

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS



TESIS DOCTORAL

**FACTORES DE RIESGO Y MARCADORES
TUMORALES EN EL CÁNCER DE TIROIDES**

FRANCISCO JAVIER NOVOA MOGOLLÓN

Las Palmas de Gran Canaria, febrero de 1991

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS

**FACTORES DE RIESGO Y MARCADORES
TUMORALES EN EL CANCER DE TIROIDES.**

MEMORIA PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR
FRANCISCO JAVIER NOVOA MOGOLLON

1991



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Y DE LA SALUD

DPTO. DE CIENCIAS CLINICAS

APARTADO DE CORREOS, 550

TEL.: (928) 316022

FAX: (928) 320576

35080 LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

D. PEDRO BETANCOR LEON, CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,

C E R T I F I C A :

Que Francisco Javier Nòvoa Mogollòn, Licenciado en Medicina y Cirugìa, ha realizado bajo su direcciòn el trabajo titulado " **Factores de Riesgo y Marcadores Tumorales en el Càncer de Tiroides** ", el cual reùne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Las Palmas, Febrero de 1.991

Agradecimientos:

Al Profesor Pedro Betancor León, director de esta tesis doctoral por su apoyo y la confianza que siempre ha depositado en mí.

A D. José María Limiñana Cañal, Profesor de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Las Palmas, de modo muy especial, pues gracias a su inestimable ayuda y gran esfuerzo personal, se ha podido concluir esta tesis.

Al Dr. Armando Carrillo amigo y compañero en la Sección de Endocrinología del Hospital Insular, por su generoso esfuerzo y sacrificio en la labor asistencial diaria que me han permitido el disponer de tiempo para poder concluir esta tesis.

A los Servicios de Anatomía Patológica, Cirugía General y Medicina Nuclear del Hospital Insular por su valiosa ayuda y colaboración.

A los Dres. Domingo Marrero, José Regidor y Angel Sierra por su ayuda en la preparación del material iconográfico y labores informáticas.

A la Srta. Mary Paz Rosales LLarena del Servicio de Archivo del Hospital Insular por su amable colaboración.

Finalmente a mis pacientes de quienes aprendo cada día.

A DOLORES, YERAY, JOSE MARIA
Y FRANCISCO JAVIER

INDICE

	PAG
I.- INTRODUCCION	
1.- Clasificación histológica de los tumores tiroideos.	1-11
2.- Etiología.	
A.- Déficit de Iodo.	12
B.- Radiaciones ionizantes.	13-14
C.- Factores Genéticos.	15
D.- Factores Inmunológicos	16-17
3.- Clínica y Pronóstico.	
A.- Carcinoma Papilar.	18-22
B.- Carcinoma Folicular.	22-24
C.- Carcinoma Anaplásico.	24-26
D.- Carcinoma Medular.	26-29
E.- Linfoma Maligno.	29-32
4.- Marcadores Tumoraes en el Cáncer de Tiroides.	
A.- Ca. Diferenciado: TG	33-36
B.- Ca. Medular: CT y CEA	36-39
5.- Tratamiento.	
A.- Ca. diferenciado.	40-42
a.- Cirugía.	
b.- I-131.	
c.- Radioterapia.	
d.- Quimioterapia.	
B.- Ca. anaplásico.	43
C.- Ca. Medular.	44
D.- Linfoma Maligno.	44

INDICE

	PAG
II.- OBJETIVOS	45
III.- MATERIAL Y METODOS	46-51
IV.- RESULTADOS	52-58
V.- DISCUSION	59-89
VI.- CONCLUSIONES	90-91
VII.- FIGURAS, GRAFICAS Y TABLAS	92-138
VIII.-BIBLIOGRAFIA	139-166

INTRODUCCION

1. CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES TIROIDEOS.

Debido a la confusión existente motivada por las diferentes descripciones dadas por diversos autores, la O.M.S estableció en 1974 una nueva clasificación, que dado el gran avance en el diagnóstico que ha supuesto el desarrollo de las modernas técnicas de inmunohistoquímica, fué posteriormente modificada en 1988 (1) siendo la clasificación hoy en día universalmente aceptada. (tabla I).

CARCINOMA FOLICULAR (figura 1)

"Tumor epitelial maligno mostrando evidencia de diferenciación celular folicular pero careciendo de las características diagnósticas del carcinoma papilar".

La morfología del carcinoma folicular es muy variable comprendiendo desde folículos bien formados conteniendo coloide hasta folículos pobremente formados o atipias celulares, no siendo incluso infrecuente la coexistencia de múltiples tipos arquitecturales.

No obstante, ni las atipias celulares o arquitecturales son por sí mismo características de malignidad dado que pueden también estar presentes en los tumores benignos, sobre todo en los adenomas atípicos.

Desde el punto de vista pronóstico es importante clasificarlos en relación con su grado de invasión:

-minimamente invasivos(encapsulados)

Desde el punto de vista citológico y arquitectural no se pueden diferenciar de los adenomas (embrionario, fetal o atí-

pico) dependiendo su diagnóstico de la presencia de invasión vascular y/o invasión de la cápsula.

La invasión de uno ó mas vasos dentro o inmediatamente fuera de la cápsula está presente en la gran mayoría de los casos y es un criterio mucho más fiable que la invasión capsular.

Dado que el diagnóstico descansa sobre la presencia de invasión vascular y/o capsular los estudios citológicos no son de valor para su diagnóstico.

-ampliamente invasivos.

A diferencia de los minimamente invasivos su diagnóstico no suele presentar problemas; cursan con extensa infiltración de los vasos sanguíneos y/o del tejido tiroideo adyacente y a menudo carecen de encapsulación completa. Tumores con extensa invasión microscópica sobre todo vascular, deben incluirse dentro de esta categoría aun cuando estén encapsulados.

Las metástasis ganglionares son poco frecuentes en los carcinomas foliculares a excepción de los pobremente diferenciados.

Las metástasis a distancia poco frecuentes en los minimamente invasivos son comunes en los ampliamente invasivos; la histología de las metástasis a menudo difiere de la del tumor primario siendo de utilidad para confirmar su origen tiroideo el estudio inmunohistoquímico con tiroglobulina.

VARIANTES:

carcinoma folicular de células oxífilas. (figura 2)

Está compuesto en su totalidad o al menos en su mayor parte de células eosinófilas y no debiera denominarse carcinoma de células de Hürthle, término muy frecuentemente empleado.

Reune los mismos criterios de malignidad que los demás tipos de carcinoma folicular. La oxifilia no es "per se" un criterio de malignidad; no obstante muchos tumores de células oxífilas son hipercelulares y todos los tumores hipercelulares, oxífilos o no, debieran examinarse con especial cuidado.

carcinoma folicular de células claras.(figura 3)

Clinicamente se comporta igual que los demás tipos de carcinoma folicular. Debe diferenciarse del adenoma de células claras, adenoma de paratiroides, y carcinoma metastásico de células claras, sobre todo del carcinoma renal, siendo de utilidad para el diagnóstico diferencial la inmunohistoquímica.

CARCINOMA PAPILAR. (figura 4)

"Tumor maligno epitelial con evidencia de diferenciación celular folicular, típicamente con estructuras papilar y folicular así como cambios nucleares característicos".

La mayoría de los carcinomas papilares contienen un complejo de papilas con un centro fibrovascular cubierto por una simple lámina de células tumorales. El núcleo puede mostrar varios cambios, como aspecto de vidrio esmerilado, gran tamaño, pobre tinción, contorno irregular con profundos surcos, y pseudoinclusiones resultantes de invaginaciones citoplasmáticas; todos estos cambios facilitan el diagnóstico citológico del carcinoma papilar, no obstante no son constantes y en muchos tumores solo una minoría de las células muestran estos cambios.

En la mayoría de los carcinomas papilares las mitosis son muy raras. El citoplasma es generalmente de tinción pálida y las células muestran evidencia inmunohistoquímica de producción de tiroglobulina. La metaplasia escamosa está algunas veces presente. Los cuerpos de psammoma se ven en la mitad aproximadamente de los carcinomas papilares y prácticamente nunca con otros tipos de lesiones tiroideas por lo que su presencia es diagnóstica de

carcinoma papilar. Casi siempre hay folículos pudiendo ser el componente predominante del tumor, a menudo son irregulares pero pueden ser bien diferenciados. Además de estructuras papilares o foliculares pueden verse patrones de crecimiento sólido o trabecular. Dado que los tumores que presentan estructura mixta papilar y folicular tienen el mismo comportamiento biológico que el carcinoma papilar deben incluirse dentro de este grupo habiéndose ya abandonado la antigua denominación de carcinoma mixto folículo-papilar. Es frecuente el hallazgo de múltiples focos microscópicos distantes del tumor primario afectando al lóbulo contralateral y que representan la diseminación intraglandular del tumor.

Metastatizan preferentemente a los ganglios cervicales pero también suelen hacerlo a distancia (sobre todo a los pulmones).

El término tiroides aberrante lateral no debiera utilizarse.

El hallazgo de folículos tiroideos con o sin características papilares en un ganglio linfático cervical prácticamente siempre corresponde a metástasis de un carcinoma papilar de tiroides el cual puede estar clínicamente oculto.

El pronóstico para el carcinoma intratiroideo es generalmente muy bueno con o sin metástasis linfáticas cervicales. El dato más importante indicativo de mal pronóstico es la invasión clara y directa de los tejidos peritiroideos. Se ha dicho que los infrecuentes casos de carcinoma papilar con un patrón de crecimiento trabecular o un aumento del número de mitosis tienen un pronóstico menos favorable pero esta afirmación no ha sido de modo concluyente demostrada.

El hallazgo de estructuras macropapilares en bocios nodulares o en adenomas foliculares así como la presencia de pliegues papilares en casos de hiperplasia no debieran confundirse con las papilas del carcinoma papilar.

Las características nucleares del carcinoma papilar pueden ser de ayuda para el diagnóstico diferencial pero conviene tener en cuenta que por si solas no son específicas del carcinoma papilar pudiendo también verse en algunas lesiones benignas.

VARIANTES:

microcarcinoma papilar.

Su diámetro es igual o inferior a 1 cm. Son un hallazgo frecuente en las autopsias y pueden descubrirse incidentalmente durante el estudio anatomopatológico de tejido tiroideo de diferentes patologías (enfermedad de Graves, hiperplasia nodular, etc.). Aunque pueden presentar metástasis ganglionares su pronóstico es excelente y las metástasis a distancia son excepcionales.

encapsulado.

Aunque la mayoría de los carcinomas papilares muestran un patrón de crecimiento invasivo, existen casos, poco frecuentes, de tumores encapsulados.

Aunque pueden presentar metástasis su pronóstico es en general mejor que el de los no encapsulados.

No hay criterios morfológicos fiables que nos permitan diferenciar los casos asociados a metástasis de los no asociados por lo que el término de adenoma papilar no debiera emplearse.

variante folicular.

Los carcinomas papilares pueden estar compuestos enteramente o en su casi totalidad de folículos, cuando esto ocurre y además están encapsulados su diferenciación de los carcinomas o adenomas foliculares puede ser muy difícil; su comportamiento biológico es similar al carcinoma papilar típico.

variante difusa esclerosante.

Se caracteriza por la afectación difusa de uno o ambos lóbulos con densa esclerosis y abundantes cuerpos de psammoma entremezclados con islotes de carcinoma papilar. A menudo se observan focos de metaplasia escamosa y a veces focos de infiltración linfocítica. Se presenta generalmente en gente joven y su pronóstico es en general menos favorable que el carcinoma papilar típico.

tipo células oxífilas.

Una pequeña minoría de carcinomas papilares están compuestos enteramente de células oxífilas. Sus núcleos recuerdan a los de otros tumores oxífilos y no muestran los cambios nucleares comunmente asociados al carcinoma papilar, por lo demás imitan al carcinoma papilar típico en su morfología y comportamiento biológico. Hay que tener cuidado en no confundirlos con los tumores foliculares oxífilos encapsulados, los cuales a menudo tienen estructuras macropapilares y cuerpos intracoloides muy parecidos a los cuerpos de psammoma.

CARCINOMA MEDULAR. (figura 5)

"Tumor maligno mostrando evidencia de diferenciación de las células C".

Tipicamente está compuesto de islotes o trabéculas de células en forma poligonal o fusiforme con abundante citoplasma granular que contiene calcitonina inmunoreactiva.

Pueden mostrar una amplia variedad de patrones arquitecturales y pueden imitar las características de cualquier otro tipo de cáncer de tiroides, habiéndose descrito variantes papilar, de células pequeñas, glandular y anaplásico. Suele haber amiloide en la mayoría de los casos lo cual es de ayuda, pero no es

esencial para el diagnóstico. Los núcleos son por lo general regulares no constituyendo signo de mal pronóstico el hallazgo de núcleos de gran tamaño.

La cantidad de calcitonina varía de célula a célula siendo más abundante su producción por aquellos tumores con células de forma poligonal y con escasa actividad mitótica, y menor en los tumores de forma fusiforme con mayor número de mitosis, mayor producción de antígeno carcinoembrionario y también peor pronóstico.

Un tercio de los carcinomas medulares son genéticamente determinados pudiendo en estos casos asociarse a otro tipo de tumores o lesiones (Adenomatosis Endocrina Múltiple tipo II) siendo en estos casos bilaterales y desarrollándose tras una fase previa de hiperplasia de las células C las cuales pueden verse en el tejido tiroideo adyacente al tumor.

VARIANTES:

carcinoma mixto medular-folicular.

Este tipo de tumores tienen las características morfológicas del carcinoma medular y del folicular con tiroglobulina y calcitonina inmunoreactivas. Son muy poco frecuentes y su histogénesis es desconocida.

CARCINOMA INDIFERENCIADO (ANAPLASICO). (figura 6)

"Tumor de alto grado de malignidad compuesto en parte o totalmente de células indiferenciadas".

El tumor está típicamente compuesto de células fusiformes, poligonales o gigantes en proporciones variables.

Se ha demostrado que la inmensa mayoría de los llamados carcinomas indiferenciados de células pequeñas son en realidad linfomas malignos, pudiendo también confundirse con carcinomas de estirpe medular o folicular compuestos sobre todo de células pequeñas, siendo en ocasiones necesario recurrir a métodos inmunohistoquímicos o a técnicas de microscopía electrónica para establecer con certeza el diagnóstico.

Muchos de los tumores no diferenciados representan la fase terminal de desdiferenciación de un carcinoma folicular o papilar debido a la presencia de un componente residual bien diferenciado, papilar o folicular; estos casos deben informarse como carcinoma indiferenciado debiendo indicarse la proporción de elementos diferenciados e indiferenciados ya que el pronóstico es mejor en proporción al mayor número de elementos diferenciados.

Del mismo modo, aunque a veces podamos encontrar células escamosas, células gigantes como osteoclastos y focos sarcomatosos como fibrosarcoma, histiocitoma maligno fibroso, osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma o hemangioendotelioma, si puede demostrarse la presencia de elementos epiteliales el tumor debe clasificarse como carcinoma indiferenciado.

OTROS CARCINOMAS.

Esta categoría comprende un extremadamente raro grupo de carcinomas que se caracterizan por la presencia de células productoras de mucina, queratina o ambas, y por la ausencia de las características típicas de los tumores antes descritos.

Estos tumores han sido denominados carcinomas mucinoso, de células escamosas y mucoepidermoide respectivamente, no estando claro si representan entidades separadas o son la expresión de cambios metaplásicos.

El término carcinoma de células escamosas debiera reservarse para tumores compuestos en su totalidad de células con puentes intercelulares y/o formando queratina, y debiera diferenciarse del carcinoma primario de laringe ,tráquea o esófago con extensión directa a la glándula tiroides, metástasis a distancia, y de cambios metaplásicos escamosos que a veces tienen lugar en el carcinoma papilar y en las tiroiditis.

TUMORES MALIGNOS NO EPITELIALES.

Sarcomas.

Es a veces difícil o incluso imposible diferenciarlos de los carcinomas indiferenciados cuando éstos presentan diferenciación carcinomatosa, debiendo en estos casos desde un punto de vista práctico etiquetarlos como carcinoma indiferenciado. El diagnóstico de sarcoma debiera solo establecerse en aquellos tumores sin ninguna evidencia de diferenciación epitelial y con claros e inequívocos signos de diferenciación específica sarcomatosa.

Hemangioendotelioma maligno.

Es un tumor muy poco frecuente, muy maligno y que se desarrolla en la mayoría de los casos en un bocio nodular de larga evolución.

Son típicos la presencia de una extensa necrosis y hemorragia; se encuentra casi en exclusiva en habitantes de zonas geográficas montañosas, sobre todo en América Central. Si hay evidencia de diferenciación epitelial se clasifica como carcinoma indiferenciado.

LINFOMA MALIGNO. (figura 7)

Puede afectar solo a la glándula tiroides o ser la invasión tiroidea parte de una diseminación sistémica.

La mayoría de los linfomas primarios se asientan sobre una base previa de tiroiditis crónica.

Como previamente se indicó la gran mayoría de los antes denominados carcinomas indiferenciados de células pequeñas son en realidad linfomas malignos de tiroides. El empleo de métodos inmunohistoquímicos es de gran ayuda para el diagnóstico diferencial dada la positividad para el antígeno del linfocito del linfoma.

MISCELANEA.

De modo excepcional podemos encontrar paragangliomas idénticos a esos presentes en el cuerpo carotídeo, algunas veces en asociación con paragangliomas en otras localizaciones. Pueden semejarse a los tumores medulares.

Teratomas: son muy poco frecuentes; la mayoría se presentan en el recién nacido y son generalmente benignos.

Tumor de células fusiformes con quistes mucosos, muy infrecuente, está compuesto de células epiteliales tipo fusiforme y de estructuras glandulares bien diferenciadas productoras de mucina. Tienen un bajo grado de malignidad, se presentan en gente joven, su histogénesis es desconocida y deben diferenciarse del carcinoma indiferenciado y del teratoma maligno.

TUMORES SECUNDARIOS.

El hallazgo de metástasis microscópicas en la glándula tiroides en estudios de autopsia de pacientes con tumores malignos es frecuente, sobre todo en melanomas malignos y carcinomas de pulmón y mama.

Producen raramente deformidad de la glándula tiroides a excepción del carcinoma renal que tiene una particular predilección por producir metástasis tiroideas solitarias de gran tamaño que pueden imitar clínicamente a un tumor tiroideo primario. Histologicamente pueden confundirse con un carcinoma folicular de células claras o con un adenoma siendo de utilidad en estos casos para el diagnóstico diferencial el estudio inmunohistoquímico con tiroglobulina.

Puede darse también una afectación directa de la glándula tiroides por tumores de cabeza y cuello incluyendo los carcinomas de células escamosas de faringe, laringe y esófago.

2. ETIOLOGIA.

Al igual que sucede con los demás procesos neoplásicos en general, la etiología del carcinoma de tiroides nos es desconocida en la mayoría de los casos, no obstante hay una serie de factores o agentes que solos o en conjunto pueden contribuir a la génesis de determinados tipos de cáncer de tiroides.

A. DEFICIT DE IODO.

Estudios epidemiológicos diversos (2,3,4) han encontrado una mayor incidencia de cáncer folicular de tiroides en áreas o zonas geográficas deficitarias en iodo, con un descenso de dicha incidencia tras la instauración de programas profilácticos con administración de sal yodada, y una muy baja incidencia en zonas o países con una abundante ingesta de iodo (6) sugiriendo estos datos una relación causal entre déficit de iodo y el cáncer folicular de tiroides mediada por un aumento prolongado en la secreción de TSH que estimularía el crecimiento de las células tiroideas con el posterior desarrollo de tumores en principio benignos pero que en algunos casos y a través de mecanismos de selección celular sufrirían una ulterior transformación neoplásica (7).

El desarrollo de cáncer folicular en algunos casos de bocio dishormonogenético (8,9) y la inducción de tumores de tipo folicular (adenoma y carcinoma) en ratas sometidas a dieta deficitaria en iodo (10,11) o tratadas con bociógenos (12) apoyan la hipótesis de que una elevación sostenida de la TSH puede inducir o promover cierto tipo de cáncer de tiroides aunque se desconocen los mecanismos íntimos de dicha relación.

B. RADIACIONES IONIZANTES.

Duffy y Fitzgerald (13) en 1950 fueron los primeros en señalar la posible relación entre irradiación y posterior desarrollo de cáncer de tiroides al estudiar 28 niños (de 4 a 18 años) con carcinoma de tiroides, 9 de los cuales habían recibido previamente (entre los 4 y 18 meses de edad) tratamiento con radioterapia por presentar síntomas de obstrucción de las vías respiratorias atribuidos a un aumento de tamaño del timo.

En 1952 (14) Winship notó un incremento en el número de casos de cáncer de tiroides en la infancia paralelo a una mayor utilización de la radioterapia externa en niños.

Estudios posteriores en base a análisis retrospectivos de pacientes con cáncer de tiroides (15-19) o bien en seguimiento de pacientes sometidos durante la infancia a radioterapia externa de cabeza y cuello por diversas razones (hemangioma cutáneo, hipertrofia amigdalар o de adenoides, adenitis cervical tuberculosa, enfermedad de Hodgkin, meduloblastoma, etc) (20-26) o expuestos a irradiaciones ionizantes tras explosiones atómicas (27,28) permiten afirmar que la irradiación de la glándula tiroides, preferentemente en edades tempranas, está asociada a una mayor incidencia de cáncer, generalmente de tipo papilar o menos frecuentemente folicular y excepcionalmente anaplásico.

La incidencia de patología benigna (nódulos benignos) como consecuencia de las radiaciones es 10 veces más frecuente que la del cáncer.

La mayor susceptibilidad de los niños a las radiaciones ionizantes y por lo tanto su mayor propensión al desarrollo de carcinoma de tiroides es debido a una mayor sensibilidad en relación con un mayor número de mitosis a esas edades.

Con dosis de irradiación superiores a 2.000 rads la incidencia de carcinoma disminuye claramente (aunque se han descrito casos en pacientes con enfermedad de Hodgkin irradiados con dosis mayores) (23), siendo mayor con dosis entre 100 y 600

rads (29) no siendo posible definir por debajo de que dosis no existe riesgo pues se ha demostrado que dosis tan pequeñas como 6 rads incrementan la incidencia de cáncer de tiroides (30).

Maxon (31) estimò el riesgo absoluto de desarrollo de cáncer de tiroides en 4.2 casos por millón por rad al año. El período de latencia es generalmente de 10 a 30 años aunque puede haber casos de presentación más temprana o posterior.

El uso terapéutico de I131 en el hipertiroidismo no está asociado con una mayor incidencia de carcinoma de tiroides (32), se ha especulado que esto puede ser debido a su empleo en pacientes de mayor edad, a un quizás inadecuado período de seguimiento, a la diferente vía de administración de la substancia radioactiva o a que las dosis utilizadas matan las células tiroideas con la consiguiente destrucción del mecanismo de replicación celular (33).

El curso clínico del carcinoma de tiroides inducido por la radiación es similar al seguido por los demás cáncer de tiroides de similar histología (20,26,34); no obstante dada la demostrada relación entre irradiación de la glándula tiroides (sobre todo en la infancia) y una mayor incidencia de carcinoma de tiroides, es conveniente un seguimiento adecuado de dichos pacientes aconsejándose la instauración de terapia supresiva con hormona tiroidea en aquellos casos en los que se detecte por palpación o ecografía nódulos <1 cm y la exéresis quirúrgica o al menos estudio cito o histológico en lesiones de mayor tamaño.

El empleo profiláctico de terapia supresiva en pacientes con glándulas normales, aunque defendido por algunos (20,26), no parece a la luz de los últimos datos (35) ser de utilidad.

C. FACTORES GENETICOS.

Aunque las bases genéticas del carcinoma de tiroides (a excepción del medular) no son muy fuertes (36), se dan no obstante una serie de hechos los cuales sugieren que hay factores genéticos que pueden jugar algún papel en la etiología del cáncer de tiroides.

Se han descrito casos de carcinoma papilar asociados a poliposis familiar de colon y síndrome de Gardner (37,38) y de carcinoma folicular asociado a arrenoblastoma ovárico (39) y a bocio dishormonogenético (8,9).

El carcinoma medular en un aproximadamente 30% de los casos está genéticamente mediado, con herencia autosómica recesiva, presentándose solo como única manifestación o bien como parte del síndrome de Adenomatosis Endocrina Múltiple (tipos 2a y 2b) - (40-44).

Lotte publicó por primera vez en 1980 la presentación familiar de carcinoma papilar de tiroides en 11 miembros de 2 familias noruegas (45).

Posteriormente se ha descrito la asociación entre el antígeno HLA-DR1 y el carcinoma diferenciado de tiroides (46,47) y entre el déficit de factor XI y el carcinoma papilar (48), datos todos estos que proporcionan una mayor credibilidad a la hipótesis de la susceptibilidad genética del cáncer de tiroides.

Datos recientes han demostrado la expresión del oncogen c-myc en tumores tiroideos y en cultivos celulares de tejido tiroideo normal aunque solamente tras estimulación con TSH lo que sugiere que la expresión protooncogénica tiroidea puede relacionarse con el desarrollo tumoral y posiblemente con la acción de la TSH (49-51).

D. FACTORES INMUNOLOGICOS

Como ya se mencionó previamente la gran mayoría de los linfomas malignos primarios de tiroides se desarrollan sobre una tiroiditis crónica autoinmune preexistente (52-55). Un estudio comparativo sobre el cáncer de tiroides realizado en Islandia y Escocia mostró que el área geográfica con mayor incidencia de linfoma tenía también la más alta incidencia de tiroiditis de Hashimoto (56).

La tiroiditis no se desarrolla como respuesta al tumor sino que el tumor aparece sobre una preexistente tiroiditis. Se ha sugerido que el estímulo antigénico crónico conduce a la eventual proliferación de un clon maligno; alternativamente se ha especulado que un defecto en la función de las células T supresoras es la base para la aparición de la tiroiditis y que el linfoma representa una extensión del defecto original.

El desarrollo de linfoma maligno de tiroides en pacientes con síndrome de Sjögren (57) sugiere que puede haber una más general asociación del linfoma maligno con otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas; no se conoce ningún otro agente etiológico que pueda influenciar la incidencia del linfoma de tiroides.

Esta asociación no constituye una razón válida para un tratamiento radical (quirúrgico) de las tiroiditis dada su elevada frecuencia en contraste con la baja prevalencia de los linfomas pero si debe descartarse la existencia de linfoma en aquellas glándulas afectas de tiroiditis que presenten zonas de crecimiento irregular o un incremento de tamaño a pesar del tratamiento con hormona tiroidea.

Algunas formas de carcinoma de tiroides (sobre todo el carcinoma papilar esclerosante) se observan con cierta frecuencia en tiroides de pacientes con enfermedad de Graves con infiltración linfocítica (32).

Parece pues que las enfermedades tiroideas de origen autoinmune, sobre todo la tiroiditis de Hashimoto, pueden tener un mayor riesgo de cáncer de tiroides, no obstante muchos aspectos inmunológicos del carcinoma de tiroides nos son aun desconocidos y algunas interesantes preguntas no tienen aun respuesta:

¿Estimulan el crecimiento de las células malignas del tiroides los anticuerpos antitiroideos que aparecen en la enfermedad de Hashimoto?.

Los anticuerpos que estimulan el crecimiento de la glándula tiroides ¿podrían inducir transformación maligna de las células tiroideas ?.

La infiltración linfocítica de o alrededor de los carcinomas de tiroides ¿ representa un importante mecanismo de defensa frente a la progresión del tumor?.

3. CLINICA Y PRONOSTICO.

A. CARCINOMA PAPILAR.

Representa el 70% aproximadamente de todos los casos de carcinoma de tiroides.

Es típicamente una enfermedad de gente joven (la mayoría de los cánceres de tiroides en la infancia son papilares) con una incidencia mayor entre la tercera y cuarta década y es tres veces más frecuente en el sexo femenino (58).

Son tumores no encapsulados, de crecimiento generalmente lento, pueden existir durante décadas sin producir síntomas severos ni ser causa de mortalidad (59).

Su distribución dentro de la glándula tiroides es muy a menudo multicéntrica.

Tienden a metastizar por vía linfática a los ganglios linfáticos regionales y por último a los pulmones.

La presentación clínica más frecuente es la de un nódulo tiroideo solitario (hipocaptante funcionalmente) y generalmente asintomático aunque a veces puede presentarse en forma de masa dolorosa de crecimiento rápido y con síntomas locales asociados (disfagia, disfonía) o con metástasis ganglionares cervicales.

Más infrecuente es la presentación inicial con metástasis a distancia (en pulmón las más frecuentes, u óseas con fracturas patológicas) y excepcionalmente cuando las metástasis son muy extensas pueden producir tirotoxicosis.

Las metástasis pulmonares pueden tener una presentación de tipo miliar o en "suelta de globos" siendo en estos casos peor el pronóstico.

El carcinoma papilar es un proceso especialmente benigno en jóvenes adultos, raramente mata por debajo de los 40 años; en pacientes mayores es con frecuencia más invasivo y a veces se comporta como el carcinoma indiferenciado (58).

La mortalidad a los 10-15 años del diagnóstico en su conjunto no es superior al 5-10%, a expensas sobre todo de pacientes con tumores de tipo invasivo o que presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (60).

A la hora de valorar el pronóstico hay que separar aquellas circunstancias que son importantes clínicamente de aquellas que no lo son; así una recurrencia a nivel de ganglios cervicales no altera el excelente pronóstico de la enfermedad mientras que al contrario una recurrencia a nivel del lecho tiroideo y las metástasis a distancia si lo alteran.

Se considera recurrencia ganglionar a la afectación de ganglios cervicales 6 meses ó más después de la cirugía; la afectación anterior a 6 meses se considera enfermedad residual.

La reciente serie de la Clinica Mayo (58) de 859 pacientes con carcinoma papilar con un seguimiento medio de 18.3 años aporta los siguientes e interesantes datos:

recurrencias a nivel ganglios cervicales: 7%
recurrencias locales (invasivo): 6%
metástasis a distancia: 5%
mortalidad: 6,5%.

valorando:

a/ la extensión del tumor: intratiroidea versus extratiroidea y/o metástasis.

-Intratiroidea (709 pacientes): mortalidad a los 25 años de alrededor del 2%

Aquellos casos con metástasis ganglionares cervicales en el momento de la cirugía tuvieron una mortalidad a los 20 años de 0,9% si no había metástasis a distancia en ese mismo momento.

-Extratiroidea (124 pacientes): mortalidad a los 10 años del 20%

-Metástasis a distancia (26 pacientes): 65% de mortalidad a los 10 años.

El riesgo de presentar recurrencia a nivel local y metástasis a distancia guarda una estrecha relación con la presencia inicial de enfermedad extratiroidea.

b/ edad del paciente:

El riesgo de muerte es mucho más alto en pacientes mayores de 50 años.

En 516 pacientes menores de 50 años la mortalidad a los 25 años fué de un 2%.

Entre 60-69 años de edad (109 pacientes) la mortalidad a los 20 años fué de un 25%.

La recurrencia local fué mucho más frecuente en pacientes mayores de 60 años.

Las metástasis a distancia fueron también significativamente más frecuentes en mayores de 60 años y también en menores de 20 años.

La recurrencia a nivel de los ganglios linfáticos cervicales fué mayor en menores de 20 años y mayores de 70.

En otras series revisadas el riesgo de muerte es siempre más alto a partir de los 40-50 años de edad (61-63).

c/ tamaño del tumor primario:

A mayor tamaño del tumor peor pronóstico.

Tumor primario < 1.9 cm: mortalidad a los 25 años del 1-2% (420 pacientes).

Entre 2.0 y 3.9 cms:mortalidad a los 25 años del 8% (285 pacientes).

Entre 4.0 y 6.9 cms: " " " " " " " 17% (131 pacientes).

Tumores > 7.0 cms: " " " " " " " 47% (23 pacientes).

El riesgo de recurrencia local y de metástasis a distancia aumentó en tumores de 4 cms o mayor tamaño.

