las células foliculares tiroideas y es la molécula precursora de la producción de tiroxina ( $T_4$ ) y triiodotironina ( $T_3$ )<sup>266</sup>. La tiroglobulina es sintetizada por tejido tiroideo normal, hiperplásico y neoplásico; y representa un marcador serológico importante para la detección del cáncer diferenciado de tiroides recurrente o persistente con origen en las células foliculares, dada la ausencia de tiroglobulina tras una tiroidectomía total, salvo en caso de restos de tejido tiroideo residual.

La tiroglobulina se encuentra principalmente en el coloide, si bien es cierto que puede ser reabsorbida en la circulación periférica, permitiendo así su detección en el suero del paciente. En sus investigaciones, Spencer<sup>247</sup> midió la tiroglobulina utilizando una doble técnica de radioinmunoensayo. Tal y como sucede con la calcitonina, la investigación para mejorar la sensibilidad y la especificidad en la detección de la tiroglobulina sigue su camino. Aún así, se dan diversos problemas en la interpretación de dichos ensayos, dada la presencia de determinados factores, tales como la interferencia de anticuerpos de anti-tiroglobulina con los niveles de tiroglobulina en sangre, lo que resulta en niveles bajos inapropiados o falsos niveles altos de tiroglobulina<sup>267</sup>.

Las pruebas de tiroglobulina no son fiables cuando los pacientes se encuentran en terapia de supresión de hormona tiroidea. Asimismo, son numerosas las condiciones

benignas (tiroiditis, tirotoxicosis, etc.) que pueden producir un falso positivo. Para que la tiroglobulina represente un marcador sensible y fiable en el cáncer diferenciado de tiroides recurrente o persistente, deben darse dos condiciones. Por una parte, el paciente debe someterse a una tiroidectomía total (o casi total) y recibir ablación con yodo radioactivo para el resto del tiroides para asegurar que cualquier medida de tiroglobulina posterior se deba a un cáncer de tiroides recurrente y no a tejido tiroideo normal persistente. Por otra, para mejorar la sensibilidad de la tiroglobulina medida, la estimulación de la TSH debe darse durante la retirada de la hormona tiroidea o a partir de la administración de hormona TSH recombinante. Desafortunadamente, y aunque las condiciones descritas concurren, los niveles de tiroglobulina pueden resultar muy útiles para la documentación de tumor recurrente, pero pueden llegar a ser indetectables en muy pocas ocasiones en el suero cuando hay enfermedad residual conocida.

Los biomarcadores serológicos, calcitonina y tiroglobulina, suponen la base para investigaciones futuras en el campo de los biomarcadores y el cáncer de tiroides. A pesar de ser bastante útiles en las pruebas iniciales, ambos marcadores muestran aún limitaciones. Recientemente, estudios moleculares basados en RT-PCR se han utilizado para medir los niveles de RNA mensajero específico del tejido tumoral en la circulación. Tanto la tiroglobulina mRNA y el receptor TSH mRNA han sido estudiados en profundidad. En principio, la sensibilidad y especificidad de ambos eran cuestionadas por encontrarse en la sangre de pacientes sanos. Entre las explicaciones dadas a este hecho, se incluyeron la transcripción ectópica de la tiroglobulina mRNA en linfocitos y la unión alternativa de tiroglobulina mRNA en las células foliculares tiroideas<sup>268</sup>. Otros estudios<sup>268</sup> ponen de manifiesto que la selección supone un paso esencial en la comprobación de que la tiroglobulina mRNA y TSHr mRNA son marcadores con alta sensibilidad y especificidad para la detección de cáncer de tiroides recurrente en pacientes sometidos a una terapia de supresión de hormona tiroidea o con anticuerpos anti-tiroglobulina<sup>266</sup>.

#### B. Marcadores mutacionales genéticos:

Las alteraciones genéticas en los tumores tiroideos pueden ser divididas en dos categorías: mutaciones hereditarias (germinales) y mutaciones esporádicas (somáticas).

Solo una mutación hereditaria y entre cinco y ocho mutaciones esporádicas se consideran relevantes en la actualidad. La única mutación hereditaria reconocida implicada en cáncer de tiroides es la mutación en el proto-oncogén RET la cual es causante del carcinoma medular de tiroides<sup>278</sup>. Esta hipótesis fue formulada a finales de los ochenta y no fue específicamente establecida hasta 1993. La primera mutación esporádica identificada en el cáncer tiroideo fue descrita en 1987 y afectaba a un defecto genético en la familia de proteínas RAS. En 1990<sup>270</sup>, mutaciones en P53 fueron relacionadas con el carcinoma anaplásico de tiroides y mutaciones del NTRK1 fueron relacionadas con el carcinoma papilar. En el año 2000<sup>269</sup>, traslocaciones genéticas del PAX8/PPAR fueron relacionadas con el carcinoma folicular de tiroides. Mutaciones del BRAF fueron descubiertas en el año 2003 en relación al cáncer papilar de tiroides. Las mutaciones del BRAF son las mutaciones somáticas más comunes en el carcinoma papilar de tiroides y posiblemente sean una de las más importantes en las actuales líneas de investigación.

Algunos investigadores opinan que la progresión desde una célula normal hacia una célula tumoral es un proceso complejo que incluye a múltiples eventos genéticos y posiblemente también epigenéticos. Posiblemente muchas mutaciones diferentes puedan estar implicadas en el cáncer esporádico de tiroides<sup>269</sup>.

#### B.1. BRAF:

BRAF es parte de la familia RAF de las proteínas serina/treonina kinasas. Estas proteínas regulan la vía de MAPK y controlan la expresión de muchos genes responsables de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. La mayoría de las mutaciones BRAF son causadas por una única mutación que reemplaza valina por ácido glutámico en la posición 600 y es designada como BRAFV600E. Esta mutación es actualmente la más encontrada en los carcinomas papilares de tiroides<sup>271</sup>. También es frecuente encontrarlo en los tumores papilares de células altas, en los carcinomas tiroideos pobremente diferenciados y en los tumores indiferenciados derivados de cáncer papilar. Es raro encontrarlo en los neoplasmas foliculares de tiroides. Otra mutación del BRAF es BRAFK601E, la cual ha sido encontrada en los adenomas tiroideos y en la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides. Algunos autores<sup>278</sup> han

descrito que la activación de mutaciones puntuales en el BRAF confieren un alto rango de conversión hacia la malignidad y han sido asociados a presentación tardía de la enfermedad, extensión extratumoral, metástasis ganglionares y un alto porcentaje de recurrencias. BRAF es prácticamente exclusivo de los carcinomas papilares de tiroides<sup>271</sup>. También es considerado como un factor de mal pronóstico comparado con aquellos tumores esporádicos que no poseen esta mutación aunque para poder aseverar esta afirmación hacen falta realizar más estudios prospectivos.

#### B.2. RET/PTC (Cáncer papilar de tiroides esporádico):

Mutaciones del gen RET son responsables de la aparición del carcinoma papilar de tiroides. Parece ser que se debe a reajustes más que a mutaciones puntuales como las encontradas en el carcinoma medular familiar de tiroides. Al menos quince genes distintos están implicados en distintas mutaciones del gen RET que posteriormente estarán implicadas en la aparición del carcinoma papilar. Estas mutaciones son casi exclusivas del carcinoma papilar. Las mutaciones más comunes son RET/PTC 1 y 3. Un alto porcentaje de estas mutaciones aparecen en carcinomas papilares con antecedentes de irradiación cervical como el ocurrido tras el accidente en la central nuclear de Chernobil. Estas mutaciones también son frecuentes en los carcinomas papilares hallados en niños y en los microcarcinomas por lo que sugiere su aparición en las primeras fases del carcinoma papilar de tiroides. Su estudio parece importante para entender la aparición del cáncer papilar esporádico pero no parece de utilidad como biomarcador clínico<sup>278</sup>.

#### B.3. RAS:

Los productos producidos por la familia de genes RAS (H, N y K), son un grupo de proteínas intracelulares reguladoras de kinasas de la vía MAPK que regulan la proliferación celular, la diferenciación y su supervivencia. Se sospecha que más del 30% de los tumores del ser humano poseen mutaciones en el RAS. Activaciones de mutaciones puntuales del RAS producen la activación de proteínas RAS que a su vez producen una activación incontrolada en la cascada celular de proliferación y diferenciación de células aberrantes. En los carcinomas de tiroides, la mutación del gen

RAS más común es la encontrada en el gen N-RAS, seguida del gen H-RAS y menos frecuente el K-RAS. Mutaciones del RAS son halladas en una amplia variedad de tumores tiroideos incluyendo adenomas foliculares, carcinomas foliculares, carcinomas papilares, carcinomas pobremente diferenciados y carcinomas indiferenciados. Estas mutaciones son más comunes en los carcinomas foliculares que en los papilares. El hecho de que las mutaciones del gen RAS se hallen en todo el espectro de los carcinomas tiroideos, sugiere que sea un marcador indicativo de formas más agresivas de los tumores. De cualquier modo, su detección no sirve para diferenciar entre tumores benignos o malignos. Más bien parece sugerir un incremento del riesgo de proliferación incontrolada. Tumores foliculares benignos con una mutación del gen RAS parecen tener una mayor probabilidad de transformarse en formas malignas aunque el riesgo exacto es desconocido<sup>272</sup>.

#### B.4. PAX/PPAR gamma:

PPARgamma es un receptor nuclear implicado en el ciclo celular y la apoptosis celular. PAX8 es un factor de transcripción implicado en la regulación y desarrollo de genes tiroideos específicos. Una traslocación anormal provoca la fusión del promotor PAX8 con el gen PPARgamma formando la proteína mutada PAX8/PPARgamma (PPFP) provocando la inactivación del gen nativo PPARgamma. Las traslocaciones PAX8/PPARgamma aparecen predominantemente en los carcinomas foliculares y con mucha menor frecuencia en los adenomas foliculares y los carcinomas papilares<sup>269</sup>. PAX8/PPARgamma son asociados con carcinomas foliculares que se presentan a una temprana edad y con un alto porcentaje de invasión vascular. Esta predisposición a la temprana invasión vascular significa que muchos tumores con esta mutación son detectados en fases precoces de la enfermedad. Este es el motivo de que algunos adenomas foliculares posean esta mutación. Como marcador biológico, PAX8/PPARgamma es un importante indicador de que nos hallamos ante un carcinoma folicular con una fuerte propensión a una invasión vascular temprana pero no posee la suficiente especificidad ni sensibilidad como para diferenciar entre neoplasmas benignos o malignos. De cualquier forma, si hallamos la mutación PAX8/PPARgamma en un

neoplasia folicular, existe un alto porcentaje de que la lesión progrese hacia un carcinoma folicular<sup>272</sup>.

#### B.5. Supresor de tumores P53:

P53 es un supresor de tumores muy importante que regula el ciclo celular y la apoptosis. Cuando una célula está dañada, la responsabilidad del P53 es permitir el inicio de la reparación del ADN dañado o bien iniciar la apoptosis si el daño es severo<sup>213</sup>. De esta forma, P53 previene el que las células dañadas se conviertan en tumorales. Las mutaciones causantes de la inactivación del gen P53 se encuentran en más del 50% de los tumores humanos, convirtiéndose así en la mutación más común asociada al cáncer humano<sup>273</sup>. P53 es común en carcinomas pobremente diferenciados e indiferenciados de tiroides, pero es raro encontrarlo en los carcinomas bien diferenciados de tiroides. Este patrón de distribución sugiere que un primer evento desestabiliza el ADN de la célula tiroidea provocando la aparición del cáncer tiroideo, y tras este primer evento, las mutaciones del P53 provocan la progresión del cáncer tiroideo hacia un estado indiferenciado<sup>218, 220</sup>. Esta teoría explicaría la alta prevalencia de P53 hallada en tiroides anaplásicos en comparación con la escasa prevalencia hallada en el cáncer de tiroides bien diferenciado. Debido a su alta incidencia en los carcinomas indiferenciados de tiroides, la presencia de mutaciones en el P53 parece ser un factor predictivo de hallarnos ante un carcinoma tiroideo altamente agresivo. Sin embargo, su sensibilidad es tan baja que no puede ser usado como un marcador tumoral clínicamente relevante.

#### B.6. NTRK1:

El gen de la tirosin-kinasa neurotrópica tipo 1 (NTRK1), codifica un receptor de membrana de las células tirosina-kinasa que se une al factor de crecimiento nervioso (NGF). Tras esta unión el receptor NTRK1 activa las proteínas RAS que controlan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. A mediados de los noventa, tres genes, tropomiosina 3 (TPM3), promotor de traslocación de región (TPR) y el fusionador del gen TRK (TGF), fueron hallados como corresponsables junto con el NTRK1 de diversas traslocaciones en el ADN causantes del carcinoma papilar de tiroides. La incidencia de traslocaciones de NTRK1 es específica del carcinoma papilar de tiroides aunque con

menor frecuencia (5-15%) que traslocaciones en el RET o el BRAF. Los pocos estudios que han investigado el pronóstico de la aparición de traslocaciones en NTRK1 parecen mostrar un peor pronóstico que cuando ocurren estas traslocaciones en RET<sup>270</sup>. De cualquier forma, establecer un pronóstico en base a NTRK1 es limitado haciendo que sea en este momento de poca utilidad clínica.

#### B.7. Paneles mutacionales de ADN:

Existe la hipótesis de que los carcinomas tiroideos papilares y foliculares se originan por vías distintas. Más del 70% de los carcinomas papilares son causados por mutaciones en el RET/RAS/BRAF/vía MAPK<sup>278</sup>, y más del 80% de los carcinomas foliculares son causados por mutaciones del gen RAS o traslocaciones en PAX8/PPARgamma<sup>272</sup>. En la mayoría de los carcinomas estas mutaciones aparecen como eventos exclusivos. Cuando estos marcadores son usados como biodetectores particulares, su sensibilidad y especificidad es muy baja y su uso clínico muy poco relevante. Sin embargo, debido a que cerca del 70-80% de los tumores tiroideos son causados por al menos una de estas mutaciones, un panel de mutaciones del ADN que los incluya a todos podría mejorar la exactitud del diagnóstico de la PAAF. En 2008<sup>279</sup>, un estudio que incluía 470 PAAF usando un panel mutacional para el diagnóstico observó que si una de las mutaciones anteriormente mencionadas eran halladas, existía un 97% de probabilidades de que el nódulo fuese maligno. El panel demostró un 100% de sensibilidad y especificidad en diagnosticar PAAF con citología “indeterminada” en benignos o malignos. Sin embargo, la sensibilidad caía hasta un 75% para la PAAF descrita como “neoplasma folicular” y un 60% para la PAAF “sospechosa de malignidad”. Aproximadamente un 30% de los carcinomas tiroideos presentan mutaciones aún desconocidas lo que posiblemente haga decrecer la utilidad de estos paneles mutacionales.

#### B.8. Inestabilidad de microsatélites:

Los microsatélites son secuencias simples de ADN formadas por 2-5 pares de bases que se repiten múltiples veces. En 1993 se descubrió que variaciones en la longitud de los microsatélites podrían ser usados como marcador en la mutación del

ADN para el cáncer colo-rectal. La inestabilidad de los microsatélites parece venir determinada por mutaciones en los genes encargados de la reparación del ADN. Esto provoca que los microsatélites se repliquen de forma incorrecta. Este defecto en la replicación permite la acumulación de múltiples mutaciones puntuales en células somáticas que posteriormente serán las causantes del tumor. Desde el primer estudio que descubrió la existencia de inestabilidad de microsatélites en las lesiones tiroideas, han sido descubiertas en ambos carcinomas tiroideos, tanto en el carcinoma papilar como en el folicular, además de en algunos adenomas benignos<sup>274</sup>. Un problema a la hora de estudiar los microsatélites es elegir cuales incluir en el estudio. Actualmente, la inestabilidad de los microsatélites no puede ser usado como marcador clínico del carcinoma tiroideo porque su frecuencia en los distintos tipos de tumores tiroideos es discutible.

#### C. Marcadores epigenéticos:

La epigenética es definida como el estudio de cambios hereditarios en la expresión de genes que ocurren independientemente de los cambios producidos en la secuencia primaria del ADN. Estos mecanismos incluyen metilación del ADN, modificación de histonas, posicionamiento de nucleosomas y silencio de microARN. En el cáncer de tiroides se han estudiado estos mecanismos excepto el posicionamiento de nucleosomas. Cuando se activan estos mecanismos regulan el ADN silenciando la expresión de determinados genes. Uno de los aspectos más emocionantes de la epigenética es que, a diferencia de las mutaciones genéticas, el proceso es fácilmente reversible con determinados agentes terapéuticos. Por este motivo el estudio de marcadores epigenéticos en el cáncer de tiroides está en auge<sup>275</sup>.

##### C.1. Hipermetilación:

La metilación del ADN es un mecanismo regulador epigenético encargado de silenciar la expresión de determinados genes particularmente importante en la embriogénesis normal. Esto ocurre añadiendo un grupo metilo al residuo de citosina del dinucleótido CpG. La metilación incorrecta o la hipermetilación de genes supresores de tumores han sido identificadas en muchos tumores humanos incluido el de tiroides<sup>275</sup>.

La hipermetilación de múltiples genes ha sido identificada en en asociación con la vía del PIK3/AKT en los carcinomas foliculares y con la vía del MAPK en los carcinomas papilares. Procesos de hipermetilación también han sido identificados en tumores benignos de tiroides aunque en mucho menor grado que en los carcinomas. También se ha encontrado relación entre mutaciones en el BRAF y la hipermetilación la cual está asociada a un incremento en la producción del factor de crecimiento vascular en los tumores tiroideos con BRAF positivo. Otros genes hipermetilados en los carcinomas tiroideos son el receptor de TSH, NIS, PCNA, CDKN2A, FGFR2 y RASSF1. El fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) confiere una alta inestabilidad genética y ha sido reconocido como un marcador precoz de la progresión de lesiones benignas hacia malignas en el cáncer de colon. Todavía no ha sido identificado en el cáncer tiroideo pero parece ser el siguiente paso en la evolución de la hipermetilación como marcador del cáncer de tiroides<sup>275</sup>.

#### C.2. MicroARN:

Son cadenas de 20-25 nucleótidos que fueron descubiertos en 1993 y desde entonces, más de 700 microARN humanos han sido catalogados. Pueden actuar como oncogenes o como supresores de tumores y han sido identificados en la regulación de múltiples funciones como la hematopoyesis, proliferación celular, supervivencia celular y apoptosis. Un solo microARN puede regular la expresión de cientos de genes distintos<sup>276</sup>. Están empezando a estudiarse pero su investigación puede demostrar su utilidad para el diagnóstico de cáncer tiroideo en citologías de PAAF.

#### D. Genómica:

El término genómica fue usado por primera vez en 1987 e implica el estudio de la estructura y organización del genoma de un organismo particular. Esto incluye el mapeo y la secuenciación del genoma, así como el análisis de la información obtenida en el contexto de su aplicación biológica y biomédica.

En un principio, el campo de la genómica fue enfocado hacia el mapeo del genoma humano y el entendimiento de los efectos de genes simples en un sistema. Muchas expresiones genéticas están en estudio actualmente incluyendo micro series

cDNA, series de oligonucleótidos y el Análisis Sucesivo de la Expresión Genética (SAGE)<sup>277</sup>. Estas tecnologías permiten el estudio simultáneo y la comparación de la expresión de miles de genes en diferentes situaciones. Su uso en la investigación del cáncer puede aclarar los mecanismos de funcionamiento del tumor e identificar pacientes de riesgo en el desarrollo de cáncer, predecir el pronóstico una vez que el cáncer se ha desarrollado o en último término, diseñar una estrategia terapéutica en el tratamiento de dicho cáncer. La esperanza de estas investigaciones es que algún día se pueda alcanzar la medicina personalizada<sup>278</sup>.

#### E. Proteómica:

La proteómica se define como el estudio de la estructura y la función de la proteína. Antes del desarrollo de la proteómica de alta tecnología, la proteína era estudiada por la inmunohistoquímica, como complemento a la citopatología de la PAAF, con el objetivo de mejorar la precisión del diagnóstico en las muestras de los nódulos indeterminados de tiroides. Los marcadores inmunohistoquímicos se han utilizado para determinar el fenotipo molecular de estas lesiones inespecíficas.

##### E.1. Inmunohistoquímica:

En el campo de los neoplasmas tiroideos, se han realizado numerosos estudios de marcadores inmunohistoquímicos de diferentes componentes de la célula, como la membrana, el citoplasma o el núcleo<sup>279</sup>. Entre los anticuerpos examinados, se incluyen galectina-3, HBME-1, citoqueratina-19, RET, TTF-1, hTERT, telomerasa, p27 y p53. De todos ellos, destacan los estudios de la galectina-3 y HMVE-1. A partir del examen individual de cada uno de estos anticuerpos, se obtuvieron resultados de diversa índole. Algunos estudios revelaron que estos marcadores permitían diferenciar las lesiones de tiroides benignas de las malignas, y que la expresión de la proteína variaba según el estadio del tumor en el cáncer papilar de tiroides<sup>280</sup>. Aunque estos marcadores suponen la base de la diagnosis del tipo clásico de cáncer papilar de tiroides, no contribuyen en las variantes histológicas. Asimismo, numerosos investigadores han comprobado que, cuando los marcadores se combinan, la sensibilidad y la especificidad en la detección de cáncer a partir de muestras de PAAF mejora<sup>281</sup>.

En consecuencia, los resultados sugieren que estos y otros marcadores podrían representar el futuro en el análisis de la expresión de la proteína, para mejorar la certeza del diagnóstico de las lesiones de nódulos tiroideos inespecíficos<sup>282</sup>.

#### E.2. Proteómica de alta tecnología:

El estudio de los biomarcadores ha llegado hasta el campo del proteoma, que investiga la expresión y la modificación de la proteína, en combinación con la localización y el cambio en la actividad proteica. La información obtenida refleja, no solo el perfil genómico de la célula, sino también los cambios post-translacionales que no pueden detectarse en los niveles de mRNA, y la expresión de la proteína en distintos puntos del tiempo a lo largo del espectro de una célula en la transformación neoplásica. La ventaja de la proteómica es la capacidad de detectar biomarcadores del suero o el plasma del paciente. La idea de que un tumor es capaz de “filtrar” proteínas en la circulación permite la identificación potencial de marcadores serológicos<sup>283,284</sup>.

El estudio de la proteómica se sirve de alta tecnología, que combina sistemas de separación multidimensional basados en análisis de espectrometría de masas con tecnología ProteinChip para mejorar la sensibilidad y la especificidad de una mezcla compleja de proteínas y péptidos de tejido y suero<sup>285</sup>. Actualmente, existen dos métodos para identificar biomarcadores. El primero de ellos se basa en espectrometría de masas para identificar patrones proteicos. Cuando la espectrometría de masas se combina con técnicas de ionización (MALDI-TOF, SELDI-TOF o ionización por electrospray), la sensibilidad y la celeridad en la detección de biomarcadores específicos de cáncer y de patrones de perfiles proteómicos mejora. El segundo método utiliza la técnica de la digestión proteolítica mediante la exposición de las muestras de proteína a la cromatografía de líquidos de alta resolución en combinación con análisis de espectrometría de masas. A partir de esta técnica, se logra mejorar la identificación y abundancia proteicas, lo que se traduce en la detección e identificación de mayores cantidades de péptidos en mezclas proteicas complejas. Una vez la espectrometría de masas ha determinado un patrón de perfil proteico, diversos sistemas bioinformáticos basados en inteligencia artificial procesan la información para ayudar a discriminar entre suero y tejidos normales o con alteraciones benignas, premalignas o malignas.

El primer estudio que estableció un perfil proteómico de tejidos tiroideos benignos y malignos data del 2002<sup>284</sup>. En dicha investigación, se demostró un aumento de la catepsina B en los tejidos neoplásicos del adenoma folicular, del carcinoma folicular y del carcinoma papilar, en comparación con el tejido tiroideo no neoplásico. Desafortunadamente, la catepsina B no permitía la distinción entre adenoma y carcinoma folicular. En el estudio también se detectó el aumento de dos proteínas en el cáncer papilar de tiroides: ATP sintasa cadena D (ATPQ) y prohibitina (PHB). Las aplicaciones clínicas y terapéuticas de estos descubrimientos están aún por determinar.

Dos estudios posteriores se valieron de la electrofóresis bidimensional (2D-DIGE) y la técnica de ionización MALDI-TOF para delimitar una serie de biomarcadores tiroideos a través del análisis de proteínas.

En el primero de ellos, Brown et al. compararon los perfiles proteicos de tejidos de pacientes con cáncer papilar de tiroides con tejidos tiroideos normales de los mismos pacientes y tejidos tiroideos normales de adenomas foliculares benignos. Así, determinaron tres nuevos biomarcadores para el cáncer papilar de tiroides: S100A6, peroxiredoxina y HSP70. De la misma manera, confirmaron la expresión de los biomarcadores conocidos: la expresión de mRNA, que incluía galectina-3, citoqueratina-19 y catepsina-B. Como hallazgo interesante, pusieron de manifiesto dos formas distintas de catepsina-B en el cáncer papilar de tiroides. Los autores valoraron que la catepsina-B se encuentra relacionada con la expresión de la tiroglobulina, bien conocida como marcador para la enfermedad recurrente. Las diferencias vistas entre las distintas formas de expresión de la catepsina-B reflejan la necesidad de mayor investigación en el campo de estos cambios post-translacionales para validar el uso de estas proteínas como biomarcadores en el cáncer de tiroides.

En el segundo estudio (Netea-Maier et al.), se examinaron las diferencias en la abundancia de proteínas en los adenomas foliculares y los carcinomas foliculares de tiroides. Se descubrió una diferencia significativa entre 43 proteínas. A partir de estudios previos, se decidió examinar en profundidad tres proteínas (HSP gp96, PDI A3 y calreticulina) y llevar a cabo análisis inmunohistoquímicos. Estas tres proteínas se relacionan con el plegamiento de proteínas, con que un subconjunto (HSP gp96 y calreticulina) podría desempeñar un papel en la inmunogenicidad anti-tumoral. Los

análisis inmunohistoquímicos revelaron que la calreticulina representaba el mejor marcador para distinguir el adenoma folicular del carcinoma folicular de tiroides, y que los tres marcadores juntos mostraban una alta sensibilidad en la predicción del carcinoma folicular de tiroides invasivo. Una vez más, la comprobación de la importancia de estos tres marcadores en la precisión a la hora de diferenciar el adenoma folicular del carcinoma folicular pone de manifiesto la necesidad de seguir las investigaciones para probar la utilidad clínica de este enfoque.

Giusti et al.<sup>286</sup> fue el primer grupo en analizar el fluido obtenido de la PAAF en el cáncer de tiroides. Utilizaron una combinación de 2D-GE y MALDI-TOF para adquirir un perfil proteómico de diversas clases de proteínas. En un estudio posterior, examinaron los perfiles proteómicos de muestras de tumores papilares de tiroides extraídas mediante PAAF, al mismo tiempo que controlaron muestras del lóbulo tiroideo opuesto (no afectado). Descubrieron 17 proteínas, mediante las cuales era posible distinguir el cáncer papilar de tiroides de tejido tiroideo normal. El análisis proteómico también demostró una diferencia entre la variante clásica del cáncer papilar de tiroides y la variante de células altas. Concretamente, la cadena pesada de la ferritina (FHC), la peroxiredoxina (PRX1) y 6-fosfogluconato deshidrogenasa (6-PDGH) aumentan solo en la variante de células altas.