Solo fallecieron 1 de los pacientes con tumores < 1 cm (tenía metástasis a distancia en el momento de su diagnóstico) y 4 de aquellos con tumores < 1.5 cms.(2 de ellos también con metástasis a distancia en la presentación inicial).

d/ sexo:

La mortalidad es mayor en el sexo masculino, sin embargo el sexo no predice un aumento en la recurrencia local, en las metástasis ganglionares locales ni en las metástasis a distancia lo cual implica que los varones presentan en el momento del diagnóstico la enfermedad en estadio más avanzado.

e/ presencia de tiroiditis de HASHIMOTO:

Ninguno de los pacientes de la serie de la Clínica Mayo con previa o concurrente tiroiditis crónica autoinmune desarrolló recurrencia local o metástasis a distancia y ninguno de ellos falleció a consecuencia del cáncer de tiroides.

Este efecto protector de la Tiroiditis de Hashimoto ha sido también destacado en otras series publicadas (64) y asimismo rechazado por otros (61).

f/ metástasis linfáticas regionales.

Su presencia no confiere un mayor riesgo de mortalidad, de recurrencias locales ni de metástasis a distancia pero si va asociada a una mayor probabilidad de recurrencias ganglionares cervicales.

g/ análisis del DNA.

Estudios recientes sugieren que los tumores con aneuploidia tienen un peor pronóstico (65,66).

B. CARCINOMA FOLICULAR.

Representa el 12% de los carcinomas tiroideos.

Se presenta generalmente a edades más avanzadas que el carcinoma papilar con una incidencia mayor alrededor de los 50 años siendo también tres veces más frecuente en el sexo femenino.

A diferencia del carcinoma papilar son tumores encapsulados y sin distribución intraglandular multicéntrica.

Suele presentarse como una masa tiroidea de crecimiento lento dependiendo su comportamiento biológico del grado de invasión capsular y sobre todo vascular.

Presentan metástasis ganglionares en un 5 a 10% de los casos, invasión extratiroidea en un 25% y metástasis a distancia en un 10-20% fundamentalmente en hueso, pulmones e hígado y ocasionalmente en cerebro (67).

carcinoma de células oxífilas.

Desde que Ewing (68) introdujo el término de tumor de células de Hürtle hace 20 años, este tipo de tumores, hoy denominado de células oxífilas, ha sido objeto de controversia debido a la dificultad en diferenciar histológicamente los tumores benignos de los malignos y en el desconocimiento de su historia natural (tumores de apariencia benigna han desarrollado metástasis) (69-72), por lo que algunos han considerado a este tipo de tumores como una entidad diferente del carcinoma folicular (73,74), habiendo también divergencias de opinión en cuanto a su tratamiento (74,75).

Actualmente se reconoce que en general su comportamiento no es diferente al de los demás tipos de carcinoma folicular salvo una menor capacidad para la captación de Iodo radioactivo, y con un buen estudio histológico que nos permita diferenciar las lesiones malignas de las benignas la actitud terapéutica debe ser similar a la seguida en las otras formas de carcinoma folicular (75,76).

La mortalidad es mayor que la del papilar, dependiendo su pronóstico de :

a/ grado de invasión vascular (lo más importante).

En tumores minimamente invasivos (encapsulados), la mortalidad a los 10 años es del 3%.

En tumores ampliamente invasivos (con ruptura de la cápsula o s.t. invasión vascular), la mortalidad a los 10 años

es del 32%, presentando muchos de ellos metástasis en el momento del diagnóstico (77).

Si las metástasis captan suficiente Iodo 131 el pronóstico es obviamente mejor.

Las metástasis finas y difusas tienen mejor pronóstico que las grandes metástasis nodulares.

Los carcinomas de células oxífilas tienden a ser invasivos y a captar poco I131.

b/ edad.

Peor pronóstico en pacientes mayores de 40 años (los menores de 40 tienen en general tumores menos invasivos).

c/ sexo.

Tiene una influencia mínima en el pronóstico siendo más favorable en el sexo femenino.

19% de mortalidad más metástasis a distancia en los varones y 17% en las mujeres 10 años después de la cirugía.

Algunos autores clasifican el carcinoma folicular en bien diferenciado y pobremente diferenciado siendo este de mucho peor pronóstico (78,79).

C. CARCINOMA ANAPLASICO.

Supone el 7% aproximadamente de los cánceres de tiroides. Se presenta preferentemente en personas de edad, mayores de 60 años y en un tercio de los casos en pacientes portadores de un bocio de larga evolución.

Se caracteriza por su carácter invasivo; el paciente suele consultar por la súbita aparición ó por el rápido creci-

miento de una masa en cara anterior del cuello, con síntomas locales debidos a la compresión de estructuras adyacentes (disnea 50%, disfagia 33%, tos 30%, dolor cervical 40%, pérdida de peso 35%, ronquera 40%) (80).

El examen físico nos muestra generalmente la presencia de una masa en cuello, de carácter preferentemente multinodular y fija a las estructuras vecinas.

Tiende a metastizar pronto por vía sanguínea o linfática, con un 30% de los pacientes presentando metástasis inicialmente.

Histologicamente era costumbre diferenciar entre carcinoma de células pequeñas ("small-cell") y de células grandes ("large cell") pero posteriormente empleando técnicas de inmunohistoquímica y de microscopía electrónica se ha visto que la mayoría de los "small-cell" corresponden a linfomas malignos o a carcinomas medulares sin amiloide (81).

La mayoría de los carcinomas anaplásicos se presentan en pacientes con carcinoma diferenciado de larga evolución (82-86) sugiriéndose varios factores como responsables o inductores de dicha transformación:

Irradiación previa. En varios pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratado con I131 y/o radioterapia externa se ha observado posteriormente transformación anaplásica (83, -84, 85, 87, 88), sin embargo dicha relación no está bien definida dado el gran número de pacientes con carcinoma diferenciado tratados con radioterapia y el escaso número de pacientes con carcinoma anaplásico de los cuales la mayoría no poseen una historia previa de irradiación.

Transformación inducida por un virus, hipótesis defendida por algunos (89) pero sin haber de momento evidencia alguna que sustente dicha afirmación.

Es el carcinoma de tiroides de peor pronóstico, la mayoría de los pacientes fallecen al año; muchas series incluyen pacientes con carcinomas de células pequeñas por lo que el pronóstico es en su conjunto mejor pero como ya se comentó previamente la mayoría de esos casos corresponden a linfomas.

La supervivencia al año en los tipos de células fusiformes y de células gigantes es del 5%.

En la serie de la Clínica Mayo de 82 pacientes (80) la supervivencia a los 5 años fué del 3,6% con una media de 4 meses, (23% de los casos correspondían a "small-cell").

D. CARCINOMA MEDULAR.

Representa del 6 al 7% de los carcinomas de tiroides.

La edad de presentación es variable, con la mayoría de los casos esporádicos en pacientes de 40 a 60 años, y a diferencia de los otros cánceres de tiroides la incidencia es similar en ambos sexos.

La forma de presentación más frecuente (74 a 83% de los casos) es la de un nódulo a nivel de la glándula tiroides, a menudo (30 a 52%) con adenopatías palpables (en el 75% de los pacientes se encuentra invasión de los ganglios cervicales en el acto operatorio) no siendo infrecuente la extensión a mediastino superior (13% de los casos) (90).

Su crecimiento es generalmente lento por lo que las metástasis a distancia (12% de los pacientes las tienen) suelen ser de presentación tardía, siendo los pulmones, hígado, glándulas suprarrenales y hueso los asientos más frecuentes (91-94).

Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan la enfermedad de forma esporádica y el tercio restante en su

forma genética ya sea aisladamente (carcinoma medular familiar) o formando parte del síndrome de Adenomatosis Endocrina Múltiple en sus tipos IIA(asociado a feocromocitoma e hiperparatiroidismo) o IIB(asociado a feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal, hábito marfanoide y deformidades esqueléticas)

El carcinoma medular de tiroides puede segregar una amplia variedad de hormonas o péptidos; la calcitonina es el predominante y su determinación en plasma es de gran utilidad para el seguimiento de la enfermedad y para el estudio de los familiares de los pacientes afectos de la forma genética del síndrome.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) suele también estar elevado en la mayoría de los pacientes y al igual que la calcitonina se emplea como marcador tumoral.

En varios pacientes se ha encontrado producción ectópica de ACTH y más raramente de CRF con síndrome de Cushing (95-101).

Otros péptidos y enzimas han sido también identificados, tales como somatostatina(102,103), sustancia P(104), neurotensina (105), péptido liberador de gastrina(106), postraglandinas E2 y F2(107), serotonina(108), melanina(109), histaminasa (110,111) y otras sustancias aun no identificadas; el factor responsable del síndrome diarreico presente en aproximadamente un 20% de los pacientes y en un 50% en aquellos casos con carcinoma metastásico diseminado(91,112,113) no ha podido aun ser identificado.

Pronóstico:

Aunque en general son tumores de crecimiento lento, es a menudo difícil predecir su comportamiento, dependiendo el pronóstico de varios factores:

a/ forma de presentación: esporádica o familiar.

El de mejor pronóstico es el familiar de presentación aislada y el asociado a MEN IIa con una supervivencia cercana al 100% a los 5 y 10 años, luego la forma esporádica, entre 65 y 70% de supervivencia a los 5 años y por último el de peor pronóstico es el asociado al MEN IIb con una supervivencia de alrededor del 50% a los 5 años (114-116).

b/ extensión de la enfermedad:

Al contrario que el carcinoma papilar y en contra de lo que generalmente se aceptaba (91,117,118) las metástasis ganglionares cervicales empeoran el pronóstico (119,120).

Al igual que los demás tipos de carcinoma obviamente cuando hay extensión extratiroidea y/o metástasis a distancia el pronóstico es claramente peor.

c/ sexo y edad.

El pronóstico es peor en varones y en pacientes mayores de 40 años. Las mujeres tienden a presentar la enfermedad en una etapa menos avanzada que los varones pero incluso comparando la enfermedad en estadio clínico I (tumor localizado en la glándula) las mujeres tienden a tener un mejor pronóstico.

d/ síndrome diarreico.

Los pacientes con diarrea tienen un peor pronóstico (91), supervivencia a los 10 años del 31% frente a un 74% (en su conjunto) de los que no la tienen. Esta diferencia es debida a que el síndrome diarreico suele presentarse sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad pero no ha demostrado ser un factor de riesgo adicional tras análisis de multivarianza.

e/ heterogeneidad celular en el tejido tumoral.

Un menor contenido intracelular de calcitonina en las células tumorales con una mayor presencia de otros marcadores como L-dopa decarboxilasa o histaminasa es indicativo de mal pronóstico; dicho patrón de distribución celular ha sido descrito en pacientes con formas muy agresivas de la enfermedad en los cuales un rápido crecimiento de la masa tumoral no se acompañó de un aumento paralelo en los valores plasmáticos de calcitonina (121).

El trabajo de Schroder (119) aporta los siguientes e interesantes datos que destacan la importancia de medir el grado de tinción de las células tumorales con calcitonina:

- 1+(<25% de las células): supervivencia a los 5 años del 52,7%.
- 2+,3+(25-75% "): " " " " " " 93%
y a los 10 años del 60,2%.
- 4+(>75% de las células): supervivencia a los 5 años del 100%
y a los 10 años del 84%.

E.LINFOMA MALIGNO.

Representa del 3 al 4% de los cánceres de tiroides aunque su incidencia va progresivamente en aumento en paralelo con un mayor número de casos de tiroiditis de Hashimoto.

Puede presentarse a cualquier edad pero es mas frecuente entre los 40 y 50 años.

A diferencia de los otros tipos de linfoma y al igual que el carcinoma diferenciado y el anaplásico es mas frecuente en el sexo femenino debido probablemente a su asiento en la mayoría de los casos sobre tiroiditis de Hashimoto preexistente, enfermedad ésta que se da con caracter preferente en el sexo femenino (122).

Suele presentarse como un bocio nodular (preferentemente) o difuso, de mediano a considerable tamaño, de consistencia dura y de crecimiento rápido en la mayoría de los casos (80%) acompañándose frecuentemente de síntomas de compresión local (ronquera (30%), disfagia (20%), disnea (30%)), y en ocasiones de adenopatías cervicales palpables (123,124).

En el estudio gammagráfico suele apreciarse un nódulo frío el cual puede no palparse debido a la existencia de una difusa infiltración del parénquima tiroideo.

Suele haber una más alta incidencia de gammapatía monoclonal. Matsubayshi (125) encontró un componente M en 0,7% de 638 pacientes con tiroiditis de Hashimoto (incidencia similar a la presente en la población normal) pero en 13 pacientes con linfoma la incidencia fué del 23,1% por lo que puede ser de utilidad el despistaje de gammapatía en pacientes con tiroiditis de Hashimoto que sean portadores de bocios de gran tamaño y aquellos casos en los que se encuentre componente M deben ser sometidos a una más estrecha observación y quizás deban ser biopsiados.

Dada la ya mencionada asociación con la tiroiditis crónica autoinmune, un gran número de pacientes presenta un título elevado de anticuerpos antitiroideos e hipotiroidismo, datos estos de gran valor para el diagnóstico diferencial con el carcinoma anaplásico con el que frecuentemente se confunde.

La confirmación diagnóstica puede obtenerse por un patólogo con experiencia en patología tiroidea a través de una citología por aspiración-biopsia (126,127) o biopsia con aguja (128), pudiendo en último caso de persistir dudas diagnósticas recurrir a una biopsia abierta.

Todo paciente con tiroiditis de Hashimoto que presente en la gammagrafía una zona fría de considerable tamaño, o bien sea portador de un bocio que crezca o al contrario que disminuya de modo asimétrico tras haberse iniciado tratamiento con hormona

tiroidea debe ser biopsiado con objeto de descartar o confirmar la presencia asociada de un linfoma.

El tipo de linfoma tiroideo más frecuente es el denominado histiocítico siguiendo la clasificación de Rappaport(129),centroblástico/centrocítico según la clasificación de Kiel(130),inmunoblástico según la clasificación de Lukes(131) y por último según la reciente y clínicamente más útil "working formulation" que diferencia los tumores primero según su grado y luego según el aspecto celular ,la mayoría son de grado intermedio y tipo celular grande y difuso (132).

La enfermedad de Hodgkin con afectación de la glándula tiroides es muy poco frecuente (133,134).

El pronóstico depende de:

a/ grado de extensión:

cuando el linfoma está limitado a la glándula tiroides la supervivencia a los 5 años es del 75%;cuando hay extensión directa extratiroidea disminuye al 35-40% y cuando está diseminado al 5%,aunque probablemente en series posteriores podremos comprobar una mejoría de las cifras de supervivencia debido al empleo de nuevos y más eficaces agentes quimioterapéuticos.

b/ variedad o tipo histológico:

Peor pronóstico los inmunoblásticos.

c/tiempo de evolución del bocio:

Mejor pronóstico en aquellos casos con bocio de duración mayor a 6 meses. Los inmunoblásticos debido a su alto grado de proliferación tienden a presentarse en un estadio ya muy avanzado.

d/ edad: peor pronóstico en mayores de 60 años.

e/ tamaño: mejor pronóstico en bocios menores de 10

cms.

4. MARCADORES TUMORALES EN EL CANCER DE TIROIDES

A. CARCINOMA DIFERENCIADO: TIROGLOBULINA.

La tiroglobulina es una yodo-glucoproteína soluble, de elevado peso molecular (660.000) sintetizada por las células foliculares de la glándula tiroides, y que representa generalmente el 75% del total de las proteínas presentes en la glándula tiroides de los mamíferos (136) aunque su cantidad está sujeta a grandes variaciones que dependen de la actividad de la glándula.

Hasta la década de los sesenta se pensaba que la tiroglobulina se encontraba exclusivamente dentro de los folículos tiroideos siendo la introducción del radioinmunoensayo lo que permitió por primera vez, en 1967, su determinación en sangre periférica (137), siendo detectable en el 74 al 86% de los sujetos normales (138).

Desde la introducción de la determinación de tiroglobulina en la práctica clínica diaria, se han descrito cambios en su concentración secundarios a muy diversas causas (tablas II, III y IV), siendo de especial utilidad diagnóstica en las siguientes condiciones:

A/ TIROTOXICOSIS FACTICIA. (155)

La cual puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con otras causas de hipertiroidismo con curva de captación baja, sobre todo con la tiroiditis subaguda, en la que se asiste a una elevación bifásica de los niveles de tiroglobulina, un aumento inicial, debido probablemente a la inflamación del parénquima tiroideo, seguido de una disminución tras la depleción del contenido intratiroideo de tiroglobulina, y por último, un nuevo aumento durante la fase temprana de recuperación, en la que los altos niveles de TSH circulantes estimulan la síntesis de

tiroglobulina; en la tirototoxicosis facticia los niveles de tiroglobulina están bajos (salvo en aquellos casos en los que el paciente está tomando extracto de tiroides desecado el cual contiene tiroglobulina, no siendo entonces de valor diagnóstico la determinación de tiroglobulina).

B/ DIAGNOSTICO DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL. (156-157).

Teniendo en cuenta que la concentración de tiroglobulina en la sangre del cordón umbilical de los neonatos a término está elevada, su determinación ha demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Estudios recientes han mostrado una buena correlación entre el nivel sérico de tiroglobulina y la cantidad de tejido tiroideo detectada por ultrasonidos (157).

C/ SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES EXPUESTOS A IRRADIACION DEL CUELLO EN LA INFANCIA (158).

Una elevación de los niveles de tiroglobulina nos permite identificar dentro de este tipo de pacientes a aquellos con mayor riesgo de sufrir enfermedad nodular del tiroides, aunque no nos permite separar aquellos con mayor riesgo de malignidad.

D/ DIAGNOSTICO DE LAS MASAS QUISTICAS CERVICALES (159)

El hallazgo de altas concentraciones de tiroglobulina en el aspirado de las masas quísticas cervicales, ha mostrado ser muy útil para confirmar el origen tiroideo de las mismas, sobre todo en casos de carcinoma de tiroides con metástasis quísticas linfáticas.

E/ CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES:

La concentración sérica de tiroglobulina está a menudo elevada en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, no conociéndose el mecanismo responsable de dicho aumento. La inca-

pacidad en suprimir completamente la secreción de tiroglobulina, administrando hormona tiroidea y la ausencia de sustancias estimulantes del tiroides en el suero de esos pacientes, indican que la liberación de tiroglobulina es autónoma. Los carcinomas tiroideos de estirpe no folicular no producen un aumento en la concentración sérica de tiroglobulina, mientras que en el carcinoma diferenciado metastásico los niveles de tiroglobulina permanecen elevados después de la tiroidectomía total. Todos estos datos sugieren una liberación anormal de tiroglobulina por parte del mismo tumor más que por el tejido tiroideo adyacente. Un déficit en las proteasas necesarias para la hidrólisis de la tiroglobulina, un aumento en la vascularización del tumor o en la permeabilidad capilar y una alteración de la polaridad de las células tumorales con la consiguiente reducción del depósito de tiroglobulina en el coloide pueden ser la causa de una liberación anormal de tiroglobulina.

La magnitud de la elevación de la concentración sérica de tiroglobulina se ha puesto en relación con la masa tumoral (151), grado de diferenciación (160) y localización de las metástasis (161) siendo las óseas en las que se han detectado valores más elevados.

Su determinación no es de utilidad para el diagnóstico preoperatorio ya que existen pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en los que los valores de tiroglobulina son normales (140) y además podemos encontrar valores elevados de tiroglobulina en diversos procesos tiroideos benignos tales como: enfermedad de Graves (144,145), bocio multinodular (151,162), adenoma tóxico (146,149) y tiroiditis (145,148).

Teniendo en cuenta que la única fuente de tiroglobulina circulante es el tejido tiroideo, ya sea normal o neoplásico, la persistencia de valores elevados de tiroglobulina en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, después de la tiroidectomía total y/o terapia ablativa con I131 sugiere carcinoma residual, recurrente o metastásico.

Van Herle y Huller fueron los que por primera vez en 1975 (160) emplearon la determinación plasmática de tiroglobulina como marcador tumoral en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides; desde entonces se ha generalizado su uso formando parte del protocolo de seguimiento de dichos pacientes habiéndose publicado numerosos estudios comparativos con el procedimiento de seguimiento habitual, el rastreo corporal con I131, siendo las conclusiones obtenidas motivo de controversia y no existiendo tampoco acuerdo acerca de si la determinación debe efectuarse durante el tratamiento supresivo con hormona tiroidea o tras la suspensión del mismo en estado de hipotiroidismo.

B. CARCINOMA MEDULAR: CALCITONINA Y ANTIGENOCARCINOEMBRIÓNARIO

Dos marcadores tumorales, calcitonina (CT) y antígeno carcinoembrionario (CEA), son de gran utilidad en el manejo de los pacientes con carcinoma medular de tiroides, estando en fase de evaluación el valor de la determinación de katalcalcina y CGRPP ("calcitonin gene-related peptide").

La CT y el CEA tienen algunas diferentes características:

La calcitonina puede ser producida por células tumorales, hiperplásicas y normales mientras que el antígeno carcinoembrionario solo es producido por células tumorales (163)

La mayoría de las células tumorales contienen CT y CEA pero hay algunas que solo contienen CT.

La hipersecreción de CT parece ser genéticamente transmitida mientras que la de CEA no lo es (164).

Su valor como marcadores tumorales es también diferente:

La determinación de calcitonina es de mayor valor para el diagnóstico temprano o precoz y para el estudio ("screening") de las formas familiares del síndrome. Aproximadamente 70% de los pacientes con carcinoma medular de tiroides tienen valores basales elevados de CT y prácticamente el 100% presentan una respuesta exagerada al estímulo con calcio y/o pentagastrina, mientras que no todos los pacientes con carcinoma medular tienen valores elevados de CEA, y en aquellos casos con hiperplasia de células-C (que precede al desarrollo posterior del carcinoma) los valores de CEA son siempre normales (165,166). La heterogeneidad, antes mencionada, en cuanto a la producción por las células tumorales de CT y CEA explica esta diferencia.

La determinación de CT además de ser más sensible para el diagnóstico es también más específica; los niveles de CEA pueden estar elevados en otros procesos malignos como carcinomas de pulmón, mama, aparato gastrointestinal, genitourinario y sistema nervioso (167), en enfermedades hepáticas, infecciones varias y hasta en fumadores (168). Podemos también encontrar valores basales de CT elevados en otros procesos malignos, tales como carcinomas de pulmón, páncreas, mama y en otras situaciones como insuficiencia renal, anemia perniciosa y embarazo (169) pero una aumentada respuesta al estímulo se da solo en pacientes con carcinoma medular de tiroides (170,171).

Los estímulos preferentemente empleados son el etanol (172) y sobre todo el calcio, la pentagastrina o el combinado de calcio+ pentagastrina (173).

De todos ellos el más específico es el estímulo con pentagastrina aunque puede no haber respuesta a algunos casos de hiperplasia de células-C lo cual no ocurre con el estímulo con calcio por lo que el test de elección es el combinado de calcio + pentagastrina (174).

La determinación de CEA es de mayor valor para el seguimiento:

En un número elevado de pacientes con carcinoma medular de tiroides se ha descrito persistencia en valores elevados de CT después de una adecuada cirugía (175-176) con, sin embargo, normalización de los valores de CEA en aquellos casos que estaban previamente elevados; esto puede ser debido a metástasis microscópicas que no pueden ser detectadas y que debido a su pequeño tamaño no son capaces de producir una cantidad de CEA detectable; la mayoría de estos pacientes siguen una evolución favorable con persistencia de valores normales de CEA a pesar de la elevación en las cifras de calcitonina.

Al contrario aquellos pacientes con valores elevados de CEA postcirugía tienen un peor pronóstico que los que tienen cifras normales; valores persistentemente elevados de CEA en ausencia de un aumento paralelo en la calcitonina sugieren desdiferenciación del tumor o metástasis de elementos menos diferenciado y por consiguiente peor pronóstico (177-178).

La proporción de casos de carcinoma medular de tiroides de tipo familiar es de aproximadamente un 25%; una historia familiar negativa no nos descarta enfermedad genética debido a que la penetrancia clínica del síndrome (Adenomatosis Endocrina Múltiple tipo II) es incompleta (178) (solo un 50% de los portadores del gen del síndrome desarrollarán síntomas a la edad de 55 años (180) y el seguimiento sistemático de familiares de pacientes con aparentemente formas esporádicas de carcinoma medular ha revelado que de un 10 a un 15% de esos pacientes tienen el síndrome) (181).

La presencia de tumor bilateral o de hiperplasia de células-C en el estudio histológico favorece el diagnóstico de la forma familiar (siendo aconsejable que en todos los casos de carcinoma medular se valore mediante inmunohistoquímica con tinción para calcitonina la existencia de hiperplasia de células-C), aunque su ausencia no la descarta, de ahí que sea aconsejable el estudio familiar de todos los pacientes con carcinoma medular de tiroides.

Gagel (182) tras valorar la probabilidad relativa a la edad, de desarrollo de carcinoma medular de tiroides hereditario en individuos genéticamente predispuestos y que inicialmente tenían una respuesta negativa al estímulo con calcio y/o pentagastrina sugiere que el estudio familiar debe iniciarse a la edad de 5 años y hacerse con carácter anual hasta los 30 años, pudiendo a partir de entonces disminuir la frecuencia debido a la menor probabilidad de aparición del síndrome en sujetos mayores de 30 años y que hasta entonces han presentado valores de calcitonina tras estímulo normales.

Estudios recientes con análisis de polimorfismo del DNA (183-185) han demostrado su utilidad para efectuar un diagnóstico genético precoz en los familiares de pacientes con Adenomatosis Endocrina Múltiple tipo IIa, quedando abierta la posibilidad de que en no muy lejano futuro el estudio genético pueda sustituir a los test de estimulación como método de despistaje o de emplearlos solamente en aquellos familiares portadores del gen del síndrome.

5. TRATAMIENTO.

A. CARCINOMA DIFERENCIADO.

a/ CIRUGIA: (Tabla V)

La extensión de la cirugía varía según el estadio clínico del tumor:

Estadio I (Intratiroideo):

En tumores menores de 1.5 cms, unicéntricos, sin antecedentes de irradiación en el cuello el procedimiento quirúrgico a realizar es una lobectomía ipsilateral con lobectomía subtotal contralateral aunque hay partidarios de una simple lobectomía en los casos de carcinoma papilar.

En lesiones > 1.5 cms, o multicéntricas o con antecedentes de irradiación de cuello, es preferible una cirugía más extensa, una "casi total" tiroidectomía dejando una pequeña parte de la cápsula posterior del lóbulo no afectado, con identificación de los recurrentes y de las paratiroides con objeto de prevenir su lesión; el tejido residual puede ser posteriormente tratado con I131. La mayoría de los expertos favorecen este tratamiento en contra de los que defienden una cirugía menos radical (lobectomía unilateral + lobectomía contralateral subtotal), con objeto de minimizar el riesgo de lesión de los recurrentes y de las glándulas paratiroides, aduciendo un menor número de recurrencias y una menor frecuencia de metástasis pulmonares (186, 187).

Dado que los tumores foliculares tienden a ser más invasivos que los papilares hay quién es partidario de una tiroidectomía total o casi total en dichos pacientes (188).

Una disección profiláctica de los ganglios cervicales, antiguamente preconizada (189) no es hoy en día aceptada; aunque

en 46% de los pacientes en estadio I se encuentra afectación ganglionar no clínicamente detectable, no altera el pronóstico (67).

Estadio II (Adenopatías cervicales):

Hay una mayor unanimidad de criterios en cuanto al procedimiento quirúrgico a seguir en estos casos, siendo aconsejable una tiroidectomía total o casi total más una disección de cuello modificada para la exéresis de las adenopatías metastásicas pero evitando disecciones radicales o mutilantes.

Estadio III (Invasión local):

Se aconseja una resección lo más amplia posible de la masa tumoral con tiroidectomía total o casi total y disección de los ganglios metastásicos pero evitando también procedimientos mutilantes dado que aun cuando la extirpación completa del tumor no sea posible, el tratamiento posterior con I131 y la terapia supresiva con hormona tiroidea conducen en la mayoría de los casos a una prolongada supervivencia o incluso (en algunos casos de carcinoma papilar) a cura de la enfermedad (67,190).

Estadio IV (Metástasis a distancia):

Tiroidectomía lo más amplia posible y excisión de las metástasis cuando estas son aisladas y accesibles.

b/ IODO I131:

Al igual que en la cirugía no hay tampoco unanimidad respecto al tratamiento con I131 en los pacientes en estadio I.

La mayoría de los expertos no son partidarios de terapia ablativa con I131 en aquellos casos de tumores menores de 1.5cms. y unicéntricos, en pacientes menores de 45 años y sin antecedentes de irradiación previa; en lesiones de mayor tamaño el tratamiento con I131 ha demostrado disminuir la recurrencia, la frecuencia de metástasis pulmonares y la mortalidad (186,187-191).

Vickery (192) no es partidario de terapia con I131 en los pacientes con carcinoma papilar en estadio I de tamaño y menores de 4 cms. preconizando además en este tipo de pacientes una cirugía conservadora (hemitiroidectomía más ismectomía), siendo sus cifras de recurrencia similares a las obtenidas por aquellos partidarios de una cirugía más radical seguida de terapia ablativa con I131. Es interesante su afirmación de que al igual que ocurre con los ganglios linfáticos regionales la presencia de focos microscópicos de carcinoma papilar en el lóbulo contralateral no afecta para nada al pronóstico ni incrementa las posibilidades de recurrencia.

En pacientes con estadio II, III o IV el tratamiento con I131 de los restos tiroideos funcionantes es mandatorio.

Las metástasis funcionantes (con una captación generalmente $>0.2\%$ de la dosis trazadora) se tratan con I31 con dosis variables de 100 a 200 mCi según el tamaño y localización de las mismas; cuando hay metástasis pulmonares si la captación es $> 50\%$ se debe disminuir la dosis a administrar de modo que el depósito del isótopo en los pulmones nunca exceda de 60 a 75 mCi con objeto de disminuir el riesgo de fibrosis pulmonar.

c/ RADIOTERAPIA : (Tabla VI).

Está indicada su aplicación en el estadio III si los pacientes son mayores de 45 años (en menores de 45 su empleo no es generalmente aceptado aunque algunos afirman que la radiación profiláctica reduce la incidencia de recurrencia local (193); en casos de recurrencia se debe administrar independientemente de la edad.

En estadio IV puede ser útil para el tratamiento de metástasis aisladas en hueso.

d/ QUIMIOTERAPIA: (Tabla VII)

Solo está indicada en aquellos casos de carcinoma diferenciado en fase III o IV cuando los demás tratamientos han fracasado; los protocolos más comunmente empleados son:

Doxorubicin(Adriamicina)+cis-diamine-dichloroplatinum+Vp-16.
Doxorubicin(Adriamicina)+cis-diamine-dichloroplatinum.

y como alternativa a los anteriores:

Bleomicina+cyclophosphamide.

En cualquier caso las respuestas, cuando las hay, suelen ser parciales y de corta duración (194-196).

B. CARCINOMA ANAPLASICO.

La cirugía es de poca utilidad en el manejo de estos pacientes. Una resección completa del tumor es en la mayoría de los casos imposible, limitándose a una cirugía paliativa. La radioterapia está indicada en todos los casos seguida de poliquimioterapia aunque son pocos los pacientes que pueden beneficiarse de su empleo debido a la fatal y rápida evolución de la enfermedad (197,198).

Tallroth del Karolinska Institute de Estocolmo (199) ha descrito recientemente una supervivencia a los 3 años del 12% en un grupo de pacientes con carcinoma anaplásico (de células gigantes) empleando un tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia (BCF=bleomicina, ciclosfosfamida y 5-fluoracilo) seguido de cirugía (cuando factible) en la fase de remisión y posterior de nuevo radioterapia y quimioterapia.

C. CARCINOMA MEDULAR.

El tratamiento a seguir es una tiroidectomía total+dissección cervical modificada si hay afectación ganglionar.

Aunque el carcinoma medular no capta Iodo radioactivo hay quién defiende su aplicación como terapia ablativa postintervención (200,201) aduciendo sensibilidad de las células parafoliculares a la radiación beta del radioiodo captado por las células foliculares próximas a los restos tumorales; Saad (202) en un detallado estudio comparativo demostró la ineficacia de su empleo.

La radioterapia está indicada cuando el tumor es invasivo, en casos de recurrencia, como tratamiento de metástasis aisladas sintomáticas y algunos defienden además su administración de modo profiláctico en aquellos pacientes con hipercalcitoninemia residual postcirugía sin lesiones clínicamente detectables (203, 204).

La quimioterapia ha sido de poca o ninguna utilidad (91,205,206) habiéndose empleado diversos fármacos (adriamicina, cisplatino, ciclofosfamida, estreptozotocina y rubidazona) solos o en combinación; no obstante el reciente empleo de un nuevo agente de utilidad ya demostrada en otros apudomas (207), el dacarbazine, asociado al 5 fluoracilo, mostró esperanzadores resultados.

D. LINFOMA MALIGNO.

Cuando la enfermedad está limitada a la glándula tiroidea, estadio I, el tratamiento de elección es la radioterapia; aunque algunos son partidarios (209,210) de su exéresis y posterior radioterapia no hay evidencia que demuestre que esta actitud terapéutica sea superior a la radioterapia sola.

En los demás estadios de la enfermedad el tratamiento a seguir es quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida , vincristina, adriamicina y prednisona) seguida de irradiación local (211,212).

OBJETIVOS

1.-Análisis estadístico del significado pronóstico en el càncer de tiroides y especialmente en el carcinoma diferenciado de los siguientes parámetros:

EDAD

SEXO

TIPO CELULAR

EXTENSION Y TAMAÑO DEL TUMOR

ADENOPATIAS CERVICALES

METASTASIS A DISTANCIA

2.-Comparar la eficacia diagnóstica de la determinación sèrica de Tiroglobulina con la del Rastreo Corporal Total con I131 en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides respecto a :

IDENTIFICACION DE RESTOS TIROIDEOS

DETECCION DE METASTASIS

3.-Establecer en que condiciones es mejor determinar la Tiroglobulina, durante el tratamiento con hormona tiroidea o tras la suspensión previa del mismo.

4.-Valorar la frecuencia de hipoparatiroidismo y parálisis recurrencial permanentes en relación con la extensión de la cirugía.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes:

Hemos revisado un total de 202 pacientes ,diagnostica-
dos de carcinoma de tiroides en un periodo de 18 años (de 1970
a 1988), todos ellos tratados en el Servicio de Endocrinología
del Hospital Insular, con la siguiente distribución según el tipo
histológico:

102	carcinomas papilares	
82	" foliculares	
8	" anaplásicos	GRAFICA 1
5	" medulares	
1	linfoma.	

43 de los pacientes son varones con una edad media de
45 años y 159 mujeres siendo la edad media de 46 años.GRAFICA 2

La procedencia geográfica corresponde a:

177	pacientes de Gran Canaria	
11	"	" Fuerteventura GRAFICA 3
11	"	" Lanzarote
3	"	(otras provincias)

El seguimiento medio de los pacientes vivos fuè de 67
meses siendo el seguimiento mayor de 198 meses. Entre los que
fallecieron el seguimiento medio fuè de 27 meses y el mayor de
134 meses.

Protocolo de tratamiento:

Los pacientes fueron tratados con cirugía,I131,radio-
terapia externa o quimioterapia según los casos.

En el grupo de pacientes con carcinoma diferenciado, con
mucho el más numeroso, el procedimiento quirùrgico utilizado no
fuè uniforme (TABLA VIII) practicàndose una hemitiroidectomìa ,

tiroidectomía subtotal, casi total o total (en 1 o 2 tiempos) según los casos y el criterio por entonces imperante en el Servicio de Cirugía; en los últimos años la tendencia ha sido dejar una mínima cantidad de tejido tiroideo residual en el lado contralateral para así tratar de reducir los riesgos de hipoparatiroidismo y preservar los recorrentes.

4 a 6 semanas después de la cirugía se efectuó un rastreo corporal total a las 24-48 horas de la administración de 1-2 mCi de I131 (en los 3 últimos años con 5 mCi); de persistir restos tiroideos funcionantes los pacientes recibían una dosis ablativa de 75 a 100 mCi I131; las metástasis funcionantes fueron tratadas con dosis variables de 150 a 200 mCi según su localización (150 las cervicales, de 150 a 175 las pulmonares y 200 las óseas).

A las 24 horas de la terapia con I131 o tras finalizar el rastreo cuando éste es negativo, se reinstaura o se inicia tratamiento con tiroxina con ajustes posteriores según control de TSH (tras TRH, y ultimamente tras la introducción de ensayos con método de doble anticuerpo de mayor sensibilidad, solo TSH basal) hasta conseguir una dosis supresiva.

Después de 6 meses de la terapia con I131 o al año si el RCT previo ha sido negativo y tras suspensión previa del tratamiento con hormona tiroidea (4 semanas después de suspender la T4 o 2 semanas después de suspender la T3) se procede a un nuevo RCT I131 (siempre comprobando primero que los niveles de TSH son superiores a 30mUI/ml), con nueva dosis terapéutica de I131 de persistir restos tiroideos o haber metástasis funcionantes, repitiéndose luego el procedimiento antes descrito cada 6 o 12 meses según las necesidades terapéuticas de cada paciente.

Cuando el RCT con I131 era repetidamente negativo durante 5 años seguidos limitamos su realización a cada 2-3 años hasta completar los 10 años de seguimiento; posteriormente los controles posteriores consistían en un completo examen físico y

una R-X de tórax con realización de otras pruebas auxiliares de diagnóstico cuando las circunstancias lo requerían. Tras la introducción de la determinación de tiroglobulina en nuestro laboratorio hemos modificado nuestro protocolo de seguimiento del carcinoma diferenciado no siendo precisa la realización tan frecuente de exploraciones isotópicas. (GRAFICA 4).

La determinación de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina fuè efectuada a las 3-4 semanas de suspensión del tratamiento con hormona tiroidea; en 60 de los pacientes se determinò ademàs el valor de la tiroglobulina antes de la suspensión del tratamiento.

La Radioterapia externa se empleò en 4 pacientes (en el paciente con linfoma que tenia la enfermedad limitada a la glândula tiroides, en 2 pacientes con carcinoma papilar invasivo y en 1 paciente con carcinoma folicular con metástasis òseas no captantes).

La poliquimioterapia (Adriamicina) solo la utilizamos en un paciente con carcinoma folicular con metástasis òseas progresivas a pesar de terapia con I131

La valoración clìnica fuè efectuada siguiendo la clasificación TNM (213) (TABLA IX).

Clasificación histològica:

Los tumores fueron reclasificados segùn la vigente normativa de la OMS (1); así aquellos carcinomas diferenciados antes denominados mixtos (cànceres foliculares con componente papilar) fueron considerados como carcinomas papilares y asimismo los carcinomas oxifilos (antes denominados de células de Hürtle) no se diferenciaron del resto de los carcinomas foliculares.

Ninguno de nuestros 8 pacientes con carcinoma anaplàstico eran del tipo de "células pequeñas" ("small-cell") que como hoy sabemos corresponden en su mayoría a linfomas malignos.

Los carcinomas papilares fueron considerados extratiroideos en aquellos casos en los que había evidencia quirùrgica o patològica de invasiòn directa del tejido extratiroideo, independientemente de la invasiòn microscòpica de la càpsula tiroidea o del estado de los ganglios linfàticos, e intratiroideos cuando el tumor estaba completamente limitado al interior de la càpsula tiroidea.

Los carcinomas foliculares se subdivieron en minimamente invasivos (encapsulados) o ampliamente invasivos segùn el grado de invasiòn capsular y vascular.

El tamaño del tumor fuè medido en el Servicio de Anatomía Patològica con referencia al diámetro màximo transversal siendo adecuadamente reportado en el 94% de los casos.

Mètodos:

La determinaciòn de TSH y Tiroglobulina se realizò por tècnica de radioinmunoensayo, con mètodo de doble anticuerpo, utilizando los kits RIA-MAT TSH y RIA -MAT Tiroglobulina suministrados por Mallinckrodt Diagnòstica.

Los valores normales de TSH se encuentran en el rango de 0.1 a 5 mUI/ml.

Los coeficientes de variaciòn intraensayo son del 5 al 5.4% siendo nuestros valores de 2 a 5.5%.

Los coeficientes de variaciòn interensayo son de 6.5 a 11.5% (no valorados por nosotros).

Los valores normales de tiroglobulina con nuestra tècnica son de 0 a 90 ng/ml, con coeficiente de variaciòn intraensayo entre 0,5 y 5% e interensayo del 6% (no valorado por nosotros).

Para la determinaciòn de los anticuerpos antitiroglobulina se utilizò el kit AB-HTGK-2 de Sorin Biomèdica consideràndose valores normales aquellos por debajo de 1,5 ug/ml. Los coeficientes de variaciòn intraensayo son de 5.8 a 4.5% siendo nuestros valores de 4.8 a 8.8%.

Los coeficientes de variaciòn interensayo son del 13.2 al 14.8% (no valorados por nosotros).

Se excluyeron previamente del estudio aquellos casos que mostraban valores significativamente elevados (> 1.5 ug/ml) por invalidar (214-216) la valoraciòn de los niveles de tiroglobulina al interferir en su determinaciòn debido fundamentalmente a 3 factores: la especificidad del antisuero precipitante, la concentraciòn de inmunoglobulina humana y la proporciòn del trazador el cual se une al anticuerpo especìfico.

Para el estudio gammagràfico y rastreo con I131 se utilizò un gammàgrafo lineal ,marca Siemens, modelo SCINTIMAT, empleàndose un contador Siemens, modelo NUKLEOPAN 2K, con 2 detectores , inscripciòn gràfica y salida a Printer.

Estudio estadìstico:

La supervivencia fuè calculada por el mètodo producto - límite. Para analizar las diferencias en la supervivencia entre los diferentes grupos se utilizò el test generalizado de Wilcoxon.

Los factores pronòsticos fueron examinados por anàlisis de multivarianza utilizando el modelo proporcional de riesgos de Cox.

Para el anàlisis de dos muestras independientes se utilizò el procedimiento no paramètrico de Mann-Whitney, ya que

se demostrò utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov que las muestras obtenidas no procedían de poblaciones normales ($P < 0.05$).

Los cálculos fueron hechos por medio del conjunto de programas SPSS (Statistical package for the social sciences) y procesados por un ordenador IBM P5/2 Modelo 80 del Departamento de Estadística de la Facultad de Ciencias de la Salud de Las Palmas.

RESULTADOS

ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO.

Las curvas de supervivencia en todos nuestros pacientes con carcinoma de tiroides mostraron los siguientes resultados:

EDAD. (GRAFICA 5).

Es evidente que hay una fuerte relación entre la edad y la supervivencia; en los dos primeros grupos de pacientes (menores de 30 años(42) y aquellos de edades entre 30 y 40 años(31) no hubo ningún exitus; en el tercer grupo (44 pacientes de 40 a 50 años de edad) 3 fallecieron no siendo sin embargo significativa ($P < 0.10$) la diferencia con los grupos previos; de los 39 pacientes (cuarto grupo) de edades entre 50 y 60 años, 5 fallecieron, existiendo diferencia significativa ($P < 0.05$) con los dos primeros grupos pero no con el tercero ($P < 0.33$) ni con aquellos pacientes (27) (quinto grupo) de edades entre 60 y 70 años ($P < 0.19$) de los cuales 6 fallecieron; el peor pronóstico correspondió al grupo de mayor edad (> 70 años), 19 pacientes de los que fallecieron 8, siendo significativa la diferencia con los 4 primeros grupos ($P < 0.001$ con grupos 1, 2 y 3, $P < 0.05$ con el grupo 4) pero no con el de pacientes de 60 a 70 años ($P < 0.24$). Hubo también diferencia significativa ($P < 0.05$) entre los pacientes de 40 a 50 años (tercer grupo) y los de 60 a 70 años (quinto grupo).

SEXO. (GRAFICA 6).

El sexo no fue en nuestro estudio un factor pronóstico significativo. De 43 pacientes varones 3 fallecieron habiendo 19 exitus entre los 159 pacientes del sexo femenino. ($P < 0.33$).

TIPO HISTOLOGICO. (GRAFICA 7).

El tipo celular si fue una muy importante variable pronóstica.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.92$) entre el carcinoma papilar (8 exitus entre 102 pacientes) y el folicular (fallecieron 7 de 86 pacientes) pero si ($P < 0-$

.001) entre estos dos grupos y los pacientes con carcinoma anaplásico (7 muertos de 8 pacientes).

De los 5 pacientes con carcinoma medular ninguno falleció no existiendo diferencia significativa ($P < 0.45$) con el carcinoma diferenciado (papilar o folicular) pero si con el anaplásico ($P < 0.001$).

EXTENSION. (GRAFICA 8).

Las curvas de supervivencia fueron practicamente similares ($P < 0.16$) para los grupos T0 (5 pacientes, 0 éxitos), T1 (44 pacientes, 0 éxitos), y T2 (129 pacientes, 6 éxitos), habiendo una significativa diferencia ($P < 0.001$) entre estos 3 grupos y el grupo T3 (24 pacientes, 16 éxitos).

ADENOPATIAS CERVICALES. (GRAFICA 9).

No se constatò diferencia significativa ($P < 0.28$) entre los tres primeros grupos: No (136 pacientes, 6 éxitos), N1 (27 pacientes, 0 éxitos) y N2 (11 pacientes, 0 éxitos) pero si entre cualquiera de estos tres grupos y el grupo N3 (28 pacientes, 16 éxitos) ($P < 0.001$).

METASTASIS A DISTANCIA. (GRAFICA 10).

La supervivencia fuè significativamente mayor ($P < 0.001$) en los pacientes sin metástasis (168 pacientes, 7 éxitos); no hubo diferencias ($P < 0.31$) entre los dos grupos de pacientes con metástasis: únicas (17 pacientes, 7 éxitos) o múltiples (16 pacientes, 8 éxitos).

De los 159 pacientes con carcinoma diferenciado sin metástasis solo 2 fallecieron, mientras que de los 29 que si las tenían 13 fueron éxitos. (TABLA X).

Tras análisis de **MULTIVARIANZA** (TABLA XI) las variables pronósticas negativas en grado significativo ($P < 0.01$) fueron (de mayor a menor riesgo relativo): metástasis a distancia, extensión del tumor (T3), tipo histológico (carcinoma anaplásico) y edad en el momento del diagnóstico (>50 años). Ni el sexo ni el estado de

los ganglios linfáticos cervicales demostraron ser de importancia pronóstica significativa

En una segunda parte del estudio analizamos sólo aquellos 188 pacientes con carcinoma diferenciado (102 c.papilares y 86 c.foliculares).

Entre las 2 categorías de carcinoma diferenciado (GRAFICA 11) y tal como se observó en el estudio previo la supervivencia no mostró diferencias ($P < 0.92$).

Cuando establecimos diferentes categorías (intra y extratiroideo para el carcinoma papilar, minimamente y ampliamente invasivo para el c. folicular) y construimos curvas de supervivencia (GRAFICA 12), no encontramos diferencia significativa ($P < 0.31$) entre el papilar intratiroideo (68 pacientes, 0 éxitos) y el folicular minimamente invasivo (57 pacientes, 1 éxitos) ni ($P < 0.81$) entre el papilar extratiroideo (34 pacientes, 8 éxitos) y el folicular ampliamente invasivo (29 pacientes, 6 éxitos) pero si la hubo entre las 2 categorías del carcinoma papilar ($P < 0.001$) y las 2 del carcinoma folicular ($P < 0.01$) y también entre el papilar intratiroideo y el folicular ampliamente invasivo ($P < 0.001$) y el papilar extratiroideo y el folicular minimamente invasivo ($P < 0.001$).

Cuando consideramos la edad (GRAFICA 13) vemos como es en el grupo de pacientes menores de 40 años (73 pacientes, 0 éxitos) en el que la supervivencia es mayor, existiendo diferencia significativa en comparación con todos los demás grupos ($P < 0.001$).

Entre los pacientes de 40 a 50 años (41, 3 fallecidos) y los de 50 a 60 años (33, 3 fallecidos) y entre éstos y los pacientes de 60 a 70 años (22, 3 fallecidos) la diferencia no fue significativa ($P < 0.42$ y $P < 0.46$ respectivamente).

Si hubo diferencia valorable ($P < 0.05$) entre el grupo de 50 a 60 años y los mayores de 70 (19 pacientes, 6 fallecidos) siendo éste grupo el de menor supervivencia aunque la diferencia

con el grupo de pacientes entre 60 y 70 años no fuè significativa ($P < 0.25$).

En la tabla XII se describe la relaciòn entre edad, tipo histològico y mortalidad.

El sexo (149 hembras, 12 èxitus-39 varones, 3 èxitus) no fuè en nuestro estudio de valor pronòstico ($P < 0.86$). (GRAFICA 14).

En la tabla XIII se observa la relaciòn entre sexo y mortalidad.

En relaciòn con el tamaño (GRAFICA 15), la supervivencia fuè significativamente mayor ($P < 0.01$) en aquellos pacientes con tumores menores de 3 cms (6 menores de 1 cm (3,5%), 33 entre 1 y 2 cms. (19,5%) y 43 entre 2 y 3 cms (25,4%)) entre los que no se registrò ningùn fallecimiento. No hubo diferencia significativa ($P < 0.64$) entre los 33 pacientes (19,5%) con tumores de 3 a 4 cms (2 èxitus) y los 31 (18,3%) con tumores entre 4 y 5 cms (3 èxitus). El grupo de mayor mortalidad correspondiò a los 23 pacientes con tumores mayores de 5 cms (13,6%) (10 èxitus) ($P < 0.01$, en comparaciòn con los demàs grupos).

En 19 pacientes el tamaño no fuè adecuadamente registrado por lo que no se incluyeron en esta parte del estudio.

El tamaño medio de los 169 tumores medidos fuè de 2.9 cms.

La supervivencia fuè significativamente menor ($P < 0.001$) en los pacientes con adenopatias cervicales metastàsicas o metástasis a distancia. (GRAFICAS 16 y 17).

Tras anàlisis de **MULTIVARIANZA** (TABLA XIV) las variables pronòsticas negativas significativas fueron (de mayor a menor riesgo relativo): metástasis a distancia, extensiòn (papilares extratiroides y foliculares ampliamente invasivos), tamaño del tumor primario (> 5 cms) y edad en el momento del diagnòstico (> 40 años). El sexo, el tipo histològico y la presencia de adeno-

patías cervicales metastàsicas no resultaron ser de importancia pronòstica en este estudio.

TIROGLOBULINA.

Para valorar la posibilidad de que los niveles de tiroglobulina pudieran predecir los hallazgos del RCT I131 comparamos ambos resultados (TABLA XV).

El RCT I131 fuè negativo en 70 pacientes, siendo la tiroglobulina normal en 64 de ellos (91.4%) ,estando elevada en los 6 restantes (8.6%); en ninguno de los 64 pacientes con Tg normal había evidencia (clínica y/o radiológica) de la existencia de metástasis; de los 6 con tiroglobulina elevada, 5 tenían metástasis no funcionantes.

En 14 pacientes el RCT mostró la existencia de restos tiroideos funcionantes, en 8 de ellos la tiroglobulina mostró valores normales y en los otros 6 estaba elevada.

En 11 pacientes el RCT con I131 nos permitiò detectar metástasis funcionantes; en 10 de éstos pacientes la Tg estaba aumentada y en 1 dió valores normales.

El nivel sérico medio de tiroglobulina en los pacientes con RCT negativo y ausencia de metástasis fué de 11,5ng/ml (DS=28,1); en los pacientes con restos funcionantes en lecho tiroideo fué de 71,2 (DS=29,8) y en los pacientes con metástasis (funcionantes y no funcionantes) de 363 (DS=218,1). Cuando comparamos los tres grupos entre si la diferencia fué significativa ($P < 0.001$ entre todos los grupos). (TABLA XVI).

No hubo ningún paciente con RCT I131 negativo y Tg normal en él que se pudiera comprobar por otros medios la existencia de metástasis.

No hubo diferencia significativa en los valores de Tg de los pacientes con metástasis no funcionantes cuando los comparamos con aquellos con metástasis funcionantes ($P < 0.90$) pero sí la hubo entre cualquiera de estos dos grupos y los pacientes con Tg elevada y captación positiva en el lecho tiroideo ($P < 0.005$). (- TABLA XVII).

En los 60 pacientes en los que se determinó la tiroglobulina durante el tratamiento con tiroxina y a las 3-4 semanas de su suspensión (con carácter previo al RCT y tras comprobar valores de TSH $> 30 \mu\text{I/ml}$), los análisis de los datos obtenidos muestran valores mayores tras la suspensión del tratamiento en los diferentes grupos analizados, alcanzando significado estadístico en los grupos de pacientes con metástasis y RCT negativo. (TABLAS XVIII-XXI).

COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA

La frecuencia de hipoparatiroidismo permanente fuè del 5%, (10 pacientes de un total de 199 intervenciones, en 9 de los casos tras tiroidectomìa total y en 1 tras t.subtotal).

Paràlisis recurrencial permanente se observò en 21 pacientes (frecuencia del 10,5%), siendo unilateral en 15 pacientes (7.5%) (8 en relaciòn con tiroidectomìa total, 5 con hemitiroidectomìa y 2 con t.subtotal) y bilateral en los otros 6 (3%) (siempre a consecuencia de una t.total). TABLA XXII.

Si analizamos la frecuencia de estas complicaciones en relaciòn con la extensiòn de la cirugìa, radical (t.total) versus conservadora ("casi total", hemit. o subtotal), (GRAFICA 18) vemos como es significativamente mayor ($P < 0.01$) tras la cirugìa radical:

	23.6% (cirugìa radical)
Hipoparatiroidismo-	0.64% (" " conservadora)
	14% (" " radical)
Paràlisis recurrencial-	7% (" " conservadora)

DISCUSION

La relación entre diversos factores pronósticos y la supervivencia de pacientes con carcinoma de tiroides ha sido extensivamente analizada, mostrando ser de importancia pronóstica factores tales como: la edad en el momento del diagnóstico, sexo, tipo celular, tamaño, extensión del tumor primario, y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares cervicales y metástasis a distancia.

La mayoría de los diversos estudios no han tenido en cuenta la correlación e interdependencia existente entre las diversas variables analizadas (generalmente, la extensión del tumor, el tamaño, la existencia de adenopatías metastásicas cervicales y de metástasis a distancia están correlacionadas y tienden a diferir según el tipo celular) siendo conveniente el utilizar análisis de multivarianza que separen el efecto de las distintas variables.

En la primera parte de nuestro trabajo, utilizando análisis de uní y multivarianza, estudiamos la importancia de diversos factores de riesgo (edad, sexo, tipo histológico, extensión, adenopatías cervicales metastásicas y metástasis a distancia) en todos nuestros pacientes con carcinoma de tiroides; en una segunda parte limitamos el estudio a los pacientes con carcinoma diferenciado, con mucho el grupo más numeroso, incluyendo dentro de las variables a analizar el tamaño del tumor; según el grado de invasión los carcinomas papilares se subdivieron en intra y ex-

tratiroideos y los foliculares en minimamente o ampliamente invasivos.

EDAD:

Una de las características del carcinoma de tiroides, sobre todo del diferenciado, es el valor pronóstico de la edad. La edad es en patología tumoral frecuentemente un factor de riesgo, la incidencia de muchos cánceres se incrementa de modo progresivo con la edad, pero raramente es un importante factor pronóstico especialmente cuando se considera juntamente con otras variables en análisis de multivarianza.

Nuestros resultados han mostrado la importancia de la edad como factor pronóstico independiente; no falleció ninguno de los 73 pacientes con menos de 40 años de edad en el momento del diagnóstico; todos los casos correspondían a carcinoma diferenciado de tiroides y 6 de ellos tenían metástasis a distancia; 8 eran carcinomas papilares extratiroideos y 7 foliculares ampliamente invasivos; 4 de los tumores eran de un tamaño mayor a 5 cms y 8 entre 4 y 5 cms.

En el estudio cooperativo de la E.O.R.T.C (217) que analizó los mismos factores de riesgo en una serie de 507 pacientes con carcinoma de tiroides de diversos tipos histológicos (papilar, folicular, anaplásico y medular) la edad demostró ser también de valor pronóstico aisladamente y en presencia de otras

variables, con una supervivencia progresivamente menor a partir de los 40 años de edad.

En el estudio multicéntrico canadiense (218) de 2214 pacientes con también diversos tipos de cáncer de tiroides, la edad mostró ser un factor pronóstico significativo solamente en los pacientes con carcinoma diferenciado, con un peor pronóstico sobre todo en pacientes mayores de 60 años.

Tenwall (219) en la revisión de sus 216 pacientes con carcinoma diferenciado y medular no encontró que la edad fuese de valor pronóstico en los casos de carcinoma medular pero si lo fué y de modo significativo en el carcinoma diferenciado, con una menor supervivencia en los pacientes de más de 40 años de edad en el momento del diagnóstico.

En la extensa serie de 859 pacientes con cáncer papilar de tiroides de la Clínica Mayo (220), la supervivencia fué progresivamente menor en el grupo de pacientes de más de 50 años.

En los 693 pacientes con carcinoma papilar analizados por Mazzaferri (62), no falleció ninguno de los menores de 30 años con un progresivo aumento de la mortalidad a partir de esa edad siendo significativamente mayor en los mayores de 60 años, demostrando el excelente pronóstico de esta enfermedad sobre todo en niños, contrario a lo reportado en series mucho más anteriores (13,14), probablemente debido a que correspondían a pacientes que presentaban un mucho más avanzado estadio de la enfermedad

y que habían recibido un tratamiento menos agresivo en relación con el grado de extensión del tumor.

Cady (78) en 1978 en su estudio de 600 pacientes con carcinoma diferenciado estableció 2 grupos de riesgo, alto y bajo riesgo, en función solamente de la edad y del sexo; bajo riesgo en varones menores de 41 años y en mujeres menores de 51 con notable diferencia en ambos grupos en cuanto a la mortalidad, 36 y 4% respectivamente, aunque posteriormente expandió este concepto incluyendo como variables el tamaño, la extensión del tumor primario y la presencia de metástasis a distancia.

Lang (77) analizó 167 pacientes con carcinoma folicular y tras análisis de multivarianza la edad mostró ser uno de los factores pronósticos significativos con un peor pronóstico en los pacientes mayores de 60 años.

Saad (91) en su serie de 161 pacientes con carcinoma medular si encuentra que la edad es un factor pronóstico significativo con un peor pronóstico en mayores de 40 años, datos similares a los descritos por otros observadores (92,94).

Respecto al papel de la edad en el pronóstico del linfoma maligno de tiroides los datos publicados son contradictorios:

En la extensa serie de 245 casos publicada por Compagno (124) y en los 103 pacientes de la Clínica Mayo (209) la edad no

fué de importancia pronóstica ni tampoco en los 27 pacientes descritos por Rasbach (210) ni en la serie inglesa de 46 pacientes publicada por Tupchong (211); al contrario en el estudio japonés de Aozasa (123) (79 pacientes) y en la serie de 35 pacientes de Burke (53) el pronóstico fué significativamente peor en los mayores de 60 y 65 años respectivamente.

En el carcinoma anaplásico en el que la mayoría de los pacientes tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico (la edad media de nuestros 8 pacientes fué de 67 años) con una supervivencia al año del 5% la edad no es de valor pronóstico (80,199, 221).

SEXO:

Aunque en nuestros pacientes la supervivencia no fué significativamente influenciada por el sexo su valor pronóstico ha sido reconocido en diversos estudios.

En el carcinoma papilar o en general en el diferenciado la mayoría de los autores destacan su influencia siendo el sexo masculino causa de un peor pronóstico(62,63,217,218,222); aunque algunos atribuyen el peor pronóstico en el sexo masculino a una presentación de la enfermedad en un estadio más avanzado (58), otros niegan su influencia (223,224).

En el estudio de Cady (78), anteriormente citado, llama la atención el brusco cambio en el pronóstico en las mujeres a partir de los 50 años, al contrario que en el varón donde la relación entre edad y mortalidad es mas lineal, en los varones menores de 40 años la mortalidad es superior a la de las mujeres de la misma edad pero después de los 40 años es inferior, sugiriendo una probable relación con los cambiantes niveles de estrógenos en la mujer y la posibilidad del empleo terapéutico de estrógenos en las formas agresivas del carcinoma diferenciado (225).

En el carcinoma medular el sexo masculino es también un factor de mal pronóstico (91,119) aunque en pacientes con estadio IV de la enfermedad no hay diferencias entre ambos sexos lo que sugiere que el grado de extensión en estos casos es un factor pronóstico más importante que el sexo.

En el linfoma el sexo no tiene valor pronóstico (123, 209-211) y en el anaplásico al igual que la edad tampoco influencia en nada su rápida y generalmente fatal evolución (199,221, 226)

TIPO CELULAR:

La variedad anatomopatológica del carcinoma de tiroides es de reconocida importancia pronóstica siendo el anaplásico el de claro peor pronóstico (de nuestros 8 pacientes 7 fallecieron

, todos en menos de 5 meses tras el diagnóstico, desconociéndose tras 4 meses de seguimiento la evolución posterior del otro paciente) seguido del linfoma maligno, aunque algunas formas agresivas del carcinoma folicular con extensa invasión vascular y del carcinoma medular (sobre todo las ligadas al MEN IIB) pueden tener un pronóstico mucho menos favorable que aquellos linfomas sin extensión extratiroidea.

El carcinoma medular se puede considerar globalmente de peor pronóstico que el folicular (91,119,218,227) aunque en algunos estudios comparativos con análisis de multivarianza no se ha encontrado diferencia significativa entre ambos (223) respecto al número de recurrencias ni a la mortalidad; en el análisis de la EORTC (217) que distingue dos tipos de carcinomas folicular, bien diferenciado y menos diferenciado, las curvas de supervivencia de la forma menos diferenciada son superponibles a las del carcinoma medular, siendo el bien diferenciado de mejor pronóstico que el medular.

De nuestros 5 pacientes con carcinoma medular ninguno ha fallecido, 2 de ellos tienen metástasis pulmonares desde hace respectivamente 4 y 6 años sin mostrar desde entonces progresión alguna de la enfermedad, con valores elevados pero constantes de calcitonina y normales de CEA; 3 de los pacientes (en los que se incluyen los dos con metástasis) corresponden a formas familiares de presentación aislada y los otros 2 son formas esporádicas (no genéticas) lo que puede explicar su hasta ahora favorable evolución.

Respecto al carcinoma diferenciado hay diferentes opiniones en cuanto a si el papilar y el folicular difieren en su pronóstico.

Generalmente se ha considerado que las formas puras del carcinoma folicular son mas malignas que el papilar (186) sobre todo si se consideran aquellos tipos de carcinoma folicular con extensa invasión vascular o menor diferenciación(217,228 ,229), habiéndose publicado diversos estudios en los que se han comparado ambos tipos (63,218), alguno con análisis de multivarianza (223), mostrando el papilar una mayor supervivencia y un menor número de recurrencias ; no obstante la separación de pacientes con carcinoma diferenciado en 2 grupos, alto y bajo riesgo, en función de la edad, presencia o no de metástasis a distancia, extensión y tamaño del tumor (230-232) no encontrando diferencias significativas respecto al tipo histológico desafía la tradicional creencia de un peor pronóstico ligado al carcinoma folicular, al igual que nuestros resultados en los que el tipo histológico, papilar o folicular, no fuè de valor pronóstico pero si el grado de invasión con una supervivencia menor en los carcinomas papilares extratiroideos y foliculares ampliamente invasivos sin diferencia significativa a su vez entre estos subtipos ni tampoco entre las dos formas no invasivas (papilares intratiroideos y foliculares minimamente invasivos).

La variedad de carcinoma folicular denominada carcinoma de células oxífilas(antes carcinoma de células de Hürthle) no

aporta de por si un significado pronóstico diferente al carcinoma folicular (63) y como tal debe ser considerado.

EXTENSION DEL TUMOR PRIMARIO:

Woolner y colaboradores (233) en 1961 fueron los primeros en prestar atención al pobre pronóstico de pacientes cuyos tumores mostraban evidencia de extensión extratiroidea.

Desde entonces tal relación ha sido universalmente aceptada (234-237).