Los estudios proteómicos más recientes se han valido de la técnica de espectrometría de masas SELDI-TOF para distinguir enfermedades tiroideas benignas a partir de perfiles proteicos serológicos. Según Wulffkuhle, los patrones proteómicos o las huellas dactilares pueden generar patrones de biomarcadores discernibles. Wang postula que diferentes factores de expresión proteica pueden distinguir cuatro categorías: cáncer papilar de tiroides vs. tejido tiroideo normal; cáncer papilar de tiroides vs. nódulos tiroideos benignos; diversos estadios patológicos del cáncer papilar de tiroides; y diferentes tipos patológicos de cáncer de tiroides. Así, dentro de cada categoría, se pueden considerar diversos patrones de biomarcadores como rasgos distintivos. De la misma manera, al analizar tres grupos distintos (enfermedad nodular benigna vs. cáncer papilar de tiroides; enfermedad nodular benigna vs. controles; y cáncer papilar de tiroides vs. controles) se determinó que una serie de biomarcadores proteicos podían diferenciar la enfermedad nodular benigna del cáncer papilar de

tiroides, a partir de distintos patrones de expresión proteómica con un alto nivel de sensibilidad y especificidad. Fan et al. utilizaron distintas técnicas proteómicas para identificar y validar sus descubrimientos. Se analizaron perfiles proteómicos de muestras serológicas de pacientes con cáncer papilar de tiroides y pacientes control libres de enfermedad. Se lograron identificar marcadores de tres proteínas (cadena alfa 1 haptoglobina, apolipoproteína C-I y apolipoproteína C-III) capaces de diferenciar el cáncer papilar de tiroides de los pacientes control<sup>287</sup>. Otro estudio se basó en el análisis de tejidos de tres pacientes con cáncer papilar de tiroides. La información extraída de las tres muestras identificó unos 63 biomarcadores proteicos que, potencialmente, podrían distinguir el cáncer papilar de tiroides del tejido tiroideo normal de los mismos pacientes. El inconveniente de este estudio radica en la falta de identificación de estos 63 biomarcadores proteicos y en el hecho de que solo se analizaran tres muestras de pacientes con cáncer papilar de tiroides<sup>289</sup>. En este sentido, resulta evidente que la utilización de esta técnica en un grupo de muestras más amplio y con diferentes patologías tiroideas podría ayudar a identificar un panel de biomarcadores proteicos encaminados a diferenciar neoplasmas tiroideos benignos y malignos.

Las últimas investigaciones proteómicas en el cáncer de tiroides se han centrado en el hallazgo de biomarcadores con potencial para identificar objetivos terapéuticos. La lipocaína asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) es una proteína relacionada con el sistema de respuesta inflamatoria e inmune y se manifiesta en la línea celular FRO del cáncer de tiroides (una línea celular del cáncer anaplásico de tiroides)<sup>283</sup>. A través de análisis con las tecnologías 2D-GE y MALDI-TOF, la NGAL fue identificada como un mediador de NF-B, proteína responsable de la actividad oncogénica en las líneas celulares del cáncer de tiroides pobremente diferenciado. Asimismo, la actividad reguladora del hierro que ejerce la NGAL le otorga un papel fundamental en objetivos terapéuticos. La NGAL es la responsable del transporte del hierro desde espacios extracelulares hasta las células. Así, se ha demostrado que los niveles de hierro intracelulares elevados contribuyen a un excedente de síntesis de ADN, a través de numerosos factores de transcripción, que lleva al desarrollo del tumor.

En 2009, se obtuvo un perfil glicoproteómico de biomarcadores utilizando cromatografía de líquidos y espectrometría de masas para identificar la superficie de la

célula. Se estudiaron tanto las líneas celulares del cáncer de tiroides diferenciado como del no diferenciado y se identificaron una media de 150 glicoproteínas por cada línea celular examinada. De especial interés resultó el hecho de que un subgrupo de cinco glicoproteínas de membrana celular (vasorin, NCAM-1, glicoproteína trofoblasto, discoidina y la cadena integrina alfa-5) se encontraron solo en las líneas celulares del cáncer de tiroides bien diferenciado. Esta información supone el comienzo del desarrollo de estrategias terapéuticas a nivel de la superficie celular, de la membrana integral o de las glicoproteínas secretoras<sup>282</sup>.

También en 2009, un estudio puso de relieve la presencia de mutaciones del oncogen RET en las líneas celulares del cáncer medular de tiroides a partir de análisis proteómicos y técnicas de validación basadas en anticuerpos. Se compararon perfiles de elementos de señalización de células de MEN2A y MEN2B. Hay 41 proteínas tipo fosfotirosina detectadas en la cascada procedente de la activación del gen RET, desde dos tipos distintos de líneas celulares de cáncer medular de tiroides y la vía de EGFR estaba incrementada. Esta información podría proporcionar nuevos objetivos para terapias anti-tumorales. El análisis de la proteómica en combinación con el análisis de la expresión genética y de los cambios epigénéticos comienza a desentrañar los caminos oncogénicos para el desarrollo de fines terapéuticos, tal y como ya ha sucedido con los cánceres de mama, de próstata y el colorrectal<sup>287</sup>.

El estudio y la identificación de biomarcadores en el cáncer de tiroides presenta ya una larga historia. Desde sus inicios, el objetivo se ha centrado en encontrar marcadores capaces de identificar tumores de tiroides benignos y malignos, y de predecir el comportamiento de estos cánceres de tiroides. La evolución de la investigación de biomarcadores tiroideos ha ido caminando de manera paralela al avance tecnológico. A pesar de ser uno de los cánceres con menos índice de mortalidad, los estudios en relación con el cáncer de tiroides han permanecido a la vanguardia de la ciencia y de la tecnología. Aún así, siguen siendo necesarios avances en las pruebas diagnósticas y en la predicción de la agresividad del tumor. “Encontrar una cura” para el cáncer de tiroides debe seguir siendo la base de cualquier estudio encaminado a identificar nuevos biomarcadores y fines terapéuticos para la enfermedad.

Si bien es cierto que en los últimos tiempos se ha producido un enorme progreso en la investigación del cáncer, es de destacar que estamos solo comenzando a entender cómo una célula normal deriva en un tumor. De ahí que muchos biomarcadores del cáncer de tiroides hayan sido identificados, pero solo unos pocos se hayan incluido en la práctica clínica rutinaria. La calcitonina y la tiroglobulina representan marcadores para la recurrencia de la enfermedad después de la resección quirúrgica, y las mutaciones del gen RET se utilizan para predecir la susceptibilidad y la prognosis de un paciente con cáncer medular de tiroides familiar. Ninguno del resto de biomarcadores mencionados anteriormente forman parte de la rutina clínica actual, pero comienzan a sentar las bases para la mejora de tratamientos futuros.

La investigación de biomarcadores sigue avanzando. Los marcadores serológicos evolucionan de proteínas secretadas por tumores a material genético liberado por el tumor en la circulación. Aún se siguen estudiando y descubriendo mutaciones de ADN, y han progresado desde simples descubrimientos de mutaciones hasta la síntesis de “vías de mutación” y paneles de mutaciones de ADN como “firmas” únicas. La regulación epigenética se ha convertido en parte de la investigación de los biomarcadores y su uso aumentará a medida que nuestro conocimiento del proceso mejore. La alta tecnología ha incrementado nuestra habilidad para el estudio del genoma humano, si bien es cierto que queda aún mucho camino por andar en la validación y el control de la calidad de los datos obtenidos, y de la proteómica, que ha ido evolucionando desde el estudio de simples proteínas hasta la identificación de firmas proteómicas de miles de proteínas. En este sentido, comenzamos a ver un intercambio en distintas disciplinas: la proteómica se utiliza para los estudios serológicos, la genómica ayuda a la identificación de nuevas mutaciones de ADN, y la regulación epigenética ha cambiado nuestro concepto de cómo funciona la regulación del ADN.

La investigación en el campo de los biomarcadores tiroideos fue una vez el sueño de un científico que puso su empeño en esclarecer los mecanismos y la utilidad de los biomarcadores. Actualmente, entramos en una era de investigación que exige un trabajo multidisciplinar de biólogos, genetistas, estadísticos, oncólogos, cirujanos e incluso ingenieros. Este equipo tiene la tarea de entender e interpretar la información aportada por las nuevas tecnologías e incorporarla a la comprensión de la formación del

tumor. Puede ser que la combinación de marcadores serológicos, de la epigenética, la genómica y la proteómica requiera la producción de biomarcadores fiables y clínicamente útiles. Puede suceder incluso que las ideas y los mecanismos que quedan por descubrir sean la clave de los marcadores tiroideos. Nuevas áreas de estudio como la metabolómica, el estudio de los productos resultantes de los procesos celulares o el complemento de la proteína quinasa, están aún por relacionar con el cáncer de tiroides.

Sin duda, el descubrimiento de los biomarcadores tiroideos se erige como un campo apasionante en la investigación del cáncer de tiroides y seguirá situándose a la vanguardia de la ciencia y la tecnología.

## **2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS**

El carcinoma diferenciado de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente con una incidencia anual que oscila entre el 0,5 y el 10% por 100.000 habitantes/año en diferentes partes del mundo. Dentro del CDT se engloban básicamente dos tipos de tumores; el carcinoma papilar y folicular ambos derivados de las células foliculares tiroideas.

Los datos de supervivencia del carcinoma diferenciado de tiroides según las diferentes series son muy similares; del 80-90% a los 10 años, del 70% a los 20 años y del 60% a los 30 años. Durante el seguimiento, el 5-20% de pacientes desarrollan recidivas locales o regionales, y el 5-10% metástasis a distancia que generalmente aparecen durante los primeros 5 años.

En los últimos años se han analizado diversas características del paciente y de la enfermedad como factores pronósticos, intentando diferenciar los pacientes de mayor riesgo de los de menor riesgo, desarrollándose múltiples métodos de clasificación.

El tratamiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides debe de fundamentarse en los factores pronósticos de la neoplasia y de acuerdo a la clasificación de los pacientes en alto riesgo o bajo riesgo. La finalidad en el tratamiento de los carcinomas diferenciados de tiroides debe ser la curación de la enfermedad con mínima morbilidad por la cirugía tiroidea.

Los objetivos del presente estudio fueron:

1. Estudio de las características y peculiaridades de los CDT.
2. Estudio del pronóstico de cada neoplasia tiroidea según sus características anátomo-patológicas.
3. Influencia de la edad, sexo, extensión tumoral y presencia de adenopatías cervicales positivas en el pronóstico y supervivencia de los pacientes.
4. Valoración del tipo de tratamiento quirúrgico realizado e influencia en la aparición de recidivas.
5. Revisión de las complicaciones de la cirugía tiroidea.
6. Comparación de la supervivencia entre los carcinomas papilares y foliculares.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

**3.1. Tipo de estudio:**

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal que incluyó 186 pacientes intervenidos quirúrgicamente de carcinoma diferenciado de tiroides en un centro de tercer nivel como el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en el periodo comprendido entre enero del año 2000 y diciembre de 2011. Dicha muestra fue obtenida mediante una selección de los pacientes siguiendo los diferentes criterios de inclusión en una base de datos y a partir de los archivos del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

**3.2. Variables:**

Se elaboró una hoja de recogida de datos para cada paciente en la que se incluyeron las siguientes variables:

**3.2.1. Datos de filiación:**

Nº de H. C.- Clave numérica de varios dígitos asignada por el Hospital a cada paciente atendido en dicha institución.

Edad.- edad en años.

Sexo.- sexo masculino y femenino.

**3.2.2. Antecedentes personales:**

Historia de irradiación cervical.

Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Tiroiditis.

Tiempo de evolución anterior.

**3.2.3. Clínica:**

Adenopatía cervical solitaria.

Adenopatía cervical con nódulo tiroideo.

Bocio nodular.

Bocio multinodular.

Hipertiroidismo.  
Crecimiento rápido.  
Disfonía.  
Disnea.  
Disfagia.  
Metástasis a distancia.

**3.2.4. Exploración cervical:**

Características del nódulo o bocio polinodular.

**3.2.5. Analítica sanguínea:**

Hormonas tiroideas ( $T_3$  y  $T_4$ ).  
TSH.  
Anticuerpos antitiroideos.  
Anticuerpos antiperoxidasa.

**3.2.6. Exploraciones complementarias:**

Ecografía tiroidea.  
PAAF de tiroides.  
TAC cérvico-mediastínico.

**3.2.7. Tratamiento quirúrgico:**

Lobectomía + istmectomía tiroidea.  
Tiroidectomía casi total.  
Tiroidectomía total.  
Vaciamiento cervical del compartimento central.  
Vaciamiento cervical funcional.  
Vaciamiento cervical radical modificado.

**3.2.8. Anatomía Patológica (1):**

Carcinoma papilar.

Carcinoma folicular.

**3.2.9. Anatomía Patológica (2):**

Tamaño:

< de 1 cm.

1 – 4 cms.

> de 4 cms.

Multifocalidad.

Extensión tumoral:

Intratiroideo.

Extratiroideo.

Metástasis ganglionares.

**3.2.10. Complicaciones de la cirugía:**

Paresia recurrential.

Parálisis recurrential.

Hipocalcemia transitoria.

Hipocalcemia definitiva.

Hematoma cervical.

Infección de herida quirúrgica.

Traqueotomía.

**3.2.11. Tratamiento complementario:**

Tratamiento con I<sup>131</sup> (frecuencia, dosis).

Hormonas tiroideas (dosis).

**3.2.12. Seguimiento:**

Rastreo con  $I^{131}$ .

Determinación sanguínea de tiroglobulina.

**3.2.13. Evolución.**

**3.2.14. Intervalo hasta la aparición de metástasis:**

**3.2.14.1. Características:**

Recidiva local.

Adenopatías cervicales.

Metástasis a distancia.

**3.2.14.2. Método de diagnóstico:**

Revisión clínica.

Elevación de Tiroglobulina.

Rastreo corporal con  $I^{131}$ .

**3.2.15. Tratamiento de la recidiva o metástasis.**

**3.3. Estudio estadístico:**

**3.3.1. Estudio descriptivo:**

Con la finalidad de describir la distribución de las variables obtenidas a partir de la muestra. En primer lugar se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para descubrir aquellas variables que siguieran una distribución normal. Para describir la distribución muestral de las variables categóricas se utilizaron las medidas de frecuencia, porcentaje o prevalencia e intervalo de confianza al 95%. Cuando las variables eran cuantitativas se utilizaron los parámetros media, desviación estándar, mediana, varianza, máximo y mínimo e intervalo de confianza al 95%.

### **3.3.2. Análisis de las relaciones entre variables:**

Para poder contrastar muchas de las hipótesis de la presente investigación en las que se prevé la existencia de relaciones entre dos variables, y conocer el nivel de asociación entre ambas, utilizamos las tablas de tabulación cruzada o de contingencia (*crosstabs*), además de una serie de estadísticos que permiten determinar la existencia de dicha relación. Los estadísticos utilizados son los siguientes:

- **El estadístico de la Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para testar la independencia entre dos variables:** Se trata de un estadístico que se utiliza principalmente con variables de tipo cualitativo o con variables de tipo cuantitativo, si éstas han sido agrupadas en intervalos. Con este contraste se determina si los valores observados se desvían significativamente de los valores que se podría esperar cuando las dos variables examinadas son independientes entre sí, de forma que si hay una gran discrepancia entre dichos valores, el estadístico de la  $\chi^2$  es elevado. Las restricciones de este estadístico se centran en que: (a) ninguna de las casillas de la tabla esté vacía; (b) sólo es válido cuando el número de celdas con una frecuencia absoluta esperada inferior a cinco individuos es inferior al veinte por cien; y (c) sólo indica la existencia de asociación entre las variables, pero no el grado de dicha asociación.
- **El coeficiente de correlación de Pearson o  $r$  de Pearson:** Para medir el grado de asociación entre variables de intervalo o de razón y cuyos valores pueden oscilar entre -1 y +1, de tal forma que cuanto más próximo a cero esté el estadístico, menor correlación existirá entre ambas variables.
- **Contrastes de igualdad de medias y proporciones:** En relación a los contrastes de igualdad de medias, y si se trataba de variables cuantitativas, se utilizaba el test de la  $t$  de Student, para muestras independientes o para muestras relacionadas según los casos. En relación al contraste de proporciones, se utilizó el valor  $Z$  tipificado de la distribución normal.

### **3.4. Consideraciones éticas:**

Para el desarrollo de esta tesis se tuvieron en cuenta los principios éticos descritos a continuación:

#### **Confidencialidad de los datos:**

Para la intervención es necesario conocer su nombre y apellidos y su número de historia clínica. Estos datos serán conocidos por el médico investigador.

Los datos de los pacientes que no sean necesarios para estudiar los objetivos del estudio, no serán almacenados en la base de datos. Sus datos permanecerán en la base de datos informática hasta la finalización del estudio, siendo posteriormente destruida dicha base de datos.

Por consiguiente, los datos sobre los sujetos, recogidos en el curso del estudio se documentarán de manera anónima en la base principal del estudio, y se identificarán mediante un número, en una base de datos informática. No figurará dato alguno que permita identificar a los pacientes a que hacen referencia esos datos y el análisis de los mismos se llevará a cabo de forma global, sin mención a casos concretos.

#### **Conflicto de intereses:**

El autor de esta tesis declara que no tiene ni ha tenido ninguna relación económica que haya podido sesgar inadecuadamente en la confección de esta tesis.

Declara también que no posee relación financiera o personal con personas o instituciones, y que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación con esta tesis.

Por otro lado, declara también que no ha recibido, ni está pendiente de recibir, alguna fuente de financiación para el diseño del estudio, la colección de los datos, el análisis o la interpretación de estos, en la redacción del manuscrito o en la decisión de enviarlo para su publicación.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1. Análisis descriptivo:

##### 4.1.1. Datos de filiación:

###### 4.1.1.1. Distribución por edades:

Se estudiaron un total de 186 pacientes observándose que la frecuencia global de los carcinomas diferenciados de tiroides es mayor en las edades medias de la vida, el carcinoma papilar con una edad media de  $43,65 \pm 16,02$  años y el carcinoma folicular con una edad media de  $45,87 \pm 17,33$  años, siendo el rango muy amplio de 17 a 86 años. Al dividir por grupos, se observa que esta distribución parece corresponderse en ambos casos con una p no significativa. (tabla 8) (fig. 23).

	Edad media ± DE	Rango
<b>Cárcinoma Papilar</b>	$43,65 \pm 16,02$	17 - 86
<b>Cárcinoma Folicular</b>	$45,87 \pm 17,33$	22 - 83

Tabla 8. Distribución por edades de los pacientes.

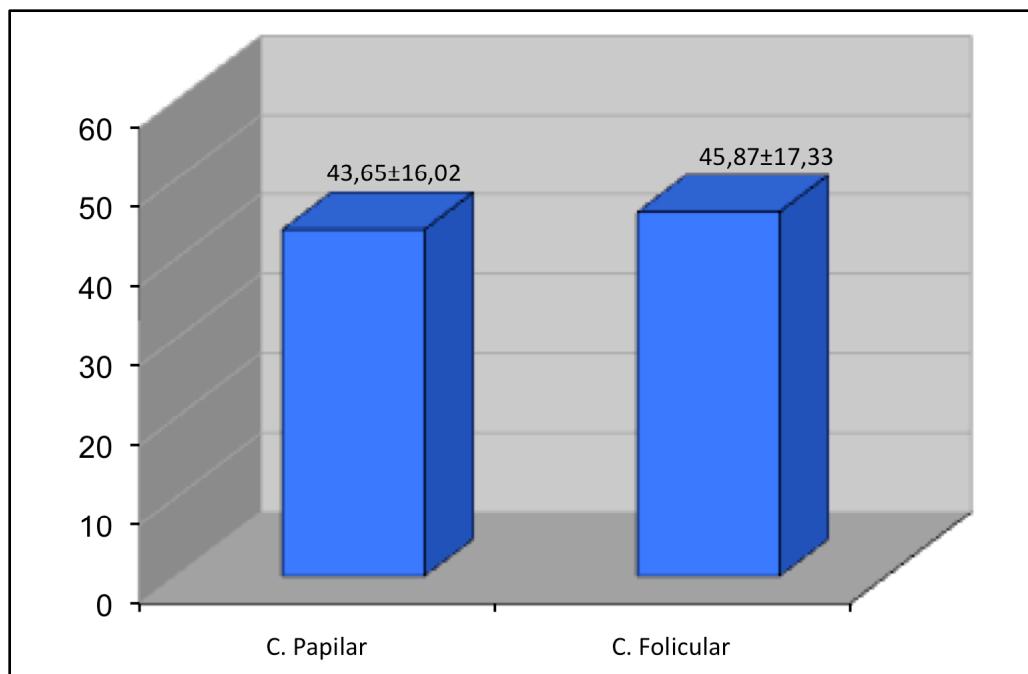


Figura 23. Edad media de los pacientes.

En la distribución por décadas de los carcinomas diferenciados de tiroides y, aunque la distribución del carcinoma folicular parece mostrar un incremento a edades más avanzadas, no se observan diferencias estadísticamente significativas (fig. 24 y 25).

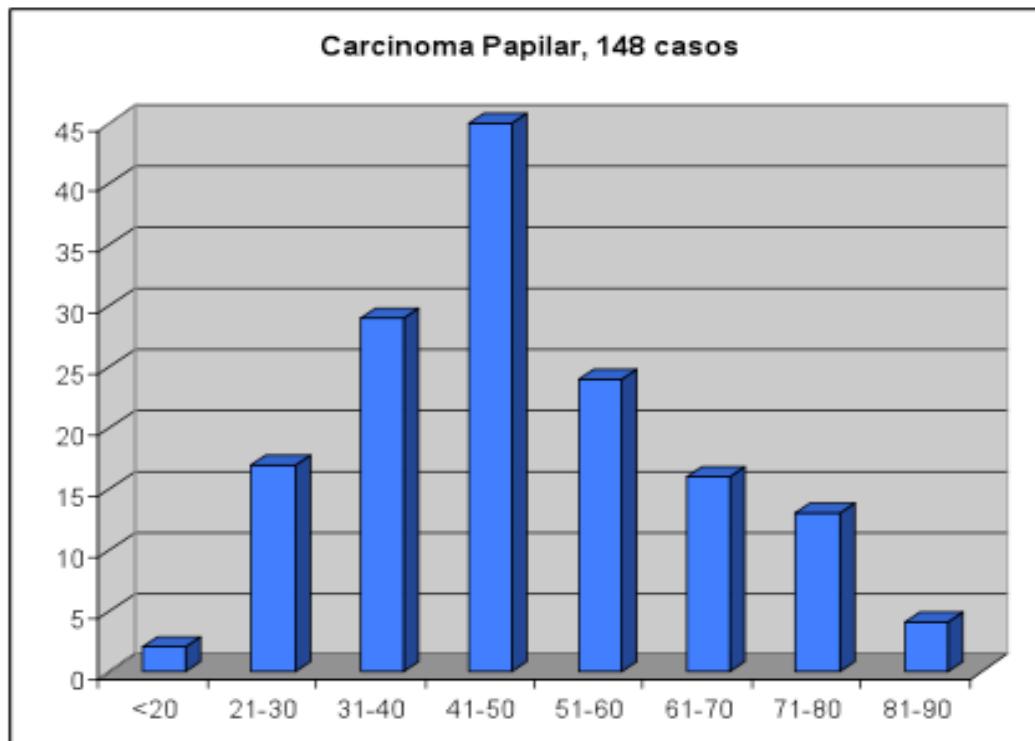


Figura 24. Distribución por edades del carcinoma papilar.

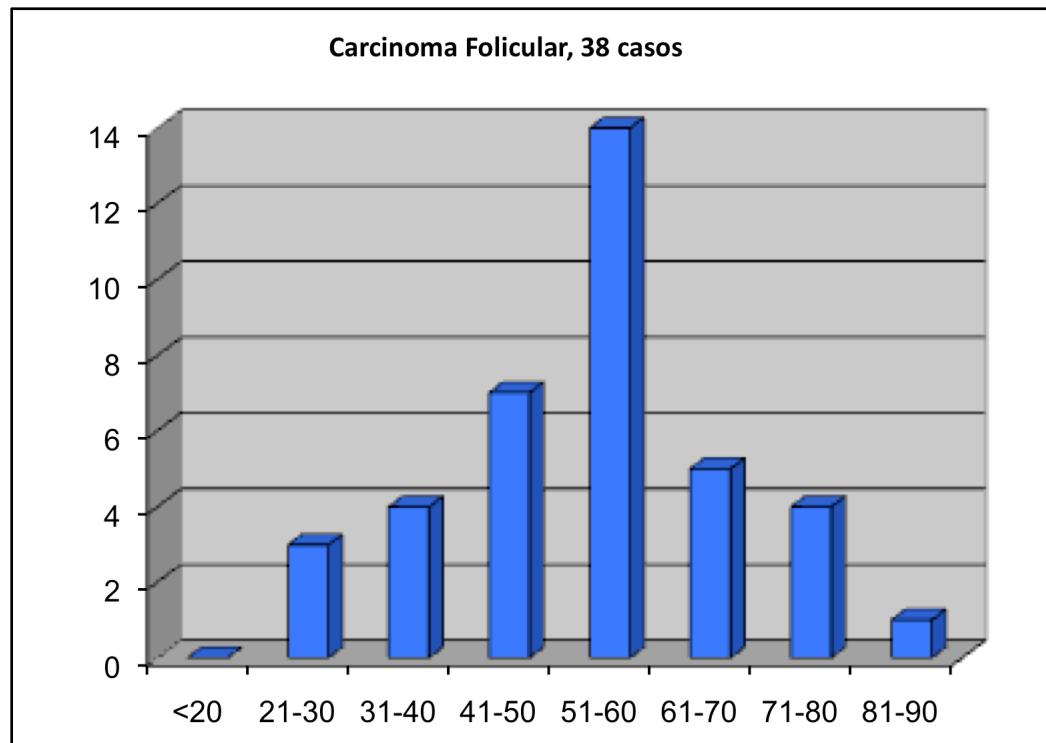


Figura 25. Distribución por edades del carcinoma folicular.

#### 4.1.1.2. Distribución por sexo:

Se observa una frecuencia significativamente mayor en mujeres, tanto en el carcinoma papilar, 81,75% en mujeres frente al 18,25% en hombres ( $p<0,0005$ ), como en el carcinoma folicular, 81,58% en mujeres frente al 18,42% en hombres ( $p<0,0005$ ). No se aprecian diferencias de distribución por sexos entre los carcinomas papilares y foliculares (NS) (tabla 9).

	Mujeres	Hombres
Cáncer		
Cáncer Papilar	121 (81,75%)	27 (18,25%)
Cáncer Folicular	31 (81,58%)	7 (18,42%)

Tabla 9. Distribución por sexos.

	Papilar	Folicular	Total
Cáncer			
Cáncer Papilar	0,0005		
Cáncer Folicular	NS	0,0005	
Total	NS	NS	0,0005

#### 4.1.2. Datos clínicos:

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se observa una mayor frecuencia de bocio nodular, tanto en el carcinoma papilar (62,16%) como en el carcinoma folicular (81,55%), seguido por el bocio multinodular en ambas patologías siendo del 16,95% en el papilar y 13,39% en el folicular. La aparición en forma de adenopatía cervical acompañando a un nódulo tiroideo a estudio es una forma no menos frecuente en el carcinoma papilar (11,48%) (tabla 10). En muchos casos se presentaba la combinación de 2 ó más factores, hecho que hace que el total no se ajuste al 100%.

	C. papilar	C. folicular
<b>Adenopatía cervical solitaria</b>	8 (5,40%)	-----
<b>Adenopatía cervical con nódulo tiroideo</b>	17 (11,48%)	-----
<b>Bocio nodular</b>	92 (62,16%)	31 (81,55%)
<b>Bocio multinodular</b>	25 (16,95%)	5 (13,39%)
<b>Hipertiroidismo</b>	6 (4,05%)	2 (5,26%)
<b>Crecimiento rápido</b>	5 (3,37%)	3 (7,63%)
<b>Disfonía</b>	6 (4,05%)	2 (5,26%)
<b>Disnea</b>	2 (1,35%)	-----
<b>Disfagia</b>	2 (1,35%)	-----
<b>Metástasis a distancia</b>	5 (3,37%)	3 (7,63%)

Tabla 10. Datos clínicos de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Al dividir según se trate de carcinomas papilares o foliculares se observa que la manifestación clínica más frecuente en ambos casos es el nódulo tiroideo, con diferencias significativas con respecto a otros signos, tanto en los carcinomas foliculares (81,58%) como en los papilares (73,64%) ( $p<0,0005$ ).

Por otra parte es de destacar la presencia de una proporción parecida entre los carcinomas papilares y foliculares en cuanto a los bocios multinodulares, disfonía e hipertiroidismo.

#### 4.1.3. Antecedentes personales:

Los antecedentes familiares tienen una baja frecuencia en el carcinoma papilar (3,37%) que se incrementa un poco en el caso de los carcinomas foliculares (7,63%) mientras que en la aparición del carcinoma papilar parece tener mayor importancia el hecho de haber estado expuesto a irradiación cervical (2,7%), así como tener antecedentes de haber estado en tratamiento por hipotiroidismo secundario a tiroiditis (5,40%) (tabla 11).

	C. papilar	C. folicular
<b>Irradiación cervical</b>	4 (2,7%)	-----
<b>Antecedentes familiares</b>	5 (3,37%)	3 (7,63%)
<b>Tiroiditis</b>	8 (5,40%)	-----

Tabla 11. Frecuencia de los antecedentes personales.

#### 4.1.4. Tiempo de evolución (meses):

La mayoría de los pacientes consultan en los primeros doce meses tras la aparición generalmente de un nódulo tiroideo, tanto en el carcinoma papilar (52,70%) como en el carcinoma folicular (34,21%) (tabla 12)(fig. 26).

	0-12	13-24	25-36	37-48	49-50	>60
<b>Ca Papilar</b>	78 (52,70%)	19 (12,83%)	14 (9,45%)	8 (5,40%)	15 (10,13%)	14 (9,45%)
<b>Ca Folicular</b>	13 (34,21%)	6 (15,78%)	4 (10,52%)	4 (10,52%)	5 (13,15%)	6 (15,78%)

Tabla 12. Tiempo de evolución de la sintomatología.

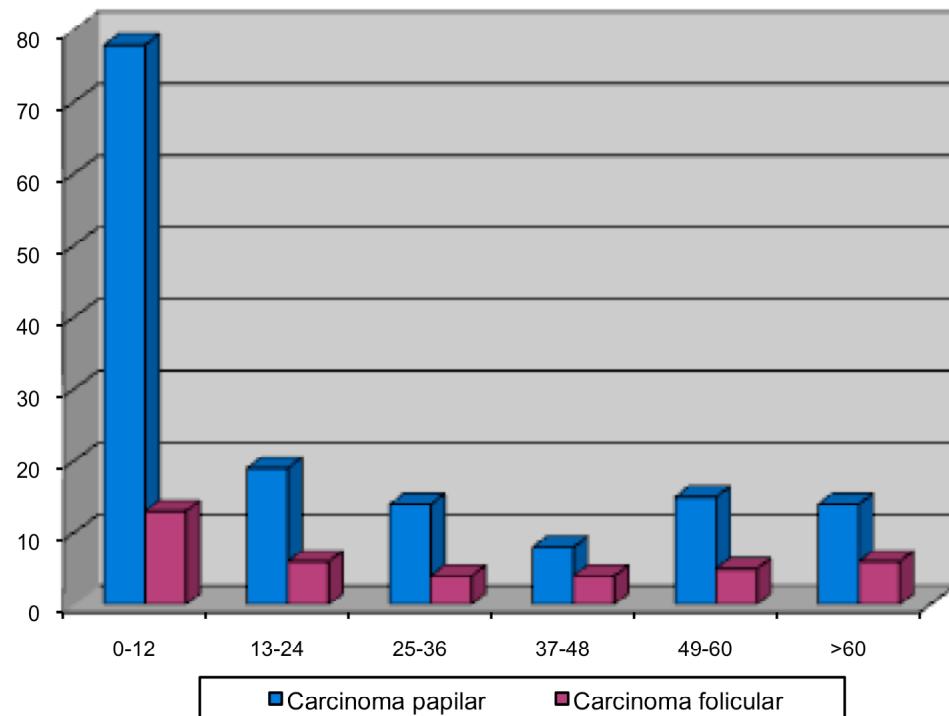


Figura 26. Tiempo de evolución de la sintomatología.

#### 4.1.5. Exploración física:

##### 4.1.5.1. Características de los nódulos:

La característica más frecuente de los nódulos tiroideos objetivada tras la exploración física es la buena movilidad, tanto en el carcinoma papilar (87,16%) como en el carcinoma folicular (94,74%) ( $p<0,0005$ ). Así mismo, la consistencia blanda suele ser otra de las características observadas en el 71,62% para el carcinoma papilar frente al 71,05% en el carcinoma folicular ( $p<0,0005$ ), no siendo estadísticamente significativa (NS) al comparar los dos grupos. (tabla 13).

	Móvil	Fijo	Blando	Pétreo
<b>Cárcinoma Papilar</b>	129 (87,16%)	19 (12,84%)	106 (71,62%)	42 (28,38%)
<b>Cárcinoma Folicular</b>	36 (94,74%)	2 (5,26%)	27 (71,05%)	11 (28,95%)

Tabla 13. Diferentes características de los nódulos tiroideos a la exploración física.

	Papilar	Folicular	Total
<b>Cárcinoma Papilar</b>	<b>0,0005</b>		
<b>Cárcinoma Folicular</b>	NS	<b>0,0005</b>	
<b>Total</b>		NS	<b>0,0005</b>

#### 4.1.5.2. Adenopatías cervicales:

Se observa que en 17 casos (11,48%) de los carcinomas papilares, en el momento de ser diagnosticados, ya presentaban adenopatías látero-cervicales ( $p<0,05$ ). Sin embargo, en el caso de los carcinomas foliculares, la frecuencia de adenopatías era muy baja y solo ocurría en el 2,63% de los pacientes ( $p<0,0005$ )(tabla 14).

	SI	NO
<b>Carcinoma Papilar</b>	17 (11,48%)	110 (74,32%)
<b>Carcinoma Folicular</b>	1 (2,63%)	37 (97,37%)

Tabla 14. Adenopatías cervicales.

	Papilar	Folicular	Total
<b>Carcinoma Papilar</b>	0,0005		
<b>Carcinoma Folicular</b>	NS	0,0005	
<b>Total</b>			0,0005

#### 4.1.6. Exploraciones complementarias:

##### 4.1.6.1. Ecografía tiroidea + PAAF:

Al 100% de los pacientes incluidos en nuestro estudio se le realizó una ecografía cervical para el estudio de la glándula tiroidea. Se observa que la presencia de nódulos tiroideos es similar en ambos lóbulos ( $p<0,0005$ ). Así mismo, y para los dos tipos de carcinoma, la característica principal que presentaron los nódulos ecografiados fue su consistencia sólida, 78,26% en el carcinoma papilar y 68,75% en el carcinoma folicular ( $p<0,005$ )(tabla 15).

	Carcinoma papilar	Carcinoma folicular
<b>Localización:</b>		
- Lóbulo tiroideo derecho	61 (44,20%)	21 (43,75%)
- Lóbulo tiroideo izquierdo	82 (59,42%)	11 (22,91%)
- Istmo	5 (3,62%)	6 (12,5%)
<b>Características:</b>		
- Sólido	108 (78,26%)	33 (68,75%)
- Quístico	13 (9,42%)	-----
- Irregular	27 (19,56%)	5 (10,41%)

PAAF	Carcinoma papilar	Carcinoma folicular
Bocio coloide	11 (7,43%)	-----
Adenoma folicular	12 (8,10%)	9 (23,68%)
Proliferación folicular	63 (42,56%)	29 (76,32%)
Tiroiditis	19 (12,83%)	-----
Carcinoma papilar	43 (29,05%)	-----

Tabla 15. Resultados de la ecografía tiroidea + PAAF.

#### 4.1.6.2. Radiografía de Tórax:

A los pacientes se les realizó una radiografía de tórax bien por presentar sintomatología compresiva o como parte del protocolo preoperatorio, observándose en el 7,52% de los pacientes una masa mediastínica superior que producía un desplazamiento traqueal, el 6,45% de los pacientes presentaba un desplazamiento de la tráquea a nivel cervical y un 2,67% ya presentaba metástasis pulmonares (tabla 16).

	Frecuencia
- Presencia de metástasis pulmonares	2,67%
- Masa mediastino superior con desplazamiento traqueal	7,52%
- Desplazamiento traqueal	6,45%

Tabla 16. Resultados de la radiografía de tórax.

#### 4.1.6.3. TAC cérvico-torácico:

En esta revisión se realizó TAC cérvico-torácico a siete pacientes que presentaban carcinoma papilar. Se les realizó un TAC cérvico-torácico como prueba complementaria previa a la cirugía por presentar masa de gran tamaño cervical. Se observa, en el 100% de los casos, la masa tumoral con infiltración petroidea, en el 71,4% de los casos infiltración traqueal y en el 28,5%, la infiltración afecta a los vasos látero-cervicales (tabla 17).

	Carcinoma Papilar
- Masa tumoral	7 (100%)
- Infiltración vasos látero-cervicales	2 (28,5%)
- Infiltración traqueal	5 (71,4%)
- Infiltración masa petroidea	7 (100%)

Tabla 17. Resultados del TAC cérvico-torácico.

#### 4.1.7. Tratamiento quirúrgico:

##### 4.1.7.1. Técnicas quirúrgicas:

La intervención quirúrgica realizada con mayor frecuencia fue la tiroidectomía total en el 83,18% de los carcinomas papilares y en el 100% de los carcinomas foliculares. Se observa, a su vez, que dentro de los vaciamientos cervicales el vaciamiento cervical funcional es el más empleado en ambos tipos de carcinoma 20,94% en el carcinoma papilar y 7,89% en el carcinoma folicular (tabla 18)(fig. 27 y 28).

	C. papilar	C. folicular
<b>Lobectomía tiroidea</b>	7 (4,72%)	-----
<b>Tiroidectomía Subtotal</b>	18 (12,10%)	-----
<b>Tiroidectomía total</b>	123 (83,18%)	38 (100%)
<b>VC Central</b>	21 (14,18%)	-----
<b>VC funcional</b>	31 (20,94%)	3 (7,89%)
<b>VC radical modificado</b>	8 (5,40%)	-----

Tabla 18. Diferentes técnicas quirúrgicas.

Si bien en estos momentos la situación se ha invertido debido a la demostrada importancia de la práctica del vaciamiento del compartimento central como estadiaje y prevención de recidivas ganglionares en el carcinoma diferenciado de tiroides.

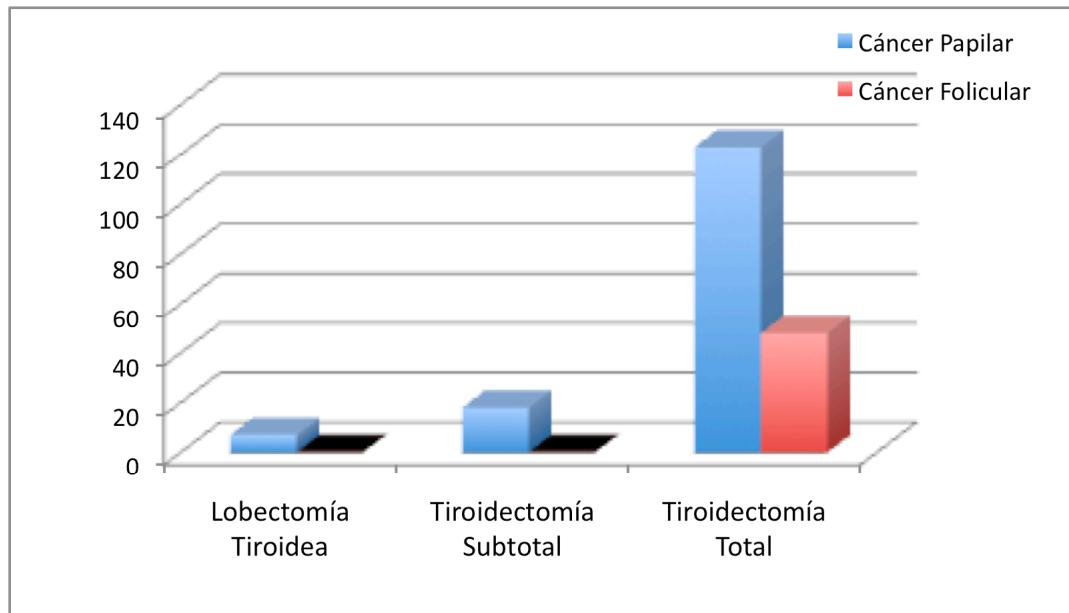


Figura 27. Diferentes técnicas quirúrgicas sobre el tiroides.

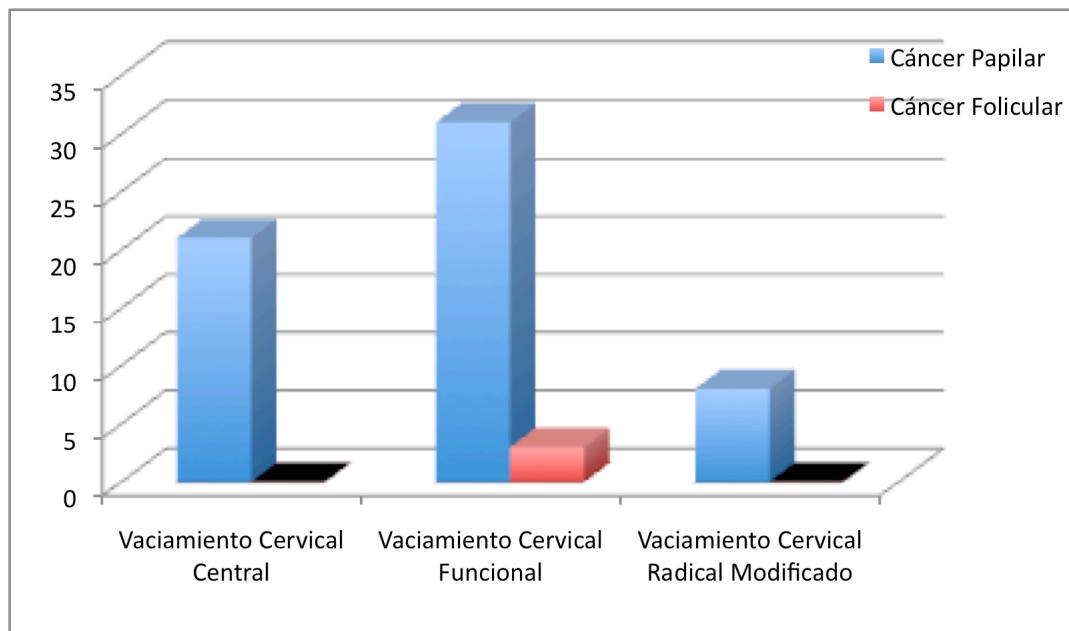


Figura 28. Tratamiento quirúrgico sobre las cadenas ganglionares.

#### 4.1.7.2. Complicaciones de la cirugía:

Se observa que el hipoparatiroidismo transitorio es la complicación más frecuente derivada de la cirugía realizada en los pacientes afectos por el carcinoma diferenciado de tiroides, 20,28% en el papilar y 20,83% en el folicular, generalmente tiroidectomía total.

Otra complicación a tener en cuenta es la afectación del nervio recurrente, ya sea en forma de parálisis o de paresia, teniendo en esta serie una frecuencia de paresia recurrential del 4,48% y de parálisis recurrential del 2,69%. El resto de las complicaciones postquirúrgicas tienen una frecuencia poco significativa en el total de los pacientes intervenidos de carcinoma diferenciado de tiroides (tabla 19) (fig. 29 y 30).

	C. papilar	C. folicular	Total
<b>Hipoparatiroidismo transitorio</b>	28 (20,28%)	10 (20,83%)	38 (20,43%)
<b>Hipoparatiroidismo definitivo</b>	3 (2,03%)	1 (2,63%)	4 (2,15%)
<b>Parálisis recurrential unilateral</b>	3 (2,03%)	2 (5,26%)	5 (2,69%)
<b>Paresia recurrential</b>	7 (4,73%)	2 (5,26%)	9 (4,48%)
<b>Hemorragia</b>	2 (1,35%)	0 (0%)	2 (1,08%)
<b>Infección de la herida</b>	1 (0,68%)	0 (0%)	1 (0,54%)
<b>Traqueotomía</b>	1 (0,68%)	0 (0%)	1 (0,54%)

Tabla 19. Complicaciones tras el tratamiento quirúrgico.

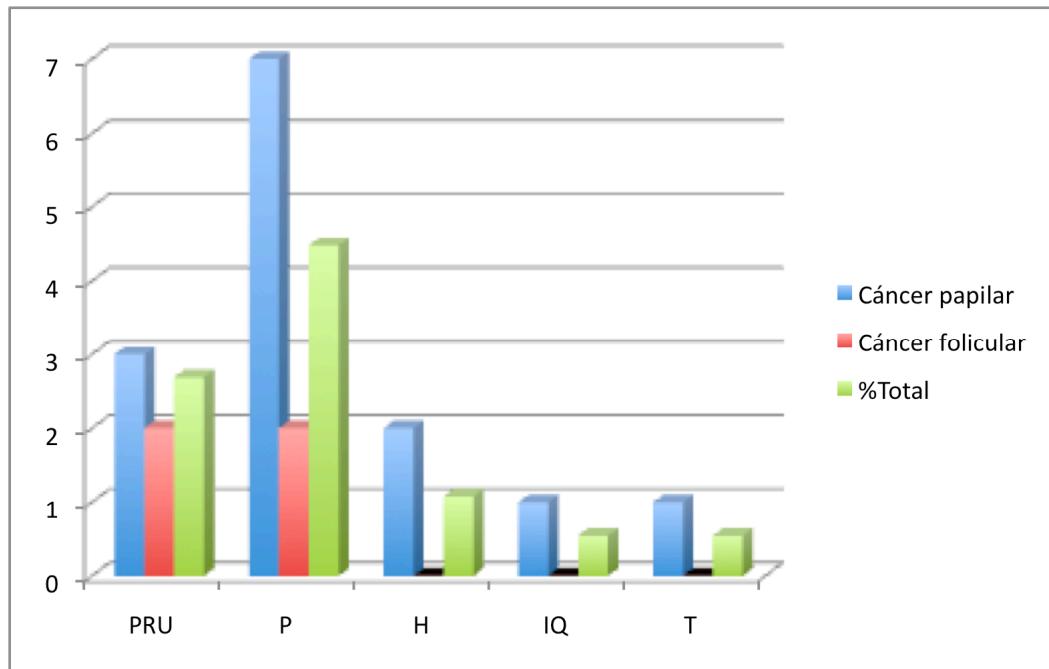


Figura 29. Complicaciones tras el tratamiento quirúrgico.

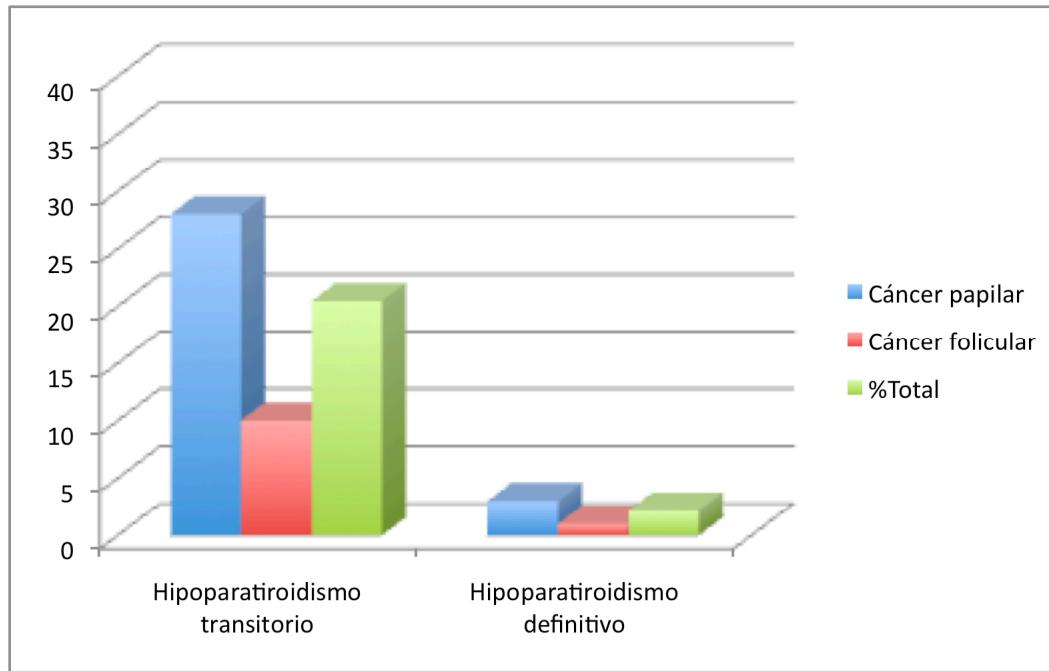


Figura 30. Hipoparatiroidismo transitorio y definitivo.

#### 4.1.8. Anatomía Patológica:

##### 4.1.8.1. Multifocalidad:

Considerando la totalidad de los carcinomas diferenciados de tiroides era más frecuente la unifocalidad que la multifocalidad. Este resultado se corresponde plenamente con los datos observados tanto en el carcinoma papilar ( $p<0,0005$ ) como en el carcinoma folicular ( $p<0,0005$ ). Aunque hay una menor frecuencia de afectación multifocal en el carcinoma folicular (5,25%) frente al papilar (20,95%), esta diferencia no es estadísticamente significativa (NS)(tabla 20).

	Unifocal	Multifocal
<b>Carcinoma papilar</b>	117 (79,05%)	31 (20,95%)
<b>Carcinoma folicular</b>	36 (94,74%)	2 (5,26%)

Tabla 20. Resultados de la multifocalidad.

	Papilar	Folicular	Total
<b>Carcinoma Papilar</b>	0,0005		
<b>Carcinoma Folicular</b>	NS	0,0005	
<b>Total</b>			0,0005

#### 4.1.8.2. Extensión tumoral:

En cuanto a la extensión del tumor se observa una afectación intratiroidea en el carcinoma folicular del 91,44% y en el carcinoma papilar del 77,92% (tabla 21).

Respecto a la extensión extratiroidea se encontró una mayor frecuencia en la afectación de la musculatura pretiroidea, tanto en los carcinomas papilares como en los carcinomas foliculares, aunque también es importante destacar la infiltración traqueal por el tumor, sobre todo en el carcinoma papilar de tiroides, en el 6,70% de los pacientes.

En algunos casos metastatizaba a más de un tejido, así como metástasis linfáticas simultáneas con extensión tumoral a otros tejidos extratiroideos.

	Carcinoma Papilar	Carcinoma Folicular
<b>Intratiroideo</b>	77,92%	91,44%
<b>Extratiroideo</b>		
- Músculo	16,46%	7,24%
- Nervio Recurrente	3,35%	-----
- Tráquea	6,70%	1,32%
- Esófago	0,67%	-----

Tabla 21. Extensión tumoral en el carcinoma diferenciado de tiroides.

#### 4.1.8.3. Afectación ganglionar:

Encontramos que la afectación ganglionar fue principalmente en los pacientes con carcinoma papilar en el 30,54% mientras que en pacientes con carcinoma folicular fue solamente en un caso (2,63%). La afectación ganglionar, cuando existe, es totalmente ipsi-lateral en los casos de carcinoma folicular (100%) ( $p<0,0005$ ) y mayoritaria en los casos de carcinoma papilar (85,00%)(tabla 22)( $p<0,0005$ ).

	Carcinoma Papilar	Carcinoma Folicular
Afectación ganglionar	30,54 %	2,63%
Ipsi-lateral	85,00%	100%
Bilateral	15,00%	-----

Tabla 22. Afectación ganglionar.

#### 4.1.8.4. Tamaño del tumor:

Hay una frecuencia significativamente mayor en cuanto al tamaño tumoral en la medida entre 1 - 4 cms tanto en los carcinomas papilares como en los carcinomas foliculares ( $p<0,0005$ ). En los casos de carcinoma papilar, el tamaño tumoral de 1 - 4 cms se encuentra en el 61,48% de los casos y, en el caso del carcinoma folicular, esto ocurre en el 65,78% de los casos. Los tumores mayores de 4 cm se encontraron en el 24,34% de los carcinomas papilares y en el 28,96% de los carcinomas foliculares (tabla 23), mientras que < 1 cm tuvieron el 14,18% de los papilares y el 5,25% de los foliculares.

	Carcinoma Papilar	Carcinoma Folicular
< de 1 cm	14,18%	5,26%
1 – 4 cm	61,48%	65,78%
> 4 cm	24,34%	28,96%

Tabla 23. Distribución según tamaño del tumor.

#### **4.1.9. Tratamiento complementario:**

En todos los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides se realizó un rastreo de la captación del resto tiroideo con I<sup>131</sup>. En la mayoría de los casos en que se detectó captación se procedió a tratamiento con distintas dosis de I<sup>131</sup>.

De esta forma, en el carcinoma papilar la totalidad de los pacientes que presentaban restos tiroideos se sometieron a una sesión de ablación con I<sup>131</sup> cuyas dosis oscilaron de 30 a 150 mCi. En algunos casos se aplicaron 2 sesiones siendo la dosis máxima total de 150 mCi.

En el carcinoma folicular en la totalidad de los pacientes con restos tiroideos captantes se sometió a una sesión de ablación con I<sup>131</sup>, con dosis igualmente entre 30 y 150 mCi.

En cuanto al tratamiento hormonal sustitutorio los pacientes recibieron un tratamiento con hormona tiroidea en cantidades que oscilaron entre 50 y 200 mcg/día, dependiendo de cada caso.

#### **4.1.10. Seguimiento:**

##### **4.1.10.1. Metástasis previa a la cirugía:**

Un 4,66% (7 casos) de los pacientes con carcinoma papilar presentaban metástasis diagnosticadas previamente a la intervención quirúrgica: 6 casos con metástasis pulmonares y 1 con metástasis localizadas en pulmón y mediastino (fig. 31).

Un 7,88% (3 casos) de los pacientes con carcinoma folicular presentaban metástasis diagnosticadas previamente a la intervención quirúrgica: 1 caso metástasis ósea, 1 caso con metástasis pulmonar y 1 caso con metástasis ósea y pulmonar (fig 32).

Los pacientes fueron tratados con cirugía realizándose tiroidectomía total en 7 casos y tiroidectomía total con vaciamiento cervical funcional en 3 casos. A continuación recibieron tratamiento con I<sup>131</sup> a dosis de 200 mCi. Posteriormente rastreo con I<sup>131</sup> y controles cada 3-6 meses.

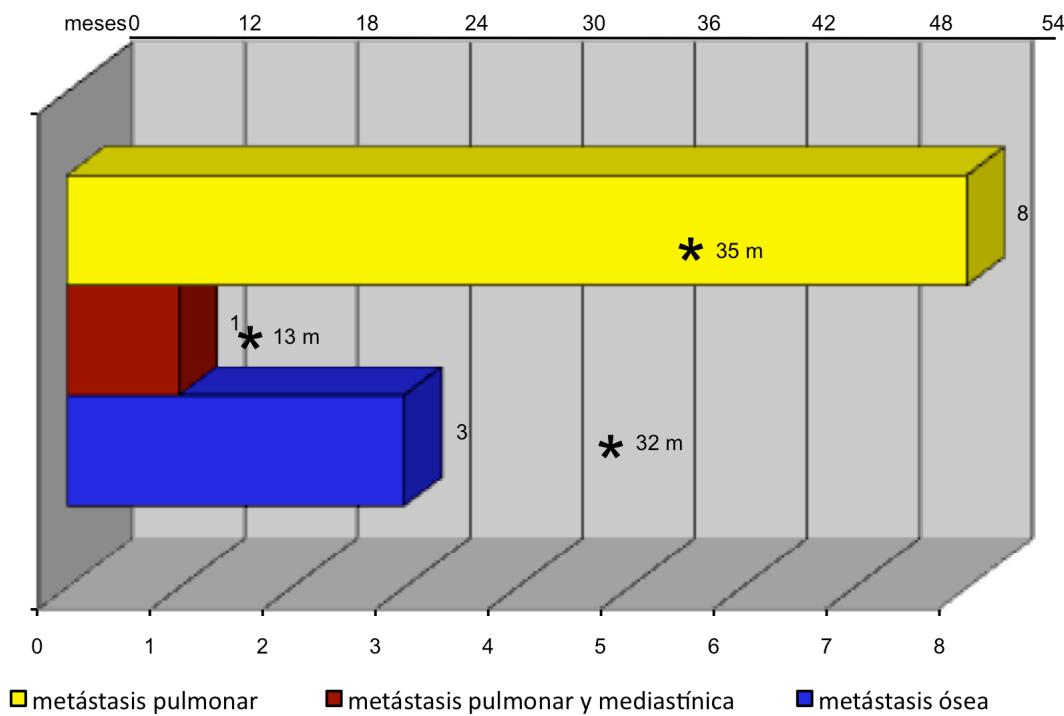


Figura 31. Metástasis previas de carcinoma papilar

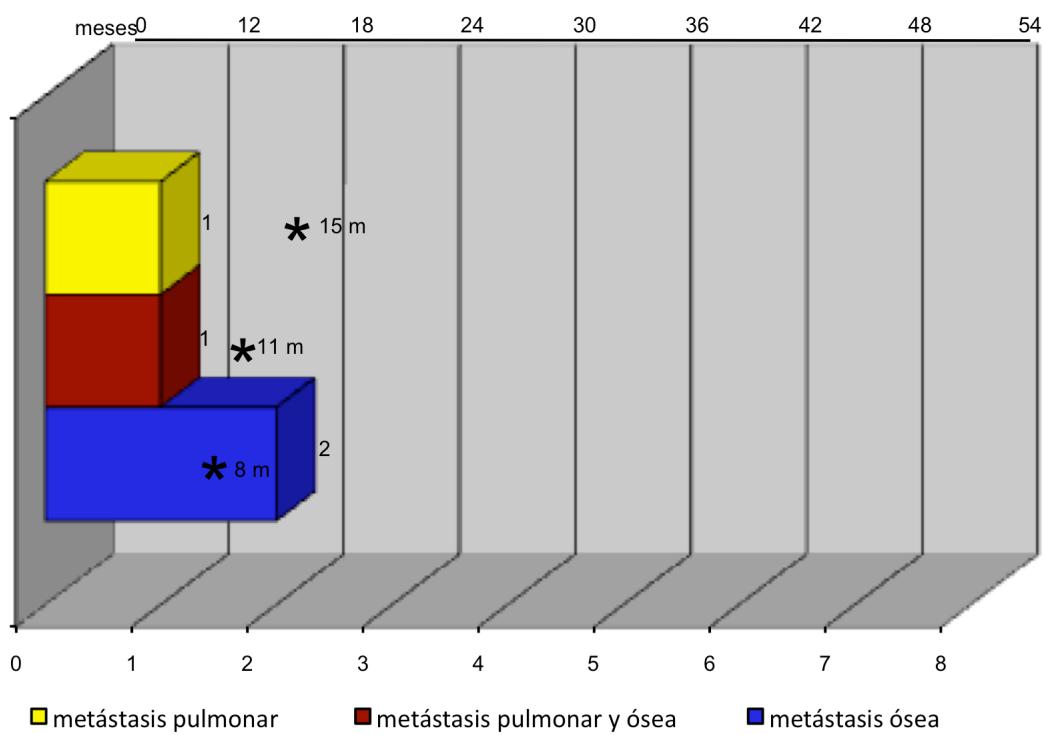


Figura 32. Metástasis previas de carcinoma folicular.