Diversas series publicadas (58,238,239) de pacientes con carcinoma papilar demuestran como aquellos casos con invasión extratiroidea tienen un mayor riesgo de recurrencia en los ganglios cervicales, en lecho tiroideo y de metástasis a distancia, con una mortalidad 20 a 25 veces superior a la de los pacientes con carcinoma intratiroideo.

Hay (220) en su serie de 860 pacientes con carcinoma papilar tratados en la Clínica Mayo desde 1945 describe una mortalidad a los 25 años del 2% en las formas intratiroideas y del 20% en las extratiroideas.

Lang(77) en sus 167 pacientes con carcinoma folicular e invasión extraglandular describe un "event rate" (muertes +

metastasis a distancia) del 53% a los 6 años en contraste con un 28% en aquellos con tumores limitados a la glándula.

Cady (230) en sus pacientes con carcinoma diferenciado describe la extensión extratiroidea como factor de mal pronóstico pero solo en aquellos pacientes de edad superior a los 40 años (varones) o 50 años (mujeres), encontrando una mortalidad del 27% en los casos de invasión extraglandular y solamente del 1.5% en los tumores intratiroideos (pacientes estudiados desde 1961 a 1980); en pacientes de edades inferiores a las antes descritas la presencia o no de invasión extraglandular no afecta de modo significativo al buen pronóstico que este tipo de pacientes tienen (siempre que estén libres de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico).

El ya mencionado estudio de la EORCT (217) encuentra una supervivencia del 30% a los 6 años en pacientes con extensión extratiroidea (estadio T3) y del 70 al 80% en casos de tumores limitados a la glándula (estadios T0, T1, T2).

Saad(91) en sus 161 pacientes con cáncer medular refiere un 7.31 mayor riesgo de muerte en los casos de extensión extratiroidea.

Devine (209) en 103 casos de linfoma maligno primario de tiroides describe una supervivencia del 86% a los 5 años cuando no hay invasión extratiroidea frente al 38% en aquellos pacientes que si la presentaban.

Incluso en un tumor predominantemente invasivo como es el anaplásico el no tener invasión extratiroidea (hecho por desgracia excepcional) en el momento del diagnóstico es un relativo signo de favorable pronóstico; en los 82 casos descritos por Nel(80) ninguno de los pacientes con extensión extratiroidea inicial vivió más de 3 años.

Nuestros resultados muestran datos similares con una muy significativa menor supervivencia en los pacientes con tumores invasivos (T3).

TAMAÑO:

La relación entre el tamaño del tumor y el pronóstico en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides ha sido analizada extensamente por diferentes autores.

Así Woolner (60) en su serie original de la Clínica Mayo no encuentra ningún fallecido entre sus pacientes con carcinoma oculto (tumores <1.5cms); datos más recientes de la misma institución y que incluyen un mayor número de pacientes con un seguimiento mayor (58,220) coinciden en señalar la importancia del tamaño tumoral como factor pronóstico describiendo un progresivo incremento de la mortalidad en relación con un mayor tamaño del tumor.

Carcangiu (61) en sus 241 pacientes con c.papilar halla una mortalidad del 48% en los tumores > 1 cm. y del 0% en los menores.

Mazzaferri (62) encuentra una relación significativa entre el tamaño y la recurrencia en sus pacientes con c.papilar (15.3% de recurrencias en tumores >1.5cms y 7.4% en < 1.5cms.) pero la diferencia en la mortalidad de ambos grupos no fuè significativa (0% en < 1.5cms y 2.1% en los de mayor tamaño).

Vickery (192) en pacientes también con c.papilar describe un tamaño superior a 3 cms. como factor de mal pronóstico.

Por último Cady (230) en su serie de pacientes con carcinoma diferenciado incluye el tamaño > 5 cms. como una de las características de su grupo de pacientes con alto riesgo con una mortalidad del 39% en los tumores mayores de 5 cms y del 5% en los de menor tamaño.

ADENOPATIAS CERVICALES METASTASICAS:

Respecto a la afectación de los ganglios linfáticos regionales como factor pronóstico los datos divergen según los diferentes tipos de carcinoma.

En 1958 Frazell y Foote(240) afirmaron que "las metástasis ganglionares del carcinoma papilar de tiroides eran esta-

ciones de camino en la diseminación de la enfermedad", desde entonces pocos son los que han sostenido dicha afirmación (241, 242). La mayoría de los investigadores (58,62,220,233,237,238, 243,244) han encontrado que la presencia de metástasis ganglionares locales no implica un mayor riesgo de mortalidad ni de recurrencias locales en pacientes con carcinoma diferenciado aunque si puede haber un mayor riesgo de recurrencias ganglionares, las cuales tampoco ensombrecen el pronóstico; algunos como Hirabayashi (229) y Cady (232) han incluso sugerido que su presencia mejora el pronóstico aunque posteriormente han reconocido que el efecto beneficioso de las metástasis cervicales estaba en relación con la edad dada la mayor incidencia de metástasis ganglionares en los pacientes más jóvenes (234).

En pacientes con carcinoma medular los estudios iniciales sugerían que la presencia de metástasis cervicales empeoraba el pronóstico (42,92,245) (está claro que pacientes con metástasis ganglionares casi siempre tienen elevación persistente postoperatoria de la calcitonina, con evidencia en la mayoría de los casos de metástasis ganglionares adicionales objetivadas por ultrasonidos o a través de una reintervención). Raramente la reintervención en estos casos normaliza la calcitonina.

Estudios posteriores (92,117,118) con análisis de multivarianza no encontraron diferencias en la supervivencia cuando compararon pacientes con enfermedad intratiroidea con o sin afectación ganglionar, sin embargo datos más recientes (119,120), de

nuevo sugieren que la presencia de metástasis cervicales empeora el pronóstico.

En pacientes con linfoma maligno primario de tiroides la afectación ganglionar cervical empeora el pronóstico (124,212, 228,246) aunque la extensión extratiroidea es mas significativa; no obstante Tupchong (211) en su serie de 46 casos con enfermedad limitada a la glándula tiroides y a los ganglios cervicales no encuentra la afectación ganglionar de valor pronóstico.

Aunque en nuestros pacientes la presencia de adenopatías locales metastásicas demostrò ser de importancia pronòstica en el anàlisis de univarianza, a causa de su correlaciòn con otras variables (metàstasis, extensiòn y tamaño del tumor y la edad en el momento del diagnòstico) no fuè de valor pronòstico significativo en el estudio de multivarianza.

METASTASIS A DISTANCIA:

La presencia de metástasis a distancia es obviamente signo de mal pronóstico independiente de los otros factores de riesgo antes citados (a excepción de dos pacientes con carcinoma papilar invasivo todos nuestros demás pacientes con carcinoma diferenciado fallecidos tenían metástasis a distancia, mientras que solo 2 de los 7 pacientes con carcinoma anaplásico las presentaban).

Su presencia es poco común en el carcinoma papilar variando según diferentes series entre 0,5% y 6-7% (58,62,218,235); algunas series presentan una mayor prevalencia de alrededor de un 10% pero o bien corresponden a series antiguas (247-248) con pacientes en los que la enfermedad se presentaba en un estadio más avanzado o reflejan bias en la selección de los pacientes (249,250).

En nuestros pacientes con carcinoma papilar la prevalencia de metástasis fué muy alta (17,6%) (18 pacientes de un total de 102); 10 de ellos (9,8%) fueron vistos inicialmente en los primeros 5 años del estudio (de 1970 a 1975) lo cual, como comentamos anteriormente, podría reflejar una presentación más avanzada de la enfermedad en esos primeros años, probablemente debido a un mayor retraso en el diagnóstico.

Los asientos más frecuentes son los pulmones y luego por orden decreciente mediastino, huesos y cerebro.

En el cáncer folicular las metástasis a distancia son más frecuentes que en el carcinoma papilar, de un 10 a un 20% (63,77,251,252) y se localizan por orden de frecuencia en huesos, pulmón, hígado y ocasionalmente en cerebro.

La prevalencia en nuestros 86 pacientes con carcinoma folicular fué del 12,7% (11 pacientes).

Diversos factores han demostrado tras análisis de multivarianza tener un significado pronóstico en pacientes con carcinoma de tiroides y metástasis a distancia:

La edad:

Pacientes de más de 40 a 60 años (220,230,251,253) tienen un peor pronóstico; independientemente del hecho de que los pacientes de mayor edad tienen metástasis a distancia con mayor frecuencia, la presencia de éstas en pacientes jóvenes es frecuentemente compatible con una larga supervivencia (las metástasis pulmonares sin tratamiento específico siguen a veces una evolución muy lenta), circunstancia ésta que no se da en pacientes de edad.

De nuestros pacientes menores de 40 años ya señalamos como 6 de ellos presentaban metástasis a distancia, 5 pulmonares y 1 óseas habiendo seguido todos una favorable evolución.

Tipo histológico:

Pacientes con carcinoma folicular bien diferenciado o papilar tienen un mejor pronóstico que aquellos con carcinoma folicular moderadamente diferenciado, no habiendo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con metástasis de los dos primeros grupos (251).

Extensión de las metástasis:

Diferenciándose claramente 3 grupos de diferente riesgo(251):

a/pacientes con metástasis pulmonares macronodulares o múltiples metástasis óseas, grupo éste el de peor pronóstico.

b/pacientes con metástasis pulmonares micronodulares (presentación miliar) o con una sola metástasis ósea ,visibles radiologicamente, grupo éste de riesgo intermedio.

c/pacientes con metástasis pulmonares micronodulares no visibles radiologicamente o con una sola metástasis ósea no detectable tampoco por R-X, siendo este grupo el de menor riesgo.

Captación de I131:teniendo un mejor pronóstico aquellos pacientes con captación positiva ya que permite el tratamiento con I131;no se ha observado relación con el porcentaje de captación aunque probablemente la concentración de I131 sería un parámetro más apropiado en vista de la relación entre dosis efectiva de radiación y eficacia del tratamiento con I131 (254).El tipo histológico no influye en la captación no habiendo diferencia significativa entre los pacientes con carcinoma papilar y folicular si excluimos el carcinoma de células oxífilas que capta menos.

La mortalidad no difiere entre aquellos pacientes con metástasis a distancia en el momento inicial y aquellos que las presentan posteriormente.

Aunque no efectuado por nosotros por carecer de la metodología adecuada el análisis del contenido de DNA en los tumores tiroideos a partir de material de aspiración con aguja fina o de secciones histológicas promete ser de gran utilidad en el pronóstico de algunos tipos de cáncer de tiroides como ha demostrado serlo en otros procesos neoplásicos (255-257).

Estudios hechos en pacientes con carcinoma papilar mostraron una correlación entre el contenido de DNA de las células tumorales y la supervivencia (65,66). El contenido de DNA en cánceres papilares, algunos de ellos metástasicos, en pacientes con una supervivencia superior al menos a 10 años fué comparable al de las células diploides normales mientras que aquellos pacientes cuyos tumores tuvieron un comportamiento más agresivo con fallecimiento posterior a causa de la enfermedad tenían valores de DNA considerablemente más elevados (tumores aneuploides). Aunque algunos tumores diploides presentaron metástasis a distancia el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la detección de las metástasis fué significativamente mayor que en los tumores aneuploides, los cuales desarrollaron metástasis a distancia en todos los casos.

Hay dos posibles explicaciones para esta diferencia en la frecuencia de metástasis ; por un lado los tumores aneuploides adquieren de acuerdo con la teoría de la selección clonal la capacidad de formar metástasis a distancia a una velocidad significativamente mayor que los tumores diploides;alternativamente los tumores diploides y aneuploides pueden crecer a diferentes

velocidades ,requiriéndose un mayor tiempo para que los tumores diploides desarrollen metástasis a distancia detectables,(258, 259).

Es interesante señalar como el contenido de DNA en los tumores y en sus metástasis se mantuvo sin cambiar a lo largo de toda la evolución lo cual si se confirma en estudios posteriores puede tener implicaciones terapéuticas; así pacientes con carcinoma papilar metastásico con distribución diploide podrían no requerir un tratamiento tan agresivo como el que actualmente muchos postulan.

En pacientes con carcinoma medular el análisis del contenido de DNA ha mostrado ser también de valor pronóstico (119,260) siguiendo una evolución más favorable aquellos pacientes con tumores con un contenido normal (diploide) de DNA. Otra posible utilidad diagnóstica del análisis de DNA deriva de su capacidad para diferenciar entre adenoma y carcinoma folicular; Bengtsson (261) y posteriormente Greenebaum (262) han identificado diferentes contenidos de DNA en pacientes diagnosticados de adenoma folicular; aquellos casos con contenido aneuploide resultaron ser tras revisión histológica posterior carcinomas; si estos datos se confirman podría quizá el análisis del contenido de DNA ser la respuesta a la todavía no contestada pregunta expuesta hace ya unos 30 años por Hazard y Kenyon (263) cuando acuñaron por primera vez el término de "adenoma atípico" para definir aquellos adenomas foliculares con atipia citológica sin evidencia de invasión capsular o vascular :

¿es el adenoma atípico en realidad un adenocarcinoma encapsulado sin aparente invasión vascular?.

Existe considerable controversia acerca de cual es la terapia ideal del carcinoma papilar de tiroides, discutiéndose que tipo de cirugía es la más adecuada, cuales son las indicaciones para el tratamiento postquirúrgico con I131 y la eficacia del tratamiento supresivo con hormona tiroidea para controlar el crecimiento del tumor.

Respecto a la cirugía y el tratamiento posterior con I131 existe consenso en el manejo de aquellos pacientes con tumores invasivos o extratiroideos (en estos casos está indicado una tiroidectomía total o casi total, esta última con preferencia para disminuir el riesgo de lesión de los recurrentes y de las paratiroides, con terapia ablativa posterior con I131) pero no hay acuerdo en como se deben tratar aquellos casos de tumores intratiroideos (no invasivos); las razones que alegan los partidarios (186,187) de una cirugía radical con terapia ablativa con I131 de los restos son las siguientes:

Existencia de enfermedad contralateral microscópica en más del 80% de los pacientes con lo que la posibilidad de recurrencia sería mayor así como un mayor riesgo de una posible transformación neoplásica.

La presencia de focos microscòpicos del tumor en los ganglios linfàticos de la mayoría de estos pacientes, incluyendo aquellos sin adenopatias palpables.

La posibilidad de poder detectar (con rastreos con I131) metàstasis funcionantes no visibles radiologicamente.

El poder utilizar la determinaciòn sèrica de tiroglobulina como marcador tumoral.

Evitar una segunda intervenciòn en la que el riesgo de iatrogenia serìa mayor mientras que en manos de un cirujano experto el riesgo de lesiòn de los recurrentes y de las paratiroides en una primera intervenciòn radical serìa mìnimo.

Al contrario los partidarios de una cirugía màs conservadora (220,230) (lobectomìa màs istmectomìa o lobectomìa màs tiroidectomìa subtotal contralateral sin posterior terapia ablativa con I131) aducen lo siguiente:

Los focos microscòpicos contralaterales no representan focos primarios multicèntricos sino mas bien metàstasis intraglandulares diseminadas a travès de la rica red de linfáticos intratiroideos; de hecho en aquellos tumores con metàstasis ganglionares la incidencia de diseminaciòn intraglandular es mayor (264) no existiendo un mayor riesgo de recurrencia ni una menor supervivencia cuando se comparan ambos procedimientos terapéuticos en pacientes de características similares no afectando tampo-

co al pronóstico la existencia de metástasis linfáticas regionales (58,265-267).

El menor número de recurrencias y la mayor supervivencia postulada por los que defienden la cirugía radical corresponden a series de enfermos en los que no se ha hecho una clara distinción entre pacientes con enfermedad intratiroidea versus extratiroidea y además en algunas se consideran conjuntamente pacientes con carcinoma folicular y papilar bajo la denominación común de carcinoma diferenciado.

Un mayor riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión del recurrente en las intervenciones radicales.

Está claro que el comportamiento biológico del carcinoma papilar es diferente al de los demás tipos de carcinoma y que dado su generalmente indolente curso con escasa mortalidad y por lo tanto larga supervivencia es improbable que una adecuada evaluación prospectiva y randomizada de las diferentes opciones terapéuticas sea llevada a cabo; la información que tenemos procede de estudios retrospectivos generalmente de grandes centros de referencia en los que existe tendencia a seguir un determinado procedimiento terapéutico haciendo así difícil un análisis crítico del mismo.

La tendencia última a clasificar este tipo de pacientes según grupos de riesgo, individualizando así el tratamiento puede hacer más racional la decisión terapéutica; a este respecto conviene destacar el ya citado trabajo de Hay (220) sobre

860 pacientes con carcinoma papilar clasificándolos mediante un sistema pronóstico basado en : edad, grado, extensión y tamaño del tumor (AGES) estableciendo un grupo de mínimo riesgo y otro de más alto riesgo y analizando la influencia de diferentes procedimientos quirúrgicos (radical (solo un 3% recibieron luego terapia ablativa con I131) versus conservador) sobre la posterior evolución de los pacientes, no existiendo diferencia significativa en la supervivencia del grupo de mínimo riesgo cuando se compararon ambos procedimientos quirúrgicos (mortalidad a los 25 años del 1% tras cirugía unilateral y del 2% tras cirugía bilateral); en el grupo de alto riesgo si hubo una clara diferencia (mortalidad del 35% a los 25 años con cirugía radical y del 65% con cirugía conservadora). La incidencia de hipoparatiroidismo fue del 32% cuando se practicó tiroidectomía total y del 0.3% con cirugía conservadora, diferencia significativa y a considerar sobre todo teniendo en cuenta la gran experiencia en cirugía de tiroides de la Clínica Mayo, y que no difiere en mucho de nuestros resultados. Al contrario la incidencia de parálisis recurrente permanente fue del 1.7% sin guardar relación con el grado de extensión de la cirugía.

Cady, también antes citado (230), va mas allá agrupando en su serie a todos los pacientes con carcinoma diferenciado no viendo diferencia significativa entre ambos tipos de tratamiento en el grupo de bajo riesgo (1,6% de mortalidad tras cirugía conservadora y 1,8% tras cirugía bilateral), además según su experiencia las metástasis a distancia en los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratadas y curadas con igual efectividad cuando

aparecen clínicamente que cuando son ocultas y detectables solo tras estudio isotópico.

Respecto al tratamiento con I131 nadie duda de su indicación en pacientes con enfermedad metastásica o invasiva (268-270) pero no hay estudios prospectivos controlados que demuestren que la terapia ablativa con I131 de restos tiroideos presumiblemente normales disminuya la mortalidad o la morbilidad de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides no invasivo.

Mazzaferri (62) tras analizar sus pacientes con carcinoma papilar afirma que la terapia ablativa con I131 disminuye la recurrencia y la mortalidad en tumores mayores de 1,5cms pero su estudio no fuè adecuadamente controlado comparando pacientes con diferente grado de extensión del tumor. Varma (271) describe una menor mortalidad en pacientes mayores de 40 años tras terapia ablativa con I131 pero tampoco comparò enfermos de características similares.

Hay considerable evidencia de que la TSH estimula el crecimiento del carcinoma papilar. Estudios "in vitro" han demostrado que los carcinomas diferenciados de tiroides tienen receptores de TSH y que dichos tumores aumentan la actividad de su adenilciclase en respuesta a la TSH (272). Los niveles de tiroglobulina aumentan de modo paralelo al aumento de la TSH endògena (273) sugiriendo que los receptores de TSH del tumor son biológicamente activos; de ahí la racionalidad del empleo de la terapia supresiva en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroi-

des, no obstante y aunque hay varios estudios (62,274275) que sugieren que la terapia supresiva con hormona tiroidea disminuye significativamente la mortalidad y la recurrencia no hay ninguno que lo demuestre cuando los pacientes son adecuadamente seleccionados y comparados (276), hecho este que concuerda con el concepto de que los agentes terapéuticos hormonales son generalmente paliativos pero no tumorocidas.

No obstante la terapia supresiva es generalmente recomendada en el carcinoma diferenciado de tiroides pero a la luz de lo anteriormente expuesto y además teniendo en cuenta que dosis excesivas de hormona tiroidea inducen osteopenia (277,278), dada la gran sensibilidad de los recientes métodos de determinación de la TSH por inmunoquimioluminiscencia (279), parece perfectamente válido perseguir niveles indetectables de TSH solamente en aquellos pacientes de alto riesgo.

Desde la introducción de la tiroglobulina como marcador tumoral con objeto de identificar cáncer de tiroides residual o metastásico, y debido a los problemas logísticos y de radiación que supone el estudio isotópico con I131 de modo repetido, ha habido gran interés en saber si la determinación sérica de tiroglobulina podría reemplazar al RCT, siendo las opiniones emitidas de diversa índole; mientras algunos afirman que la tiroglobulina podría reemplazar al RCT como método de seguimiento habitual en aquellos pacientes con RCT negativo tras la tiroidectomía total (280-283), otros (284-290) consideran que ambos métodos son com-

plementarios, en base a que puede haber falsos negativos con uno u otro método.

Esta disparidad de criterios puede ser debida a:

1. La heterogeneidad en la selección de los pacientes. (algunos de ellos, no tenían una ablación tiroidea completa).
2. Fallo en no medir adecuadamente el título de anticuerpos antitiroglobulina.
3. Los diferentes métodos empleados para determinar la tiroglobulina, de ahí que recientemente Van Herle(291) haya sugerido el desarrollo de un método standar a escala mundial, para poder hacer así estudios comparativos.

Si la tiroglobulina debe determinarse cuando el paciente está en tratamiento con terapia sustitutiva, o bien en situación de hipotiroidismo, tras su suspensión, ha sido también motivo de controversia, aunque hay una general creencia a aceptar una mayor fiabilidad cuando la muestra es obtenida tras la suspensión del tratamiento (2 semanas después de cesar el tratamiento con T3 con la elevación subsiguiente de la TSH endógena) (281,282,284,287-290,292,293), hecho lógico teniendo en cuenta que la secreción de tiroglobulina es TSH dependiente; el aumento de la TSH va seguido de un aumento paralelo de la tiroglobulina,

y la estimulación con TRH o TSH eleva los niveles plasmáticos de tiroglobulina (139); después del inicio de la terapia con tiroxina, se asiste a una disminución paralela de los niveles de TSH y tiroglobulina (146), relación ésta que Schlumberger (273) observó también en aquellos pacientes que son incapaces de concentrar radioyodo, lo que muestra, que aun cuando la TSH no pueda estimular la captación y organificación del yodo, puede no obstante, producir liberación de tiroglobulina por el tumor.

Esta segunda parte de nuestro estudio fuè efectuada con dos objetivos: comparar la eficacia diagnòstica de la determinación de tiroglobulina con la del rastreo corporal total con I131 y saber en que condiciones debe extraerse la muestra para el análisis de tiroglobulina, durante la terapia sustitutiva o bien tras la suspensión de la misma, en situación de hipotiroidismo.

Respecto al primer punto a analizar, nuestros resultados han mostrado una mayor eficacia de la tiroglobulina, pues en cinco pacientes en los que el RCT con I131 fuè negativo, la tiroglobulina estaba elevada, comprobándose por otros medios la existencia de metástasis (en cuatro de los casos, metástasis pulmonares y en el otro pulmonares y òseas). Otros autores (273, 281, 282, 285-287, 289, 296) han descrito casos similares de falsos negativos con el RCT pero valores elevados de tiroglobulina en pacientes con metástasis sugiriendo que en estos casos el tejido tiroideo existente es incapaz de concentrar yodo en cantidad suficiente.

En el otro paciente con RCT negativo y tiroglobulina elevada no pudimos demostrar por ningùn otro medio la existencia de metàstasis; en estos casos de falsos positivos algunos (251,-297,298) sugieren la conveniencia de realizar el rastreo tras la administraciòn de una dosis terapèutica de I131; 16 de los 17 pacientes de Pacini (298) con tiroglobulina elevada y RCT negativo (con 5mci) y ninguna otra evidencia de metàstasis, mostraron captaciòn positiva tras repetir el rastreo con una dosis terapèutica (de 75 a 100 mCi) y ademàs los niveles sèricos de tiroglobulina disminuyeron; Schlumberger (251) en pacientes de características similares con elevada tiroglobulina y RCT negativo pero con evidencia radiològica de metàstasis pulmonares observò normalizaciòn de los hallazgos radiològicos tras administrar tambièn dosis elevadas de I131; todos estos datos indican que la existencia de valores elevados de tiroglobulina son casi siempre indicativos de la presencia de tejido tiroideo residual o metastàsico.

Solo hemos tenido un paciente que teniendo metàstasis (pulmonares) funcionantes la determinaciòn de tiroglobulina fué repetidamente normal (falso negativo), hallazgo tambièn descrito por otros autores (285,289,290,296) y que justifican en base a las siguientes hipòtesis:

a/ el tumor conserva la capacidad de concentrar I131,pero ha perdido la capacidad de sintetizar o liberar Tg.

b/ el tejido tiroideo neoplásico libera una molécula de Tg modificada que no es reconocida por el anticuerpo utilizado en el RIA.

c/ la presencia de anticuerpos antitiroglobulina que falsea los resultados de la determinación de Tg (tal posibilidad ha sido eliminada en nuestro estudio al no incluir aquellos pacientes con título elevado de anticuerpos antiTg).

Müller-Gärtner (299) en sus 374 pacientes encuentra 7 falsos negativos, todos ellos correspondían a carcinoma papilar de pequeño tamaño (<1.5cms) con adenopatías pequeñas no palpables a nivel de la región cervical o mediastino atribuyendo al pequeño volumen del tumor o de las metástasis la razón de los valores indetectables de tiroglobulina.

El problema mayor se plantea cuando consideramos aquellos pacientes en los que el RCT fuè positivo solo a nivel del lecho tiroideo. En este grupo de 14 pacientes, 8 tenían los valores de tiroglobulina normales (sin existir diferencias significativas con el grupo de pacientes con RCT negativo y valores de tiroglobulina normales) y en los 6 restantes la tiroglobulina estaba aumentada aunque en un rango inferior al hallado en pacientes con metástasis, siendo la diferencia significativa; no obstante, y en dos casos, los valores hallados (191 y 157 ng/ml) fueron superponibles a los encontrados en los dos pacientes con metástasis ganglionares (162, 150 ng/ml).

Hallazgos similares estàn descritos en la literatura (282,285-288,293) demostrando la poca utilidad de la determinaciòn de tiroglobulina ante la presencia de tejido tiroideo residual siendo en estos casos el RCT de mayor sensibilidad.

En cuanto a en que condiciones (con o sin tratamiento) debe hacerse la determinaciòn de tiroglobulina, nuestros resultados mostraron una mayor fiabilidad cuando se hace tras suspender el tratamiento con tiroxina, pues en los tres grupos de pacientes analizados: con rastreo negativo, restos tiroideos funcionantes y metàstasis, el valor medio de tiroglobulina fuè mayor cuando los pacientes estaban sin tratamiento, y significativamente en el primer y tercer grupo; en dos pacientes con metàstasis (pulmonares) la tiroglobulina diò valores normales cuando estaban con tiroxina alcanzando un rango patològico tras su suspensiòn.

La posibilidad de que el tratamiento con tiroxina puede suprimir los valores de tiroglobulina en pacientes con metàstasis, hecho èste confirmado por diferentes investigadores (Pacini lo describe hasta en el 32% de sus pacientes con metàstasis cervicales y en el 7% de aquellos con metàstasis òseas y pulmonares (298)) parece el argumento de mayor peso para defender su determinaciòn tras la suspensiòn del tratamiento. De la literatura por nosotros revisada solo Black (300) y Bladd (301) han recomendado el anàlisis de tiroglobulina mientras el paciente està en tratamiento con tiroxina, aduciendo una mayor especificidad (menos falsos positivos) al ser segùn ellos la producciòn de tiroglobulina por el tumor autònoma e independiente de los niveles de TSH

suprimiéndose en cambio la actividad de los restos tiroideos normales, no obstante no hacen en su estudio un análisis comparativo con la determinación tras suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES

1.- Tras análisis de multivarianza los siguientes factores han demostrado ser de importancia pronóstica significativa en nuestros pacientes con carcinoma de tiroides:

Metástasis a distancia.

Extensión y tamaño del tumor.

Tipo histológico.

Edad en el momento del diagnóstico.

2.- El sexo no fue una variable pronóstica significativa .

3.- Aunque el estado de los ganglios linfáticos regionales se correlacionó con la supervivencia en el estudio de univarianza, no demostró ser de importancia pronóstica significativa en la presencia de las otras variables dada su interdependencia con las mismas.

4.- Dentro de nuestros pacientes con carcinoma diferenciado podemos identificar un grupo de " bajo riesgo" que incluye a aquellos pacientes con c.papilar intratiroideo o folicular mínimamente invasivo, con un tamaño < 5cms., sin metástasis a distancia, y de una edad en el momento del diagnóstico < 40 años.

5.- La determinación sérica de tiroglobulina es más sensible pero menos específica que el RCT con I131 para el diagnós-

tico de metástasis en el seguimiento postquirúrgico de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

- 6.- La determinación sérica de tiroglobulina no es de utilidad en pacientes con restos tiroideos postcirugía.
- 7.- La determinación de tiroglobulina en situación de hipotiroidismo (tras la suspensión de la terapia sustitutiva) es de mayor sensibilidad a la efectuada durante el tratamiento.
- 8.- Dada la ausencia de falsos negativos cuando se realizan las dos pruebas (**determinación de tiroglobulina y RCT con I131**) ambas deben ser introducidas en el protocolo de seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.
- 9.- Dada la significativa mayor prevalencia de complicaciones postcirugía radical (tiroidectomía total) y teniendo en cuenta el en general buen pronóstico de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, especialmente en el considerado grupo de bajo riesgo, es preferible la práctica de una cirugía más conservadora, siendo motivo de discusión actual la conveniencia o no de la ablación con I131 de los restos tiroideos funcionantes en las formas no agresivas de la enfermedad.

FIGURAS, GRAFICAS Y TABLAS

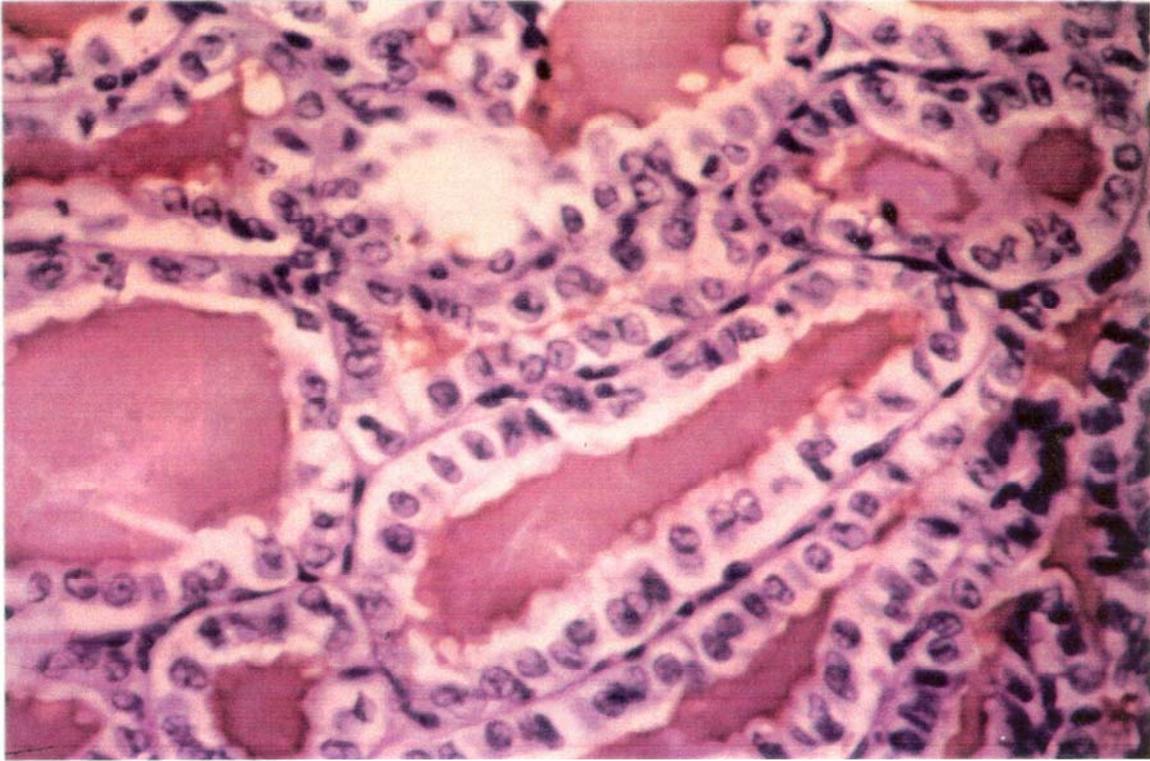


Figura 1: Carcinoma Folicular de Tiroides.
Tireocitos atípicos con núcleos picnóticos e irregulares que forman folículos con escaso coloide y positivos para la tiroglobulina. I.H.Q. (Tg.) + H. y E. x 30.