#### 4.1.10.2. Recidivas locales, adenopatías cervicales y metástasis:

Se realizó una revisión según la aparición de recidivas locales, metástasis ganglionares y metástasis a distancia.

En el carcinoma papilar se observaron recidivas locales y adenopatías en 4 casos (3,44%). Así mismo, 3 casos (2,33%) de recidivas locales y en 17 casos (11,48%) adenopatías cervicales. Metástasis a distancia aparecieron en 12 casos (8,10%) correspondiendo 8 de ellos a metástasis pulmonares y en 4 casos a metástasis óseas (fig. 33).

En el carcinoma folicular se apreciaron recidivas locales en 1 caso (2,63%), no metástasis ganglionares cervicales, metástasis a distancia se detectaron en 4 casos (10,52%) ubicadas en 2 pacientes en pulmón y un paciente en pulmón y óseas (fig. 34).

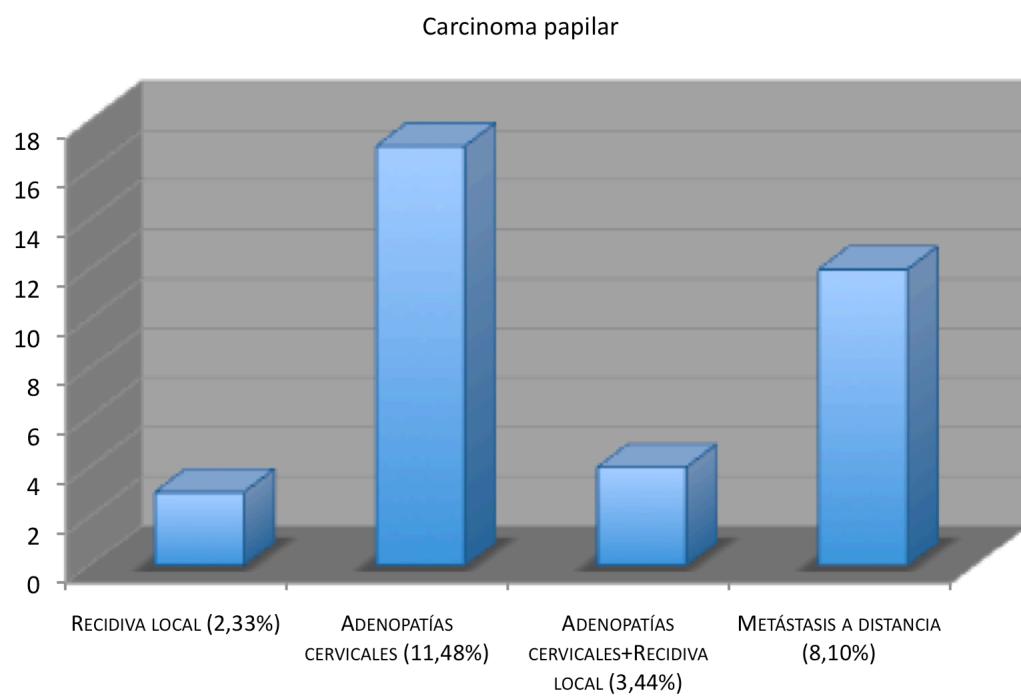


Figura 33. Recidivas locales, adenopatías y metastásis en el carcinoma papilar.

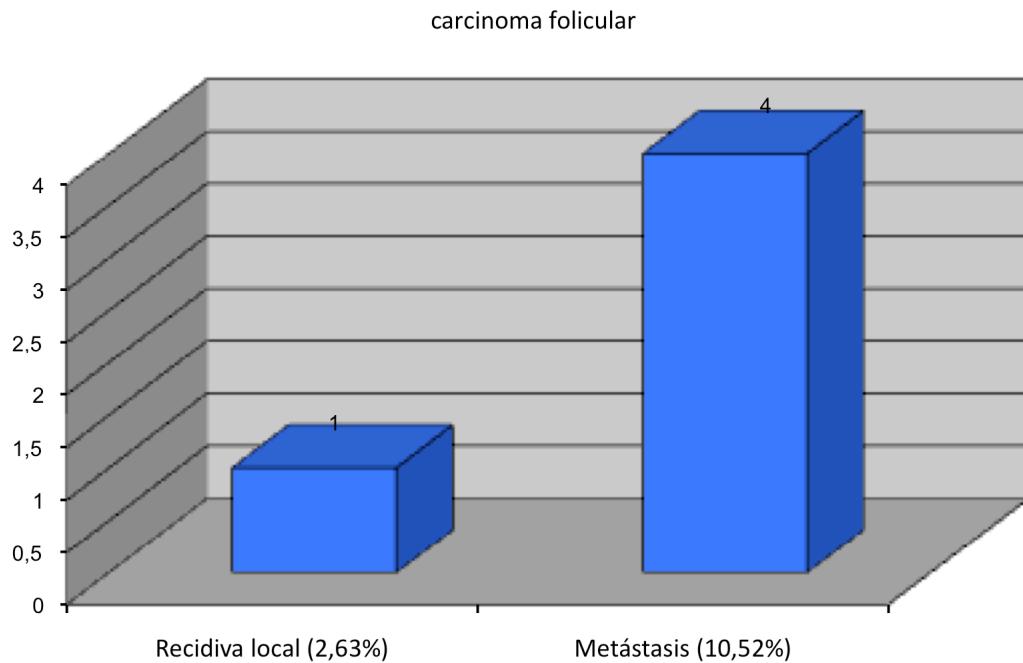


Figura 34. Recidivas locales y metastásis en el carcinoma folicular.

#### 4.1.10.3. Tratamiento:

Las recidivas locales del carcinoma diferenciado de tiroides fueron tratadas con nuevas dosis de  $I^{131}$  (entre 100 y 150 mCi según el caso). En caso de que el tratamiento con  $I^{131}$  no fuese definitivo se indicó la extirpación quirúrgica de los restos tiroideos y en 5 casos se añadió un vaciamiento cervical funcional.

En cuanto al tratamiento de las metástasis ganglionares fueron tratadas mediante vaciamiento cervical radical modificado e inmediatamente nuevas dosis de  $I^{131}$ .

Por otra parte el tratamiento de las metástasis a distancia en todos los casos observados en los carcinomas papilares habían recibido tratamiento con  $I^{131}$  tras la intervención. Posteriormente, un paciente con metástasis óseas no recibió ningún tratamiento debido a su fallecimiento, otros dos pacientes con metástasis óseas fueron tratados con radioterapia, un caso con metástasis pulmonares recibió quimioterapia, y el resto de casos recibieron tratamiento con  $I^{131}$ .

Entre los pacientes con carcinoma folicular el tratamiento más utilizado fue el  $I^{131}$  salvo en un caso que recibió, además, tratamiento con quimioterapia.

#### 4.1.11. Supervivencia:

En este estudio hay un grupo de pacientes que no han cumplido el tiempo de evolución de 10 años, por lo que se han dividido en 4 grupos de pacientes, < de 3 años, de 3 a 5 años, de 6 a 10 años y de más de 10 años.

Los porcentajes obtenidos para cada tipo de neoplasia: papilar y folicular y grupo conjunto. Se refleja los índices de supervivencia a la enfermedad según los distintos tipos de carcinoma diferenciado de tiroides, y con respecto al número de pacientes de cada periodo de evolución, excluyendo aquellos pacientes fallecidos debido a causas ajenas a la enfermedad. Se observa la buena supervivencia que presentan este grupo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en un periodo de seguimiento superior a los 10 años correspondiendo al 90,52% en el carcinoma papilar y un 88,41% en el carcinoma folicular (fig. 35).

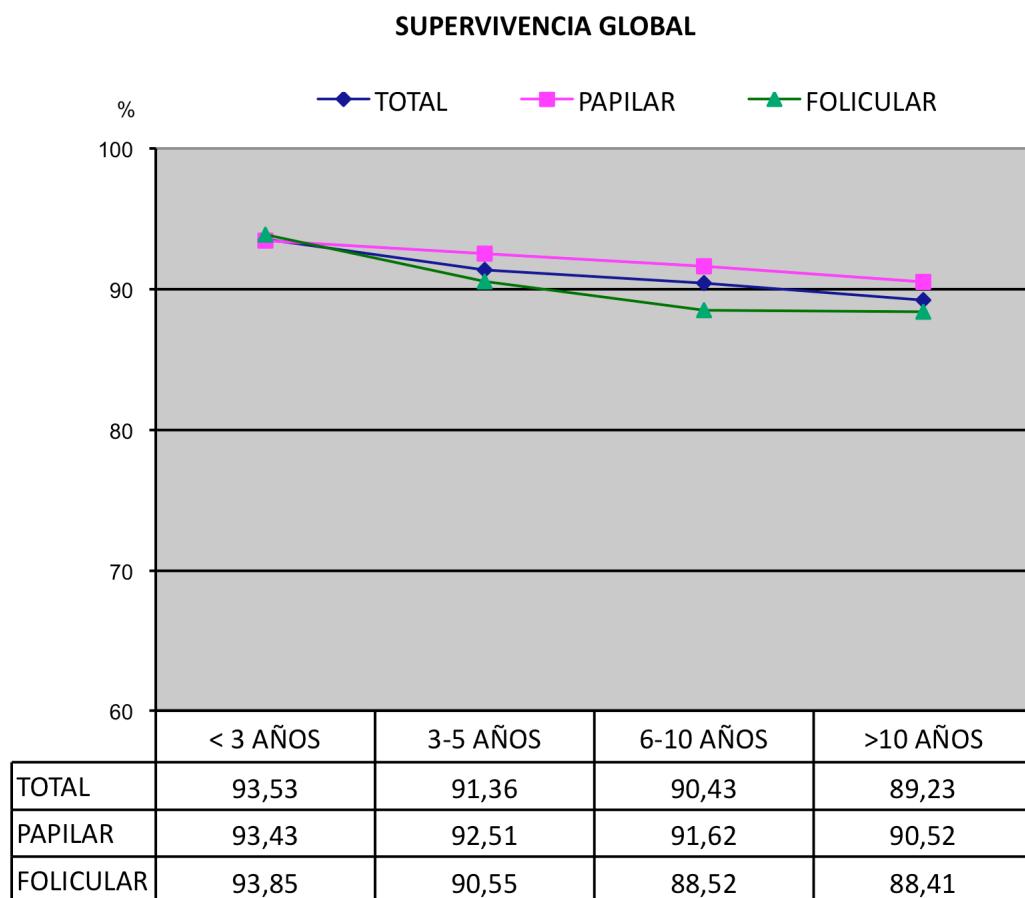


Figura 35. Supervivencia global de los pacientes.

## 4.2. Estudio de factores de riesgo:

### 4.2.1. Influencia según el tratamiento quirúrgico:

En el carcinoma papilar de tiroides hay un aumento del porcentaje de recidivas cuando se realizan tiroidectomías casi totales, no así en los casos de lobectomía tiroidea porque se trata de pacientes bien seleccionados para realizar una intervención quirúrgica más conservadora y que se consideró con intención curativa. Es importante destacar así todo que no existen diferencias significativas cuando comparamos los distintos tipos de tiroidectomías realizadas con la supervivencia.

Sin embargo en el caso del carcinoma folicular se debe a un paciente intervenido de tiroidectomía total incompleta al que se dejó restos tiroideos importantes detectados tras los rastreos con  $I^{131}$  y que no responden posteriormente al tratamiento ablativo. Además esto influye en la supervivencia. El paciente falleció tras repetidas recidivas y metástasis a distancia.

Por otra parte, no se observa correlación entre el tipo de intervención quirúrgica y las complicaciones derivadas del tratamiento quirúrgico (fig. 36).

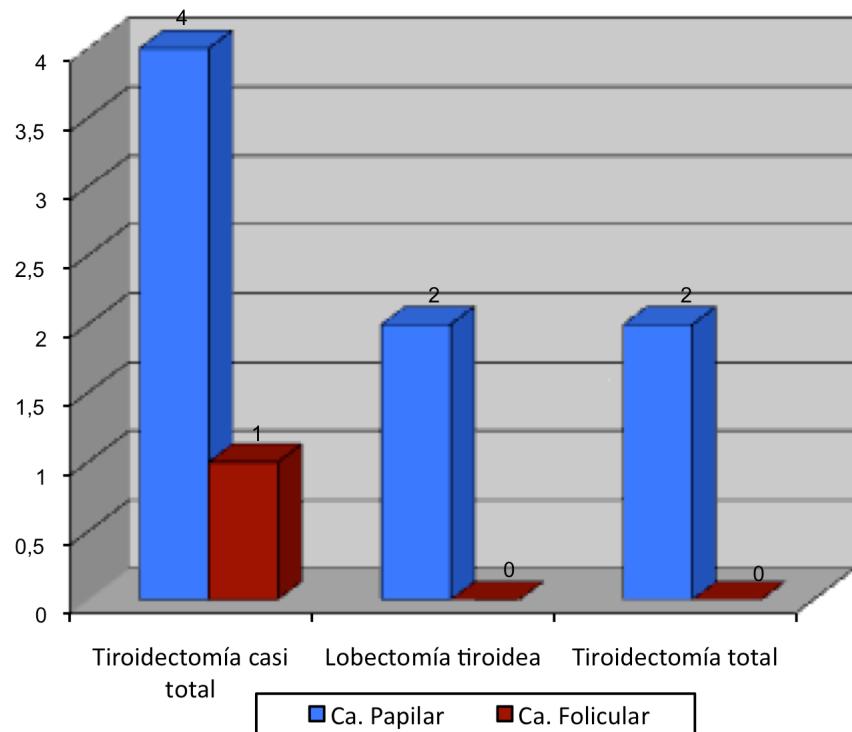


Figura 36. Influencia según el tratamiento quirúrgico.

#### 4.2.2. Influencia según la presencia de adenopatías látero-cervicales:

Se observa en los pacientes que presentaban adenopatías látero-cervicales un posterior incremento en el desarrollo de nuevas metástasis ganglionares, aunque este resultado solo es estadísticamente significativo en el carcinoma folicular ( $p<0,005$ ), considerando que este dato pueda estar influenciado por el bajo número de casos con extensión ganglionar dentro del carcinoma folicular.

También se observa además un ligero incremento en el desarrollo de metástasis a distancia, e igualmente descenso de la supervivencia, aunque igual que en el caso de nuevas adenopatías, solo muestra diferencias significativas ( $p<0,005$ ) este último parámetro en el carcinoma folicular (tabla 24).

	Papilar		Folicular	
	NO	SI	NO	SI
<b>No recidivas</b>	88.21%	67.24%	88.17%	42.13%
<b>Metástasis a distancia</b>	6.95%	12.12%	6.52%	14.18%
<b>Recidivas locales</b>	4.52%	8.57%	-----	-----
<b>Metástasis ganglionares</b>	3.61%	7.14%	-----	-----
<b>Exitus</b>	4.33%	8.12%	8.45%	32.47%

Tabla 24. Influencia según la presencia de adenopatías cervicales.

#### 4.2.3. Influencia según el tamaño tumoral:

En cuanto al tamaño tumoral en el carcinoma papilar apenas existen diferencias entre los tumores ocultos (< 1 cm.) e intratiroideos. Sin embargo, en los tumores extratiroideos hay un incremento muy significativo en el desarrollo de metástasis a distancia ( $p<0,005$ ) tanto comparando con tumores ocultos como con tumores intratiroideos. Este incremento se ve reflejado en un incremento en el número de fallecimientos debido al carcinoma papilar de tiroides (ninguna en carcinoma oculto, en carcinomas intratiroideos y en extratiroideos) presentando estas diferencias

	Papilar			Folicular		
	Oculto	Intra tiroideo	Extra tiroideo	Oculto	Intra tiroideo	Extra tiroideo
<b>Metástasis a distancia</b>	3,12%	5,12%	12,16%	0%	3,45%	21,05%
<b>Recidivas locales</b>	0%	5,88%	7,32%	0%	4,14%	10,52%
<b>Metástasis ganglionares</b>	3,12%	6,22%	18,45%	-----	-----	-----
<b>Exitus</b>	0%	1,35%	6,75%	0%	2,63%	5,26%

Tabla 25. Influencia según el tamaño tumoral.

significación estadística ( $p<0,005$ ) tanto entre los que presentaban carcinoma oculto, como intratiroideos y extratiroideos.(fig. 37) (tabla 25).

En el carcinoma folicular se observa igualmente un aumento significativo en el desarrollo de metástasis a distancia en los tumores extratiroideos ( $p<0,05$  frente al carcinoma oculto y  $p<0,005$  frente a carcinomas intratiroideos).

Se observa también un aumento significativo en el desarrollo de recidivas locales ( $p<0,005$ ) en los pacientes con carcinoma extratiroideo ( $p<0,05$  frente al carcinoma oculto y  $p<0,005$  frente a carcinomas intratiroideos).

Lo más significativo es el elevado aumento en la mortalidad por enfermedad tiroidea de estos pacientes según el tamaño tumoral siendo del 0% en los carcinomas ocultos, 5% en carcinomas intratiroideos y 72,73% en tumores extratiroideos ( $p<0,0005$ )(fig. 38).

Cuando comparamos el tamaño del tumor expresado en cms con la evolución de la enfermedad, encontramos una mayor incidencia de metástasis ganglionares y a distancia, recidivas y exitus en aquellos pacientes que presentaban un tamaño mayor de 4 cms., sobre todo si los comparamos frente a los carcinomas menores de 1 cm.

Se observan diferencias significativas en la mortalidad tanto en el grupo del carcinoma papilar ( $p<0,005$ ), como en el carcinoma folicular ( $p<0,0005$ ).

Dentro del grupo de pacientes que presentaban un tumor mayor de 4 cms, se observó que en el carcinoma papilar el 25,32% desarrolló metástasis a distancia, frente al 7,10% de los que mostraban tumores de menor tamaño ( $p<0,05$ ).

Con respecto a la tasa de mortalidad, igualmente, falleció el 25,32% de los pacientes con tumores mayores de 4 cm, frente a un 4,52% de los tumores de menor tamaño ( $p<0,005$ ).

No se observaron diferencias en el desarrollo de recidivas locales y adenopatías (tabla 25).

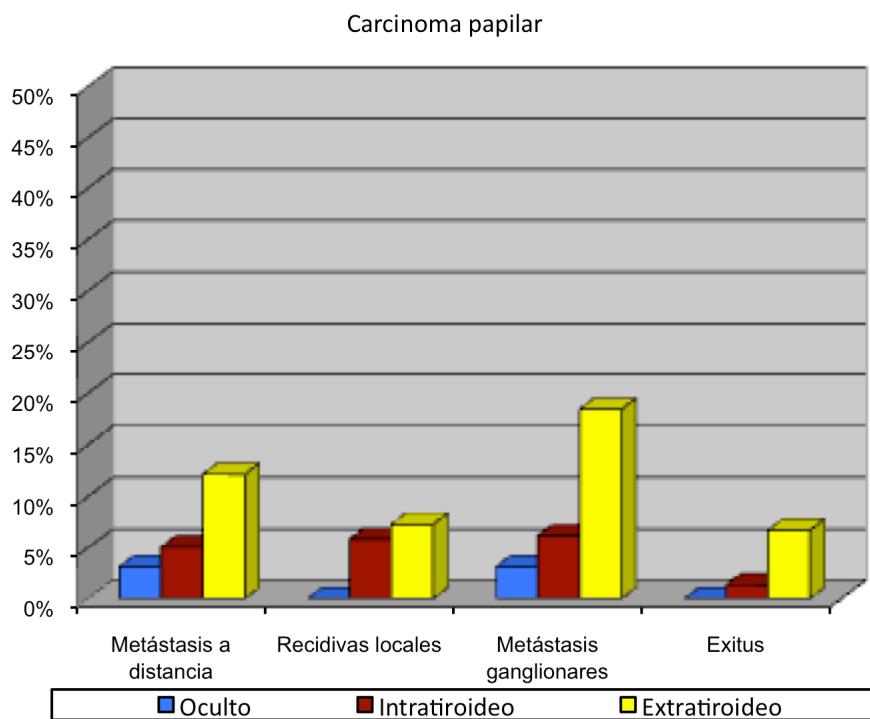


Figura 37. Influencia según el tamaño tumoral en el carcinoma papilar.

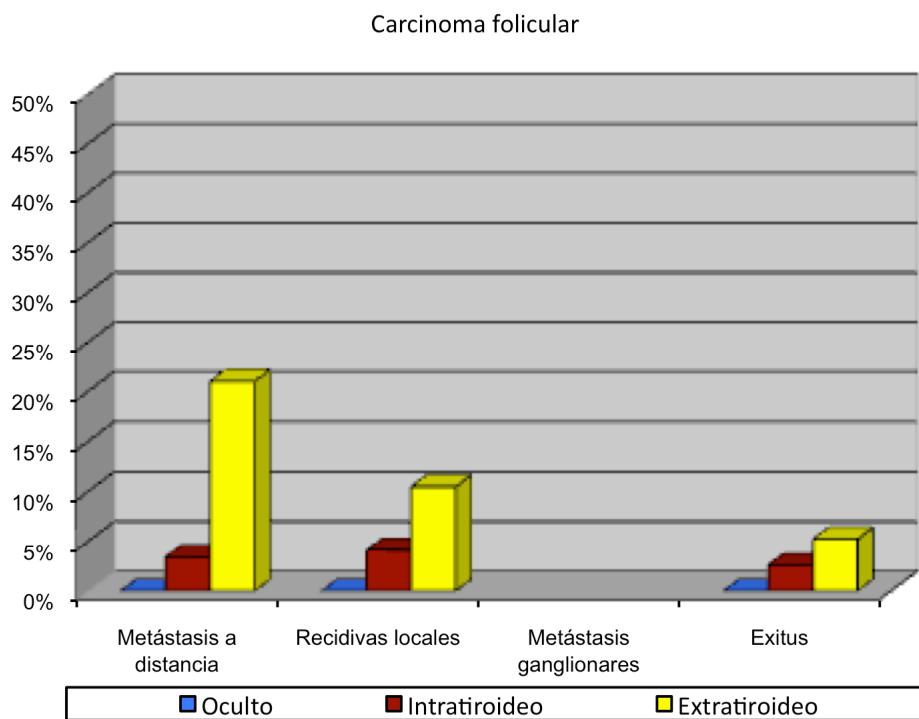


Figura 38. Influencia según el tamaño en el carcinoma folicular.

#### 4.2.4. Influencia según el sexo de los pacientes:

En el carcinoma papilar se observa un incremento en varones en el desarrollo de metástasis a distancia (7,28% en mujeres frente a 22,42% en varones), así como en la tasa de mortalidad por enfermedad tiroidea (5,72% en mujeres frente a 16,62% en varones). También se aprecia incidencia superior de desarrollo de recidivas locales y de metástasis ganglionares en varones (tabla 26)(fig. 39).

En el carcinoma folicular se observan menores diferencias entre sexos, aunque el bajo número de pacientes varones podría interferir en los resultados. Aún así se observa un aumento en la aparición de recidivas locales en el sexo masculino y en la tasa de mortalidad (tabla 26)(fig. 40).

	Papilar		Folicular	
	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones
No recidivas	76,46%	59,98%	81,05%	72,54%
Metástasis a distancia	7,28%	22,42%	9,76%	8,02%
Recidivas locales	5,87%	11,38%	7,44%	16,38%
Metástasis ganglionares	4,85%	6,37%	-----	-----
Exitus	5,72%	16,62%	12,44%	24,32%

Tabla 26. Influencia según el sexo de los pacientes.

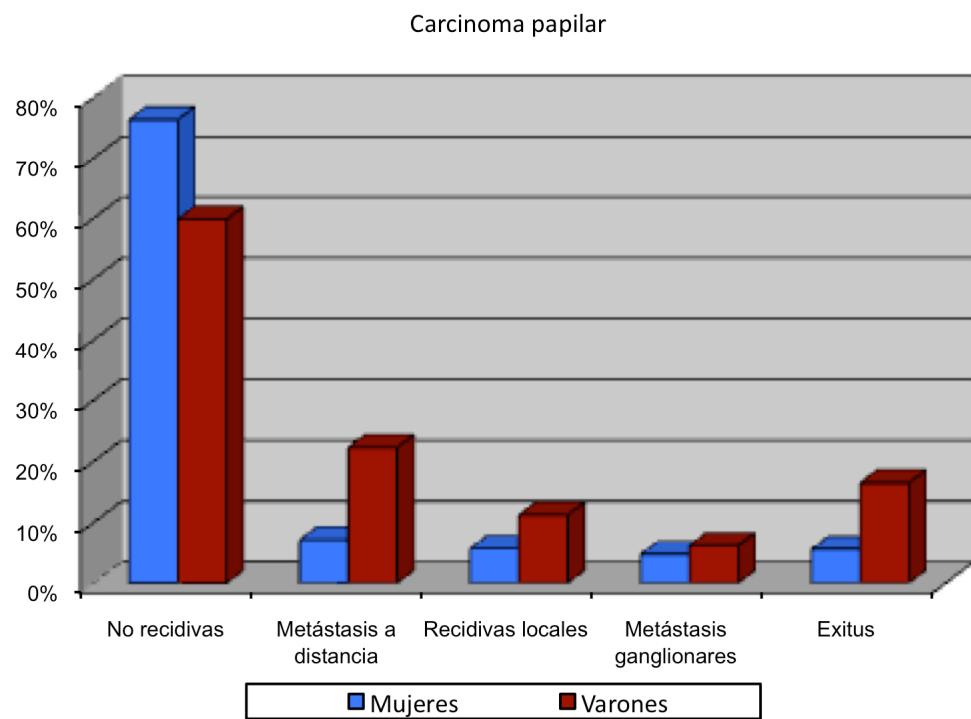


Figura 39. Influencia según el sexo de los pacientes en el carcinoma papilar.

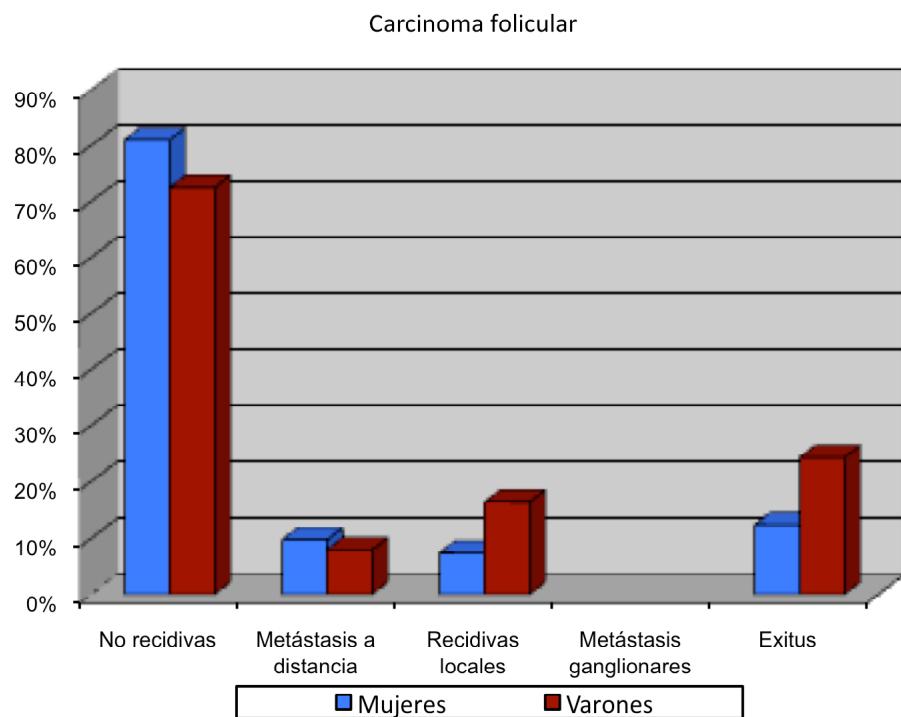


Figura 40. Influencia según el sexo de los pacientes en el carcinoma folicular.

#### 4.3.5. Influencia según la edad de los pacientes:

Se observa un peor pronóstico con las edades avanzadas de los pacientes. Así de los pacientes menores de 40 años de edad que presentaron metástasis a distancia, tan solo uno fallece a consecuencia de ellas. A partir de esta edad se observa un aumento en la curva de fallecimientos tanto en el carcinoma papilar como en el carcinoma folicular en la década 51-60 años. Al agrupar ambos tipos de carcinomas bien diferenciados y tener una mayor validez estadística se observa un aumento significativamente importante a los 51-60 años ( $p<0,0005$ )(fig. 41 y 42).

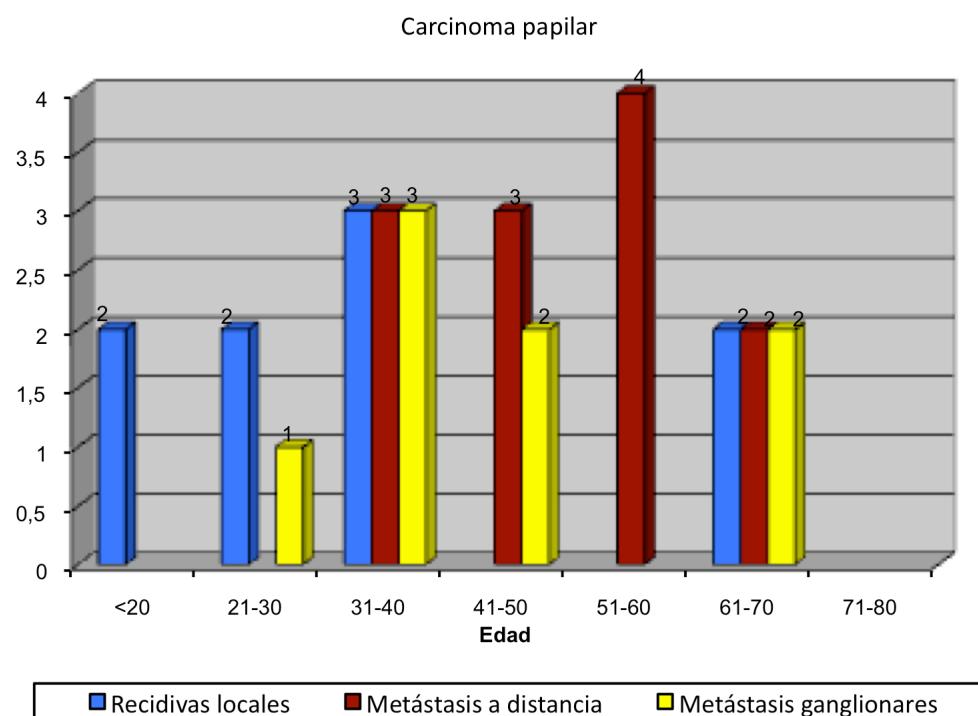


Figura 41. Influencia según la edad de los pacientes en el carcinoma papilar.

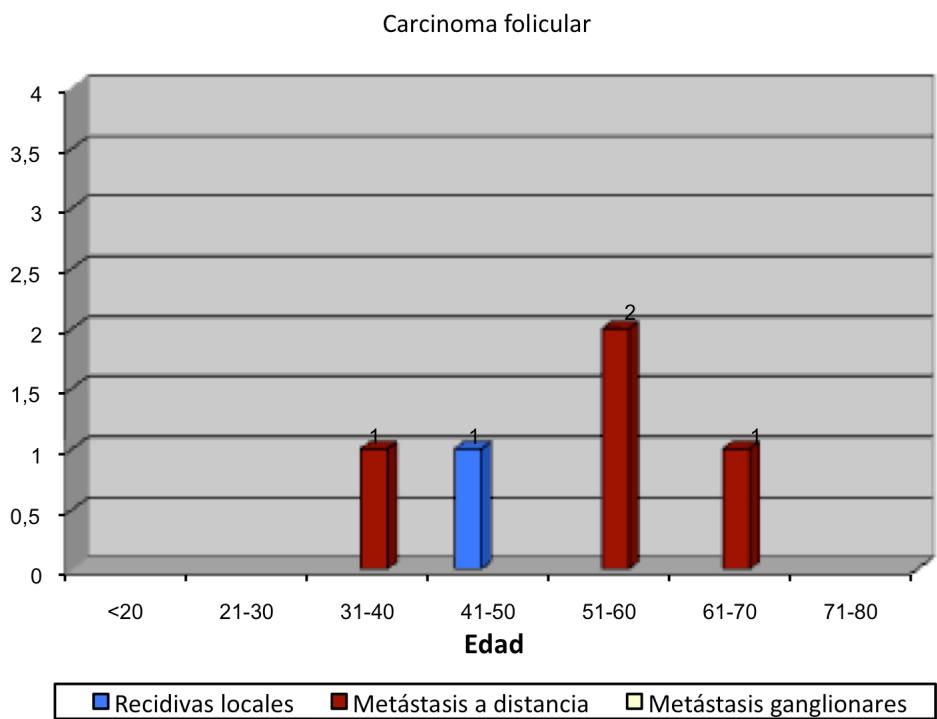


Figura 42. Influencia según la edad en el carcinoma folicular.

## **5. DISCUSIÓN**

El cáncer de tiroides es una neoplasia poco frecuente que solo representa el 1% de todas las neoplasias que afectan al ser humano, si bien se observa un incremento del número de casos en los últimos años. Es la neoplasia endocrina más frecuente y se encuentra entre el 5-15 % de todos los nódulos tiroideos. Los nódulos tiroideos son muy frecuentes en la población general y según el método de detección y la edad de los pacientes su prevalencia puede alcanzar del 20-50 %.

La cirugía tiene un papel central en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Una adecuada intervención inicial impacta positivamente en la evolución posterior del enfermo respecto a su probabilidad de curación y riesgo de recidiva, por lo que preoperatoriamente se han de dar los pasos para disponer de un adecuado diagnóstico, tanto desde el punto de vista histológico como de la extensión tumoral. Así mismo, el tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides ha de ser llevado a cabo por cirujanos expertos, con adecuada casuística, que participen de unidades multidisciplinares de patología endocrina, en general asentadas en hospitales de referencia.

En el presente estudio hemos incluido un total de 186 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. De ellos, 148 pacientes con carcinoma papilar de tiroides y 38 pacientes con carcinoma folicular de tiroides. El estudio abarcó un periodo de tiempo de 11 años, desde enero del año 2000 hasta diciembre de 2011. El periodo medio de seguimiento fue cercano al tiempo total del estudio debido al buen pronóstico a largo plazo que tiene el cáncer diferenciado de tiroides. De esta forma hemos tenido una supervivencia a los 10 años del 90,52% en el carcinoma papilar y del 88,41% en el carcinoma folicular, resultados comparables a los presentados por Stratmann<sup>19</sup>.

La cirugía en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides debe ser intencionalmente radical para evitar la recidiva local o locorregional y obtener una tiroglobulina postoperatoria indetectable. En nuestro estudio apenas un 16% de los pacientes afectos de cáncer papilar fueron tratados mediante hemitiroidectomía. La justificación para esta técnica la encontramos en que menos del 5% de las recidivas objetivadas son locales y el 50% pueden ser controladas con cirugía y en pacientes de bajo riesgo el pronóstico es excelente.

En el momento actual y tras el análisis de los resultados obtenidos en nuestro estudio, solo encontramos justificado la realización de una hemitiroidectomía en aquellos pacientes mayores de 15 años o menores de 45, que padeczan tumores T1, monofocal y unilateral, aquellos que no tengan extensión extratiroidea, ni invasión vascular ni extracapsular, aquellos que no padeczan adenopatías confirmadas, cuyo tumor sea encapsulado o papilar quístico, bien diferenciado, sin atipias ni necrosis y que histológicamente sea una forma clásica no agresiva. Es decir, que no sea del tipo histológico de células altas, columnares, esclerosante, sólido en el caso del papilar y del tipo células de Hürtle o pobemente diferenciado en el caso del cáncer folicular<sup>141,161</sup>.

Las justificaciones aportadas para realizar un tratamiento más agresivo desde el punto de vista quirúrgico son múltiples. En nuestra experiencia esta justificación vendría refrendada debido a que la realización de una tiroidectomía total permite el empleo de I<sup>131</sup> para la ablación de restos tiroideos y para el diagnóstico y tratamiento de las persistencias, recidivas o metástasis de la enfermedad. Además permite el empleo de la tiroglobulina para el seguimiento de la enfermedad. Así mismo evita recidivas en el lóbulo contralateral debido a que en éste pueden hallarse focos microscópicos en el 85% de los casos de los cuales el 7% desarrollará una recidiva contralateral y el 50% morirá a consecuencia de ello. Evita la transformación en carcinoma anaplásico, aunque el riesgo sea bajo. Además la supervivencia se incrementa en pacientes con carcinoma papilar mayor de 1,5 cm y en los carcinomas foliculares que no son mínimamente invasivos. Por nuestra experiencia, el riesgo de una reintervención, la cual va asociada a una morbilidad mayor, es muy bajo.

Por todo ello consideramos que la tiroidectomía total debería ser la técnica de elección en tumores conocidos mayores de 1 cm, multicéntrico, microcarcinomas agresivos, extensión extratiroidea y afectación ganglionar o metástasis, pacientes con antecedentes de irradiación cervical, edad mayor de 40 años, niños y jóvenes menores de 15 años, embarazadas y pacientes con enfermedad de Graves<sup>69,71,137</sup>.

En cuanto a la realización o no de una linfadenectomía ganglionar cervical en pacientes sin afectación conocida, existen argumentos a favor y en contra. Aunque la afectación cervical linfática puede encontrarse en el 50-90% de casos según el tipo de linfadenectomía realizada, solo un 10% de los ganglios con afectación microscópica desarrollarán enfermedad clínicamente evidente. A pesar de que la incidencia de afectación linfática es alta (hasta el 80%), se había mantenido que no afectaban el

pronóstico. Sin embargo, estudios recientes aportados por Mazzafferri et al. en el año 2000 demuestran que se podrían comportar como factor de alto riesgo de recidivas locales y de mortalidad específicas. Además se ha estimado que la posibilidad de recidiva ganglionar puede ascender a un 30-50% a diez años, y de acuerdo con los datos aportados por Mazzafferri<sup>281</sup> las metástasis linfáticas, especialmente las cervicales bilaterales (que pueden ocurrir en un 10-23% de casos) y las mediastínicas, actúan como variables independientes que afectan a la recidiva y supervivencia, especialmente si se acompañan de otros factores de riesgo como la edad superior a 45 años o la extensión extratiroidea.

Debido a todo lo explicado anteriormente estaría justificado adoptar una actitud agresiva ante la presencia de una afectación ganglionar desconocida o no sospechada en determinadas circunstancias<sup>65,68</sup>. Para reducir la morbilidad en casos con evidente multicentricidad en ambos lóbulos y en los tumores del istmo tiroideo parece justificado realizar la disección central bilateral. En aquellos casos con afectación de un solo lóbulo debería realizarse una disección central ipsilateral, incluyendo siempre los ganglios mediastínicos superiores y delfianos. En aquellos casos en los que el estudio intraoperatorio o diferido confirma la afectación del grupo VI debería completarse la linfadenectomía yugular dado el alto porcentaje de afectación ignorada, especialmente si el número de ganglios centrales afectados es mayor de cuatro<sup>72</sup>.

A continuación pasaremos a analizar y comentar los resultados obtenidos en nuestro estudio, contrastándolos con los de la literatura científica.

## **5.1. Carcinoma papilar:**

### **5.1.1. Distribución por sexo:**

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia más preponderante dentro de los carcinomas tiroideos. La afectación en el sexo femenino muestra una incidencia importante del 81,75%. Esta proporción es similar a la encontrada en nuestro estudio para el carcinoma folicular de tiroides del 81,58%. Este hecho parece ser la primera muestra de un comportamiento paralelo en ambos tipos de neoplasias tiroideas bien diferenciadas, diferenciándolos del resto de carcinomas tiroideos. La proporción de mujeres en este estudio es ligeramente superior a la mayoría de los datos encontrados en otros trabajos<sup>251,260</sup> si bien es difícil encontrar citas actuales que muestren la

proporción real de incidencia por sexos. De esta forma, la mayor parte de los datos encontrados en estudios tanto de Estados Unidos como en Europa muestran unos valores que oscilan entre un 59% a un 84% de afectación en mujeres. Algunos estudios incluyen valores de todos los carcinomas bien diferenciados con valores desde 61,41% en mujeres a 74,36% cuando se incluyen solo jóvenes menores de 20 años<sup>88,143</sup>. En la mayor parte de los trabajos revisados<sup>264</sup> solo se cita la gran preponderancia del sexo femenino sin ofrecer datos<sup>142</sup>.

Si analizamos la evolución de la enfermedad tiroidea en los pacientes afectos de carcinoma papilar según su sexo, se observa un pronóstico peor en el sexo masculino<sup>140</sup>. Observamos como un 7,28% de las mujeres desarrollaron metástasis a distancia frente a un 22,42% de los varones. En cuanto a la presencia de adenopatías cervicales y recidivas locales, la frecuencia es prácticamente el doble en varones que en mujeres, objetivándose un 6,37% y 11,38% respectivamente en el caso de los varones, mientras que en mujeres es del 4,85% y 5,87% respectivamente. Esto implica que la mortalidad por enfermedad tiroidea será mayor en el sexo masculino.

El análisis de estos datos nos sitúa al sexo como un factor pronóstico de la evolución del carcinoma diferenciado de tiroides. Los varones que padeczan este tipo de neoplasia tendrán un peor pronóstico comparado con el sexo femenino a pesar de que los cánceres tiroideos son más frecuentes en la mujer y este porcentaje es aún mayor en los carcinomas tiroideos bien diferenciados. En los trabajos del grupo de Cady<sup>137,263</sup> consideran el sexo como factor pronóstico de la evolución de esta enfermedad. En un trabajo de 1961 de la Clínica Mayo<sup>263</sup> no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad a los 5 y 10 años en relación con el sexo aunque era mayor en varones. Posteriormente en este mismo Centro nuevos estudios sí encontraron correlación.

Algunos autores<sup>229,246</sup> se sitúan en el lado opuesto negando una correlación entre el sexo y la mortalidad de los pacientes. En nuestro trabajo no podemos situarnos en ninguno de los dos extremos puesto que aunque hay una mayor mortalidad entre el sexo masculino, nuestros resultados muestran otros parámetros con mayor significación y diferencias en cuanto al grado de supervivencia.

### 5.1.2. Distribución por edades:

Observamos un amplio rango de edades que abarca desde los 17 años hasta los 86 años, con una mayor incidencia entre las edades de 40 y 50 años presentando una media de  $43,65 \pm 16,02$  años. Estos valores coinciden con la mayor parte de los trabajos consultados en nuestra bibliografía<sup>138,143,150</sup>. Al valorar la edad como factor pronóstico, parece existir una mayor tendencia a peor pronóstico en los pacientes con edades más avanzadas, con un aumento de fallecimientos a partir de los 41 años en el carcinoma papilar. Este dato se hace más patente si se agrupan los dos tipos de carcinomas tiroideos bien diferenciados<sup>142,144</sup>.

El límite de 40 años se ha fijado en numerosas ocasiones como un dato de diferente evolución del carcinoma tiroideo siendo el límite aceptado en la mayoría de los trabajos<sup>146</sup>. Sin embargo, algunos autores establecen este límite en los 50 años como línea divisoria a partir de la cual se incrementa la mortalidad por carcinoma tiroideo, incluídos los últimos estudios del grupo de Rossi en la clínica Lahey<sup>278</sup>. Aunque en la mayor parte de procesos oncológicos la edad temprana suele acompañar un peor pronóstico, aquí será un factor de buen pronóstico.

Como veremos más adelante, la suma de los factores sexo y edad, para los carcinomas tiroideos diferenciados, observándose la suma de ambos, muestra un peor pronóstico a partir de los 40 años. En estas edades se duplica este dato en varones respecto a mujeres.

### 5.1.3. Datos clínicos:

La sintomatología clínica más frecuente hallada en nuestro estudio es la presencia de nódulos tiroideos hallada en el 73,64% de los casos. La presencia previa de bocio multinodular fue del 16,95% y adenopatías cervicales solitarias en el 5,40% fueron otros de los síntomas más frecuentes hallados en el presente estudio. Estas tres manifestaciones sintomatológicas deben ser tenidas en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico clínico y coinciden con las señaladas por otros autores<sup>21</sup> que destacan como en muchos casos el tumor primario pasa inadvertido, apareciendo como primer síntoma de alarma la presencia de metástasis en ganglios cervicales. Menos frecuentes son otras formas de presentación con porcentajes similares a los de otros autores destacando el hipertiroidismo en un 4,05% de los casos o la parálisis recurrente. Esta última ha sido

descrita en alguna ocasión como signo de malignidad<sup>135</sup> y de extensión local. Es importante señalar que todas estas formas de presentación pueden no aparecer de forma aislada, sino que con frecuencia se observan dos o más síntomas juntos en el mismo paciente. La aparición de una masa tiroidea con crecimiento rápido no es frecuente, siendo esta del 3,37%, dato que coincide con otros autores<sup>138</sup>.

#### **5.1.4. Antecedentes personales:**

No se han observado muchos casos con antecedentes de irradiación cervical en la infancia en los pacientes de nuestro estudio. A pesar de que la glándula tiroidea es uno de los tejidos más sensibles a la acción carcinogénica de la radiación, sobre todo cuando afecta a mujeres expuestas a la misma antes de los 20 años, en nuestro estudio tiene una frecuencia menor al aportado por otros trabajos<sup>140,141</sup> que reflejan valores que van desde un 6,82% hasta un 20% si el estudio incluye pacientes jóvenes. La escasa frecuencia de nuestra serie se debe a la escasa utilización de radioterapia terapéutica en patología benigna de cabeza y cuello.

De cualquier modo, no observamos relación directa entre la irradiación cervical en la infancia y el desarrollo de metástasis y exitus por esta enfermedad. Estos datos coinciden con los aportados por McConahey<sup>297</sup> quien no encuentra correlación entre la irradiación en la infancia con la mortalidad por el cáncer tiroideo, así como con la aparición de metástasis a distancia o recidivas locales.

#### **5.1.5. Características del nódulo tiroideo:**

De forma similar a lo observado en otros estudios<sup>295</sup> realizados se objetiva que el 52,70% de los pacientes acudió al hospital antes del año de evolución del nódulo tiroideo y que en la exploración se demostró la presencia fundamentalmente de nódulos móviles en un 87,16% y elásticos en un 71,62%, coincidiendo con lo descrito por otros autores<sup>296</sup>. El hecho de que los nódulos presenten estas características parece estar relacionado con un mejor pronóstico puesto que el hallazgo de un nódulo duro o resistente y fijo a estructuras vecinas es considerado por algunos autores como de mala evolución. Nosotros no encontramos ninguna relación en los carcinomas papilares en cuanto a su movilidad y su posterior evolución. Sin embargo, en cuanto a la dureza del nódulo encontramos una fuerte correlación con el pronóstico de la enfermedad ya que del 28,38% de los pacientes con nódulos pétreos aproximadamente un 25% presentaron

metástasis a distancia frente a un 3% de los que presentaban nódulos elásticos. Con estos resultados podríamos considerar por tanto las características del nódulo tiroideo observadas en la exploración clínica del paciente como un factor importante en cuanto al pronóstico y la evolución de la neoplasia papilar, al menos en lo referido a su elasticidad o dureza. El hecho de la naturaleza subjetiva de esta característica hace que no podamos contrastar estos resultados con el de otros autores<sup>291</sup> al no encontrar prácticamente referencias bibliográficas al respecto. En nuestro trabajo, a la vista de los resultados obtenidos, si consideramos importante la valoración de la consistencia de los nódulos tiroideos.

#### **5.1.6. Adenopatías cervicales:**

En cuanto a la presencia de adenopatías laterocervicales tras la exploración clínica de los carcinomas papilares es relativamente frecuente. En nuestro estudio se encontraron en un 11,48% de los casos, valor que coincide con lo aportado por otros autores<sup>152</sup>. El valor de esta observación en cuanto a la evolución de la enfermedad no parece importante a pesar de que el índice de mortalidad aumenta en aquellos pacientes que presentaban adenopatías cervicales. Sin embargo, sí objetivamos diferencias si comparamos el porcentaje de pacientes que no presentaban adenopatías cervicales y desarrollan metástasis a distancia objetivándose un 6,95% frente a los que presentaban adenopatías y desarrollan dichas metástasis que fue del 12,12%. La trascendencia de este hallazgo es de significado incierto ya que, cuando se correlaciona la presencia de metástasis a distancia en pacientes que presentaban metástasis ganglionares, aunque se duplica el porcentaje de casos con respecto a los que no presentaban metástasis ganglionares, esta diferencia no es significativa. La influencia real de la presencia de metástasis linfáticas en el pronóstico de la enfermedad es controvertida. Cady<sup>137,263</sup> en un estudio que incluye todos los carcinomas bien diferenciados de tiroides observa que los pacientes con adenopatías presentaban mejor supervivencia que aquellos que no lo hacían. Sin embargo, en otro estudio, Harwood<sup>288</sup> encuentra el doble de recurrencias y muertes por carcinomas bien diferenciados de tiroides cuando aparecen nódulos linfáticos positivos. En el estudio ya mencionado de McConahey<sup>297</sup> se encuentra correlación con la recurrencia local pero no respecto a la mortalidad.

### 5.1.7. Multifocalidad:

La afectación de la glándula tiroidea en los carcinomas papilares de tiroides según los observado en nuestro estudio es con una mayor frecuencia unifocal hallándose en el 79,05% de los casos. En diversos estudios consultados estos porcentajes varían desde un 18% al 78% de multifocalidad. Tollefsen<sup>292,293</sup> y su grupo observaron una afectación contralateral, con lesiones en algunos casos macroscópicas, en hasta un 38% de pacientes a los que le realizaron una tiroidectomía total teniendo aparentemente afecto solo un lóbulo tiroideo. En otro estudio de Black<sup>289,290,291</sup> y cols. se examinaron 328 glándulas tiroideas con una incidencia cercana al 20% de otro foco además del ya conocido en el mismo lóbulo afecto, así como un 20% de afectación contralateral. Rose<sup>268</sup> y su grupo estudiaron 116 pacientes con carcinoma papilar para intentar correlacionar multicentricidad con posterior recurrencia de la enfermedad. De ellos a 34 se les realizó tiroidectomía total profiláctica. A los 82 restantes únicamente lobectomía y seguimiento mediante revisiones periódicas. De los 34 a los que se les realizó tiroidectomía total a un 61,7% se le encontró un tumor contralateral. De los 82 del segundo grupo, 20 presentaron recurrencias y 38 desarrollaron metástasis.

Russel<sup>294,295</sup> y cols. examinaron la diseminación intraglandular en 80 glándulas tiroideas. La diseminación fue “grosa” en un 33% de los casos mientras que en un 50% la diseminación fue observable con un microscopio de rutina. Son porcentajes muy elevados teniendo en cuenta que a menudo no está disponible toda la glándula para su estudio, si bien, se trataba de casos muy avanzados con afectación de estructuras vecinas en muchos casos. En estudios más recientes<sup>62,141,150</sup> se ha observado una incidencia de multicentricidad unilateral cercana al 50% y contralateral del 32% en muchos casos microscópica. Sin embargo, se ha observado el hecho importante de que la diseminación contralateral era muy baja si no existía diseminación unilateral, lo que podría ayudar al cirujano a tomar la decisión de la necesidad de realizar o no la tiroidectomía total.

Nuestro trabajo muestra datos de afectación multicéntrica menores a los de los casos anteriormente reseñados. Hemos de tener en cuenta que fueron realizados con la finalidad de establecer una actitud quirúrgica frente a la presencia de este tipo de carcinomas. Por un lado los defensores de la tiroidectomía total que argumentan el carácter multicéntrico de los carcinomas papilares tiroideos así como su posible degeneración en carcinoma anaplásico frente a sus detractores que argumentan un

aumento de complicaciones tras la tiroidectomía total. El bajo porcentaje de afectación multicéntrica es un valor observado en piezas que incluían toda o casi toda la glándula. Además se estudiaron los casos en los que se había realizado una hemitiroidectomía únicamente observándose un bajo porcentaje en los que posteriormente presentaron recidivas locales frente a los que presentaron recidivas locales y que figuraban como afectos en un solo lóbulo y se les había realizado tiroidectomía subtotal. Con el análisis de los datos obtenidos podemos afirmar que no parecen existir más casos de multicentricidad de los diagnosticados, y en caso de existir no parece que sean clínicamente importantes. Estos resultados coinciden con el de otros autores<sup>150</sup> que dan cifras de recidivas tras realizar una hemitiroidectomía en los carcinomas papilares de entre el 5 y el 24%. Un porcentaje menor de lo que cabría esperar si existiese un número elevado de casos con multicentricidad.

En consonancia con estos resultados y acorde a los trabajos de otros autores<sup>152</sup> no parece adecuado incluir la multicentricidad como posible factor pronóstico de la evolución de la neoplasia tiroidea papilar. Consideramos importante señalar que aquellos trabajos que presentan cifras elevadas de multifocalidad, en general, los tumores se encuentran en un estadio avanzado con cifras considerables de invasión vascular y afectación de zonas adyacentes.

#### **5.1.8. Metástasis ganglionares:**

En nuestro estudio no se objetiva afectación extratiroidea en más de la mitad de los casos y cuando ésta ocurre es debida en un alto porcentaje a la presencia de metástasis ganglionares, cervicales y especialmente ipsi-laterales. A consecuencia de que en algunos pacientes la afectación implica a más de una estructura, el porcentaje total de las tablas mencionadas en nuestro estudio es superior al 100%.

A pesar de las diferencias halladas en nuestro estudio, el porcentaje de metástasis a distancia, recidivas locales y adenopatías en pacientes que ya presentaban afectación ganglionar en el momento de la intervención era prácticamente el doble. Esta diferencia de porcentaje se aprecia también en la mortalidad que presenta el grupo de pacientes que presentaban metástasis ganglionares en el momento de la intervención. En estudios<sup>163</sup> consultados realizados en décadas pasadas se dio mucha importancia a la afectación ganglionar. Hoy en día parece que esta importancia es relativa y por tanto no puede considerarse como un factor de riesgo o de mal pronóstico en el carcinoma

papilar de tiroides. Esto confirma que la presencia de metástasis ganglionares sin otro factor de peor evolución añadido, no pueden ser consideradas como un factor de riesgo en la evolución de dicha enfermedad. Cady<sup>137,263</sup> y cols. incluso llegan a afirmar que la presencia de estas metástasis ganglionares podrían comportarse como un factor inmunológico de protección a la extensión de la enfermedad tras estudiar una población de 792 pacientes con afectación ganglionar en el momento de la intervención.

#### **5.1.9. Extensión extratiroidea:**

En nuestro estudio, el número de casos con extensión extratiroidea afectando a tejidos adyacentes no es muy elevado destacando como más frecuente la afectación de los músculos pretiroideos en un 16,46%. Estos porcentajes avalan la menor extensión de este tipo de tumores con respecto a los trabajos que presentan un elevado porcentaje de multicentricidad<sup>150,290,292</sup>.