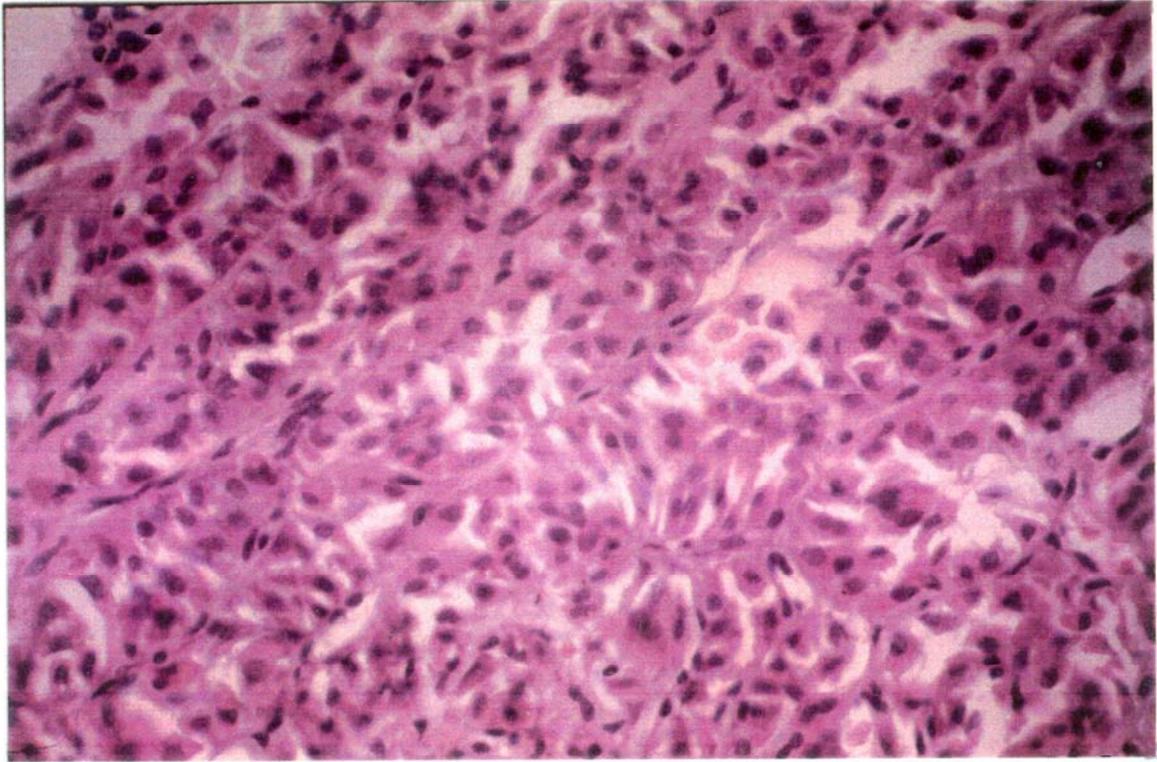


Figura 2: Carcinoma Folicular de Tiroides; var. células oxífilas. Crecimiento tumoral folicular moderadamente diferenciado con celularidad eosinófila y oxífila. Núcleos vesiculosos y de tamaño variable. H. y E. x 20.

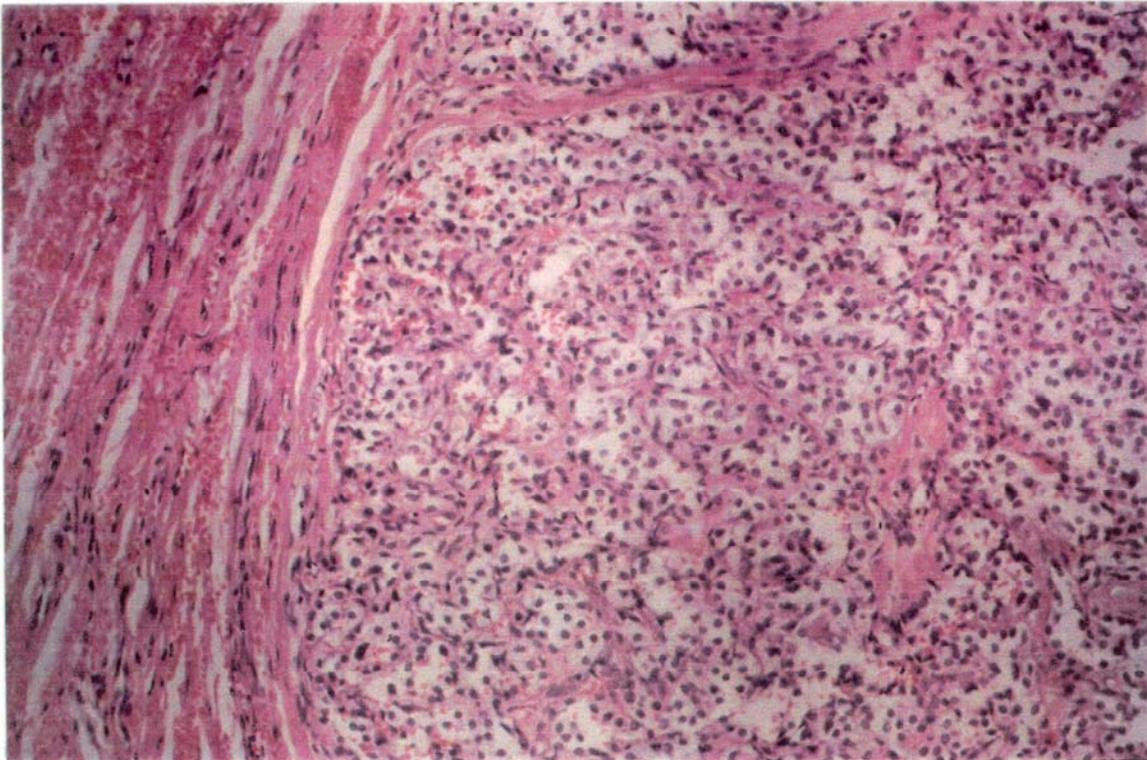


Figura 3: Carcinoma Folicular de Tiroides; var. células claras. Crecimiento neoplásico microfollicular con citoplasmas claros y núcleos pequeños. H. y E. x 10.

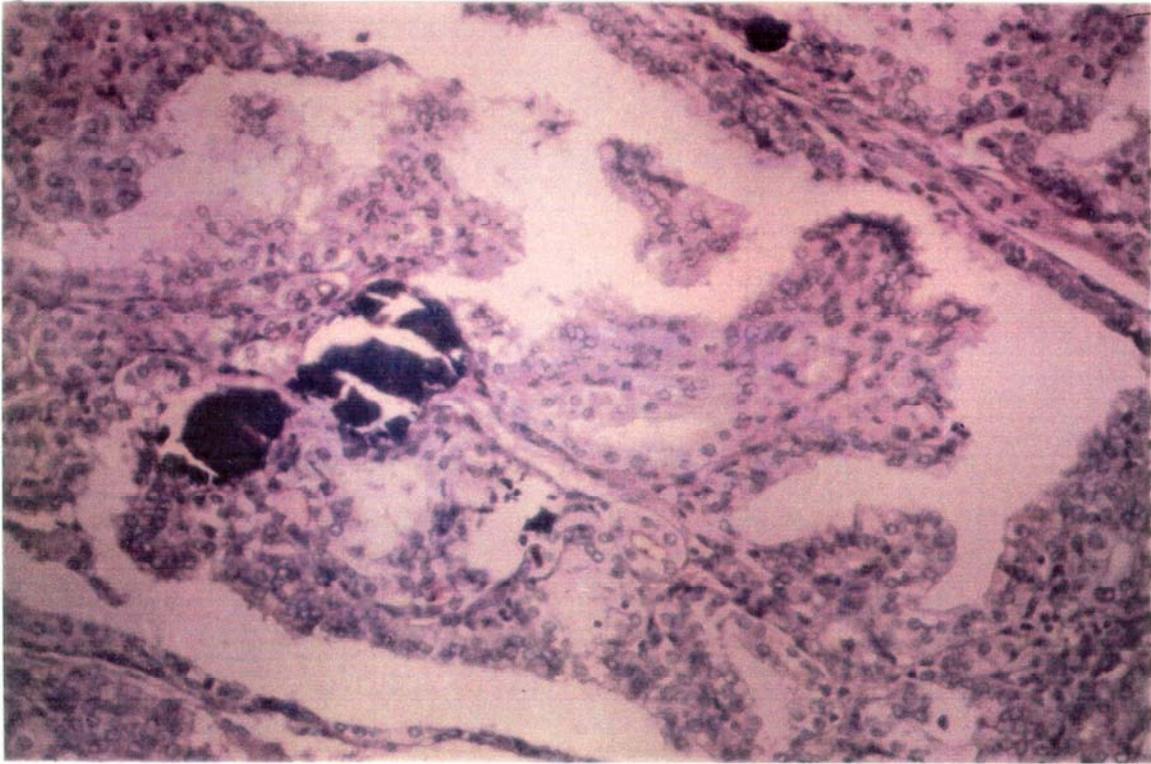


Figura 4: Carcinoma Papilar de Tiroides.
Se aprecian las típicas formaciones papilares con células amplias y núcleos vesiculosos ("esmerilados"). El conectivo intersticial presenta cuerpos calcificados psamomatosos. H. y E. x 20.

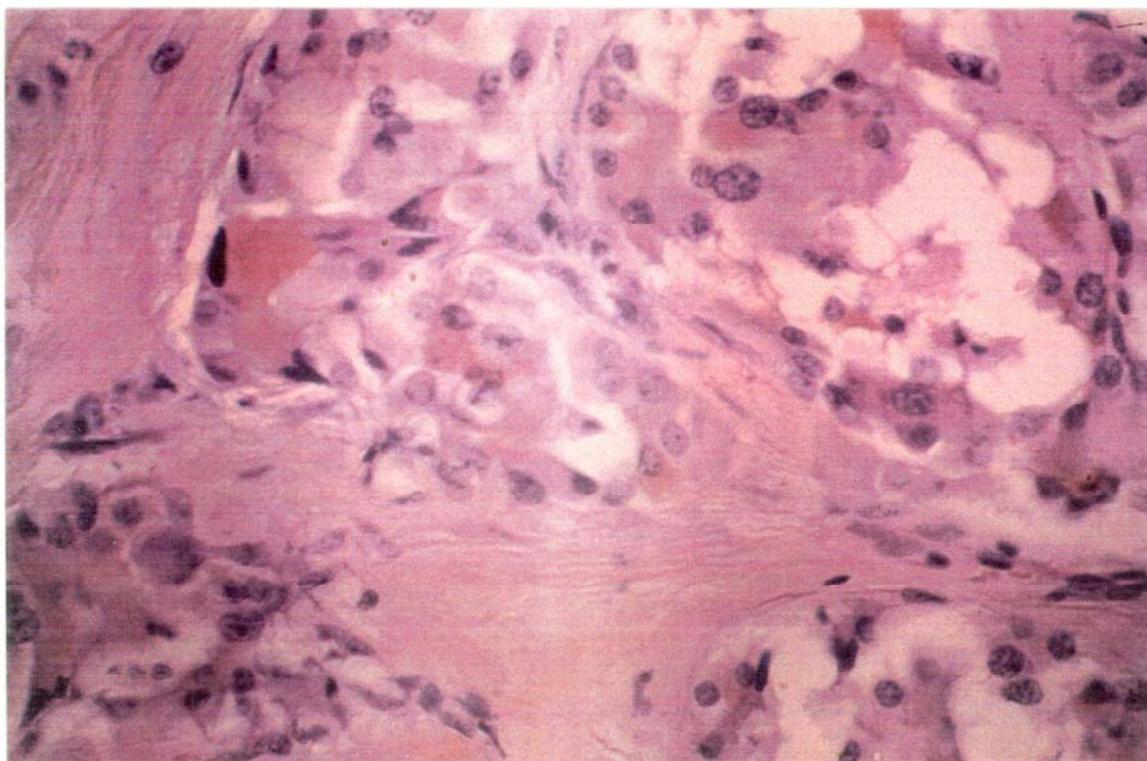


Figura 5: Carcinoma Medular de Tiroides. Células C neoplásicas dispuestas en rosetas y formaciones pseudofoliculares. En la periferia se ve material amiloide eosinófilo. Algunas células son positivas para la calcitonina. I.H.Q. (Calcitonina) + H. y E. x 30.

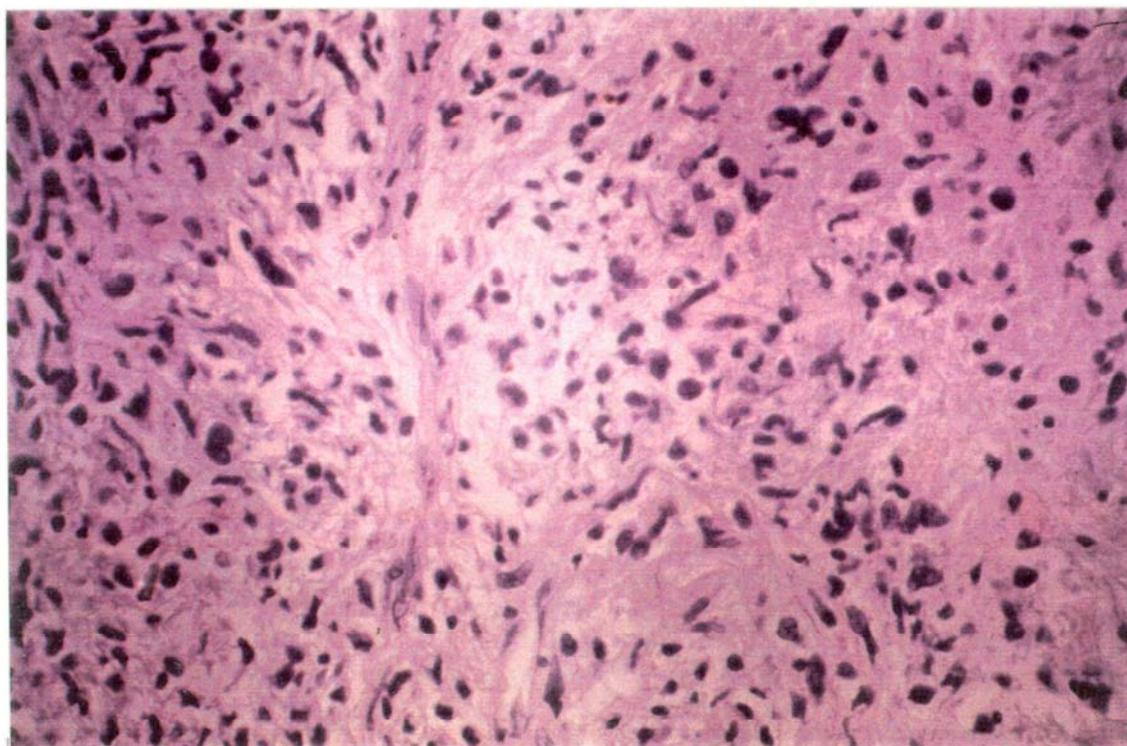


Figura 6: Carcinoma Anaplásico de Tiroides. Infiltración celular atípica y anaplásica. Gran polimorfismo núcleo-citoplásmico con algunas figuras de mitosis y focos de necrosis. H. y E. x 20.

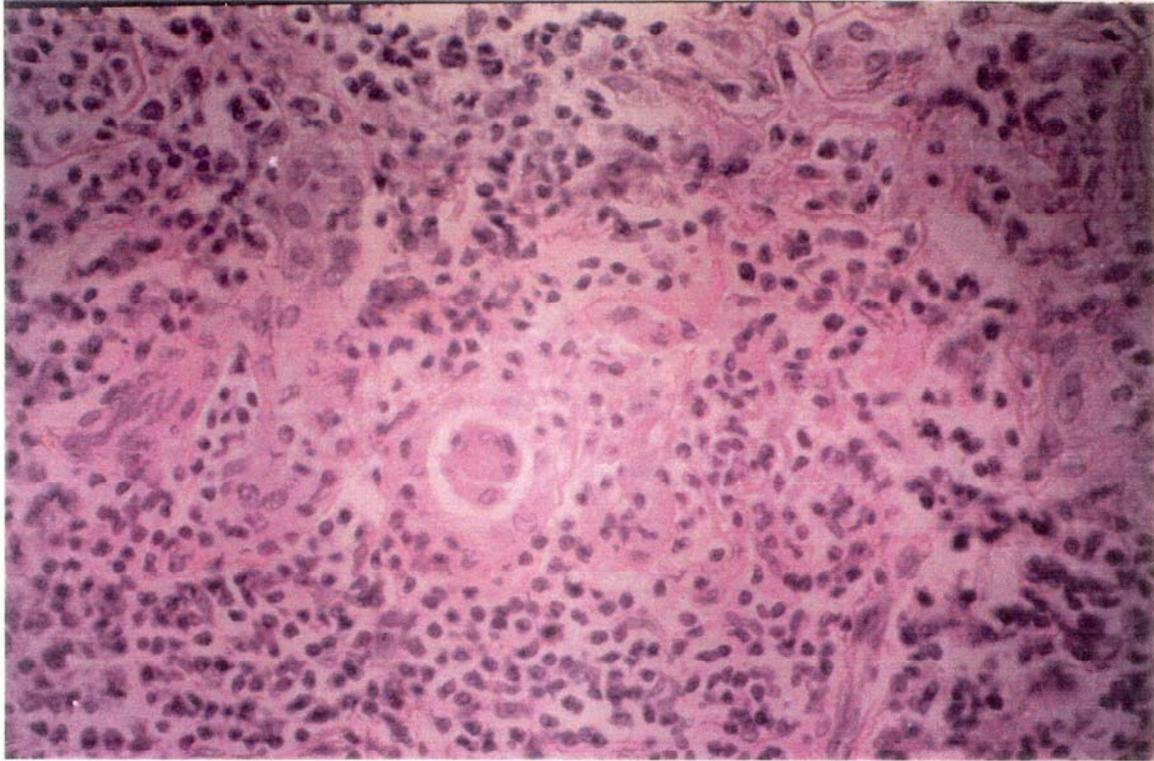


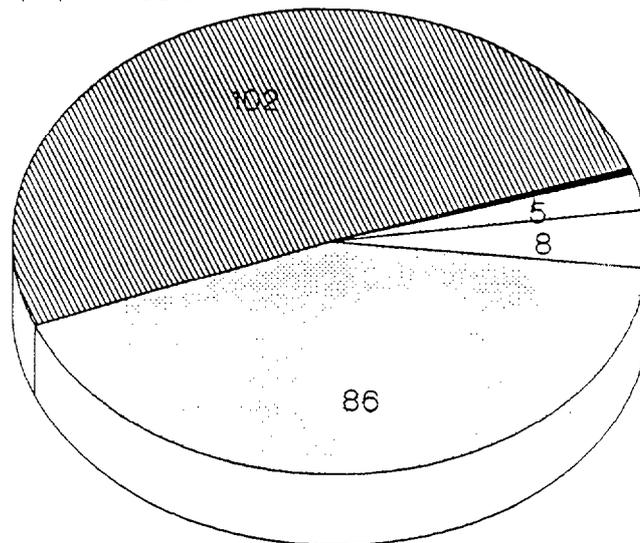
Figura 7: Linfoma Maligno de Tiroides.
Infiltración linfomatosa de célula mediana y bien diferenciada.
Los elementos linfoides desplazan y ocupan luces foliculares.
H. y E. x 20.

GRAFICA 1

CANCER DE TIROIDES

Distribución por tipos histológicos

c.papilar 50%



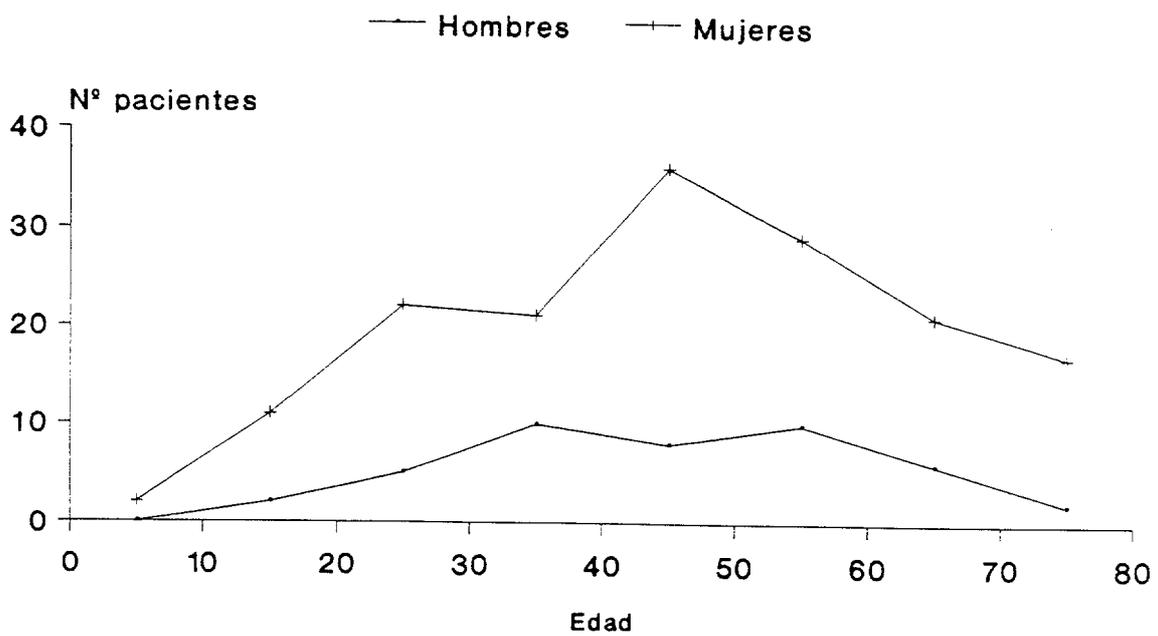
linfoma 0%
c.medular 2%
c.anaplàsic 4%

c.folicular 43%

GRAFICA 2

CANCER DE TIROIDES

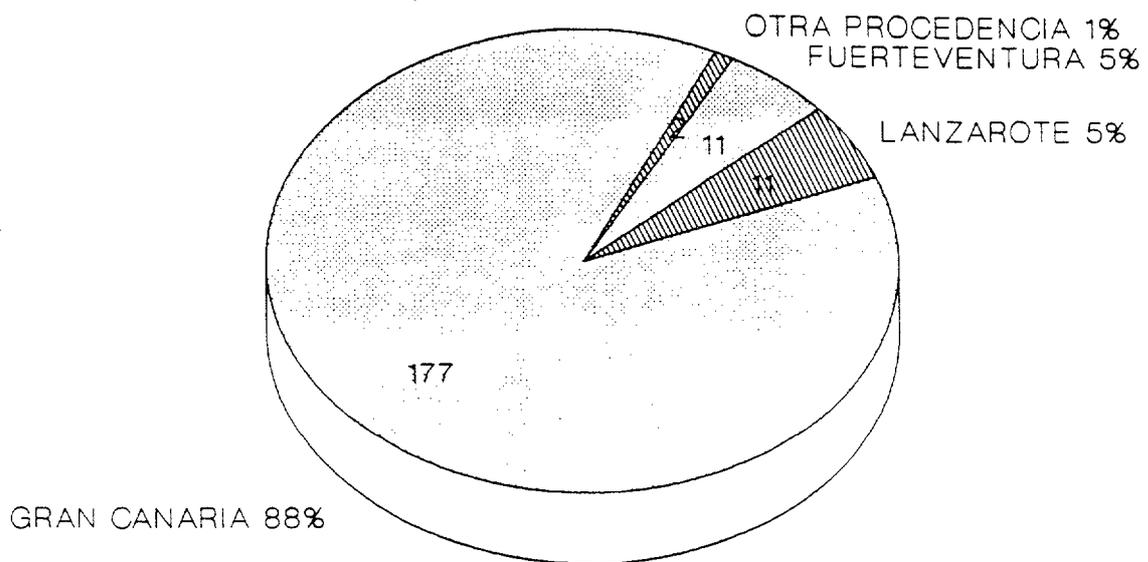
Distribución por edad y sexo



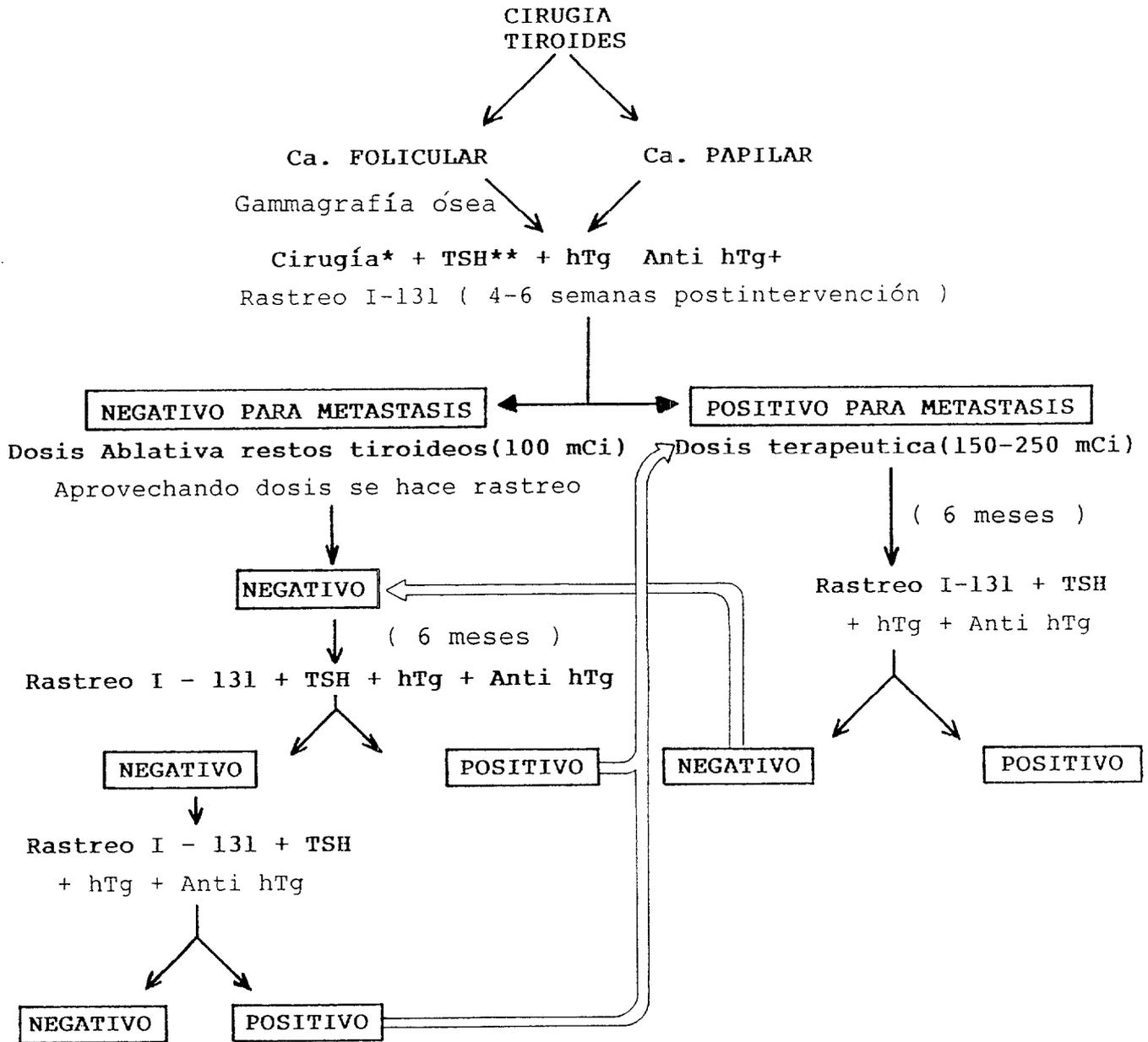
GRAFICA 3

CANCER DE TIROIDES

Distribución geográfica



SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES :

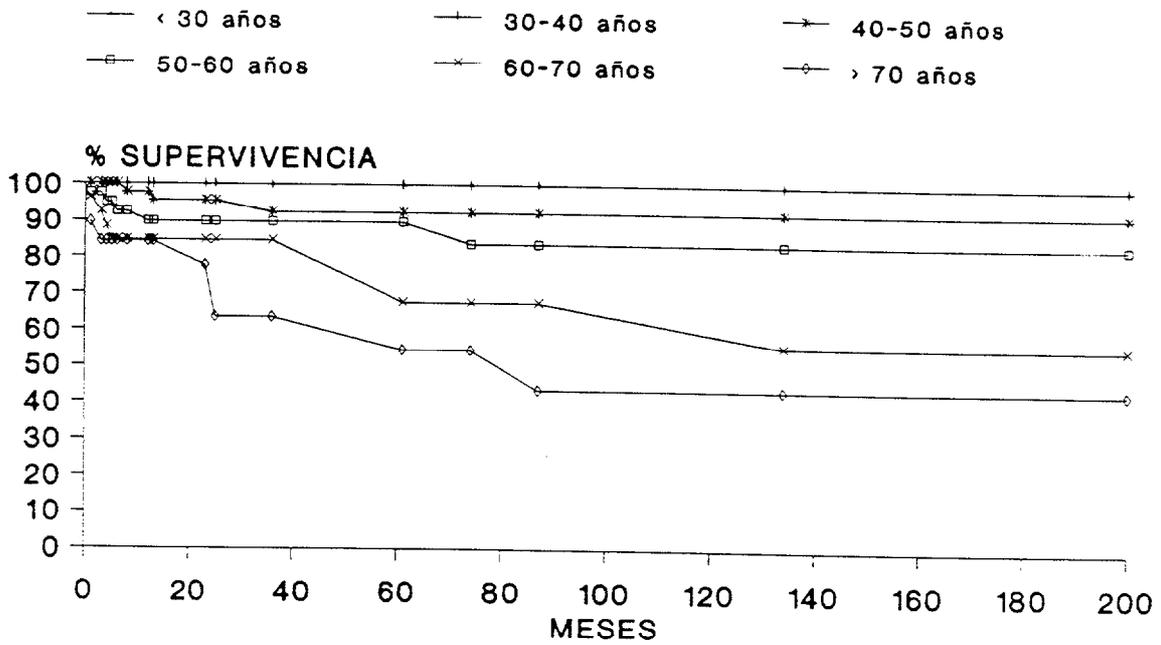


* Puede ser necesaria la reintervención si restos quirúrgicos grandes
** Para que un rastreo sea fiable TSH debe ser superior a 30 uuI/ml
*** Cuando en un paciente se obtienen dos rastreos negativos sucesivos se efectuará un nuevo rastreo solamente cuando exista fuerte sospecha clínica de afectación metastásica y/o los niveles de hTg estén elevados.