La extensión del tumor sí ha resultado ser un factor pronóstico de relevancia en la evolución de la enfermedad. Para obtener estos resultados dividimos los tumores en tres grupos: extratiroideos (afectación de tejidos adyacentes), intratiroideos (tamaño clínico) y ocultos (<1cm). Como se ve en nuestro estudio la afectación extratiroidea tiene una gran importancia en la evolución de la enfermedad. Consideramos este factor uno de los más importantes en la mala evolución de los pacientes que padecen carcinoma papilar de tiroides. De este modo se observa que los tumores intratiroideos se comportan de manera similar a los ocultos tanto en las recidivas como en supervivencia. Los tumores extratiroideos sin embargo, presentan un importante porcentaje de metástasis a distancia. Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron de un 3,12% en ocultos, 5,12% en intratiroideos y 12,16% en extratiroideos, así como en la mortalidad que fue del 0% en ocultos, 1,35% en intratiroideos y 6,75% en extratiroideos. Ya Woolner<sup>296</sup> y su grupo en 1961 llamaron la atención sobre el mal pronóstico de los pacientes que presentaban afectación extratiroidea. McConahey<sup>297</sup> igual que Mazzaferri<sup>145,216,278</sup>, demuestran que presentan mayor riesgo para desarrollar metástasis a distancia, recidivas locales así como una probabilidad de mortalidad incrementada hasta 25 veces. Según los datos de nuestro estudio podemos afirmar que la extensión histológica del tumor es un claro factor pronóstico en la evolución de estos tumores. Así aquellos pacientes a los que se le diagnostique un carcinoma oculto, presentarán una buena evolución y podrán tomarse con ellos actitudes terapéuticas menos radicales que

serán suficientes para un desenlace positivo. Por el contrario, la presencia de tumores extratiroideos que afecten a cápsula y tejidos adyacentes, hará que el futuro pronóstico nos incline hacia una cirugía más radical con la exéresis de otros tejidos pretiroideos que podrán condicionar la necesidad de realizar una traqueotomía que pueda complicar la evolución postoperatoria.

#### **5.1.10. Tamaño tumoral:**

Los porcentajes de tamaños encontrados en nuestro trabajo muestran una ligera disminución con respecto a los tumores ocultos (aquellos de 1 cm o menos en su diámetro mayor) descritos en trabajos realizados en Estados Unidos (Saha)<sup>149,152,195,236</sup> que dan valores del 27% al 50%, pero proporciones similares a los descritos en estudios europeos y japoneses que citan porcentajes entre el 13% al 16%.

En un estudio realizado por Carcangiu<sup>56</sup> y cols. se demuestra que los pacientes que presentan tumores menores de 1 cm presentan un mayor porcentaje de recidivas locales mientras que aquellos pacientes que presentan tumores mayores de 1 cm tienen más probabilidades de desarrollar metástasis a distancia. En nuestro trabajo no se observan diferencias significativas respecto a la aparición de recidivas locales pero si aparecen en cuanto a la presencia de metástasis a distancia y mortalidad por neoplasia tiroidea si comparamos los tumores mayores de 1 cm con los tumores ocultos. No se objetivó el exitus de ningún paciente que presentara un tumor oculto. Estos resultados son comparables a los de la Clínica Mayo<sup>146</sup> donde solo un paciente de los 182 que presentaban un tumor menor de 1 cm falleció como causa del cáncer de tiroides. El riesgo calculado de mortalidad aumenta a la vez que lo hace el tamaño tumoral. Así tumores mayores de 4 cm muestran un elevado índice de mortalidad. En este mismo estudio, se revisaron las muertes producidas por el cáncer en aquellos pacientes que presentaban tumores menores de 1,5 cm hallando que todos tenían otro factor de riesgo acompañante ya que todos eran varones de entre 47 y 70 años.

Si tenemos en cuenta que nuestro estudio incluye los carcinomas bien diferenciados de tiroides los resultados obtenidos en el anterior estudio mencionado son próximos al nuestro ya que aunque mayor que el 7% observado para nuestros carcinomas papilares, en el grupo de neoplasias foliculares la mortalidad obtenida es del 7,89%. Estos resultados avalan la inclusión del tamaño del tumor como un importante factor pronóstico en la evolución de la enfermedad tumoral tiroidea.

### 5.1.11. Metástasis previas:

La presencia de metástasis previas a la cirugía determina en general, mala evolución tanto en el grupo de carcinomas papilares como foliculares condicionada por el diagnóstico tardío de estos pacientes. En nuestro trabajo se observaron 7 pacientes con carcinoma papilar que presentaban metástasis a distancia de los cuales 6 fueron metástasis pulmonares y 1 afectaba a pulmón y mediastino. Ya hemos hablado del mal pronóstico de aquellos pacientes que presentan metástasis a distancia previas, considerando aquellas diagnosticadas no solo antes del tratamiento sino aquellas diagnosticadas no más de 30 días después de la intervención considerándolas ya presentes en el momento inicial del examen físico. La mortalidad de pacientes que presentaban metástasis previas en este estudio es comparable a la observada en otros estudios con márgenes del 58% al 100% de mortalidad. Hay que diferenciar a los pacientes según la localización de las metástasis y descartar aquellas metástasis que afecten al pulmón en los carcinomas papilares como factor de riesgo debido a su buena respuesta al tratamiento con I<sup>131</sup>. Así Benua<sup>298</sup> ya describe una reacción favorable en cerca del 45% de pacientes con tratamiento con I<sup>131</sup> en pacientes con metástasis pulmonares, mientras que si estas lesiones eran óseas los resultados eran menos satisfactorios. Brown<sup>299</sup> y su grupo muestran un 63% de supervivencia a 5 años y 54% a los 10 años en pacientes que mostraban metástasis solo pulmonares tratadas con I<sup>131</sup>. De los pacientes que presentaban metástasis óseas, solo un 7% sobrevivió a los 5 años y ninguno a los 10 años. Esto nos hace preguntarnos si las metástasis óseas y pulmonares se desarrollan de diferentes clones de células o si la diferente respuesta al tratamiento con I<sup>131</sup> se debe a factores locales como la microvascularización de la zona.

### 5.1.12. Supervivencia:

Podemos considerar la supervivencia del carcinoma papilar como bastante buena. Debido a la falta de cumplimiento en el seguimiento de la evolución a 10 años de los pacientes se decidió dividir a los mismos en cuatro grupos: < 3 años, de 3 a 5 años, de 6 a 10 años y más de 10 años. La evolución continúa siendo favorable incluso en pacientes con más de 10 años de evolución, siendo la supervivencia observada del 90,52%. Estos valores son comparables a los obtenidos en otras grandes series de carcinomas papilares tiroideos. Autores como Mazzaferri<sup>279,281</sup> y Young<sup>276,271</sup> obtienen valores de mortalidad del 1,1% si bien la media de edad de estas dos series fue de 31

años. Estudios realizados en la Clínica Mayo<sup>146,278</sup> ofrecen unas cifras que oscilan entre el 6,1% y el 6,5%. Estudios realizados en Europa dan cifras entre el 5,8% y el 24%.

En nuestro estudio la mayor tasa de mortalidad ocurre en los 3 primeros años tras la intervención. En un trabajo de Tisell<sup>225</sup> de 25 años de experiencia observa como la mayor parte de los pacientes fallecen en el primer año de seguimiento. Así mismo McConahey<sup>297</sup> describe como el 27% de las muertes debidas a causa de la neoplasia ocurren en los primeros 12 meses desde el diagnóstico y tratamiento inicial.

#### **5.1.13. Recurrencias tumorales:**

En nuestro estudio hemos considerado como recurrencias tumorales las recidivas locales, las metástasis ganglionares y las metástasis a distancia. Hemos observado un 2,33% de recidivas locales. Este porcentaje es similar al encontrado en la mayor parte de los trabajos revisados<sup>207</sup> con valores que oscilan entre 4% y 7%, aunque superior al observado por Crile de 0,5%. La supervivencia ha sido superior a los 10 años en los pacientes cuyas recidivas fueron tratadas con I<sup>131</sup> y en algún caso resección del resto hallado. Esta supervivencia a largo plazo coincide con la aportada por la mayoría de los trabajos citados. Sin embargo, difiere con el estudio de De Groot<sup>138,158</sup> y Carcangi<sup>65,124</sup> quienes afirman que la mayoría de los exitus son debidos a recidivas locales más que a metástasis a distancia. No obstante, estos resultados chocan con la mayoría de los estudios revisados en este trabajo realizados tanto en los Estados Unidos como en Europa.

Estudiando las metástasis a distancia del carcinoma papilar de tiroides hemos observado que se producen en nuestro estudio en un 8,10%. Este valor coincide con el aportado por otros autores. Mazzaferri<sup>278,279</sup> ofrece cifras de metástasis a distancia en torno a 1,7% en su estudio a 10 años de seguimiento. McConahey<sup>297</sup> obtiene un 5% en un estudio con 16,5 años de seguimiento medio. Otros estudios europeos dan valores mayores situados entre el 11% y el 21%<sup>207</sup>. El mayor riesgo de desarrollo de la recurrencia ocurre en nuestro estudio en los dos primeros años tras el tratamiento inicial. Así mismo, la supervivencia de los pacientes que presentan metástasis a distancia dependerá del lugar de aparición de las mismas al igual que ocurría con las metástasis halladas al inicio. De este modo, la supervivencia será mayor en aquellos pacientes que desarrollan metástasis pulmonares que en aquellos que desarrollan metástasis óseas. Estos resultados son extrapolables a los de otros estudios<sup>212</sup> que afirman que la mayor

mortalidad por enfermedad tiroidea se produce en aquellos pacientes que desarrollan metástasis a distancia en pulmón, siendo ésta la más frecuente, cerebro o médula espinal.

El hecho de que esta patología tenga tan buena supervivencia hace que sea difícil correlacionar las distintas formas de manifestación de la enfermedad con su posterior pronóstico. Sin embargo, y a tenor de los datos ofrecidos por nuestro estudio, sí se deberían tener en cuenta y considerar como factores de peor pronóstico la edad avanzada, sexo masculino, nódulos pétreos, extensión y tamaño clínico de la masa tumoral así como la presencia de metástasis previas. Otros factores como extensión a nódulos linfáticos parecen tener menos peso según los datos recogidos en nuestro estudio.

Estos resultados coinciden con los aportados por Cady<sup>137,263</sup> y cols. en 1985 que divide a los pacientes en dos grupos, en función del sexo y la edad, denominados de alto y bajo riesgo (incluyendo este último grupo los varones menores de 40 años y las mujeres menores de 50 años). Con esta clasificación observó que el 20% de los pacientes del grupo de bajo riesgo con recurrencia fallecían por la enfermedad mientras que este porcentaje se elevaba hasta el 78% en los pacientes del grupo de alto riesgo. De esta forma, encontramos la clasificación de Cady y su grupo en 1988 denominada AMES (edad del paciente, presencia de metástasis a distancia, extensión y tamaño tumoral) o la de Hay<sup>136,300</sup> y cols. denominada AGES (edad del paciente, grado del tumor, extensión y tamaño tumoral) como sistemas que permiten la clasificación de los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo. De estos estudios se puede afirmar que en los pacientes de bajo riesgo el tipo de cirugía no influye en la supervivencia. Otro tipo de estudios como el DAMES que incluye el estudio del ADN son inviables en la práctica por su valor económico y el tiempo de análisis. Cunningham<sup>301</sup> y su grupo mediante un estudio de multivarianza pudo demostrar algunos factores que pronosticaban un mayor índice de supervivencia con diferencias significativas como eran el bajo grado del tumor (estadíos I y II), edad menor de 50 años, sexo femenino y administración postoperatoria de yodo radioactivo. En este estudio al igual que en los mencionados anteriormente no se halló correlación con la invasión de ganglios linfáticos, tratamiento quirúrgico incial o historia de radiación previa. Casi todos los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar tiroideo que presentaron restos tiroideos fueron sometidos postcirugía a tratamiento con I<sup>131</sup> lo que podría condicionar el bajo índice de recurrencias. Hay<sup>136,300</sup> y

cols desarrollaron el sistema de clasificación MACIS (metástasis, edad, tiroidectomía completa, invasión extratiroidea y tamaño tumoral) que podría ser de gran utilidad a la hora de establecer grupos de riesgo del carcinoma papilar tiroideo teniendo menos en cuenta, igual que ocurre en nuestro trabajo, el sexo de los pacientes así como las adenopatías cervicales.

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, podríamos establecer una serie de factores pronósticos de la evolución del carcinoma papilar de tiroides que serían: metástasis previas a la intervención (excluyendo las pulmonares), extensión extratiroidea del pulmón, tamaño del tumor, dureza del nódulo, edad avanzada (40-60 años) y sexo masculino. Menos peso tendrían la presencia de metástasis ganglionares, multifocalidad o antecedentes. Evidentemente, la conjunción de más de un factor haría crecer exponencialmente el peor pronóstico en función de la importancia de estos factores.

## **5.2. Carcinoma folicular:**

El otro grupo de carcinomas tiroideos bien diferenciados sería el formado por los carcinomas foliculares. En nuestro estudio, la incidencia de esta neoplasia está en torno al 18% y es próxima a los datos aportados por otros trabajos<sup>209</sup>.

### **5.2.1. Distribución por sexo:**

Del mismo modo que ocurre en el carcinoma papilar, el carcinoma folicular presenta una mayor incidencia en el sexo femenino siendo en nuestro estudio del 81,58%. En nuestro trabajo el sexo no parece ser uno de los factores pronósticos más importantes en la evolución de la enfermedad presentando unas diferencias no significativas objetivando un 12,44% de las mujeres frente al 24,32% de los varones.

En concordancia con otros estudios<sup>210</sup>, se observa un mayor índice de recurrencias en el sexo masculino si bien, este peor pronóstico, puede ser debido al escaso número de varones con carcinoma folicular de tiroides pudiendo influir este dato en la falta de significación frente al sexo femenino.

### **5.2.2. Distribución por edades:**

En nuestro estudio la edad media de los pacientes con carcinoma folicular de tiroides es de  $45,87 \pm 17,33$  y presenta mayor incidencia en las edades medias de la vida especialmente en la década de los 50-60 años. Estos datos coinciden con lo aportado por otros autores<sup>212</sup>. Al igual que en el carcinoma papilar, los pacientes que padecen carcinoma folicular de tiroides presentan un peor pronóstico a edades más avanzadas especialmente a partir de los 40 años. Hay autores<sup>190,193</sup> que consideran demasiado pequeñas estas series para establecer una relación entre la edad y el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, al agrupar todos los casos de carcinomas tiroideos bien diferenciados se observa un claro peor pronóstico a partir de los 40 años siendo esta diferencia relevante. Van Heerden<sup>302</sup> en su estudio que incluía pacientes que presentaban solo invasión capsular tiroidea en el momento del diagnóstico, no encontró correlación alguna entre sexo y edad con la mortalidad de los pacientes afectados por carcinoma folicular de tiroides. En nuestro estudio, al agrupar estos dos factores, se observa un gran aumento de la mortalidad en varones a partir de los 40 años.

### **5.2.3. Datos clínicos:**

La sintomatología más comúnmente reflejada por los pacientes que padecen un carcinoma folicular de tiroides es, en nuestro estudio, el bocio nodular con un 81,55% de los casos, seguido del bocio multinodular en un 13,39%. La presencia de adenopatías cervicales presentó muy baja frecuencia como era de esperar. En un 7,63% de nuestros pacientes aparecían antecedentes familiares relacionados con el carcinoma folicular. Sin embargo, no se aprecia ninguna relación con la posterior evolución de la enfermedad. No se ha observado ningún antecedente de irradiación cervical en la infancia entre nuestros pacientes por lo que al contrario que en el carcinoma papilar, no parece ser un factor importante en el desarrollo de carcinomas foliculares<sup>154,171</sup>. La sensibilidad de la glándula tiroidea a la acción carcinogénica de la radiación parece venir determinada por una doble acción sobre los ácidos nucléicos y la inhibición de la biosíntesis tiroidea. Se origina un aumento de la TSH sin producirse el feed-back negativo, para compensar la insuficiencia producida por la disminución de las hormonas tiroideas activas. La sumación del efecto mutagénico y la acción hipertrofia-hiperplasia de la TSH sobre la célula tiroidea, pone en marcha el cáncer tiroideo bien diferenciado, especialmente el carcinoma papilar<sup>203</sup>.

#### **5.2.4. Características del nódulo tiroideo:**

En los carcinomas foliculares los nódulos tiroideos, van a ser predominantemente móviles objetivando en nuestro estudio un 94,74% de los mismos y en su mayoría de consistencia blanda. En los estudios revisados<sup>216</sup> existen pocos datos pero hay un bajo porcentaje de nódulos duros y fijos en los carcinomas diferenciados de tiroides asociando estas dos características a mal pronóstico. En nuestro trabajo no parece haber relación entre la movilidad del nódulo y su posterior evolución. Sin embargo, la consistencia pétrea si parece influir en el posterior pronóstico de la enfermedad presentando una mayor proporción en el desarrollo de metástasis a distancia. A pesar de que la mortalidad resultó mayor en aquellos pacientes que presentaban nódulos pétreos frente a los que los nódulos eran de consistencia más blanda, esta diferencia no fue significativa. Así mismo, no podemos contrastar estos resultados con otros estudios dada la escasez de trabajos existentes al respecto.

#### **5.2.5. Adenopatías cervicales:**

En nuestro estudio la presencia de adenopatías cervicales palpables en los carcinomas foliculares tiroideos fue muy baja con un 2,63% de los casos y similar aunque algo más baja a la hallada por otros autores<sup>167</sup> que cifran este hallazgo en torno al 8% y 13%. Esto parece debido a que estos trabajos incluyen los carcinomas de células de Hürte en los que la presencia de adenopatías cervicales puede llegar al 50% según las series. Tollefsen<sup>292,293</sup> cifra en su serie hasta un 24,64% de nódulos linfáticos cervicales palpables que, tras el estudio histológico, solo pudieron confirmarse en un 20,29% (error aproximado de un 17%). Es por ellos que debemos ser cautelosos al manejar las cifras de adenopatías cervicales palpables. En nuestro trabajo, al igual que comenta Tollefsen, la cifra intraoperatoria de afectación ganglionar se ve ligeramente incrementada. Parece no haber relación entre las adenopatías cervicales palpables con el pronóstico de la enfermedad así como con el desarrollo de recidivas locales, sin embargo, cuando estudiamos el pronóstico de las metástasis ganglionares confirmadas histológicamente sí se observa una peor evolución en estos pacientes. La influencia de las adenopatías cervicales en el pronóstico de la enfermedad es un tema controvertido pués como afirma Tollefsen y Sellers<sup>303</sup> existe disparidad en la correlación de la evolución con las adenopatías palpables y aquellas diagnosticadas histológicamente. Este hecho podría ser explicado como afirma Sellers al hallar un 15,15% de enfermos con nódulos positivos

que fallecerán por la enfermedad frente a ningún exitus entre los pacientes que presentan nódulos negativos.

#### **5.2.6. Multifocalidad:**

Los datos recogidos en nuestro trabajo, reflejan que la unifocalidad en el carcinoma folicular es la tónica dominante en este tipo de patología. Así recogemos que en un 94,74% de los carcinomas foliculares la neoplasia resultó ser unifocal. El porcentaje hallado de multifocalidad es del 5,26%. Nuestros resultados coinciden con los aportados por Tollefsen<sup>292,293</sup> que observa un 84,06% de unifocalidad o Saha<sup>149,236</sup> que informa de un 12% de multifocalidad. Sin embargo, otros autores como Clark<sup>176</sup> afirman que tras realizar tiroidectomía total a sus pacientes para este tipo de neoplasias, observó que hasta en un 33% de los casos existían pequeños focos tumorales contralaterales. Rush apoyado en su experiencia de 20 años, en este mismo artículo, considera que este tipo de tumor microscópico no se comporta como el cáncer folicular tiroideo típico, existiendo recurrencias en apenas el 5% de los casos por lo que el significado real de estos focos no queda claro.

#### **5.2.7. Metástasis ganglionares:**

El hallazgo de metástasis ganglionares en el carcinoma folicular de tiroides es muy bajo y cuando éstas aparecen suelen ir acompañadas de un estadio avanzado de la enfermedad. Si por el contrario hablamos del carcinoma de células de Hürte estas adenopatías pueden aparecer hasta en el 50% de los casos<sup>175</sup>. Es por ello que el porcentaje de metástasis ganglionares será más alto en aquellos estudios que incluyan ambos tipos de carcinoma. En nuestro caso, el porcentaje de metástasis ganglionares es del 2,63%. Al observar la evolución en el pronóstico en este tipo de carcinoma, la presencia de metástasis ganglionares parece alcanzar mayor trascendencia que en el caso del carcinoma papilar de tiroides. La tasa de mortalidad por la neoplasia tiroidea aumenta de un 8,45% en los pacientes que no presentan metástasis ganglionares hasta un 32,47% en los pacientes afectos por dichas metástasis. En nuestro estudio, se observa que, la presencia de metástasis ganglionares en los carcinomas foliculares, si bien es menos frecuente que en el carcinoma papilar, parece tener una mayor relevancia en lo que a gravedad se refiere y tiende a mostrar una peor evolución en el pronóstico de la enfermedad. Tollefsen<sup>292,293</sup> no encuentra correlación entre la afectación ganglionar y el posterior desarrollo de la enfermedad, observando una

supervivencia igual a la mostrada en los pacientes que no presentan dichas metástasis. Hay autores como Cady<sup>137,263</sup> que afirman incluso un mejor pronóstico aunque en su serie incluye a todos los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y por tanto los carcinomas papilares que como vimos en nuestra serie, no muestran tan mal pronóstico como los foliculares. Shah<sup>217</sup> también incluye en su serie a la totalidad de los carcinomas diferenciados de tiroides y cita la presencia de nódulos linfáticos como de buen pronóstico en la evolución de la enfermedad en cuanto a supervivencia se refiere. Sin embargo, al incluir este factor en un análisis multivarianza con otros factores pronósticos, esta relación desaparece.

#### **5.2.8. Extensión tumoral:**

El porcentaje de afectación extratiroidea en el carcinoma folicular de tiroides es muy bajo. Sin embargo, cuando ésta ocurre, el pronóstico de la enfermedad es mucho peor en cuanto a su supervivencia de forma aún más marcada de lo que ocurría en el carcinoma papilar. De esta forma, en los pacientes con tumores extratiroideos se triplica el riesgo de recurrencias de la enfermedad pero sobre todo, tiene más influencia en la supervivencia ya que mientras que de los pacientes que padecían un tumor oculto no falleció ninguno, y de los que presentaban enfermedad intratiroidea falleció un 2,63%, el porcentaje de exitus entre los pacientes que presentaban extensión extratiroidea de la enfermedad sube hasta un 5,26%. Estos datos hacen que tengamos que considerar la extensión extratiroidea del tumor como uno de los factores de peor pronóstico de la enfermedad. Van Heerden<sup>302</sup> sin embargo, solo observa este tipo de correlación entre tamaño tumoral y extensión extratiroidea con la mortalidad por esta enfermedad cuando hay una importante invasión vascular. De hecho, al hablar del carcinoma folicular de tiroides, hablamos de grupos de alto y bajo riesgo muchas veces en relación exclusiva con el grado de invasión del tumor<sup>177</sup>. En nuestro trabajo no incluimos estos datos ya que, dado que se trata de un estudio retrospectivo que abarca un gran número de años, muchos de los casos diagnosticados se describieron solo como carcinomas foliculares sin hacer mención al tipo de invasión por lo que en una serie con nuestros casos (38 casos) mencionar solo la extensión de una parte de ellos da lugar a datos difícilmente evaluables. Así mismo, el grado o frecuencia de invasión vascular es patólogo-dependiente y pueden existir muestras en las que solo figure invasión capsular, pero que si se realizan más cortes se puede encontrar una elevada invasión vascular<sup>181</sup>.

### **5.2.9. Tamaño tumoral:**

Generalmente los carcinomas foliculares tiroideos son de tamaño mayor al encontrado para los tumores papilares. Van Heerden<sup>302</sup> cita en su serie un 1,53% de tumores < de 1cm sin invasión vascular. En nuestra serie ese porcentaje se encuentra en el 5,26%. En la bibliografía revisada<sup>206</sup> se objetiva que un aumento en el tamaño del tumor está directamente relacionada con la mortalidad a causa de la enfermedad. Otros como Van Heerden, no encuentran correlación entre tamaño del tumor y mortalidad cuando analizan carcinomas sin invasión vascular. Arbitriariamente nosotros hemos elegido la cifra de 4 cm. como punto de corte para poder correlacionar nuestro trabajo con el de otros autores<sup>219</sup>. De esta forma en nuestro estudio encontramos una correlación de la mortalidad con el tamaño del tumor (todos los pacientes fallecidos tenían tumores clínicos), y un importante incremento en la mortalidad para tumores mayores de 4 cm.

### **5.2.10. Metástasis previas:**

La presencia de metástasis previas, es en nuestro estudio sinónimo de mala evolución de la enfermedad a excepción del paciente que presentaba únicamente metástasis pulmonares. El porcentaje observado en nuestra serie de pacientes con metástasis previas al tratamiento inicial en los carcinomas foliculares tiroideos es de 7,88%, la cual es extrapolable a otros estudios consultados. Mientras que en el caso de los carcinomas papilares las metástasis más comúnmente encontradas son a pulmón, en el caso del carcinoma folicular este hallazgo es más predominante sobre hueso, además de pulmón. En nuestra serie un paciente presentó metástasis previa en pulmón, otro paciente la presentó en hueso y en un tercer caso la metástasis fue ósea y pulmonar. El hecho de presentar metástasis previas está descrita como uno de los factores pronósticos de peor evolución tanto en el carcinoma papilar como en el folicular de tiroides. Shah<sup>217</sup> aporta datos de hasta un 300% en el riesgo de mortalidad para los pacientes que presentan metástasis previas al inicio del tratamiento. Incluso Van Heerden<sup>302</sup> que no encuentra correlación entre tamaño y extensión tumoral, si la encuentra en la existencia de metástasis previas. En cualquier caso, la supervivencia de los pacientes con metástasis a distancia en el carcinoma folicular tanto previas como posteriores a la intervención supondrá una peor evolución para los pacientes que

padezcan carcinoma folicular de tiroides, incluso peor a la mostrada por los carcinomas papilares.

#### **5.2.11. Supervivencia:**

A pesar de que los carcinomas diferenciados de tiroides ofrecen una buena supervivencia, los carcinomas foliculares muestran formas más agresivas que los carcinomas papilares. Hay estudios como el de Cunningham<sup>301</sup> en los que los factores pronósticos en la supervivencia de los carcinomas diferenciados de tiroides no se analizan teniendo en cuenta el efecto de la diferenciación histológica. En otros trabajos como el de Shah<sup>217</sup> o la Clínica Mayo<sup>113</sup>, se observa que el carcinoma folicular incrementa el riesgo de mortalidad siendo considerado un importante factor pronóstico negativo. En nuestro estudio, la supervivencia de los pacientes con carcinoma folicular es buena, aún siendo inferior a la resultante del carcinoma papilar y estando dentro del rango de estos autores<sup>201</sup>.

La supervivencia de los pacientes que presentan carcinoma folicular de tiroides y metástasis a distancia, es mala, independientemente de la localización de dichas metástasis y del tratamiento elegido<sup>212</sup>. Muy distinto a lo que ocurre con el carcinoma papilar. Las metástasis en el carcinoma folicular van a ser mayoritariamente a hueso o formas múltiples. Los casos de metástasis únicas en pulmón como ocurría en el carcinoma papilar serán menos frecuentes. Otras localizaciones frecuentes serán cerebro y otras vísceras. La quimioterapia ofrece pobres resultados a los pacientes que padecen carcinoma folicular de tiroides. El tratamiento con I<sup>131</sup> es el recomendado por ofrecer los “mejores” resultados. Con dosis superiores a las empleadas en nuestro estudio, el tratamiento con I<sup>131</sup> ha sido efectivo en algunos estudios como el de Segal<sup>297</sup>. Trató a seis pacientes con una media de 370 mCi de yodo radioactivo. En el 50% de ellos se obtuvo una reducción significativa del tamaño tumoral. Otros dos también manifestaron una reducción en el tamaño pero menos llamativa que los otros tres. Tan solo uno mostró progresión de la enfermedad. Aunque todos estos pacientes fallecieron por causa de la enfermedad neoplásica la media de supervivencia fue de siete años con un rango de 2 a 17 años y, teniendo en cuenta que todos presentaban invasión vascular y que de los seis, cinco presentaban metástasis en el momento del diagnóstico, el tratamiento parece ser bastante efectivo. De cualquier modo, el tratamiento con yodo radioactivo parece ser el tratamiento de elección recomendado. Las metástasis óseas

son raramente curables pero se puede conseguir una paliación aceptable a largo plazo. En cualquier caso el aumento de la dosis de I<sup>131</sup> es una medida para aumentar la concentración del mismo en el tumor pero el uso de elevadas dosis no está exento de riesgos<sup>225</sup>.