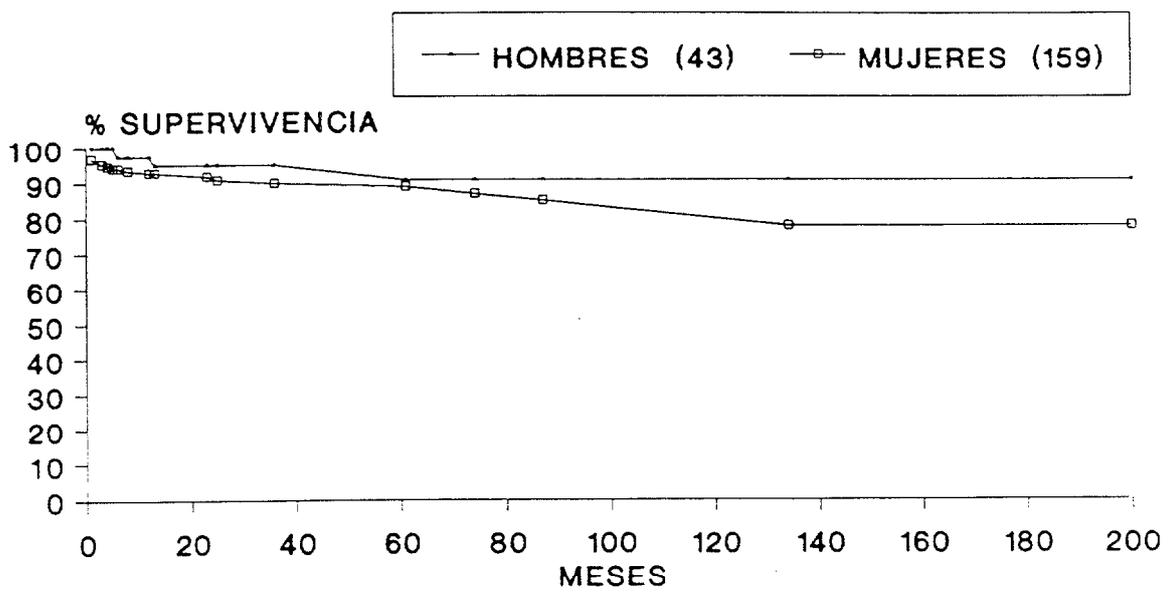
GRAFICA 5

CANCER DE TIROIDES

EDAD



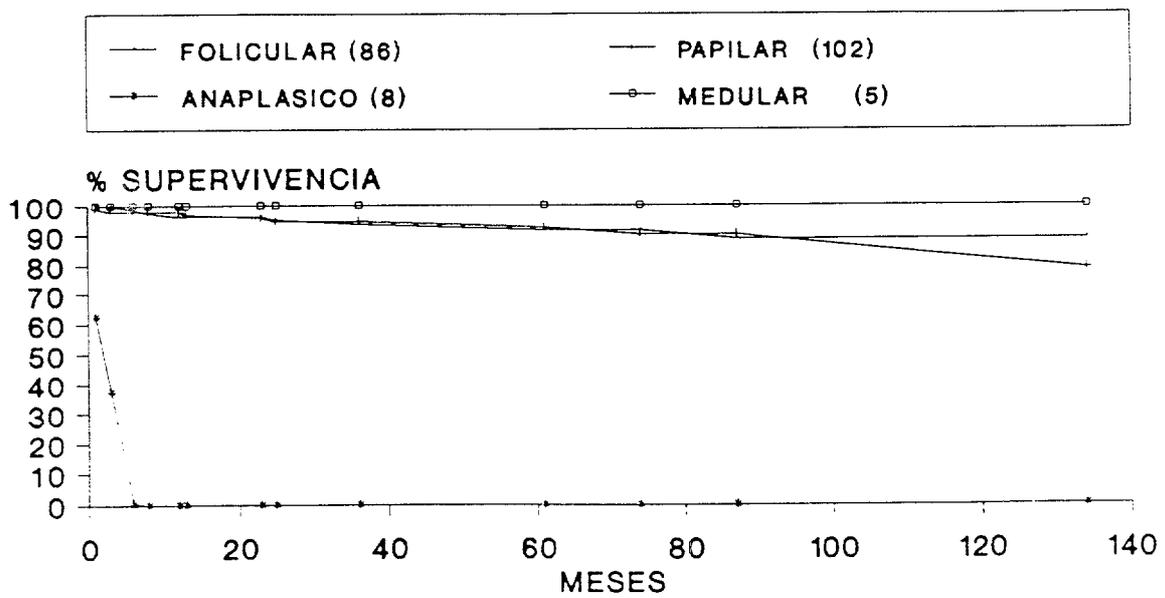
GRAFICA 6 CANCER DE TIROIDES SEXO



GRAFICA 7

CANCER DE TIROIDES

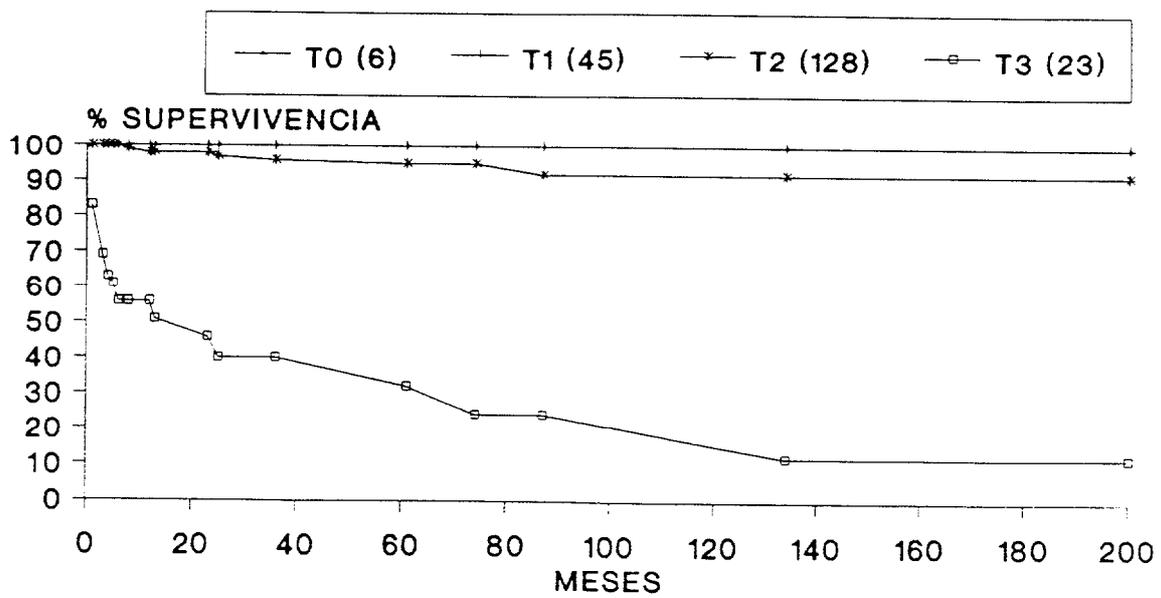
TIPO CELULAR



GRAFICA 8

CANCER DE TIROIDES

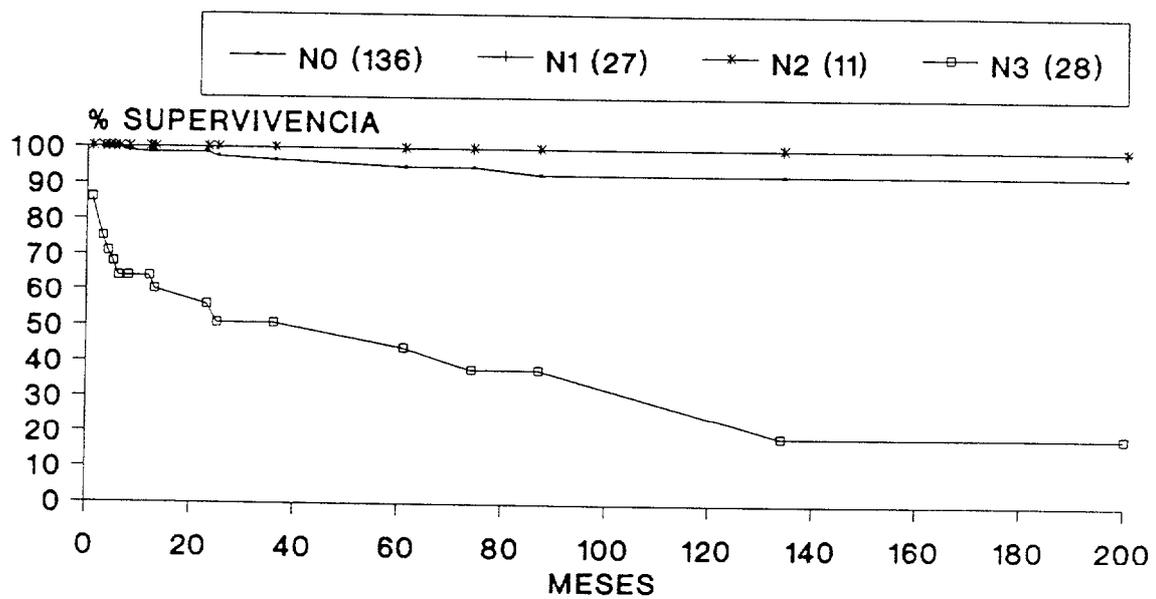
CLASIFICACION T



GRAFICA 9

CANCER DE TIROIDES

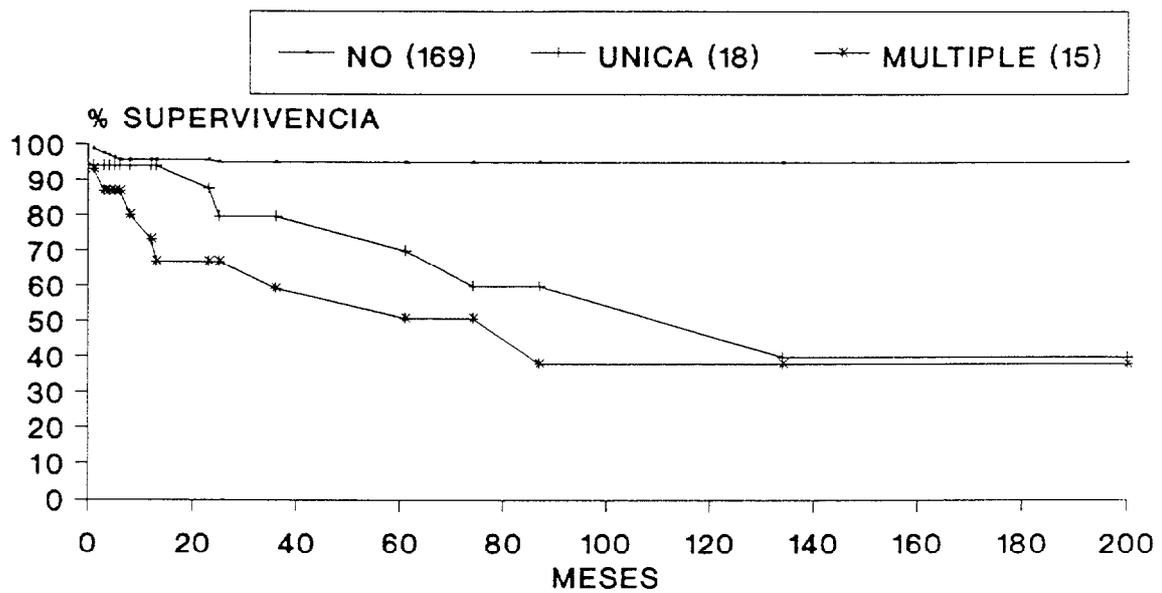
CLASIFICACION N



GRAFICA 10

CANCER DE TIROIDES

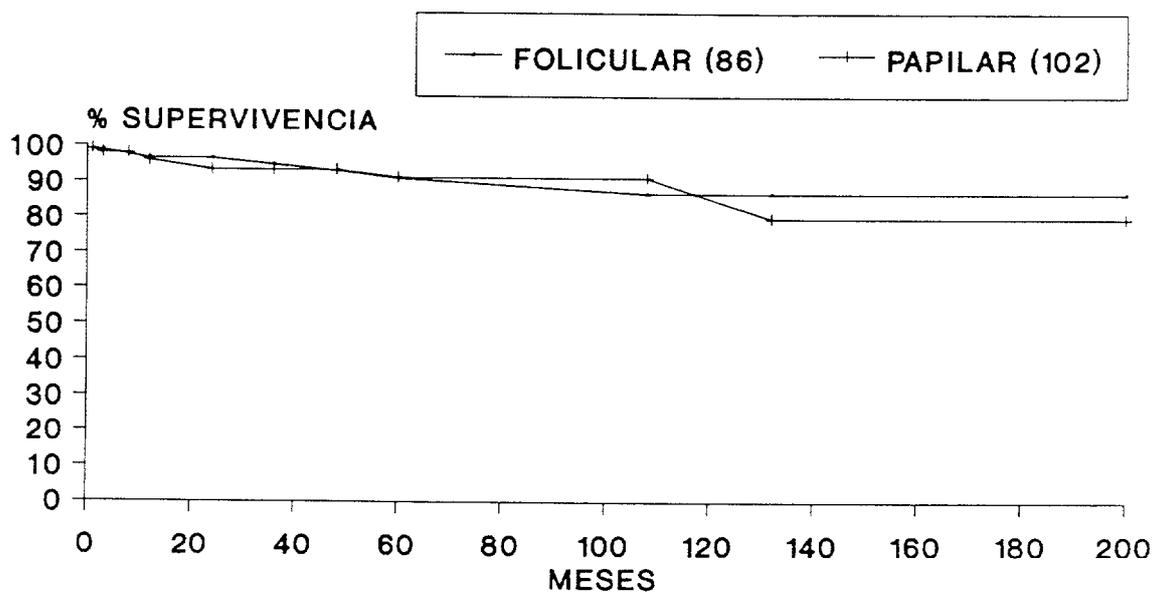
METASTASIS A DISTANCIA



GRAFICA 11

CARCINOMA DIFERENCIADO

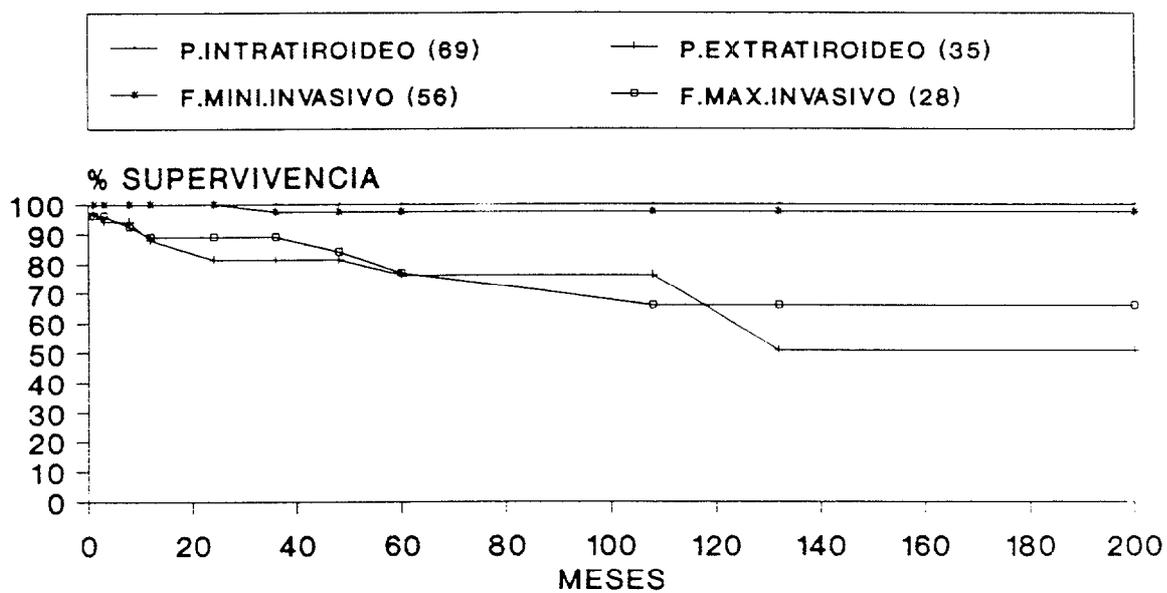
TIPOS HISTOLOGICOS



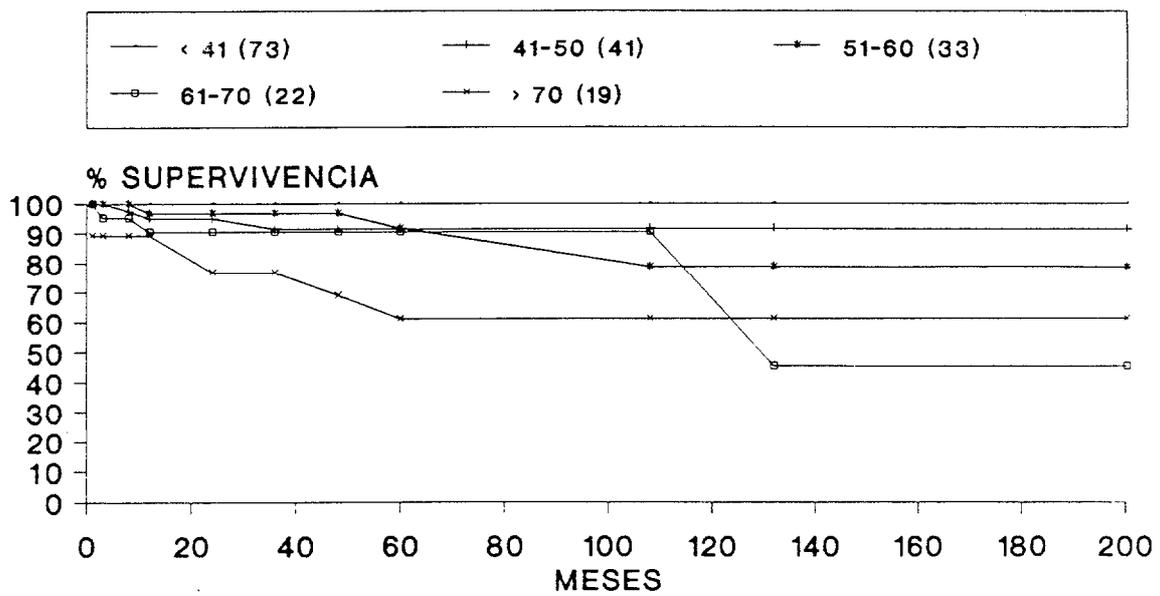
GRAFICA 12

CARCINOMA DIFERENCIADO

EXTENSION



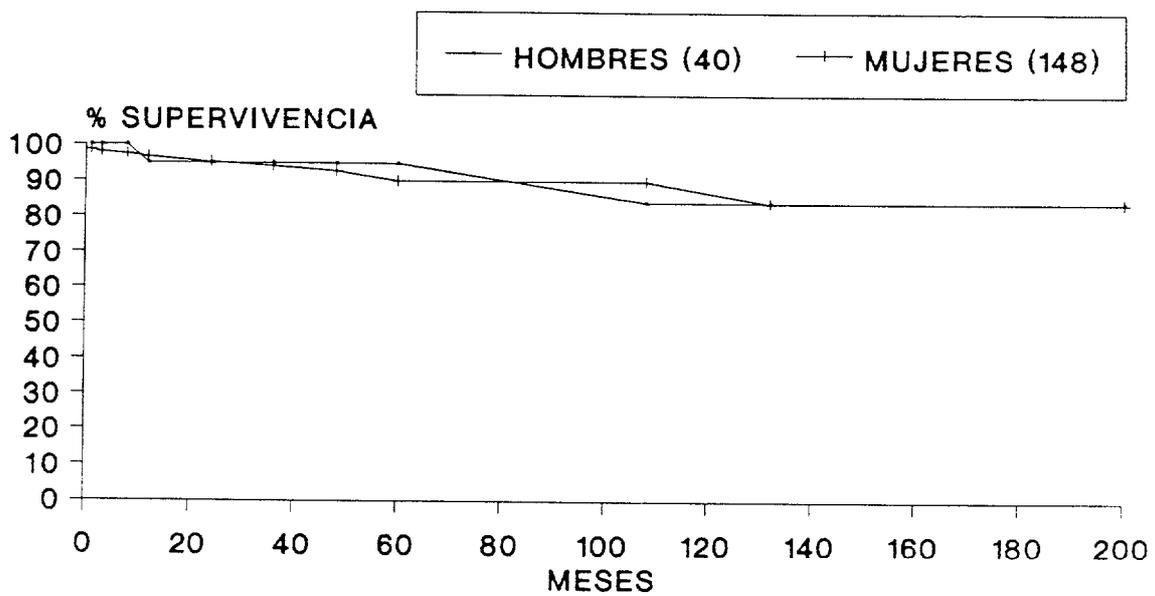
GRAFICA 13 CARCINOMA DIFERENCIADO EDAD



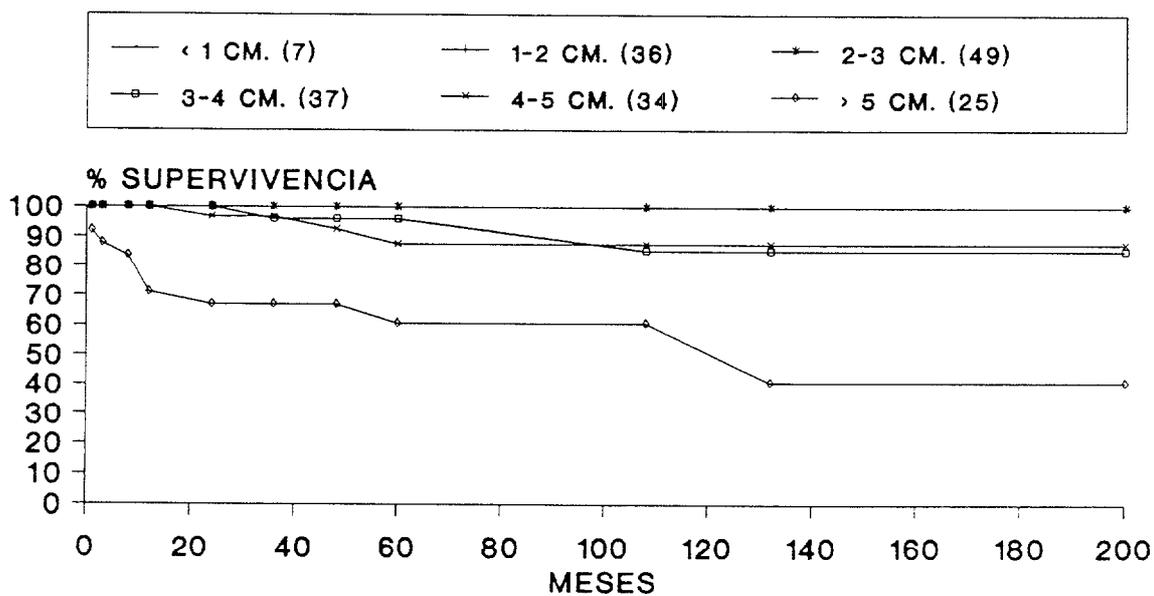
GRAFICA 14

CARCINOMA DIFERENCIADO

SEXO



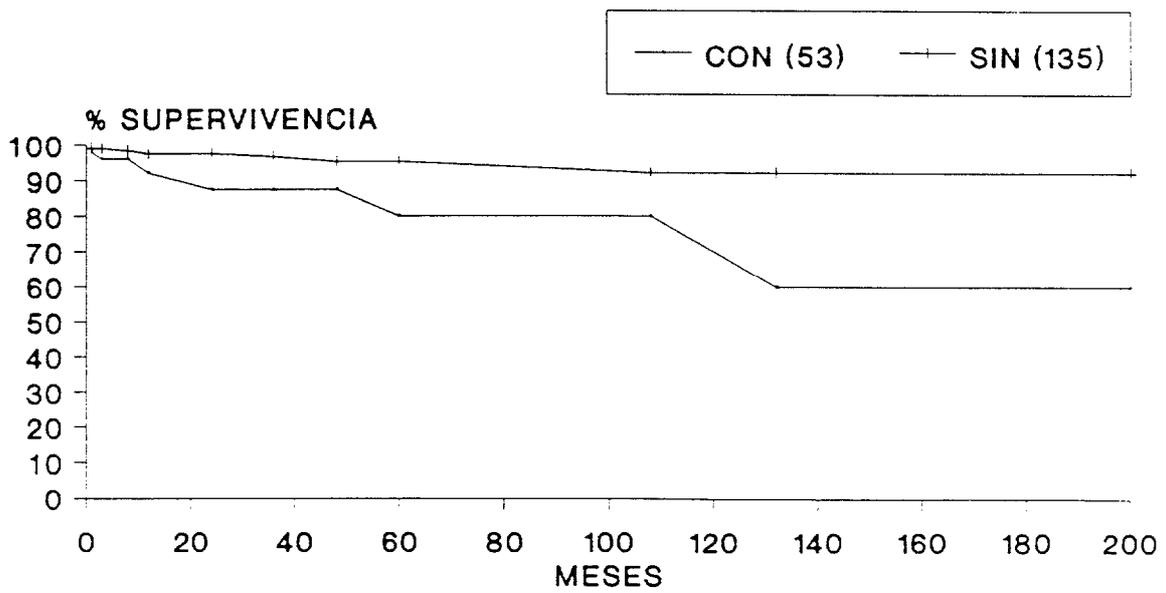
GRAFICA 15 CARCINOMA DIFERENCIADO TAMAÑO



GRAFICA 16

CARCINOMA DIFERENCIADO

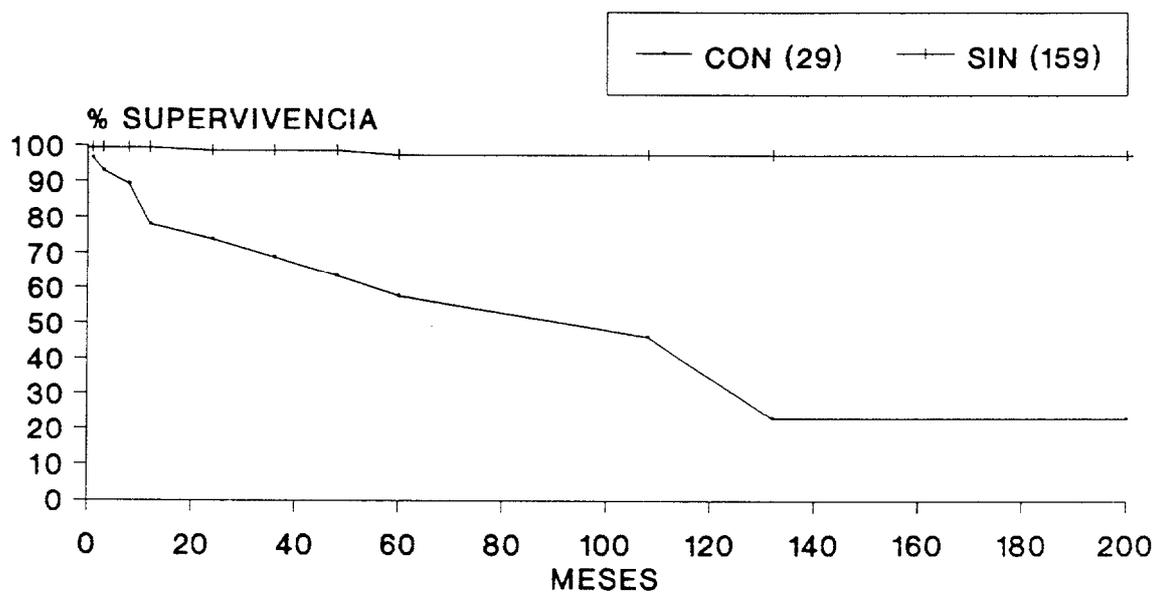
ADENOPATIAS



GRAFICA 17

CARCINOMA DIFERENCIADO

METASTASIS A DISTANCIA



GRAFICA 18

COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA

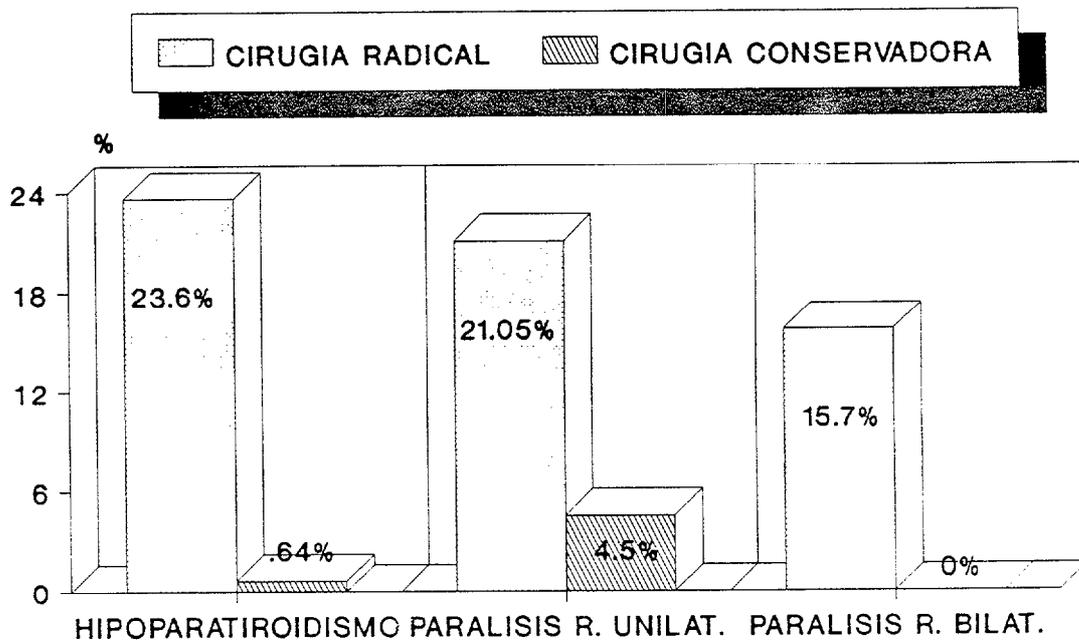


TABLA I
CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS
TUMORES TIROIDEOS

- 1.- TUMORES EPITELIALES
 - 1.1.- Benignos.
 - 1.1.1.- Adenoma Folicular.
 - 1.1.2.- Otros.
 - 1.2.- Malignos
 - 1.2.1.- Carcinoma folicular.
 - 1.2.2.- Carcinoma papilar.
 - 1.2.3.- Carcinoma medular.
 - 1.2.4.- Carcinoma anaplásico.
 - 1.2.5.- Otros.
- 2.- TUMORES NO EPITELIALES
- 3.- LINFOMAS MALIGNOS
- 4.- MISCELANEA
- 5.- TUMORES SECUNDARIOS
- 6.- TUMORES NO CLASIFICABLES
- 7.- LESIONES "TUMOUR-LIKE"

TABLA II

CAUSAS DE AUMENTO DE LA SECRECIÓN
DE TG MEDIADAS POR LA TSH

A.- AUMENTO AGUDO Y TRANSITORIO:

- Administración de TSH
- Período neonatal (1-96 H.postparto)

B.- ESTIMULACION CRONICA:

- Bocio endémico
- Bociógenos
- Disminución de la Reserva Tiroidea
(Tiroides Sublingual)
- Déficit de TBG
- Resistencia a las H. tiroideas
- Adenoma Hipofisario productor de TSH
- Bloqueo de la glándula tiroidea por
Iodo.

TABLA III

CAUSAS DE AUMENTO DE LA SECRECIÓN DE
TG NO MEDIADAS POR LA TSH

A.- POR SUSTANCIAS "TSH-LIKE":

- TSI
- Gonadotropinas Coriónicas
- Enfermedad Trofoblástica
- Embarazo

B.- POR TRAUMATISMO DIRECTO SOBRE LA
GLANDULA TIROIDES:

- Aspiración percutánea
- Cirugía Tiroidea
- Terapia con I-131

C.- LIBERACION ANORMAL:

- Adenoma Tóxico
- Nódulo Tiroideo solitario
no tóxico
- Bocio Multinodular
- Tiroiditis Subaguda
- Ca. Diferenciado de Tiroides
(no tratado, residual y metastásico)
- Período Neonatal (1-11 meses)

D.- ACLARAMIENTO ANORMAL:

- Fallo renal

TABLA IV

CAUSAS DE DISMINUCION DE LA
SECRECION DE TIROGLOBULINA

A.- SUPRESION DE LA SECRECION
DE TSH:

- Terapia con H.Tiroidea
- Tirotoxicosis facticia

B.- SINTESIS AUSENTE O DISMINUIDA:

- Atierosis congénita
- Tiroidectomía total
- Defecto congénito en la síntesis
de TG

C.- DE CAUSA DESCONOCIDA:

- Prematuros
- Enfermedad sistémica en neonatos
- Algunos adultos normales

TABLA V
 CANCER DE TIROIDES:
 TRATAMIENTO QUIRURGICO

TIPO	ESTADIO	PROCEDIMIENTO
Papilar ó Folicular	I:< 1 cm.	Lobectomía+STT contralateral.(Si tumor oculto: no reintervenir).
Papilar ó Folicular	I:> 1cm ó multicéntrico postradiación	Tiroidectomía casi total ó Lobectomía+STT contralateral.
Papilar ó Folicular	II	Tiroidectomía casi total+ Disección de cuello modif.
Papilar ó Folicular	III	Resección sin mutilación
Papilar ó Folicular	IV	Resección sin mutilación
Medular	I-II-III ò IV	Tiroidectomía casi total si adenopatías: Disección de cuello modif.
Anaplásico	I-II-III ò IV	Tiroidectomía casi total ó Resección del tumor si es posible

TABLA VI
 CANCER DE TIROIDES:
 RADIOTERAPIA

TIPO	ESTADIO	TRATAMIENTO
Papilar ó Folicular	-Invasivo, <45 años	4.000 rads post I-131 (¿)
	-Invasivo ó residual, >45 años	5.000 rads post I-131
	-Recurrencia, a cualquier edad	5.000 rads post I-131
	-Lesión ósea aislada	5.000 rads post I-131
Medular	-III	4.000-5.000 rads
	-Hipercalcitoninemia residual tras cirugía	5.000 rads
	-Tumor recurrente	5.000-6.000 rads
	-Metástasis aislada	5.000-6.000 rads
Linfoma	I, II, III ó IV	5.000 rads
Anaplásico	I, II, III ó IV	4.500-5.500 rads

TABLA VII

CANCER DE TIROIDES:
QUIMIOTERAPIA

- 1.- CA. DIFERENCIADO PROGRESIVO
CA. MEDULAR SINTOMATICO
CA. ANAPLASICO:

- Adriamicina + Cisplatino + VP-16
- Adriamicina + Cisplatino

Como alternativa:

- Ca. Diferenciado: BLEO + CFM
- Ca. Medular: 5-Fluorac. + Estreptozotocina
- Ca. Anaplásico: BLEO + Hidroxiurea

- 2.- LINFOMA MALIGNO (ESTADIOS II, III, IV)

- Ciclofosfamida + Vincristina + Adriamicina + Prednisona

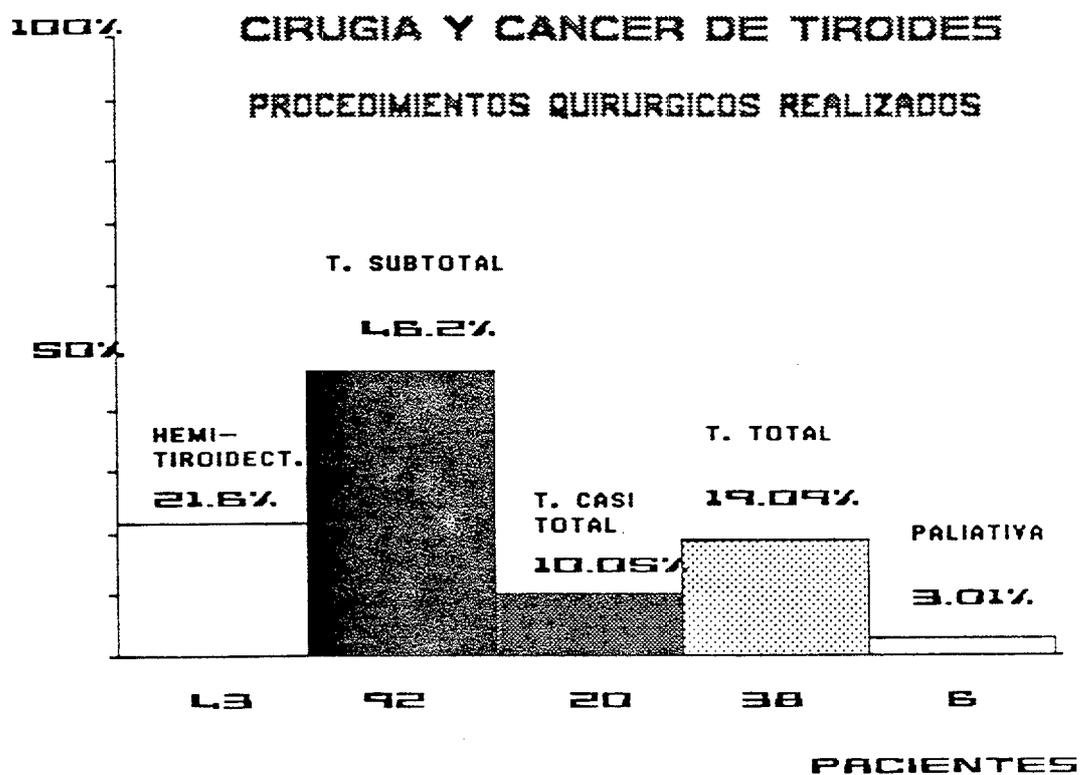
TABLA VIII**CIRUGIA Y CANCER DE TIROIDES****PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS REALIZADOS**

TABLA IX

CLASIFICACION CLINICA (T.N.M.)
DEL CANCER DE TIROIDES

T: TUMOR PRIMARIO:

- T-0: - Tumor no palpable
- T-1: - Tumor único o múltiple limitado a la glándula
- T-2: - Tumor único o múltiple deformando la glándula
- T-3: - Tumor con extensión extratiroidea.

N: ADENOPATIAS REGIONALES

- N-0: - Adenopatías no palpables
- N-1: - Adenopatías móviles homolaterales.
- N-2: - Adenopatías móviles contralaterales o bilaterales.
- N-3: - Adenopatías fijas.

M: METASTASIS A DISTANCIA

- M-0: - Ausencia de metástasis
- M-1: - Presencia de metástasis

TABLA X
METASTASIS A DISTANCIA

CARCINOMA	Nº PACIENTES	LOCALIZACION
PAPILAR	18	PULMONARES (17) PULMONARES+OSEAS (1)
FOLICULAR	11	PULMONARES (2) OSEAS (8) PULMONARES + OSEAS + HEPATICAS (1)
MEDULAR	2	PULMONARES (2)
ANAPLASICO	2	PULMONARES (2)

T A B L A X I

C A N C E R D E T I R O I D E S

VARIABLES PRONOSTICAS NEGATIVAS SIGNIFICATIVAS PARA LA SUPERVIVENCIA. ANALISIS DE MULTIVARIANZA

VARIABLE	COEFICIENTE DE REGRESION	RIESGO RELATIVO	VALOR P	I. DE C. AL 95 % DEL RIESGO RELATIVO
METASTASIS A DISTANCIA	2.0194	7.53	< 0.01	3.5 - 11.4
EXTENSION	1.5967	4.93	< 0.01	1.1 - 8.7
ANATOMIA PATOLOGICA	1.0287	2.79	< 0.01	1.2 - 6.8
EDAD	0.0440	1.05	< 0.01	0.3 - 3.1

T A B L A XII

C A R C I N O M A D I F E R E N C I A D O D E T I R O I D E S
E D A D Y M O R T A L I D A D
G R U P O S D E E D A D

NUMERO	< 10		10 - 20		21 - 30		31 - 40		41 - 50		51 - 60		61 - 70		> 70		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
C. PAPILAR FALLECIDOS	102	1 - 0,98%	5 - 4,9 %	14 - 13,7 %	23 - 22,5 %	19 - 18,6 %	18 - 17,6 %	12 - 11,7 %	10 - 9,8 %	0 - 0 %	0 - 0 %	0 - 0 %	0 - 0 %	1 - 5,2 %	1 - 5,5 %	2 - 16,6 %	4 - 40 %
C. FOLICULAR FALLECIDOS	86	1 - 1,16%	8 - 9,3 %	13 - 15,1 %	8 - 9,3 %	22 - 25,5 %	15 - 17,4 %	10 - 11,6 %	9 - 10,4 %	0 - 0 %	0 - 0 %	2 - 13,3 %	1 - 10 %	2 - 22,2 %	0 - 0 %	0 - 0 %	0 - 0 %
CASOS TOTALES (INCIDENCIA) FALLECIDOS	188	2 - 1,06%	13 - 6,9 %	27 - 14,3 %	31 - 16,4 %	41 - 21,8 %	33 - 17,5 %	22 - 11,7 %	19 - 10,1 %	0 - 0 %	0 - 0 %	3 - 9,09%	3 - 13,6 %	6 - 31,5 %	0 - 0 %	0 - 0 %	0 - 0 %

T A B L A X I I I
 CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES
 SEXO Y MORTALIDAD

EDAD	HOMBRES				MUJERES			
	INCIDENCIA		FALLECIDOS		INCIDENCIA		FALLECIDOS	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< - 40	16	41 %	0	%	57	38,2 %	0	%
41 - 50	9	23 %	1	11,1 %	32	21,4 %	2	6,2 %
51 - 60	7	17,9 %	1	14,2 %	26	17,4 %	2	7,6 %
61 - 70	5	12,8 %	1	20 %	17	11,4 %	2	11,7 %
> - 70	<u>2</u>	<u>5,12%</u>	<u>0</u>	<u>0 %</u>	<u>17</u>	<u>11,4 %</u>	<u>6</u>	<u>35,2 %</u>
TOTAL:	39	100	3	<u>7,69%</u>	149	100	12	<u>8,05%</u>

T A B L A X I V
 C A R C I N O M A D I F E R E N C I A D O D E T I R O I D E S

VARIABLES PRONOSTICAS NEGATIVAS SIGNIFICATIVAS PARA LA SUPERVIVENCIA. ANALISIS DE MULTIVARIANZA

VARIABLE	COEFICIENTE DE REGRESION	RIESGO RELATIVO	VALOR P	I. DE C. AL 95 % DEL RIESGO RELATIVO	
METASTASIS A DISTANCIA	1.8941	6.65	< 0.01	2.94	10.35
EXTENSTON	1.5685	4.80	< 0.01	1.72	7.87
TAMAÑO	1.3087	3.70	< 0.01	2.01	6.10
EDAD	0.9262	2.50	< 0.01	0.98	4.01

T A B L A X V

CORRELACION ENTRE EL RASTREO CORPORAL TOTAL (R.C.T.) CON
 I^{131} Y TIROGLOBULINA (Tg)

	Nº. PACIENTES	Tg NORMAL	Tg ELEVADA
R.C.T. NEGATIVO	70	64	6
R.C.T. POSITIVO EN LECHO TIROIDEO	14	8	6
METASTASIS FUNCIONANTES	11	1	10

T A B L A X V I

	Nº PACIENTES	Tg (ng/ml)	
		VALOR MEDIO	RANGO
1.- RCT NEGATIVO NO METASTASIS	65	11,53	0 - 192
2.- RESTOS EN LECHO TIROIDEO	14	71,29	0,01 - 191
3.- METASTASIS	16	363	72 - 980

P < 0.001 entre todos los grupos.

T A B L A X V I I

VALOR MEDIO DE LA TIROGLOBULINA EN LOS PACIENTES CON TIROGLOBULINA ELEVADA Y
METASTASIS O CAPTACION POSITIVA EN LECHO TIROIDEO

	Nº PACIENTES	Tg (ng/ml)	
		VALOR MEDIO	RANGO
1º.- METASTASIS NO FUNCIONANTES	5	370,2	(150 - 580)
2º.- METASTASIS FUNCIONANTES	10	388,5	(162 - 980)
3º.- CAPTACION POSITIVA EN LECHO TIROIDEO	6	141	(110 - 191)

$P < 0.90$ (N.S.) entre los grupos 1 y 2

$P < 0.005$ " " " 1 y 3

$P < 0.005$ " " " 2 y 3

T A B L A X V I I I

	Nº PACIENTES	VALOR MEDIO DE TIROGLOBULINA (Ng/Ml)	
		CON TRTO	SIN TRTO
1.- RCT NEGATIVO NO METASTASIS	39	6.16	17.4
2.- RESTOS EN LECHO TIROIDEO	12	17.5	27.3
3.- METASTASIS	9	162.3	375.5

1.- $P < 0.01$ 2.- $P < 0.14$ (N.S.)3.- $P < 0.003$

TABLA XIX

CONCENTRACION PLASMATICA DE TG (ng/ml) EN
39 PACIENTES CON R.C.T. NEGATIVO Y AUSEN-
CIA DE METASTASIS (CON Y SIN TRATAMIENTO
SUSTITUTIVO).

PACIENTES	CON TRATAMIENTO	SIN TRATAMIENTO
1	5	9
2	7	16
3	.01	6
4	.03	9
5	.01	1
6	.01	20
7	3	9
8	.01	5
9	3	18
10	.02	7
11	1	10
12	12	21
13	.5	13
14	.2	.4
15	6	54
16	.3	2
17	.01	2
18	.01	8
19	.2	.4
20	1	5
21	.02	4
22	.01	.01
23	4	12
24	1	12
25	.1	2
26	7	46
27	1	15
28	.01	.01
29	.4	.01
30	43	88
31	0	.4
32	63	77
33	.01	.01
34	42	82
35	1	4
36	3	6
37	30	65
38	2	14
39	1	31

TABLA XX

CONCENTRACION PLASMATICA DE TG (ng/ml) EN
12 PACIENTES CON RESTOS TIROIDEOS CAPTANTES
(CON Y SIN TRTO. SUSTITUTIVO)

<u>PACIENTES</u>	<u>CON TRTO.</u>	<u>SIN TRTO.</u>
1	39	36
2	14	20
3	5	9
4	2	4
5	34	110
6	45	68
7	27	34
8	10	12
9	2	2
10	1	0.4
11	7	8
12	22	23

TABLA XXI

CONCENTRACION PLASMATICA DE TG (ng/ml) EN
9 PACIENTES CON METASTASIS (CON Y SIN TRA-
TAMIENTO SUSTITUTIVO)

<u>PACIENTES</u>	<u>CON TRTO.</u>	<u>SIN TRTO.</u>
1	364	580
2	187	321
3	236	980
4	59	150
5	180	302
6	234	440
7	33	223
8	127	222
9	40	162

T A B L A XXII

COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA

	HIPOPARATIROIDISMO	PARALISIS R. UNILATERAL	PARALISIS R. BILATERAL
HEMITIROIDECTOMIA (43)	0	5	0
T. SUBTOTAL (92)	1	2	0
T. "CASI TOTAL" (20)	0	0	0
T. TOTAL (38)	9	8	6

TOTAL:

10

15

6

%

5 %

7,5 %

3 %

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. CHR. HEDINGER.
Histological Typing of thyroid tumours. In: World Health Organization. International Classification of tumours. Springer Verlag, 1988; 1-19.
2. HEITZ P, MOSER H, STAUB J.
A study of 573 thyroid tumours and 161 autopsy cases observed over a thirty year period.
Cancer 1976; 37: 2329-2337.
3. HEDINGER C.
Schilddruseumalignome vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1977; 107:733-741.
4. BRUSCH BE, ASTLAND JK.
Goiter prevention with iodized salt: Results of a thirty-year study.
J.Clin.Endocrinol 1952; 12:1380-1388.
5. WAHNER HW, CUELLO C, CORREA P, URIBE L, GAITAN E.
Thyroid carcinoma in an endemic goiter area, Cali, Colombia.
Am J Med 1966;40:58-66.
6. WILLIAMS ED, DONIACH I, BJARNASON O, MICHIE W.
Thyroid cancer in an iodide rich area.
Cancer 1977; 39:215-222.
7. UPTON AG.
Principles of cancer biology: etiology and prevention of cancer. In : De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg JA, eds. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia : JB Lippincott, 1982; 23.
8. MEDEIROS NETO GA, OLIVIERA NRC.
Follicular adenocarcinoma of thyroid associated with congenital hyperplastic goiter.
Acta Endocrinologica (Panamá) 1970;1: 73-89.
9. LEVER E, MEDEIROS NETO G, DE GROOT L.
Inherited disorders of thyroid metabolism.
Endocrine Reviews 1983;4:213-239.
10. OHSHIMA M, WARD JM.
Dietary iodine deficiency as a tumor promoter and carcinogen in F344/NCR rats.
Cancer Res 1986; 46:877-883.

11. MATOVINOVIC J, NISHIYAMA RH, POISSANT G.
Transplantable thyroids tumors in the rat: Development of normal-appearing thyroid follicles in the differentiated tumors and development of differentiated tumors from iodine-deficient, thyroxine-involuted goiters.
Cancer Res 1970;30:504-514.
12. MONEY WL, RAWSON RW.
The experimental production of thyroid tumors in the rat exposed to prolonged treatment with thiouracil.
Cancer 1950;3:321-335.
13. DUFFY BJ Jr., FITZGERALD PJ.
Cancer of the thyroid in children; a report of 28 cases.
J Clin Endocrinol Metab 1950;10:1296-1308.
14. WINSHIP T.
Carcinoma of the thyroid in children.
Trans Am Goiter Assoc(1951) 1952;364-389.
15. CLARK DE.
Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents.
JAMA 1955;159:1007-1009.
16. HEMPELMANN LH.
Risk of thyroid neoplasms after irradiation in childhood. Studies of populations exposed to radiation in childhood show a dose response over a wide dose range.
Science 1968;160:159-163.
17. REFETOFF S, HARRISON J, KARANFILSKI BT, KAPLAN EL, DE GROOT LJ.
Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood.
New Engl J Med 1975;292:171-175.
18. WILSON SM, PLATZC C, BLOCK GM.
Thyroid carcinoma after irradiation: characteristics and treatment.
Arch Surg 1970;100:330-337.
19. CARROLL RG.
The relationship of head and neck irradiation to the subsequent development of thyroid neoplasms.
Seminars in Nucl Med 1976;6:411-420.
20. SIMPSON CL, HEMPELMANN LH, FULLER LM.
Neoplasia in children treated with X-rays in infancy for thymic enlargement.
Radiology 1955;64:840-845.
21. FAVUS MJ, SCHNEIDER AB, STACHURA ME et al.
Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. Evaluation of 1056 patients.
New Engl J Med 1976;294:1019-1025.

22. MAXON HR, SAENGER EL, THOMAS SR et al.
Clinically important radiation associated thyroid disease. A controlled study.
J Am Med Assoc 1980;244:1802-1807.
23. MC DOUGALL IR, COLEMAN CN, BURKE JS, SAUNDERS W, KAPLAN HS.
Thyroid carcinoma after high dose external radiotherapy for Hodgkin disease.
Cancer 1980;45:2056-2060.
24. FLEMING ID, BLACK TL, THOMPSON EI, PRATT C, RAO B, HUSTU O.
Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer.
Cancer 1985;55:1190-1194.
25. SCHNEIDER AB, FAVUS MJ, STACHURA ME, ARNOLD J, ARNOLD MJ, FROHMAN LA.
Incidence, prevalence and characteristics of radiation-induced thyroid tumors.
Am J Med 1978;64:243-252.
26. SCHNEIDER AB, RECANT W, PINSKY SM, YUN RYO U, BEKERMAN C, SHORE-FREEDMAN E.
Radiation-induced thyroid carcinoma. Clinical course and results of therapy in 296 patients.
Ann Intern Med 1986;105:405-412.
27. SOCOLOW EL, HASHIZUMA A, NERIISHI S, NIITANI R.
Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation.
New Engl J Med 1963;268:406-410.
28. PRENTICE RL, KATO H, YOSHIMOTO K, MASON M.
Radiation exposure and thyroid cancer incidence among Hiroshima and Nagasaki residents.
Natl Cancer Inst Monogr 1982;62:207-212.
29. HEMPELMANN LH, HALL WJ, PHILLIPS M, COOPER RA, AMES WR.
Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy: fourth survey in 20 years.
Journal of the National Cancer Institute 1975;55:519-530.
30. MODAN B, MARK H, BAIDATZ D, STEINITZ R, LEVIN SG.
Radiation-induced head and neck tumors.
Lancet 1974;1:277-299.
31. MAXON HR, THOMAS SR, SAENGER EL, BUNCHER CR, KERELAKES JG.
Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland.
Am J Med 1977;63:967-978.
32. DE GROOT L.
Etiology and pathophysiology of thyroid carcinoma.
Acta Endocrinol(Copenh) 1983;104(Supl 252):37-38.

33. DOBYNS PM, SHELINE GE, WORKMAN JB, TOMPKINS EA, MC CONAHEY WM, BECKER D.
Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study.
J Clin Endocrinol Metab 1974;38:976-998.
34. FLEMING ID, BLACK TL, THOMPSON EI, PRATT C, RAO B, HUSTU O.
Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer.
Cancer 1985;55:1190-1194.
35. DE GROOT L, KAPLAN E, MC CORMICK M, STRAUS F.
Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 1990;71:414-424.
36. DE GROOT LJ, LARSEN PR, REFETTOFF S, STANBURY JB, eds.
Thyroid neoplasia. In: The Thyroid and its diseases. Fifth Edition. New York: John Wiley & Sons, 1984;756-831.
37. CAMIEL MR, MULE JE, ALEXANDER LL, BENNINGHOFF DL.
Association of thyroid carcinoma with Gardner's syndrome in siblings.
N Engl J Med 1968;278:1058-1059.
38. SMITH WG, KERN BB.
The nature of mutation in familial polyposis.
Dis Colon Rect 1973;16:264-271.
39. JENSEN RD, NORRIS HJ, FRAUMENI JF.
Familial arrhenoblastoma and thyroid carcinoma.
Cancer 1974;33:218-223.
40. DUNN EL, NISHIYAMA RH, THOMSON NW.
Medullary carcinoma of the thyroid gland.
Surgery 1973;73:848-858.
41. GORDON PR, HUVOS AG, STRONG EW.
Medullary carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathology study of 40 cases.
Cancer 1973;31:915-924.
42. CHONG GC, BEAHR OH, SIZEMORE GW, WOOLNER LH.
Medullary carcinoma of the thyroid gland.
Cancer 1975;35:695-704.
43. BAYLIN SB, HSU SH, GANN DS, SMALLRIDGE RC, WELLS SA.
Inherited medullary thyroid carcinoma: a final monoclonal mutation in one of multiple clones of susceptible cells.
Science 1978;199:429-431.
44. GAGEL RF, JACKSON CE, BLOCK MA et al.
Age-related probability of development of hereditary medullary thyroid carcinoma.
The Journal of Pediatrics 1982;101:941-946.

45. LOTE K, ANDERSEN K, NORDAL E, BRENNHOVD IO.
Familial occurrence of papillary thyroid carcinoma.
Cancer 1980;46:1291-1297.
46. PANZA N, DEL VECCHIO L, MAIO M et al.
Strong association between an HLA-DR antigen and thyroid carcinoma.
Tissue Antigens 1982;20:155-158.
47. JUHASZ F, BALAZS G, STENSZKY V, KOZMA L, FARID N.
The relation of susceptibility to and biologic behavior of thyroid epithelial cell cancer to HLA-DR1.
Cancer 1986;58:52-54.
48. ROSEN I, ANDERSON I, MUSCLOW E.
The factor of factor XI deficiency in thyroid neoplasia.
Surgery 1986;100:1062-1067.
49. BOULTWOOD J, WYLLIE F, WILLIAMS E, WYNFORD-THOMAS D.
N-myc expression in neoplasia of human thyroid C-cells.
Cancer Res. 1988;48:4073-4077.
50. YAMASHITA S, ONG J, FAGIN J, MELMED S.
Expression of the myccellular proto-oncogene in human thyroid tissue.
J Clin Endocrinol Metab 1986;63:1170-1173.
51. FUSCO A, GRIECO M, SANTORO M et al.
A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases.
Nature 1987;328:170-172.
52. WOOLNER LB, MC CONAHEY WM, BEAHR OH, BLACK BM.
Primary malignant lymphoma of the thyroid, review of 46 cases.
Am J Surg 1966;4:502-523.
53. BURKE JS, BUTLER JJ, FULLER LM.
Malignant lymphomas of the thyroid.
Cancer 1977;39:1587-1602.
54. WILLIAMS ED, DONIACH I, BJARNASON O, MICHIE W.
Thyroid cancer in an iodide rich area.
Cancer 1977;39:215-222.
55. CHAK LY, HOPPE RT, BURKE JS, KAPLAN HS.
Non-Hodgkin's lymphoma presenting as thyroid enlargement.
Cancer 1981;48:2712-2716.
56. HEDLEY AJ, THJODLEIFFSON B, DONALD D et al.
Thyroid function in normal subjects in Iceland and North-east Scotland.
Clin Endocrinol 1977;7:377-382.

57. COLBY TV, DORFMAN RF.
Malignant lymphoma involving the salivary glands.
Pathology Annual 1979;14:307-324.
58. MC CONAHEY W, HAY I, WOOLNER L, VAN HEERDEN J, TAYLOR W.
Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome.
Mayo Clin Proc 1986;61:978-996.
59. WOOLNER LB, LEMMON ML, BEAHR OH, BLACK M, KEATING R.
Occult papillary carcinoma of the thyroid: study of 14 cases observed in a 30 year period.
J Clin Endocrinol Metab 1960;20:89-105.
60. WOOLNER LB, BEAHR OH, BLACK BM et al.
Thyroid carcinoma: general considerations and follow-up; data on 1181 cases. En: Young S, Inman DR, eds. Thyroid Neoplasia. London: Academic Press, 1968;51-79.
61. CARCANGIU ML, ZAMPI G, PUPI A, CASTAGNOLI A, ROSAI J.
A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy.
Cancer 1985;55:805-828.
62. MAZZAFERRI EL.
Papillary thyroid carcinoma: Factors influencing prognosis and current therapy.
Seminars in Oncology 1987;14:315-332.
63. SAMAN NA, MAHESHWARI YK, NADER S et al.
Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: An Analysis of 706 cases.
J Clin Endocrinol Metab 1983;56:1131-1138.
64. STAUNTON MD, SKEET RG.
Thyroid cancer: prognosis in 469 patients.
Br J Surg 1979;66:643-647.
65. BÄCKDAHL M, CARSTENSEN J, AUER G, TALLROTH E.
Statistical evaluation of the prognosis value of nuclear DNA content in papillary, follicular, and medullary thyroid tumors.
World J Sur 1986;10:974-980.
66. COHN K, BÄCKDAHL M, FORSSLUND G et al.
Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid carcinoma.
World J Sur 1984;8:474-480.
67. DE GROOT LJ, ed. Textbook of Endocrinology. Second Ed.
Philadelphia: W.B. Saunders, 1989;1:764-775.
68. EWING J, ed. Neoplastic Disease, 3rd ed. Philadelphia:
W.B. Saunders, 1928.

69. THOMPSON NW, DUNN EL, BATSAKIS JG, NISHIYAMA RH.
Hürthle cell lesions of the thyroid gland.
Surg Gynecol Obstet 1974;139:555-560.
70. GUDRY SR, BURNEY RE, THOMPSON NW, LLOYD R.
Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid.
Arch Surg 1983;118:529-532.
71. HEPPE H, ARMIN A, CALANDRA DB, LAWRENCE AM, PALOYAN E.
Hürthle cell tumors of the thyroid gland.
Surgery 1985;98:1162-1165.
72. ROSEN IB, LUK S, KATZ I.
Hürthle cell tumor behavior. Dilemma and resolution.
Surgery 1983;98:777-783.
73. GRANT C, BARR D, GOELLNER J, HAY I.
Benign Hürthle cell tumors of the thyroid: A diagnosis to be trusted.
World J Surg 1988;12:488-495.
74. WATSON R, BRENNAN M, GOELLNER J, VAN HEERDEN JA, MC COHANEY W, TAYLOR WF.
Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Natural history and management.
Mayo Clin Proc 1984;59:851-855.
75. ARGANINI M, BEHAR R, WU T, STRAUS F, MC CORMICK M, DE GROOT LJ.
Hürthle cell tumors: A twenty-five-year experience.
Surgery 1986;100:1108-1115.
76. CAPLAN RH, ABELLERA RM, KISKEN WA.
Hürthle cell tumors of the thyroid gland. A clinico pathologic review and long-term follow-up.
Jama 1984;251:3114-3117.
77. LANG W, CHORITZ H, HUNDESHAGEN H.
Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings.
Am J Surg Pathol 1986;10:246-255.
78. CADY B, SEDGWICK CE, MEISSNER WA, WOOLMS-SALZMANN FA, WERBER J.
Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer.
Cancer 1979;43:810-820.
79. CARCANGIU ML, ZAMPI G, ROSAI J.
Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans "wuchernde struma".
Am J Surg Pathol 1984;8:655-668.
80. NEL CJC, VAN HEERDEN JA, GOELLNER JR et al.
Anaplastic carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 82 cases.
Mayo Clin Proc 1985;60:51-58.

81. MAMBO N, IRWIN S.
Anaplastic small cell neoplasms of the thyroid: an immunoperoxidase study.
Human Pathol 1984;15:55-60.
82. TOLLEFSEN HR, DE COSSE JJ, HUTTER RVP.
Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 fatal cases.
Cancer 1964;17:1035-1044.
83. WYCHULIS AR, BEAHR OH, WOOLNER LB.
Papillary carcinoma associated with anaplastic carcinoma of the thyroid gland.
Surg Gynecol Obstet 1965;120:28-34.
84. NISHIYAMA RH, DUNN EL, THOMPSON NW.
Anaplastic spindle cell and giant cell tumors of the thyroid gland.
Cancer;113-127.
85. HARADA T, ITO K, SHIMAOKA K, HOSODA Y, YAKUMARU K.
Fatal thyroid carcinoma: anaplastic transformation of adenocarcinoma.
Cancer 1977;39:2588-2596.
86. ALDINGER KA, SAMAN NA, IBAÑEZ M, STRATTON HILL C.
Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid.
Cancer 1978;41:2267-2275.
87. BEIERWALTES WH.
The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine.
Semi Nucl Med 1978;8:79-94.
88. MAZZAFERRI EL, YOUNG RL, OERTEL JE, KEMMERER WT, PAGE CP.
Papillary thyroid carcinoma. The impact of therapy in 576 patients.
Medicine 1977;56:171-176.
89. WILLIAMS ED.
The aetiology of thyroid tumours.
Clinics in Endocrinology and Metabolism 1979;8:193-207.
90. WILLIAMS ED, BROWN CL, DONIACH I.
Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid.
J. Clin Pathol 1966;19:103-113.
91. SAAD M, ORDONEZ N, RASHID R, et al.
Medullary carcinoma of the thyroid: A study of the clinical features and prognostic factor in 161 patients.
Medicine 1984;63:319-342.

92. NORMAN T, GANTVIK KM, JOHANNESSEN JV, BRENNHORD I.
Medullary carcinoma of the thyroid in Norway.
Clinical course and endocrinological aspects.
Acta Endocrinol (Copenh) 1976;83:71-85.
93. ROSSI RL, CADY B, MEISSNER WA, WOOL MS, SEDGWICK CE, WERBER J.
Nonfamilial medullary thyroid carcinoma.
Am J Surg 1980;139:554-560.
94. GORDON PR, HUVOS AG, STRONG EW.
Medullary carcinoma of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 40 cases.
Cancer 1973;31:915-924.
95. OLIVET J, BEAUVEGARD H, SOMMA M, BAND P.
ACTH-secreting medullary carcinoma of the thyroid.
Cancer 1980;46:2667-2670.
96. MELVIN K, TASHJIAN AH JR, CASSIDY CE, GIVENS JR.
Cushing's syndrome caused by ACTH and calcitonin-secreting medullary carcinoma of the thyroid.
Metabolism 1970;19:831-838.
97. DONAHOWER GF, SCHUMACHER OP, HAZARD JB.
Medullary carcinoma of the thyroid—a cause of Cushing's syndrome. Report of two cases.
J Clin Endocrinol 1968;28:1199-1204.
98. KEUSCH G, BINSWANGER U, DAMBACHER MA, FISCHER JA.
Ectopic ACTH syndrome and medullary thyroid carcinoma.
Acta Endocrinol (Copen) 1977;86:306-316.
99. ROSENBERG EM, HAHN TJ, ORTH DN, DAFTOS LJ, TANAKA K.
ACTH-secreting medullary carcinoma of the thyroid presenting as severe idiopathic osteoporosis and senile purpura. Report of a case and review of the literature.
J Clin Endocrinol Metab 1978;47:255-262.
100. BIRKENHAGER JC, UPTON GV, SELDENRATH JH, KRIEGER DT, TASHJIAN AH.
Medullary thyroid carcinoma: Ectopic production of peptides with ACTH-like, corticotrophin releasing factor-like and prolactin production-stimulating activities.
Acta Endocrinol 1976;83:280-292.
101. BELSKY J, CUELLO B, SWANSON LW, SIMMONS DM, JARRET RM, BRAZA F.
Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin-releasing factor.
J Clin Endocrinol Metab 1985;60:496-500.
102. O'BRIAN DS, DE LELLIS RA, WOLFE HJ, TASHJIAN AH JR, REICHLIN S.
Somatostatin immunoreactivity in human C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma.
Lab Invest 1980;42:140-141.