De la misma forma que realizamos para el carcinoma papilar, calculamos la supervivencia de los pacientes tras los primeros tres años de evolución obteniendo un 93,85%, hasta cinco años de evolución con un 90,55%, hasta los diez años de evolución siendo del 88,52% y más de diez años de evolución con 88,41% de supervivencia.

El carcinoma folicular parece ser una forma poco agresiva de neoplasia tiroidea al igual que ocurre con el carcinoma papilar. Esta afirmación está en relación con una serie de factores pronósticos de la evolución de la enfermedad que hemos descrito anteriormente. Podríamos decir que la presencia de metástasis previas a la intervención, así como el tamaño del tumor y la extensión extratiroidea del tumor serían los factores más determinantes a la hora de evaluar un peor pronóstico de la evolución de la neoplasia tiroidea<sup>231</sup>. Así como en los carcinomas papilares, la presencia de metástasis ganglionares no parecía importante en cuanto a su evolución, ocurre todo lo contrario para los carcinomas foliculares. A pesar de ello, la incidencia de dichas metástasis es baja en estas neoplasias. Por el contrario, la dureza del nódulo parece mostrar alguna correlación con la evolución de la enfermedad aunque parece menos importante que en el carcinoma papilar. La edad de los pacientes, sobre todo a partir del límite de los 40 años, también es un factor válido indicativo de pronóstico aunque parece tener menor peso que los anteriormente descritos. Hay autores<sup>214</sup> que retrasan este corte de edad hasta los 45 e incluso los 50 años.

A pesar de observar un aumento en la incidencia de mortalidad para el sexo masculino, en nuestro trabajo no parece ser un factor pronóstico de peso aunque el escaso número de varones incluidos en el estudio podría enmascarar el resultado. Según diversos autores<sup>219</sup>, el sexo tendría menor trascendencia que otros factores y siempre en relación a la edad de los pacientes. El hecho de establecer a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo, viene determinado por la agrupación de estos factores anteriormente descritos a la hora de pronosticar la evolución de la enfermedad.

A pesar de las diferencias, son bastantes los aspectos en los que ambos tipos de neoplasias, papilar y folicular, muestran gran similitud con un comportamiento parecido en muchos aspectos. Por este motivo son muchos los autores<sup>249</sup> que siguen agrupando

para su estudio estos casos bajo la denominación de carcinomas tiroideos bien diferenciados. Es por esto que en muchos de los resultados de este trabajo se ha agrupado el valor total de ambas neoplasias para una posible comparación con estos trabajos.

### **5.3. Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides:**

#### **5.3.1. Carcinoma papilar:**

Para la indicación de la radicalidad quirúrgica en los carcinomas papilares tiroideos existen varios criterios a favor y en contra. El significado de la multicentricidad como hemos visto anteriormente no está claro. Frecuentemente se presentan datos de la existencia de un tumor contralateral. Sin embargo, el porcentaje de recidivas tras una hemitiroidectomía es menor del esperado manejando esos datos de multifocalidad. Otro argumento a favor de realizar una tiroidectomía total para los carcinomas papilares es la existencia de evidencias de que carcinomas anaplásicos pueden tener su origen en focos de carcinomas papilares tratados de forma inadecuada.

Muchos autores<sup>189,237,240</sup> afirman que pacientes tratados con tiroidectomía total significarán consecuentemente un menor índice de recurrencias. Sin embargo, es conveniente distinguir entre grupos de alto y bajo riesgo según las distintas clasificaciones empleadas (AGES, AMES, MACIS). Para los pacientes de bajo grado, hay autores<sup>62,64,90,97</sup> que se inclinan hacia la realización de hemitiroidectomías ya que no existen evidencias definitivas de que por el hecho de realizar una tiroidectomía total aumente la supervivencia de estos pacientes. Sí parece haber unanimidad a la hora de tratar mediante una tiroidectomía total a aquellos pacientes que se encuentran dentro del llamado grupo de alto riesgo y aquellos con tumores mayores de 4 cm.

En nuestro trabajo se ha realizado tiroidectomía total, eliminando posteriormente los pequeños restos tiroideos con I<sup>131</sup> a la mayoría de los pacientes con un 83,18% de los casos. La tiroidectomía subtotal se ha llevado a cabo en un 12,10% de los pacientes. Los casos en los que se ha realizado hemitiroidectomía asciende a un 4,72% de los pacientes incluídos en el estudio con carcinoma papilar de tiroides. Al correlacionar el tipo de cirugía realizada con la aparición de recidivas en el carcinoma papilar no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Teniendo en cuenta la hipótesis de la multifocalidad anteriormente expuesta, muchos autores<sup>240</sup> defienden la existencia de un elevado porcentaje de pequeños focos tumorales en el lóbulo contralateral de aquellos pacientes que presentan un nódulo único clínico como forma de presentación del tumor. En nuestro estudio no hallamos diferencias significativas en aquellos pacientes que teniendo afecto un único lóbulo, presentaron recurrencias teniendo en cuenta la técnica quirúrgica empleada. El porcentaje de recurrencia de estos pequeños focos multicéntricos es muy bajo y su significado desconocido.

Las razones que esgrimen algunos autores para la indicación de la cirugía menos radical en los casos indicados son fundamentalmente las posibles complicaciones quirúrgicas que se pueden derivar de la realización de una tiroidectomía total. Saha<sup>149,152,195,236</sup> afirma que el hecho de no hallar diferencias en el porcentaje de complicaciones entre la realización de una hemitiroidectomía o una tiroidectomía total viene determinada por la inclusión en estos estudios de cirujanos técnicamente especializados pero que si la tiroidectomía total fuese realizada de forma rutinaria, los porcentajes de complicaciones como parálisis recurrential o hipoparatiroidismo permanente se elevarían. En nuestro estudio, la complicación más común fue la aparición de hipoparatiroidismo transitorio hallándose en un 20,28% de los casos, con la práctica resolución del mismo al cabo de un año alcanzándose unas cifras de hipoparatiroidismo definitivo en un 2,03%. También se observa un 2,03% de pacientes que presentaron parálisis recurrential y un 4,73% de paresia recurrential.

A pesar de que el significado clínico de estos focos tumorales de multicentricidad no está claro, nos inclinamos hacia una tiroidectomía total para los casos de carcinoma papilar de tiroides teniendo en cuenta la baja incidencia de complicaciones y la posibilidad de multifocalidad. Autores como Beahrs<sup>185,270</sup> no encuentran diferencias muy acusadas pero sí encuentran menos recidivas relacionadas con la amplitud de la tiroidectomía.

El tratamiento de las metástasis ganglionares ha ido variando a lo largo del tiempo tendiendo hacia técnicas menos radicales. El vaciamiento cervical radical era una práctica habitual hace años. Hoy está en desuso debido a que la presencia de estas metástasis no parece ser signo de mal pronóstico. Debido a los hallazgos de nuestro trabajo no consideramos la presencia de metástasis ganglionares en los carcinomas papilares de tiroides como signo de riesgo de presentar peor evolución, salvo que vayan

acompañadas de otros factores más importantes de mal pronóstico. Para muchos autores<sup>237</sup>, la presencia de dichas adenopatías aumenta el riesgo de recurrencia al ser indicativas de una lesión más invasiva del cáncer papilar. Sin embargo, no se ha podido certificar que tenga una influencia negativa en la supervivencia a largo plazo.

Por estos motivos no somos partidarios de la realización de un vaciamiento cervical radical sino de una exploración detallada de las principales cadenas ganglionares, reservando el vaciamiento radical para los casos en que estén afectas. En caso de recidiva local con presencia de adenopatías se realizará un vaciamiento “modificado”, respetando el nervio espinal, la yugular y el músculo esternocleidomastoideo en la medida de lo posible.

### **5.3.2. Carcinoma folicular:**

En los carcinomas foliculares somos partidarios de una técnica quirúrgica radical con mayor motivo. En nuestro estudio se observa una gran diferencia de posteriores recidivas en los pacientes sometidos a las distintas técnicas quirúrgicas. En el carcinoma folicular se observa un aumento significativo en la aparición de recidivas cuando se realizan tiroidectomías incompletas. Tan solo hemos observado una recurrencia local que se corresponde con un 2,63% de los casos en los pacientes tratados con una tiroidectomía total, datos que coinciden con aquellos autores<sup>255</sup> que realizan técnicas quirúrgicas más radicales. En lo referente a la supervivencia, también es importante ya que el único paciente que presentó recidiva local falleció a corto plazo a pesar de la reintervención y el tratamiento con I<sup>131</sup>. Por este motivo, y aunque los hallazgos de multifocalidad son escasos con cifras obtenidas en nuestro estudio de un 5,26%, nos parece importante como para recomendar una técnica quirúrgica más radical debido a que, por otra parte, en estos enfermos con carcinoma folicular de tiroides, no se puede asegurar la extensión de la infiltración capsular y vascular hasta el estudio diferido de la pieza quirúrgica.

A pesar de todo hay autores<sup>255,256</sup> que son partidarios de una cirugía menos radical alegando motivos como el significado incierto de la multifocalidad o las complicaciones de la técnica en forma de hipoparatiroidismo permanente o parálisis recurrential laríngea. Según nuestra experiencia, el pequeño porcentaje de complicaciones compensa la realización de una tiroidectomía total.

De la misma forma que apoyamos la radicalidad quirúrgica en los dos tipos de carcinomas tiroideos diferenciados, nuestra postura en cuanto a la radicalidad en el vaciamiento cervical es distinta en ambos carcinomas. En el carcinoma papilar, la presencia de metástasis ganglionares no parece ser síntoma de mal pronóstico y por ello no aconsejamos la amplitud de la resección. La presencia de adenopatías en el carcinoma folicular de tiroides aunque es baja, tiene mayor trascendencia y está asociada a un peor pronóstico por lo que la consideramos un importante factor de riesgo para la evolución de la enfermedad.

Para concluir podemos afirmar que a pesar de las múltiples similitudes que presentan los dos tipos de carcinomas diferenciados de tiroides, también presentan diferencias esenciales que condicionan el hecho de que no se pueda hablar categóricamente de una u otra técnica quirúrgica. Las características del tumor serán las que nos guiarán en la indicación de la extensión de la intervención quirúrgica.

### **5.3.3. Tratamiento isotópico:**

El tratamiento con  $I^{131}$  puede usarse normalmente en el postoperatorio inmediato para conseguir la ablación de cualquier resto tiroideo o bien, mantener esos restos y reservar el uso de dicho isótopo para los casos en los que aparezcan metástasis. Para algunos autores<sup>249</sup>, cuando estemos ante un grupo de bajo riesgo, según los factores pronósticos anteriormente descritos, cuyo patrón de recurrencias casi siempre está delimitado a ganglios linfáticos, no está justificado el uso rutinario de  $I^{131}$ . Sin embargo para otros, la terapia postquirúrgica con  $I^{131}$  reduce sustancialmente la mortalidad de los pacientes afectos de carcinoma tiroideo bien diferenciado. En estudios<sup>246</sup> que incluyen gran número de pacientes con ambos tipos de carcinoma tiroideo bien diferenciado, se observó que aquellos que habían sido tratados con yodo radioactivo tras la tiroidectomía, presentaban un mejor índice de supervivencia que aquellos que no recibieron esta terapia, sobre todo para poder tratar posteriormente una recidiva o metástasis con este tratamiento ya que en caso de quedar cualquier resto tiroideo, éste capta preferentemente el yodo cuando lo comparamos con la captación de metástasis.

Debido a que la tiroglobulina puede estar presente hasta en un 90% de adultos sanos, su uso como marcador tumoral en aquellos pacientes sometidos a tiroidectomía total y posterior tratamiento con  $I^{131}$  parece ser prometedor<sup>246</sup>. La elevación de los

niveles séricos de tiroglobulina en un paciente cuya glándula tiroidea ha sido eliminada indica el desarrollo de enfermedad metastásica ya que estas lesiones tanto en el carcinoma papilar como en el folicular producen tiroglobulina.

Según los resultados obtenidos en nuestro trabajo creemos que al igual que la radicalidad en la intervención quirúrgica, la combinación de tiroidectomía y terapia con I<sup>131</sup> es una buena opción para el control local de la enfermedad. Por ello, administramos una dosis de I<sup>131</sup> sobre el resto tiroideo si este muestra una captación superior al 10%. Hemos obtenido buenos resultados en los pacientes tratados de esta forma y no parece existir problema para el posterior tratamiento de las metástasis pulmonares. Las adenopatías cervicales no captan el isótopo pero no representa ningún problema al ser su tratamiento de elección quirúrgico. En cualquier caso no creemos que exista contraindicación para esta modalidad terapéutica ya que los pacientes son mantenidos con dosis hormonales altas y estudios anuales de la tiroglobulina.

El tratamiento con I<sup>131</sup> es de elección cuando aparecen recidivas locales o metástasis pulmonares consigiéndose un buen control de la recidiva. En el caso de los carcinomas foliculares, los resultados muestran reducciones considerables del tumor aunque la supervivencia continúa sin ser buena. Las metástasis óseas tienen muy escasa respuesta al tratamiento con I<sup>131</sup>.

## **6. CONCLUSIONES**

### 1. Carcinoma papilar:

- Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino (81,75%) con una edad media de  $43,65 \pm 16,02$  años, generalmente como nódulo tiroideo y con presencia de adenopatías cervicales palpables en un 11,48% de los casos.
- En nuestro estudio presenta una multifocalidad importante del 20,95%.
- La edad mayor de 40 años, sexo masculino, nódulos pétreos, metástasis previas, extensión extratiroidea, tamaño tumoral > de 4 cm y metástasis ganglionares parecen condicionar un peor pronóstico de la enfermedad.
- La tiroidectomía total proporciona mejores resultados que una tiroidectomía más conservadora, ya que la linfadenectomía del compartimento central o funcional demuestra la presencia de adenopatías cervicales positivas.
- El bajo índice de recidivas está condicionado a la mayor radicalidad de la tiroidectomía y al tratamiento postquirúrgico con  $I^{131}$ .
- Es el carcinoma tiroideo de mejor pronóstico a largo plazo con una supervivencia del 92,51% a los 5 años y del 91,62% a los 10 años.

## 2. Carcinoma folicular:

- Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino (81,58%) y con una edad media de  $45,87 \pm 17,33$  años, siempre como un nódulo tiroideo.
- La multifocalidad es escasa (5,26%), así como la presencia de adenopatías cervicales (2,63%).
- La edad mayor de 40 años, tamaño tumoral > de 4 cm, nódulos pétreos, extensión extratiroidea, metástasis previas condicionan un peor pronóstico de la enfermedad.
- No se aprecian datos relevantes en cuanto a la recidiva tras la cirugía debido a la gran proporción de tiroidectomías totales. Esta radicalidad debe extenderse a la linfadenectomía en caso de presencia de adenopatías cervicales.
- El tratamiento quirúrgico mediante la tiroidectomía total y el tratamiento postquirúrgico mediante el  $I^{131}$  parecen una medida de control adecuado de la enfermedad. Las metástasis a distancia no responden bien a ningún tratamiento a largo plazo.
- La supervivencia a los 5 años es del 90,55% y del 88,52% a los 10 años.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Medvei VC: The History of Endocrinology. Lancaster. Kluwer Academic Publishers. 1982.
2. Werner SC: Historical Resume: Chapter 1 In: Ingbar SH, and Braverman L E (eds): Werner's The Thyroid 5 th edition. Philadelphia JB Lippincott 1986;3-6.
3. Thompson J. Historical notes. In: Smithers D (eds): Tumours of the thyroid. Vol 6 Neoplastic Diseases at various sites. Edinburgh. Livingstone Ltd 1970.
4. Rolleston HD: The Endocrine Organs in Health and Disease. Oxford University Press. 1963.
5. Graves RJ: Clinical lectures. Lond Med Surg J (part II), 1935;7:516-9.
6. Von Basedow CA: Exophthalmos durch hypertrophe des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschr. Heilk. 1840;6:197-205.
7. Hashimoto H: Zur Kenntniss der lymphomatose veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912;97:219-25.
8. Dequervain F. Giordanengo G: Die akute and subakute nichteitige thyroiditis. Mitt grenzgeb. Med chir 1936;44:538-43.
9. Riedel B: Vorstellung eines kranken mit chronischen strumitis. Verh. Dtseh Ges Chir 1897;26:127-34.
10. Halsted WS: The operative story of goiter, the author's operation. Johns Hopkins Hosp Rep 1920.
11. Desault PJ citado por Becker WS: Pioneer in thyroid surgery. Ann Surg 1977;185:493-504.
12. Colcock BP: lest we forget: A story of five surgeons. Surgery 1969;64:1162-76.
13. Taylor S. Sir Thomas Peel Dunhill (1876-1957) World J. Surg 1997;21:661-7.
14. Soderstrom N. Aspiration biopsy puncture of goitres for aspiration biopsy Acta med Scand 1952;144:237-41.
15. Rangaswamy M, Padhy AK, Gopinath PG, Shuklank, Guptak, Kapoor MM: Effect of Lugol's iodine on the vascularity of thyroid gland in hyperthyroidism. Nucl Med Commun 1989;10:679-84.

16. Rodier JF, Jenser JC, Petit H, Schneegans O, Ott G, Kaissling A, Grob JC, Velten M: Effect of preoperative administration of Lugol's solution on thyroid blood flow in hyperthyroidism. *Ann Chir* 1998;52:229-33.
17. Beahrs O, Barczynski M, Nowak W, Richter P. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer--a 20-year surgical outcome study. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2012;397(5):809-15.
18. Garcia-Pascual L, Balsells M, Fabbi M, Pozo CD, Valverde MT, Casalots J, et al. Prognostic factors and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma with false negative or nondiagnostic FNAC before surgery. Comparison with a control group. *Endocrine*. 2011;40(3):423-31.
19. Stratmann M, Sekulla C, Dralle H, Brauckhoff M. [Current TNM system of the UICC/AJCC : The prognostic significance for differentiated thyroid carcinoma]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*. 2012;83(7):646-51. Aktuelles TNM-System der UICC/AJCC : Prognostische Bedeutung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom.
20. Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005;32(12):1418-21.
21. Bolanos-Gil-de-Montes F, Gonzalez-Ortiz M, Vazquez-Camacho G, Ramos-Solano F. Usefulness of four prognostic indices in differentiated thyroid cancer. *Revista de investigacion clinica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2004;56(3):304-8.
22. Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, Marco Martinez A, Canovas Gaillemin B, Orradre Romero JL, et al. [Differentiated thyroid carcinoma: survival and prognostic factors]. *Endocrinologia y nutricion* : 2011;58(4):157-62.
23. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer:Thyroid:official journal of the American Thyroid Association. 2003;13(10):949-58.

24. Freedmon M, Toriami DM: Functional identification of the external laryngeal nerve during thyroidectomy. *Laryngoscope* 1986;96:1291-2.
25. Cernea CR, Ferraz AR, Furlani J, Monteiro S, Nishio S, Hojaij FC, Dutra A, Marques LA, Pontes PA, Bevilaequa RG: Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Am J Surg* 1992;164:634-9.
26. Moosman DA, DeWeese MS: The external laryngeal nerve as related to thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1968;87:1011-6.
27. Beahrs OH: An atlas of the surgical techniques. WB Saunders, Philadelphia, 1985.
28. Lenniquot S, (Lenniquot S), Cahlin C, Smeds S: The superior laryngeal nerve in thyroid surgery 1987;102:999-1008.
29. Freedman M, Pocella BL: Total versus subtotal thyroidectomy arguments, approaches and recommendations. *Otolaryngol Clin North Am*. 1990;23:413-27.
30. Sturnido G, D'Alia C, Torrente A, Gagliano E, Tarento F, Lo Sehiavo MG: The recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery. *Am J Surg* 1999;177:485-8.
31. Paliaga A, Feragona S, Bianchelli G: Le basi anatomiche della chirurgia tiroidea extracapsulare. Padua: Atlas Book, Piccin edition; 1990;29-33.
32. Steinberg JL, Whane GJ, Fernández CMC, Nel JP: Anatomy of the recurrent laryngeal nerve: a redescription. *J. Laryngol otol.* 1986;100:919-27.
33. Cramley RL: Repair of the recurrent laringeal nerve. *Otolaringol Clin North Am*. 1990;23:553-9.
34. Fantini A, Procacciante F, Picozzi P, et al. Identificazione del nervo laringeo inferiore durante tiroidectomia mediante metódica palpatoria. *Chirurgia*. 1996;9:498-505.
35. Debry C, Schmitt E, Senéchal G, et al. Analyse des complications de la chirurgie thyroidienne: Paralysie recurrentielle et hypoparathyroïdie: Sur une série de 588 cas. *Ann otolaryngol chir clinicofooc París*, 1995;112:211-7.
36. Dader DN, Luter PN, Daniels BT: AQ fotografie study of the superior and inferior laryngeal nerves and the superior and inferior thyroid arteries. *Am Surg* 1957;23:609-18.

37. Shaha AR, Jaffe BM: Practiced management of post-thyroidectomy hematoma. *J Surg oncol.* 1994;57:235-8.
38. Verburg FA, Mader U, Kruitwagen CL, Luster M, Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology.* 2010;72(6):830-8.
39. Andre P, Pinel J, Laccouneye H, Husson Y: La chirurgie thyroidienne e'largie. *Ann otolaryngol* 1967;84:585-93.
40. Appaix A, Andre P, Gaillard J. Et call. La chirurgie du corps thyroïde. Rapport à la Société Française d'otorrinolaryngologie et de phatologie cervicofaciale. Librairie Arneth. Paris. 1975;236-52.
41. Blondeau PH, Ledneq J, Rene L: Plaidoyer pour la dissection complete dur nerf recurents dans la lobectomie thyroidienne totales. *Mem Aead chir.* 1971;97:446-58.
42. Blondeau PH, Brocard M, Rene L: Les risques functionals de la chirurgie thyroidienne. Etude d'une serie de 1000 interventions. II. La risque parathyroïden. *Am* 1977;57:647-61.
43. Dozois RR, Beahrs OH: Surged anatomy and technique of thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin North Am* 1977;57:647-61.
44. Eisele DW, Goldstone AC: Electrophysiologie identification and preservation of the superior larynged nerve during thyroid surgery. *Laryngoscope.* 1991;101:313-5.
45. The recurrent larynged nerve in thyroid aplications surg. *Gynecol Obstet* 1971;133:978-80.
46. Rice DM: What's new in surgery for 1990: otorrino laryngol, head and neck surgery. *Buel Am cell surg* 1990;75:36-9.
47. Mock E: Management of patients with substernal goiters. *Surg Clin North Am* 1995;75:377-93.
48. Lahey FH: Exposure of recurrent laryngeal nerves in thyroid operations, further experiences. *Surg Gynecol Obstet.* 1944;78:239-44.
49. Allo MD, Thompson NW: Rationale for the operative management of substernal goiter. *Surgery* 1983;94:969-77.

50. Premachendra DJ, Radcliffe GJ, Stearns MP: Intraoperative identification of the recurrent laryngeal nerve and demonstration of its function. *Laryngoscope*. 1990;100:94-6.
51. Landrenean RJ, Nawarawong W, Boley TM, Johnson JA, Custis JJ: Intrathoracic goiter: Approaching the posterior mediastinal mass. *Ann Thor Surg* 1991;52:134-6.
52. Marnotti RA, Zennini P, Viani MP, Voli C Pezzuoli G: Surgical treatment of substernal goitres. *Int Surg* 1991;76:12-7.
53. Melliére D, Saada F, Etienne G, Beequemin JP, Bonnet F: Goiter with severe respiratory compromise: Evaluation and treatment. *Surgery* 1988;103:367-73.
54. Michel LA, Bradpiere HA: Surgical management of substernal goiter. *Br J Surg* 1988;75:565-9.
55. Sitges-Serra A, Sancho JJ: Recurrent and intrathoracic goiter. En "Endocrine Surgery" de Clark OH, Duh QY, Saunders Company, Philadelphia, 1997;262-74.
56. Attie JN: Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: A safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24:315-24.
57. Newmen KD, Block T, Heller G, et al: Differentiated thyroid cancer: Determinants of disease progression in patients less than 21 years of age at diagnosis. *Ann Surg* 1998;227:533-41.
58. Mazzaferri EL, Young RL: Papillary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1981;70:511-8.
59. Shah JP, Anderssen PE: The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. *Ann Surg Oncol* 1994;1:521-32.
60. Sitges-Serra A, Sancho JJ: Cirugía endocrina. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección de Cirugía Endocrina. Madrid: Aran Ed, 1999.
61. Tisell JA, Sitges-Serra A: Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp* 2002;71(3):163-8.
62. Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. *Annals of surgery*. 2010;251(1):114-9.

63. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(3):227-32.
64. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrine journal*. 2009;56(2):177-92.
65. Tisell LE: Role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid carcinomas. *Br J Surg* 1998;85:1025-6.
66. Dralle A, Demm I, Schenmann GF, Kotzerke J, Kupseh E, Geerlings H, et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1994;24:112-21.
67. Tisell LE, Nilsson B, Mölne J, Hansson G, Fgälling M, Jonsson S, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996;20:854-9.
68. Mann B, Burth HJ: Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma – Who benefits? *Lang Arch Surg* 1998;383:355-8.
69. Scenmann G, Gimm O, Eegener G, Hundeshagen H, Dralle H: Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-68.
70. Wahl RA, Rimpl I, Luther A, Schabrem J: Differentiated thyroid gland carcinoma pT2-T3 extent of lymphadenectomy. *Lang Arch Chir Suppl Kongr* 1998;115:203-11.
71. Ontai S, Straehley CJ: The surgical treatment of well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Am Surg* 1985;51:653-7.
72. Hughes CJ, Shah AR, Shah JP, Loree TR: Import of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck*. 1996;18:127-32.
73. Holler T, Theriault J, Payne RJ, Clark J. Prognostic factors in patients with multiple recurrences of well-differentiated thyroid carcinoma. *Journal of oncology*. 2009;650340.

74. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T: Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Lang Arch Surg* 1998;383:167-9.
75. Mirallié E, Visset J, Sagan CH, Hamy A, Le Bodie MF, Paineau J: Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970-4.
76. Gimm O, Rath FW, Dralle H: Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1998;85:252-4.
77. Nognehi M, Kumaki T, Taniya T, Segawa M, Nakano T, Ohta N, et al. Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multivariate analysis of 218 cases. *Int Surg* 1990;75:220-4.
78. Shaha A. Thyroid cancer: extent of thyroidectomy. *Cancer control*. 2000;7:240-5.
79. Balazs G, Gyory F, Lukacs G, Szakall S: Long-term follow-up of node-positive papillary thyroid carcinoma. *Lang Arch Surg*. 1998;282:180-2.
80. Polini F, Cetani F, Miccoli P, Meneusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg*. 1994;18:600-4.
81. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP: clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer*. 1996;78:496-501.
82. Chevrel JP, Hidden G, Lassan JP, Alesandre JH, Hrean J: Le cheinage veineux et lymphatique du corps thyroïde. *J Chir* 1965;90:445-64.
83. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG: Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1991;162:353-6.
84. Moley JF, DeBenedetti MK: Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880-7.
85. Nielsen TR, Andreassen CK, Brown CL, Balle VH, Thomsen J: Microsurgical technique in thyroid surgery -a 10- year experience. *J Laryngol Otol* 1998;112:556-60.

86. Wada N, Nakayama H, Suganuma N, Masudo Y. Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(1):215-8.
87. Gulcelik MA, Gulcelik NE, Kuru B, Camlibel M. Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. *Journal of surgical oncology*. 2007;96(7):598-604.
88. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106(3):524-31.
89. Beauvillain de Montreuil D: Principales techniques des évidements ganglionnaries cervicaux. *Quest Med* 1981;34:873-6.
90. Guerrier Y, Guerrier B, Lallelemt JG: Les évidements ganglionnaries cervicaux. *Encyd Med Chir (Paris-France)*. Techniques chirurgicales-Thorax. 42005 et 42006. 4. 7. 12-26.
91. Calearo CV, Teatini G: Functional neck dissection. Anatomical grounds, surgical technique, clinical observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;92:215-22.
92. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical endocrinology*. 2005;63(1):87-93.
93. Liepzig B, Suen JY, English JL, Barnes J, Hooper M: Functional evaluation of the spinal accessory nerve after neck dissection. *Am J Surg* 1983;146:526-30.
94. Rodríguez-Adrados F: Evidenent radical du con avec conservation du muscle sterno-cleido-mastoïdien. *Cath otorhinolaryngol Chir cervicofac*. 1982;17:431-9.
95. Becker GD, Parell GJ: Technique of preserving the spinal accesory nerve during radical neck dissection. *Laryngoscope*. 1979;89:827-31.
96. Colonna d'istria J, Jausseren M, Long FX, Pradoura JP: Les complications des évidements cervicaux cath oto-rhinolaringol Chir cervicofac. 1978;13:11-27.
97. Breaux GP, Guillamondegui OM: Treatment of locally invasive carcinoma of the thyroid: how radical?. *Am J Surg* 1980;140:514-7.
98. Gillenwater AM, Goeppert H: Surgical management of laryngotracheal and esophageal involvement by locally advanced thyroid cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999; 16:19-29.

99. Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H: Thyroid carcinoma invading the clinicovisceral axis: routes of invasion and clinical implications. *Surgery* 2001; 129:23-8.
100. Gardner RE, Tuttle RM, Burman HD, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:309-12.
101. Andre P, Pinel J, Laccoune H, Husson Y: La chirurgie thyroïdienne e'largie. *Ann otolaryngol* 1967;84:585-93.
102. Appaix A, Andre P, Gaillard J et coll. La chirurgie du corps thyroïde. Rapport á la société Francaise de'otorhinolaryngologie et de pathologie cervicofaciale. Librairie Aïnette. Paris. 1975;236.
103. Mounier-Kuhn P, Haguenauer JP: Reconstitution plastique de la trachea cervicale après résection partielle pour cancer thyroïdien. *Ann otolaryngol.* 1967;84:512-20.
104. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J: Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery* 1999;126:1078-87.
105. Cady B: Management of tracheal obstruction from thyroid diseases. *World J Surg* 1982;6:696-701.
106. Cachin Y, Gerard-Merchant R, Micheau C, Richard J, Vandenbrouk C: L'extension laryngée et trachéale des cancers de la glande thyroïde. *J. Fr Otorhinolaryngol* 1972;21:571-4.
107. Friedman M: Surgical management of thyroid carcinoma with laryngotracheal invasion. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:495-507.
108. Kim KH, Sung MW, Cheng KH, Keng BS: Therapeutic dilemmas in the management of thyroid cancer with laryngotracheal involvement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:763-6.
109. Talpos GB: Tracheal and laryngeal resections for differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 1999;65:754-60.
110. Pearson FG, Cooper JD, Nelems JM, Van Nostrand AW: Primary tracheal anastomosis after resection of the cricoid cartilage with preservation of recurrent laryngeal nerves. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:806-16.

- 
111. Sanders LA, Rossi RL, Cady B: Surgical complications and their management. En: Cady B, Rossi RL, editores. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Filadelfia: W.B. Saunders Co. 1991;326-36.
112. Beahrs OH: Complications of surgery of the head and neck. *Surg Clin Noth Am* 1977;57:823-9.
113. Sedgwick C: Major problems in clinical surgery. Vol.15 WB. Saunders, 1974; 1-4.
114. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP: Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg*. 1998 Jul;176(1):71-5.
115. Sancho Fornos S, Vaqué Urbanefá JL, Ponce Marco JL, Palasi Giménez R, Herrera Vela C: Complicaciones de la cirugía tiroidea. *Cir. Esp* 2001;69:198-203.
116. Caldarelli DD, Holinger LD: Complications and sequelae of thyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:85-97.
117. Spinelli C, Berti P, Miccoli P: The postoperative hemorrhagic complication in thyroid surgery. *Minerva Chir* 1994;49:1245-7.
118. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A Jr, Hojdij FL, Dos Santos LR: Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck* 1992;14:380-3.
119. Martensson H, Terins J: Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg* 1985;120:575-7.
120. Lahey FH: Routine dissection and demonstration of recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1938;66:775-7.
121. Hawe P, Lothian KR: Recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1960;110:488-94.
122. Jatzko GR, Lisborg PH, Müller MG, Wett VM: Recurrent nerve palsy after thyroid operations. Principal nerve identification and a literature review. *Surgery* 1988;115:139-44.
123. Roulleau P, Blondeau P, Trotux J: Le risque recurrentiel en chirurgie thyroidienne. *Ann Otolaryngol Chir cervicofae.* 1973;90:519-24.
124. Balanzoni S, Altini R, Pasi L, Fussi F: Prevention of laryngeal nerve lesions in thyroid surgery. *Minerva Chir* 1994;49:299-302.

- 
125. Jacobo JK, Aland JW, Balling JF: Total thyroidectomy. A review of 213 patients. *Am Surg* 1983;197:542-9.
126. Katz AD, Bronson D: Total thyroidectomy: the indications and results of 630 cases. *Am J. Surg.* 1978;136:450-8.
127. Pallas JA, Costa P, Sancho Fornos S, Pérez Pastor JL, Orbis JF, Moya A. Et al. La hipocalcemia en el postoperatorio de la cirugía tiroidea y su relación con la hormona paratiroidea. *Cir Esp* 1987;42:582-7.
128. Wilkin TJ, Paterson CR, Isles TE, Crooks J, Swanson-Beck: Post thyroidectomy hypocalcaemia: a feature of the operation or the thyroid disorder? *Lancet* 1977;1:621-7.
129. Hanss SS, Lee PT: Post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Am Surg* 1976;42:930-3.
130. Rose N: Investigation of post-thyroidectomy patients for hypoparathyroidism. *Lancet* 1963;2:116-88.
131. Aguilar M, Escobar F, Nuñez J, Morales L, Torres E: Estudio de la hipocalcemia tras cirugía del tiroides por bocio no tóxico. *Rev. Clin Esp.* 1986;178:155-7.
132. Harness JK, Fung L, Thompson NW, Buney R, McLeod MK: Total thyroidectomy: complications and technique. *World J. Surg.* 1986;10:781-6.
133. Quick CA, Merwin GC: Arytenoid dislocation. *Arch Otolaryngol.* 1978;104:267-70.
134. Sataloff RT, Bough ID, Spiegel JR: Arytenoid dislocation: diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 1994;104:1353-61.
135. Ishiara T, Yamakazi S, Kobayashi K, Inque IT, Fukai S, Ito K et al. Resection of the trachea infiltrated by thyroid carcinoma. *Am Surg* 1982;195:496-500.
136. Ott RA, Calandra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E: The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 1985;98:1202-6.
137. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E: Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985;98:1148- 52.

138. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J: Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
139. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Papillary thyroid carcinoma. A study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu* 1985;20: 1-44.
140. Gómez Arnaiz N, Gómez Sáez JM, Sahun de la Vega M, Abós R, Villalobona Artero C, Soler Ramón J. Identificación y Validación de Factores Pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides. *Med Clin (Barc)* 1997;108:45-9.
141. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary carcinoma. *Cancer* 1993;72:2680-5.
142. Loree TR. Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Semin Surg Oncol* 1995;11:246-55.
143. Godballe CH, Asschenfeldt P, Sørensen JA, Sørensen MW, Jørgensen K. Papillary thyroid carcinoma: Correlations between prognosis, age, and clinicopathological and histomorphological findings. *Laringoscope* 1994;104:747-51.
144. Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. *American Journal Surgery*. 1995;170:471-5.
145. Deligeorgi-Politi H: Nuclear crease as a cytodiagnostic feature of papillary thyroid carcinoma in fine-needle, aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol* 1987;3:307-10.
146. Patchefsky AS, Hoch WS: Psammoma bodies in diffuse toxic goiter. *Am J Clin Pathol*. 1972;57:551-6.
147. Margolin FR, Winfield J, Steinbach HL: Patterns of thyroid calcifications. Roentgenologic-histologic study of excised specimens. *Invest Radiol* 1967;2:208-12.
148. Klinck GH, Winship T: Psammoma bodies and thyroid cancer. *Cancer* 1959;12:656-62
149. Schelfhout LJ, Van Muijen GN, Fleuren GH: Expression of keratin 19 distinguishes papillary thyroid carcinoma from follicular carcinomas and follicular thyroid adenoma. *Am J Clin Pathol* 1989;92:654-8.
150. Bondeson L, Ljungberg O: Occult papillary thyroid carcinoma in the young and the aged. *Cancer* 1984;53:1790-9.

- 
151. Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML: Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol* 1983;7:809-17.
  152. Strate SM, Lee EL, Childers JH: Occult papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases. *Cancer* 1984;54:1093-100.
  153. Chen KTK, Rosai J: Follicular variant of thyroid papillary carcinoma. A clinico-pathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1977;1:123-30.
  154. Evans HL: Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 1984;54:535-40.
  155. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F: The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. A study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991;22:1195-205.
  156. Carcangiu ML, Bianchi S: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:1041-9.
  157. Chan JKC, Tsui MS, Tsc CH: Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. A histological and immunohistochemical study of three cases. *Histopathology* 1987;11:191-201.
  158. Beckner ME, Heffess CS, Oertel JE: Oxyphilic papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995;103:280-7.
  159. Barbuto D, Carcangiu ML, Rosai J: Papillary Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. A study of 20 cases (abstract). *Mod Pathol* 1990;3:7A.
  160. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstrahl EJ, Grant CS: Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma. A variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg* 1992;16:669-74.
  161. Sobrinho-Simões M, Sambade C, Nesland JM, Johannessen JV: Tall cell papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:79-85.
  162. Flint A, Davenport RD, Lloyd RV: The tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid gland. Comparison with the common form of papillary carcinoma by DNA and morphometric analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:169-71.
  163. Hawk Wk Hazard JB: The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Clevel Clin Q* 1976;43:207-16.

- 
164. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC: Probably implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1988;12:22-7.
165. Evans HL: Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986;85:77-80.
166. Cody HS III, Shah JP: Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1981;142:480-3.
167. Frazell EL, Foote FW Jr: Papillary thyroid carcinoma. Pathological findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement. *Cancer* 1955;8:1165-9.
168. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M: Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.
169. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE: Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:101-22.
170. Mahoney JP, Saffos RO, Rhatigan RM: Follicular adenoacanthoma of the thyroid gland. *Histopathology* 1980;4:547-57.
171. Kendall CH, Sanderson PR, Cope J, Talbot IC: Follicular thyroid tumours. A study of laminin and type IV collagen in basement membrane and endothelium. *J Clin Pathol* 1985;38:1100-5.
172. Wilson NW, Pameakian H, Richardson TC, Stokoe MR, Makin CA, Heyderman E: Epithelial markers in thyroid carcinoma. An immunoperoxidase study. *Histopathology* 1986;10:815-29.
173. Johannessen JV, Sobrinho-Simões M: Well differentiated thyroid tumors. Problems in diagnosis and understanding. *Pathol Annu* 1983;18:255-85.
174. Sobrinho-Simões M, Damjanov I: Lectin histochemistry of papillary and follicular carcinoma of the thyroid gland. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:722-9.
175. Nagamine Y, Suzuki J, Katakura R, Yoshimoto T, Matoba N, Takaya K: Skull metastasis of thyroid carcinoma. Study of 12 cases. *J Neutrosurg* 1985;63:526-31.

176. Wright PA, Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Hughes D, Williams ED, Wynford-Thomas D: Papillary and follicular thyroid carcinomas show a different pattern of ras oncogenes mutation. *Br J Cancer* 1989;60:576-82.
177. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J: Follicular Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991;68:1944-53.
178. Tallini G, Carcangiu ML, Rosai J: Oncocytic neoplasms of the thyroid gland. *Acta Pathol Jpn* 1992;42:305-15.
179. Nesland JM, Sobrinho-Simões MA, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV: Hürthle-cell lesions of the thyroid. A combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy immunocytochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1985;8:269-90.
180. Abu-Alfa AK, Straus FH, Montag AG: An immunohistochemical study of thyroid Hürthle cells and their neoplasms. The roles of S-100 and HMB-45 proteins. *Mod Pathol* 1994;7:529-32.
181. Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, Thompson NW: Hürthle cell thyroid tumors. An immunohistochemical study. *Cancer* 1987;59:107-12.
182. Apel RL, Asa SL, LiVolsi VA: Papillary Hürthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. "Warthin-like tumor" of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1995;19:810-4.
183. Cabanne F, Gérard-Marchant R, Heimann R, Williams ED: Tumeurs malignes du corps thyroïde. Problèmes de diagnostic histopathologique. A propos de 692 lésions recueillies par le groupe coopérateur des cancers du corps thyroïde de l'OERTC. *Ann Anat Pathol (Paris)* 1974;19:129-48.
184. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli J-P, Parmentier C: Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
185. Pilotti S, Collini P, Del Bo R, Cattoretti G, Pierotti MA, Rilke F: A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1054-64.

186. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J: Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:135-58.
187. Mcdellon DR, Francis GL. Thyroid Cancer in children pregnant women and patients with Graves disease. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 1996;25:27-48.
188. Byar DP, Green SB, Dor P, William ED, Colon J, Van Glise et al. A prognostic Index for Thyroid carcinoma, a study of the EORTC Thyroid cancer cooperative group. *Eur J Cancer* 1979;15:1.033-41.
189. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma; a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1.088-95.
190. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
191. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1990;71:414-46.
192. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(2):191-7.
193. Gómez Arnaiz N, Gómez Sáez JM, Sahun de la Vega M, Abós R, Villalobona Artero C, Soler Ramón J. Identificación y Validación de Factores Pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides. *Med Clin (Barc)* 1997;108:45-9.
194. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary carcinoma. *Cancer* 1993;72:2680-5.
195. Loree TR. Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Semin Surg Oncol* 1995;11:246-55.
196. Godballe CH, Asschenfeldt P, Sørensen JA, Sørensen MW, Jørgensen K. Papillary thyroid carcinoma: Correlations between prognosis, age, and clinicopathological and histomorphological findings. *Laryngoscope* 1994;104:747-51.
197. Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. *Am J Surg*. 1995;170:471-5.

198. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
199. Sanders LE, Rossi RL. Occult well differentiated thyroid carcinoma presenting as cervical node disease. *World J Surg*. 1995;19:642-7.
200. Ohta K, Pang X-P, Berg L, Hershman JM. Antitumor actions of cytokines on new human papillary thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2607-12.
201. Tsuchiya A, Suzuki S, Kanno M, Kikuchi Y, Ando Y, Abe R. Prognostic factors associated with differentiated thyroid cancer. *Surg Today* 1995;25:778-82.
202. Shaha AR, Loree TR, Shaha JP. Intermediate risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery* 1994;116:1036-41.
203. Segal K, Arad A, Lubin E, Shpitzer T, Hadar T, Feinmesse R. Follicular carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1994;16:533-8.
204. Davis NL, Burgis SP, McGregor GI, Germann E. An evaluation of prognostic scoring system in patients with follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 1995;170:476-80.
205. Shaha AR, Loree TR, Shaha JP. Pronostic factors risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1.131-8.
206. Jordá M, González-Campora R, Mora J, Herrero-Zapatero A, Otal C, Galera H. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:631-5
207. Moreno Egea A, Rodríguez González JM, Sola Pérez J, Soria Cogollos T, Parrilla Paricio P. Prognostic Value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:517-21.
208. Moreno Egea R, Rodríguez González JM, Sola Pérez J, Soria Cogollos T, Parrilla Paricio P. Multivariate Análisis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1995;82:1092-4.
209. Ortiz Sebastián S, Rodríguez González JM, Parrilla Paricio P, Sola Pérez J, Pérez Flores D, Piñero Madrona A, Ramírez Romero P, Tebar FJ. Papillary Thyroid carcinoma. Prognostic Index for survival including the histological variety. *Archives Surgery* 2000;135:272-7

210. Terry JH, St. John SA, Karkowski FJ, Suárez JR, Yassa NH, Plastica CD et al. Tall cell papillary thyroid cancer: Incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994;168:459-61.
211. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference outcome? *World J Surg* 1994;18:123-30.
212. Thyroid Gland. In: American Joint Committee on cancer: AJCC cancer staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott- Raven Publishes, 5th ed; 1997;59-64.
213. Nishida T, Nakao K, Hemaji M, Nakahara M, Tsujimoto M. Overexpression of p53 proteins and DNA content are important biologic prognostic factors for thyroid cancer. *Surgery* 1996;119:568-75.
214. Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease. Molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1398-405.
215. Flynn SD, Kinder BK. Histologic, flow cytometric, and genetic criteria in endocrine surgery. *Curr Opin Gen Surg* 1993;3:115-20.
216. Akslen LA, Myking AO, Salvensen H, Varhaug JE. Prognostic impact of EGF- receptor in papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1993;68:808-12.
217. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Meryci M, Mori M, Oyama T et al. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993;17:375-81.
218. Godballe C, Asschenfeldt P, Jørgensen KE, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope* 1998;108:243-9.
219. McGrath PC, Sloan DA, Schwartz RW, Kenady DE. Diagnosis and Management of thyroid malignancies, *Curr Opin Oncol* 1994;6:60-71.
220. Kobayashi T, Nakanishi H, Yerra I, Nishisho I, Itoh Y, Wakasugi E et al. Clinicopathological findings and p53 expression of thyroid cancer in children. *Surg Today* 1995;25:217-21.
221. Hara H, Fulton N, Yashiro T, Itoh, DeGroot LJ, Kaplan EL. N-ras mutation: An Undependent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1994;116:1010-6.

222. Basolo F, Pinchera A, Fugazzola L, Fontanini G, Elisei R, Romici C et al. Expression of p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:171-4.
223. Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of Thyrotrophin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol* 1993;39:269-74.
224. Scheumman GFW, Hoang-Vu C, Cetin Y, Gimm O, Behrends J, Van Wasielewski R et al. Clinical significance of E- Caderin as a prognostic marker in thyroid carcinomas. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2168-72.
225. Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 1980;21:733-7.
226. Laskin WB, James P. Occult papillary carcinoma of the thyroid with pulmonary metastases. *Hum Pathol* 1983;13:83-5.
227. Mazzaferri EL. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatment outcomes En: Braverman LE, Utiger RD editores. *The thyroid: a fundamental and clinical text* (7th ed) Filadelfia: Lippincott- Raven Pub, 1996;922-45.
228. Galloway RJ, Smallridge RC. Imaging in thyroid cancer *J Clin Endocrinol Metab* 1996;25:93-113.
229. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Jhonston DA, Ordóñez NG et al. The results of various modalities of treatment of well- differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20.
230. Altschuler N, Degrossi OJ, Fadel A, Gutiérrez S, Rozados I, Watanabe T. Protocolo para el tratamiento complementario y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (Ca D T) mediante el empleo de radioisotopos. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1996;33:175-82.
231. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev* 1994;15:500-15.
232. Ain K. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 711-60.
233. Bramley M, Harrison J. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996;83:1674-83.

234. Delgado B, Botta F, Mazzoni L, Méndez L Pareyro de Morelli A, Perinetti N et al. Carcinoma diferenciado de tiroides. *Clinicas quirúrgicas de la Facultad de Medicina*. Montevideo. Librería Medica Editorial 1992;11:1-158.
235. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:761-801.
236. National cancer Institute PDQ. Treatment Health Professional. Thyroid cancer. URL: <http://Cancernet.nci.nih.gov/> 2012.
237. Tezelman S, Clark O. Current management of thyroid cancer. *Advances in Surgery* 1995;28:191-221.
238. Schwartz A, Frielman E. Surgery for well differentiated thyroid carcinoma. En: Cobin RH, Sirota DK, editores. *Malignant tumors of the thyroid. Clinical concept and controversies*. New York: Springer-Verlag, 1992;65-85.
239. Tisell L. Role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid carcinomas. *Br J Surg* 1998;85:1025-6.
240. Young E, Soh E, Clark O. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:115-39.
241. Hershman JM, Gordon HE. Differentiated thyroid carcinoma. *Wayne Bardnc. Current therapy in Endocrinology and metabolism (6th ed)*. St.Louis: Mosby, 1997;122-6.
242. Farid N, Zou M, Shi Y. Genetries of follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab North Am* 1995;24:865-83.
243. Kenneth BA. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assesment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:711-60.
244. Fleitas JE. Therapy of differentiated thyroid cancer En: Freeman LM, Weisman HS, editores. *Nucl Med Annual*. New York: Raven Press, 1998;893-7.
245. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR, Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;119:492-502.
246. Segal RL. Radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. En:Cobin RH, Sirota DK. Editors. *Malignant tumors of thyroid*. New York: Springer-Verlag. 1992;101-11.

247. Spencer CA, Takevichi M, Kazarosian M, Mackenzie F, Beekett GJ, Wilkinson E. Interlaboratory/Intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem*. 1995;41:367-74.
248. Spencer CA. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin Chem* 1996;42:661-3.
249. Schwartz DE, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:803-39.
250. Meyer G, Klene U, Tiling R, Stein K, Hahn K. Tc 99m Sestamibi Whole body scintigraphy: an useful tool in the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma (resume 12). *Eur J Nucl Med* 1996;23(Supl 5):55.
251. Haugen BR, Pacini F, Reiners CH, Schlumberger M, Landension PW, Sherman SI et al. A comparasion of recoinant human thyrotropin and thyroid human with drawal for the detector of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85.
252. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck *Radiol Clin North Am* 1992;30:941-54.
253. Santos Martín E, Saiz Ayala A, Lozano Setien E. Técnicas de imagen par el estudio del espacio visceral del cuello tioides y paratiroides. *Endocrinología* 1999; 46: 123-37.
254. Cailleux AF, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic Iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
255. Mazaferri El, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
256. Robbins R, Drucker W, Hann L et al: Advances in the detection of residual thyroid carcinoma. *Adv Intern Med* 2001;46:277-94.
257. Wang W, Lason SM, Fazzari M et al. Prognostic Value of (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1107-13.
258. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramírez Navarro A et al. Utility of Fluorine-18Fluorodeoxyglucose positron emission tumography in differentiated thyroid

- carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. Am J Surg 2000;179(6):457-61.
259. Mazaferrari EL. Treating high thyroglobulin with radioiodine: a magic bullet or a shot in the dark? J Clin Endocrinol Metab 1995;138:1485-7.
260. Ladenson PW, Braverman LE, Mazaferrari EL et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. N Engl J Med 1997;337:888-96.
261. Mazaferrari E, Kloos R. Is diagnostic iodine 131 scaning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? J CEM 2002;87:1490-8.
262. Wartosfsky L. Using baseline and recombinant human TSH stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic 131 scaning. JCEN 2002;87:1486-9.
263. Jemal, A.; Siegel, R.; Ward, E.; Hao, Y.; Xu, J.; Thun, M.J. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J.Clin. 2009;59:225-49.
264. Davies, L.; Welch, H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295:2164-7.
265. Herberman, R.B. Immunologic tests in diagnosis of cancer. Am. J. Clin. Pathol. 1977;68:688-98.
266. Wong, J.; Lu, Z.; Doery, J.; Fuller, P. Lessons from a review of thyroglobulin assays in the management of thyroid cancer. Intern. Med. J. 2008;38:441-4.
267. Spencer, C.A.; Bergoglio, L.M.; Kazarosyan, M.; Fatemi, S.; LoPresti, J.S. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90:5566-75.
268. Ishikawa, T.; Miwa, M.; Uchida, K. Quantitation of thyroid peroxidase mRNA in peripheral blood for early detection of thyroid papillary carcinoma. Thyroid 2006;16:435-42.
269. Placzkowski, K.A.; Reddi, H.V.; Grebe, S.K.; Eberhardt, N.L.; McIver, B. The Role of the PAX8/PPARgamma Fusion Oncogene in Thyroid Cancer. PPAR Res.2008, 672829.

270. Greco, A.; Miranda, C.; Pierotti, M.A. Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009;321:44-9.
271. Lee, J.H.; Lee, E.S.; Kim, Y.S. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer* 2007;110:38-46.
272. Nikiforova, M.N.; Lynch, R.A.; Biddinger, P.W.; Alexander, E.K.; Dorn, G.W.; Tallini, G.; Kroll, T.G.; Nikiforov, Y.E. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:2318-26.
273. Morita, N.; Ikeda, Y.; Takami, H. Clinical significance of p53 protein expression in papillary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 2008;32:2617-22.
274. Mitmaker, E.; Alvarado, C.; BÈgin, L.R.; Trifiro, M. Microsatellite instability in benign and malignant thyroid neoplasms. *J. Surg. Res.* 2008;150:40-8.
275. Xing, M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007;148:948-53.
276. He, H.; Jazdzewski, K.; Li, W.; Liyanarachchi, S.; Nagy, R.; Volinia, S.; Calin, G.A.; Liu, C.G.; Franssila, K.; Suster, S.; et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2005;102:19075-80.
277. Lee, N.H.; Saeed, A.I. Microarrays: an overview. *Methods Mol. Biol.* 2007;353:265-300.
278. Giordano, T.J.; Kuick, R.; Thomas, D.G.; Misek, D.E.; Vinco, M.; Sanders, D.; Zhu, Z.; Ciampi, R.; Roh, M.; Shedden, K.; et al. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene* 2005;24:6646-56.
279. Fischer, S.; Asa, S.L. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008;132:359-72.
280. Volante, M.; Bozzalla-Cassione, F.; Orlandi, F.; Papotti, M. Diagnostic role of galectin-3 in follicular thyroid tumors. *Virchows Arch.* 2004;444:309-12.
281. Türköz, H.K.; Oksuz, H.; Yurdakul, Z.; Ozcan, D. Galectin-3 expression in tumor progression and metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Endocr. Pathol.* 2008;19:92-6.
282. Rossi, E.D.; Raffaelli, M.; Mule', A.; Miraglia, A.; Lombardi, C.P.; Vecchio, F.M.; Fadda, G. Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3

- differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid. *Histopathology* 2006;48:795-800.
283. Wiseman, S.M.; Melck, A.; Masoudi, H.; Ghaidi, F.; Goldstein, L.; Gown, A.; Jones, S.J.; Griffith, O.L. Molecular phenotyping of thyroid tumors identifies a marker panel for differentiated thyroid cancer diagnosis. *Ann. Surg. Oncol.* 2008;15:2811-26.
284. Krause, K.; Jessnitzer, B.; Fuhrer, D. Proteomics in thyroid tumor research. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:2717-24.
285. Wang, J.X.; Yu, J.K.; Wang, L.; Liu, Q.L.; Zhang, J.; Zheng, S. Application of serum protein fingerprint in diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Proteomics* 2006;6:5344-9.
286. Giusti, L.; Iacconi, P.; Ciregia, F.; Giannaccini, G.; Basolo, F.; Donatini, G.; Miccoli, P.; Lucacchini, A. Proteomic analysis of human thyroid fine needle aspiration fluid. *J. Endocrinol. Invest.* 2007;30:865-9.
287. Dietel, M.; Sers, C. Personalized medicine and development of targeted therapies: The upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review. *Virchows Arch.* 2006;448:744-55.
288. Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *American Journal of Surgery*. 1978;136(1):107-12.
289. Black EG, Logan A, Davis JR, Sheppard MC. Basic fibroblast growth factor affects DNA synthesis and cell function and activates multiple signalling pathways in rat thyroid FRTL-5 and pituitary GH3 cells. *The Journal of endocrinology*. 1990;127(1):39-46.
290. Black EG, Sheppard MC. Serum thyroglobulin measurements in thyroid cancer: evaluation of 'false' positive results. *Clinical endocrinology*. 1991;35(6):519-20.
291. Black P, Straaten A, Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Medical and pediatric oncology*. 1998;31(2):91-5.
292. Tollefson HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *American journal of surgery*. 1972;124(4):468-72.
293. Tollefson HR, Shah JP, Huvos AG. Follicular carcinoma of the thyroid. *American journal of surgery*. 1973;126(4):523-8.

294. Russell JP, Powell DJ, Cunnane M, Greco A, Portella G, Santoro M, et al. The TRK-Tfusion protein induces neoplastic transformation of thyroid epithelium. *Oncogene*. 2000;19(50):5729-35.
295. Russell CF. Management of thyroid tumours. *British journal of hospital medicine*. 1997;58(2-3):68-73.
296. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, Mc CW, Keating FR, Jr. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period. *American journal of surgery*. 1961;102:354-87.
297. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1986;61(12):978-96.
298. Benua RS. Introduction to "Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid" by Seidlin, Marinelli, and Oshry. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1990;40(5):297-8.
299. Brown VJ. Thyroid cancer after Chernobyl: increased risk persists two decades after radioiodine exposure. *Environmental health perspectives*. 2011;119(7):A306.
300. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World journal of surgery*. 2010;34(6):1192-202.
301. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, Van Herle AR, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(11):2970-5.
302. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstrahl EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery*. 1992;112(6):1130-6; discussion 6-15.
303. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong SJ, Turbat-Herrera E, Urist M, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *American journal of surgery*. 1992;164(6):578-81.