103. ROOS BA, LINDALL AW, ELLIS J, EIDE R, LAMBERT PW, BIRNBAUM RS.
Increased plasma and tumor somatostatin-like immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma and small cell lung cancer.
J.Clin Endocrinol Metab 1981;52:187-194.
104. SKVABANEK P, CANNON D, DEMPSEY J, KIRRANE J, NELIGAN M, POWELL D.
Substance P in medullary carcinoma of the thyroid.
Experientia 1979;35:1295-1296.
105. ZEYTINOGLU FU, CAGEL RF, TASHJIAN AH JR, HAMMER RA, LEEMAN SE.
Characterization of neurotensin production by a line of rat medullary thyroid carcinoma cells.
Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:3741-3742.
106. KAMEDA Y, HARADA T, IKO K, IKEDA A.
Immunohistochemical study of the medullary thyroid carcinoma with reference to C-thyroglobulin reaction of tumor cells.
Cancer 1979;44:2071-2082.
107. WILLIAMS ED, KARIN SMM, SANDLER M.
Postraglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhea.
Lancet 1968;1:22-23.
108. FALK B, LJUNGBERG O, ROSENGERN E.
On the occurrence of monoamine and related substances in familial medullary thyroid carcinoma with pheocromocytoma.
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand(A) 1968;74:1-6.
109. MARCUS JN, DISE CA, LI VOLBI VA.
Melanin production in a medullary thyroid carcinoma.
Cancer 1982;49:2518-2526.
110. BAYLIN SB, MENDELSON G, WEISBURGER WR, GANN DS, EGGLESTON SC.
Levels of histaminase and L-Dopa decarboxylase activity in the transition from C-cell hyperplasia to familial medullary thyroid carcinoma.
Cancer 1979;44:1315-1326.
111. BAYLIN SB, BENVEN MA, KEISER HR, TASHJIAN AH JR, MELVIN K.
Serum histaminase and calcitonin levels in medullary carcinoma of the thyroid.
Lancet 1972;1:455-458.
112. STEINFELD CM, MOERTEL CG, WOOLNER CB.
Diarrhea and medullary carcinoma of the thyroid.
Cancer 1973;31:1237-1239.
113. BERNIER JJ, RAMBAUD JC, CATTAN D, PROST A.
Diarrhoea associated with medullary carcinoma of the thyroid.
Gut 1969;10:980-985.

114. KAKUDO K, CARNEY JA, SIZEMORE GW.
Medullary carcinoma of the thyroid. Biologic behavior of the sporadic and familial neoplasm.
Cancer 1985;55:2818-2821.
115. CARNEY JA, SIZEMORE GW, HAYLES AB.
C-cell disease of the thyroid gland in multiple endocrine neoplasia, type 2b.
Cancer 1979;44:2173-2183.
116. NORTON JA, FROOME LC, FARRELL RE, WELLS SA.
Multiple endocrine neoplasia type IIb; the most aggressive form of medullary thyroid carcinoma.
Surg Clin North Am 1979;59:109-118.
117. TENNVALL J, BIÖRKLUND A, MÖLLER T, RANSTAM J, AKERMAN M.
Prognostic factors of papillary, follicular and medullary carcinomas of the thyroid gland.
Retrospective multivariate analysis of 216 patients with a median follow-up of 11 years.
Acta Radiol Oncol 1985;24:17-24.
118. WELLS SA, DILLEY WG, FARNDON JA, LEIGHT GS, BAYLIN SB.
Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma.
Arch Intern Med 1985;145:1248-1252.
119. SCHRODER S, BOCKER W, BAISCH H, et al.
Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas.
Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content.
Cancer 1988;61:806-816.
120. SAMAAAN N, SCHULTZ P, HICKEY R.
Medullary thyroid carcinoma: Prognosis of Familial Versus Sporadic Disease and the Role of Radiotherapy.
J Clin Endocrinol Metab 1988;67:801-805.
121. LIPPMAN SM, MENDELSON G, TRUMP D, WELLS SA, BAYLIN SB.
The prognostic and biological significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid carcinoma: A study of calcitonin, L-dopa decarboxylase, and histaminase.
J Clin Endocrinol Metab 1982;54:233-240.
122. VOLPE R.
Thyroiditis. Current view of pathogenesis: symposium on current concepts of thyroid disease.
Med Clin North Am 1975;59:1163-1175.
123. AOZASA K, INOUE A, TAJIMA K, MIYANCHI A, MATSUZUCA F, KUMA K.
Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic features
Cancer 1986;58:100-104.

124. COMPAGNO J, OERTEL JE.
Malignant lymphoma and other lympho-proliferative disorders of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 245 cases.
Am J Clin Pathol 1980;74:1-11.
125. MATSUBAYASHI S, TAMAI H, NAGAI K, KUMA K, NAKAGAWA T.
Monoclonal gammopathy in Hashimoto's Thyroiditis and Malignant Lymphoma of the Thyroid.
J Clin Endocrinol Metab 1986;63:1136-1139.
126. WILLEMS JS, LÖWHAGEN T.
The role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid disease.
Clin Endocrinol Metab 1981;10:267-273.
127. GERSHENGORN MC, MCCHUNG MR, CHU EW, HANSON TAS, WEINTRANB BD, ROBBINS J.
Fine-needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules.
Ann Intern Med 1977;87:265-269.
128. VICKERY AL JR.
Needle biopsy pathology.
Clin Endocrinol Metab 1981;10:2
129. RAPPAPORT H.
Tumors of the hematopoietic system.
Atlas of Tumor Pathology 1966;3:1-442
130. HEIMANN R, VAUNINEUSE A, DE SLOOVER C, DOR P.
Malignant lymphomas and undifferentiated small cell carcinoma of the thyroid: a clinicopathological review in the light of the Kiel classification for malignant lymphomas.
Histopathology 1978;2:201-213.
131. MAURER R, TAYLOR C, TERRY R, LUKES RJ.
Non-Hodgkin lymphomas of the thyroid.
Virchows Archiv A. Pathologische Anatomie 1979;383:293-317.
132. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description for clinical usage.
Cancer 1982;49:2112-2135.
133. ABEL WG, FINNERTY J.
Primary Hodgkin's disease of thyroid.
New York Journal of Medicine 1969;69:314-315.
134. GIBSON JM, PRINN MG.
Hodgkin's disease involving the thyroid gland.
British Journal of Surgery 1968;55:236-239.

135. HAMBURGER J, MARTIN MILLER J, KINI S.
Lymphoma of the thyroid.
Ann Intern Med 1983;99:685-693.
136. SHULMAN S, ROSE NR, WITESSKY E.
Studies on organ specificity, ultracentrifugal and electrophoretic examinations of thyroid extracts.
J. Immunol 1955;75:201-300.
137. ROITT JM, TORRIGIANI G.
Identification and estimation of undergraded thyroglobulin in human serum.
Endocrinology 1967;81:421-429.
138. TORRIGIANI G, DONIACH D, ROITT JM.
Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease.
J. Clin Endocrinol Metab 1969;29:305-314.
139. ULLER RP, VAN HERLE AJ, CHOPRA IJ.
Comparison of alterations in circulating thyroglobulin tri-iodothyronine and thyroxine in response to exogenous (bovine) and endogenous (human) thyrotropin.
J. Clin Endocrinol Metab 1973;37:741-745.
140. SCHNEIDER AB, FABUS MJ, STACHURA ME, et al.
Plasma thyroglobulin in detecting thyroid carcinoma after childhood head and neck irradiation.
Ann Intern Med 1977;86:29-34.
141. VAN HERLE AJ, KLANDORF H, ULLER RP.
A radioimmunoassay for serum rat thyroglobulin. Physiologic and pharmacological studies.
J Clin Invest 1975;56:1073-1081.
142. REFETTOFF S, LEVER EG.
The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice.
Jama 1983;250:2352-2357.
143. SARME D, BAVOKAS K, SCHERBERG NM.
Elevated serum thyroglobulin level in congenital thyroxine binding globulin (TBG) deficiency.
J Clin Endocrinol Metab 1973;37:645-649.
144. GARDNER DF, ROTHMAN J, UTIGER RD.
Serum thyroglobulin in normal subjects and patients with hyperthyroidism due to Grave's disease: Effects of T3, iodide, I131 and antithyroid drugs.
Clin Endocrinol 1979;11:585-594.
145. MEDEDU G, CASU AR, CONSTANZA C, et al.
Serum thyroglobulin levels in the diagnosis and follow-up of subacute "painful" thyroiditis. A sequential study.
Arch of Int Med 1985;43:243-247.

146. PACCINI F, PINCHERA A, GIANI FC, GRASSO C, DOVERI L, BASCHIERI C.
Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma, and other thyroid disorders.
J Endocrinol Invest 1980;3:283-292.
147. LEVER EG, REFETOFF S, SCHERBERG NH, CARR K.
The influence of percutaneous fine needle aspiration on serum thyroglobulin.
J Clin Endocrinol Metab 1983;56:26-29.
148. ULLER RP, VAN HERLE AJ.
Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Grave's disease.
J Clin Endocrinol Metab 1978;46:747-755.
149. MADEDDU G, CASU AR, MARROSSO A, MARRAS G, LANGER M.
Serum thyroglobulin in patients with autonomous thyroid nodules.
Clin Endocrinol 1984;4:377-382.
150. FRAGU P, RIUGIER P, SCHLUMBERGER M, TUBIANA M.
Evolution of thyroid 127 I stores measured by X ray fluorescence in subacute thyroiditis.
Clin Endocrinol Metab 1982;54:162-166.
151. SCHLOSSBERG AH, JACOBSON JC, IBBERTSON HK.
Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma.
Clin Endocrinol 1979;10:17-27.
152. OSOTOMETIN B, BLACK EG, HOFFENBERG R.
Thyroglobulin concentration in neonatal blood. A possible test for neonatal hypothyroidism.
Br Med J 1978;1:1467-1468.
153. PEZZINO B, FILETTI S, BELFIORI A.
Serum thyroglobulin levels in the newborn.
J Clin Endocrinol Metab 1981;52:364-366.
154. KET JL, DEL VILDER JJM, BIKKER H.
Serum thyroglobulin levels. The physiological decrease in infancy and the absence in athyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 1981;58:1301-1303.
155. MARIOTTI S, MARTINO E, CUPINI C, et al.
Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia.
N Engl J Med 1982;307:410-412.
156. BLACK EG, BODDEN SJ, HULSE JA.
Serum thyroglobulin in normal and hypothyroid neonates.
Clin Endocrinol 1982;16:267-274.

157. DAMMACO F, DAMMACO A, CAVALLO T, et al.
Serum thyroglobulin and thyroid ultrasound studies in infants with congenital hypothyroidism.
J. Pediatr 1985;106:451-453.
158. SCHNEIDER AB, SHORE-FREEDMAN E, RYO YU, BEKERMAN C, PINSKY SM.
Prospective serum Tg measurements in assessing the site of developing thyroid nodules in patients exposed to childhood neck irradiation.
J Clin Endocrinol Metab 1985;61:547-550.
159. KAWAMURA S, KISHINO B, MIYANCHI A, et al.
The differential diagnosis of cystic neck masses by the determination of thyroglobulin concentrations in the aspirates.
Clin Endocrinol 1969;20:261-267.
160. VAN HERLE AJ, ULLER RP.
Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastasis in differentiated thyroid carcinoma.
J Clin Invest 1975;56:272-277.
161. SHAH DH, DANDEKAR SR, JEEVANRAM RK, KUMAR A, SHARMA SM, GANATRA R.
Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma : histological and metastatic classification.
Acta Endocrinol 1981;98:222-226.
162. LEVINE GA, HERSHMAN JM, VAN HERLE AJ, DEFTOS LJ.
Thyroglobulin and calcitonin in patients with non-toxic goiter.
JAMA 1978;240:2282-2283.
163. DE LELLIS RA, RULE AH, SPILER I, NATHANSON L, TASHJIAN AH, WOLFE HJ.
Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma.
Am J Clin Pathol 1978;70:587-594.
164. KODAMA T, FUJINO M, ENDO Y, et al.
Family study of serum carcinoembryonic antigen in inherited medullary carcinoma of the thyroid.
Cancer 1979;44:661-664.
165. CALMETTES C, MOUKHTAR MS, MILHAUD G.
Correlation between calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in medullary carcinoma of the thyroid.
Biomedicine 1977;27:52-54.
166. WELLS SA, HAAGENSEN DE, LINEHAN MW, FARREL RE, DILLEY WG.
The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma.
Cancer 1978;42:1498-1503.

167. REYNOSO G, CHU TM, HOLYOKE D, et al.
Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers.
Jama 1972;220:361-365.
168. KLEE GG, GO WLW.
Serum tumor markers.
Mayo Clin Proc 1982;57:129-132.
169. BECKER KL, SILVA OL, SNIDER RH, MOORE CF, GEELHOED GW.
The surgical implications of hypercalcitoninemia.
Surg Gynecol Obstet 1982;154:897-908.
170. SAMAAAN NA, CASTILLO S, SCHULTZ PN.
Serum calcitonin after pentagastrin stimulation in patients with bronchogenic and breast cancer compared to that in patients with medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 1980;51:237-241.
171. HANSEN M, HANSEN HH, TRYDING N.
Small cell carcinoma of the lung, serum calcitonin and serum histaminase, diamine oxidase at basal levels and stimulated by pentagastrin.
Acta Med Scand 1978;204:257-261.
172. TELENIUS-BERG M, ALMQVIST S, BERG B, et al.
Screening for medullary carcinoma of the thyroid in families with Sipple's syndrome: evaluation of a new stimulation test.
Europ J Clin Invest 1977;7:7-16.
173. WELLS SA JR, BAYLIN SB, LINEHAN WM, FARRELL RE, COX EB, COOPER CW.
Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland.
Annals of Surgery 1978;188:139-141.
174. MC LEAN GW, RABIN D, MOORE L, DEFTOS LJ, LORBER D, MCKENNA TJ.
Evaluation of provocative tests in suspected medullary carcinoma of the thyroid.
Metabolism 1984;33:790-796.
175. BLOCK MA, JACKSON CE, TASHJIAN JR AH.
Management of occult medullary thyroid carcinoma evidenced only by serum calcitonin level elevations after apparently adequate neck operations.
Arch Surg 1978;113:368-372.
176. STEPANAS AV, SAMAAAN NA, HILLS JR CS, HICKEY RC.
Medullary thyroid carcinoma; importance of serial calcitonin measurement.
Cancer 1979;43:825-837.

177. BUSNARDO B, GIRELLI ME, SIMIONI N, NACAMULLI D, Busetto E.
Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma.
Cancer 1984;53:278-285.
178. SAAD MF, FRITSCHÉ HA JR, SAMAAN NA.
Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid.
J Clin Endocrinol Metab 1984;58:889-894.
179. PONDER BA, COFFEY R, GAGEL RF et al.
Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma.
Lancet 1988;1:397-400.
180. PONDER BAJ. Medullary thyroid carcinoma: screening the family of the apparently sporadic case. In : Muller HJ, Weber Weds. Familial cancer. Basel: Karger, 1985; 112-114.
181. SIZEMORE GW, CARNEY JA, HEATH H III.
Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroid gland: a 5 year experience (1971-1976).
Surg Clin N Am 1977;57:633-645.
182. GAGEL RF, JACKSON CE, BLOCK MA et al.
Age-related probability of development of hereditary medullary thyroid carcinoma.
J Pediatr 1982;101:941-946.
183. SOBOL H, NAROD SA, NAKAMURA Y et al.
Screening for multiple endocrine neoplasia type 2a with DNA-polymorphism analysis.
N Engl J Med 1989;321:996-1001.
184. MATHEW CGP, CHIN KS, EASTON DF et al.
A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10.
Nature 1987;328:527-528.
185. SIMPSON NE, KIDD KK, GOODFELLOW PJ et al.
Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage.
Nature 1987;328:528-529.
186. MAZZAFERRI EL, YOUNG RL.
Papillary thyroid carcinoma : A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients.
Am J Med 1981;70:511-518.
187. MASSIN JP, SAVOIE JC, GARNIER H, GUIRAUDON G, LEGER FA, BACOURT F.
Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment.
Cancer 1984;53:982-992.

188. YOUNG RL, MAZZAFERRI EL, RAHE AJ, DORFMAN SG.
Pure follicular thyroid carcinoma: Impact of therapy in 214 patients.
J Nucl Med 1980;21:733-737.
189. TOLLEFSON H, DE COSSE J.
Papillary carcinoma of the thyroid: the case for radical neck dissection.
Am J Surg 1964;108:547-551.
190. MUSTARD RA.
Treatment of papillary carcinoma of the thyroid with emphasis on conservative neck dissection.
Am J Surg 1970;120:697-703.
191. KRISHNAMURTHY GT, BLAHD WH.
Radioiodine I 131 therapy in the management of thyroid cancer: a prospective study.
Cancer 1977;40:195-202.
192. VICKERY AL JR, WANG CH, WALKER AM.
Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid.
Cancer 1987;60:2587-2595.
193. SIMPSON WJ, CARRUTHERS JS.
The role of external radiation in the management of papillary and follicular thyroid cancer.
Am J Surg 1978;136:457-460.
194. BUKOWSKI RM, BROWN L, WEICK JK, GROPE CW, PURVIS J.
Combination chemotherapy of metastatic thyroid cancer: Phase II study.
Am J Clin Oncol 1983;6:579-581.
195. AHUJA S, ERNST H.
Chemotherapy of thyroid carcinoma.
J Endocrinol Invest 1987;10:303-310.
196. HOSKIN PJ, HARMER C.
Chemotherapy for thyroid cancer.
Radiotherapy and oncology 1987;10:187-194.
197. KIM JH, LEEPER RD.
Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination adriamycin and radiation therapy. A new approach.
Cancer 1983;52:954-957.
198. POSTER DS, BRUNO S, PENTA J, PINA K, CATANE R.
Current status of chemotherapy in the treatment of advanced carcinoma of the thyroid gland.
Cancer Clin Trials 1981;4:301-307.

199. TALLROTH E, WALLIN G, LUNDELL G, LÖWHAGEN T, EINHORN J.
Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma.
Cancer 1987;60:1428-1431.
200. DEFTOS LJ, STEIN MF.
Radioiodine as an adjunct to the surgical treatment of medullary thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 1980;50:967-968.
201. NUSYNOWITZ ML, POLLARD E, BENEDETTO AR, LECKLITNER ML, WARE R
Treatment of medullary carcinoma of the thyroid with I-131
J Nucl Med 1982;23:143-146.
202. SAAD MF, GUIDO J, SAMAAAN NA.
Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid.
J Clin Endocrinol Metab 1983;57:124-128.
203. ROUGIER F, PARMENTIER C, LAPLANCHE A et al.
Medullary thyroid carcinoma: Prognostic factors and treatment.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:161-169.
204. SIMPSON WJ, PALMER JA, ROSEN IB, MUSTARD RA.
Management of medullary carcinoma of the thyroid.
Am J Surg 1982;144:420-422.
205. SIZEMORE GW.
Medullary carcinoma of the thyroid gland.
Semin Oncol 1987;14:306-314.
206. SHIMAOKA K, SCHOENFIELD DA, DE WYS WD, CREECH RH, DE CONTI R.
A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with thyroid carcinoma.
Cancer 1985;56:2155-2160.
207. KESSINGER A, FOLEY JF, LEMON HM.
Therapy of malignant APUD cell tumors: Effectiveness of DTIC.
Cancer 1983;51:790-794.
208. PETURSSON SR.
Metastatic medullary thyroid carcinoma; complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil.
Cancer 1988;62:1899-1903.
209. DEVINE RM, EDIS AJ, BANKS PM.
Primary lymphoma of the thyroid: a review of the Mayo Clinic Experience through 1978.
World J Surg 1981;5:33-38.

210. RASBACH DA, MONSCHEIN MS, HARRIS NL, KAUFMAN DS, WANG CH.
Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinical and pathologic study of twenty cases.
Surgery 1985;98:1166-1169.
211. TUTCHONG L, PHIL D, HUGHES F, HARMER CL.
Primary lymphoma of the thyroid: clinical features, prognostic factors, and results of treatment.
Int J Radiation Oncology Biol Phys 1986;12:1813-1821.
212. VIGLIOTTI A, KONG JS, FULLER LM, VELAZQUEZ WS.
Thyroid lymphomas stages IE and IIE: comparative results for radiotherapy only, combination chemotherapy only, and multimodality treatment.
Int J Radiation Oncology Biol Phys 1986;12:1807-1812.
213. HARMER MH.
Application of TNM Classification rules to malignant tumors of the thyroid gland. In: Hedinger CE, ed. Thyroid cancer. UICC Monograph Series 12. Berlin: Springer, 1969; 64-65.
214. SCHNEIDER AB, PARVUS R.
Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies.
J Clin Endocrinol Metab 1978;47:126-137.
215. BODLAENDER P, ARJONILLA JR, TWOMEY SL.
Sensitive radioimmunological screening test for antithyroglobulin autoantibodies.
Clin Chem 1978;24:272-274.
216. BOYER MF, KRISS JP.
Immunoradiometric assay for serum thyroglobulin; semiquantitative measurement of thyroglobulin in antithyroglobulin positive serum.
J Clin Endocrinol Metab 1979;49:557-564.
217. BYAR DP, GREEN SB, DOR P et al.
A Prognostic Index for Thyroid Carcinoma. A Study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group.
Europ J. Cancer 1979;15:1033-1041.
218. SIMPSON WP, MCKINNEY SE.
Canadian survey of thyroid cancer.
Can Med Assoc 1985;132:925-931.
219. TENNVALL J, BIÖRKLUND A, MÖLLER T, RANSTAM J, AKERMAN M.
Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma?
Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up.
Cancer 1986;57:1405-1415.

220. 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;102:1088-1095.
221. KAPP D, LIVOLSI VA, SANDERS MM.
Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer: etiological considerations. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1982;55:521-528.
222. FRAUENHOFFER C, PATCHESKY A, COBANOGU A.
Thyroid carcinoma: A clinical and pathologic study of 125 cases. *Cancer* 1979;43:2414-2423.
223. TENNVALL J, BIÖRKLUND A, MÖLLER T, RANSTAM J, AKERMAN M.
Prognostic factors of papillary, follicular and medullary carcinomas of the thyroid gland. Retrospective multivariate analysis of 216 patients with a median follow-up of 11 years. *Acta Radiologica Oncology* 1985;24:17-24.
224. FRASSILA D.
Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 1975;36:1138-1146.
225. RAWSON RW, LEEPER R.
Factors influencing benignancy versus malignancy of thyroid neoplasms. In: Young S and Inman DR, eds. *Thyroid neoplasia*. New York: Academic Press, 1968;159-177.
226. AHUJA A, ERNST H.
Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303-310.
227. SAAD MF, FRITSCHÉ HA, SAMAAAN NA.
Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:889-894.
228. WOOLNER LB.
Thyroid carcinoma: Pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nucl Med* 1971;1:481-502.
229. HIRABAYASHI RN, LINDSAY S.
Carcinoma of the thyroid gland: A statistical study of 390 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1596-1610.
230. CADY B, ROSSI R.
An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953.

231. CADY B, ROSSI R, SILVERMAN M, WOOL M.
Further evidence of the validity of risk group definition
in differentiated thyroid carcinoma.
Surgery 1985;98:1172-1178.
232. CADY B, SEDGWICK C, MEISSNER W, BOOKWALTER J, ROMAGOSA V, WER
BER J.
Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival pat-
terns in differentiated thyroid carcinoma.
Ann Surg 1976;184:541-552.
233. WOOLNER LB, BEAHR'S OH, BLACK BM, MCCONAHEY WM, KEATING FR JR.
Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study
of 885 cases observed in a thirty year period.
Am J Surg 1961;102:354-387.
234. ROSSI RL, NIERODA C, CADY B, WOOL MS.
Malignancies of the thyroid gland: the Lahey Clinic experien-
ce.
Surg Clin North Am 1985;65:211-230.
235. HARADA T, SHIMAOKA K, YAKUMARU K, TANIGUCHI T, ITO K.
Prognosis of thyroid carcinoma.
Int Adv Surg Oncol 1981;4:83-110.
236. TSCHOLL-DUCOMMUN J, HEDINGER CE.
Papillary thyroid carcinomas: morphology and prognosis.
Virchows Arch (A) 1982;396:19-
237. STAUNTON MD, SKEET RG.
Thyroid cancer: prognosis in 469 patients.
Br J Surg 1979;66:643-647.
238. MAZZAFERRI E, YOUNG R.
Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of
the impact of therapy in 576 patients.
Am J Med 1981;70:511-517.
239. ANDRY G, CHANTRAIN G, VAN GLABBEKE M, DOR P.
Papillary and follicular thyroid carcinoma.
Individualization of the treatment according to the prog-
nosis of the disease.
Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24: 1641-1646.
240. FRAZELL EL, FOOTE FW JR.
Papillary cancer of the thyroid : a review of 25 years of
experience.
Cancer 1958;11:895-922.
241. TUBIANA M, SCHLUMBERGER M, ROUGIER P et al.
Long-term results and prognostic factors in patients with
differentiated thyroid carcinoma.
Cancer 1985;55:794-804.

242. NEMEC J, ZAMRAZIL V, POHUNKOVA D et al.
Some factors influencing the survival of patients with less advanced stages of differentiated thyroid cancer.
Endocrinol Exp 1986;20:85-95.
243. WANEBO HJ, ANDREWS W, KAISER DL.
Thyroid cancer:some basic considerations.
Am J Surg 1981;142:474-479.
244. ITO J, NOGUCHI S, MURAKAMI N, NOGUCHI A.
Factors affecting the prognosis of patients with carcinoma of the thyroid.
Surg Gynecol Obstet 1980;150:539-544.
245. KAKUDO K, CARNEY JA, SIZEMORE GW.
Medullary carcinoma of the thyroid:Biologic behavior of the sporadic and familial neoplasms.
Cancer 1985;55:2818-2821.
246. GRIMLEY RP, OATES GD.
The natural history of malignant thyroid lymphomas.
Brit J Surg 1980;67:47
247. Crile G Jr.
Changing end results in patients with papillary carcinoma of the thyroid.
Surg Gynecol Obstet 1971;132:460-465.
248. TOLLEFSEN HR, DECOSSE JJ, HUTTER RVP.
Papillary carcinoma of the thyroid:a clinical and pathological study of 70 fatal cases.
Cancer 1964;17:1035-1044.
249. HARNESS JK, THOMPSON NW, NISHIYAMA RH.
Childhood thyroid carcinoma.
Arch Surg 1971;102:278-284.
250. SAMAAAN N, SCHULTZ P, HAYNIE T, ORDONEZ N.
Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma. Treatment results in 101 patients.
J Clin Endocrinol Metab 1985;60:376-380.
251. SCHLUMBERGER M, TUBIANA M, DE VATHAIRE F et al.
Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma.
J Clin Endocrinol Metab 1986;63:960-967.
252. MARCOCCI C, PACINI F, ELISEI R, et al.
Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma.
Surgery 1989;106:960-966.

253. BEIERWALTES W, NISHIYAMA R, THOMPSON N, COPP J, KUBO A.
Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy.
J Nucl Med 1982;23:561-568.
254. MAXON HR, THOMAS SR, HERTZBERG VS et al.
Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer.
N Engl J Med 1983;309:937-941.
255. AUER G, ARRHENIUS E, GRANBERG PO, FOX CH.
Comparison of DNA distributions in primary human breast cancer and their metastases.
Eur J Cancer 1979;16:273-278.
256. AUER G, FALLENIUS A, ERHARDT K, SUNDELIN B.
Progression of mammary adenocarcinomas as reflected by nuclear DNA content.
Cytometry 1984;5:420-426.
257. AUER G, ZETTERBERG A.
The prognostic significance of nuclear DNA content in malignant tumors of breast, prostate and cartilage.
Adv Clin Cytol 1983;2:123-134.
258. FIDLER IJ, HART IR.
The origin of metastatic heterogeneity in tumors.
Eur J Cancer 1981;17:487-494.
259. NOWELL PC.
The clonal evolution of tumor cell populations.
Science 1976;194:23-28.
260. BÄCKDAHL M, TALLROTH E, AUER G et al.
Prognostic value of nuclear DNA content in medullary thyroid carcinoma.
World J Surg 1985;9:980-987.
261. BENGTSSON A, MALMAEUS J, GRIMELIUS L et al.
Measurement of nuclear DNA content in thyroid diagnosis.
World J Surg 1984;8:481-486.
262. GREENEBAUM E, KOSS L, ELEQUIN F et al.
The diagnostic value of flow cytometric DNA measurements in follicular tumors of the thyroid gland.
Cancer 1985;56:2011-2014.
263. HAZARD JB, KENYON R.
A typical adenoma of the thyroid.
AMA Arch Pathol 1954;58:554-563.
264. IIDA F, YONEKURA M, MIYAKAWA M.
Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer.
Cancer 1969;24:764-7.

265. VICKERY A.
Thyroid papillary carcinoma.
Pathological and philosophical controversies.
Am J Surg Pathol 1983;7:797-807.
266. CRILE G JR.
Operation for papillary carcinoma of the thyroid. In: Varco RL, Delaney JP, eds. Controversy in Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1976;165-169.
267. FARRAR WB, COOPERMAN M, JAMES AG.
Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid.
Ann Surg 1980;192:701-704.
268. KRISHNAMURTHY GT, BLAHD WH.
Radioiodine I-131 therapy in the management of thyroid cancer. A prospective study.
Cancer 1977;40:195-202.
269. MAXON HR, THOMAS SR, WEN CH.
The role of nuclear medicine in the treatment of hyperthyroidism and well-differentiated thyroid adenocarcinoma.
Clin Nucl Med 1981;6:87-98.
270. LEEPER RD, SHIMAOKA K.
Treatment of metastatic thyroid carcinoma.
Clin Endocrinol Metabol 1980;9:383-404.
271. VARMA VM, BEIERWALTES WH, NOFAL MM, NISHIYAMA R, COPP J.
Treatment of thyroid cancer: death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodide I-131.
Jama 1970;214:1437-1442.
272. CLARK OH, GEREND PL, GORETZKI P, NISSENSON R.
Characterization of the thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in neoplastic human thyroid tissue.
J Clin Endocrinol Metab 1983;57:140-147.
273. SCHLUMBERGER M, CHARBORD P, FRAGU P, LUMBROSO J, PARMENTIER C, TUBIANA M.
Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels.
J Clin Endocrinol Metab 1980;51:513-519.
274. CLARK OH.
TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer.
World J Surg 1981;5:39-47.
275. STAUNTON MD, GREENING WP.
Treatment of thyroid cancer in 293 patients.
Br J Surg 1976;63:253-259.

276. CADY B, COHN K, ROSSI R et al.
The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma.
Surgery 1983;94:978-983.
277. ROSS D, NEER R, RIDGWAY E, DANIELS G.
Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary thyroid axis with l-thyroxine.
Am J Med 1987;82:1167-1170.
278. ROSS D.
Subclinical hyperthyroidism: possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy.
Mayo Clin Proc 1988;63:1223-1229.
279. ROSS D, ARDISSON L, MESKELL M.
Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay.
J Clin Endocrinol Metab 1989;69:684-688.
280. BLACK EG, GRIMLETTE TH, MAISEY MN, CARSON A, HARMER CL, OATES GD.
Serum thyroglobulin in thyroid cancer.
Lancet 1981;29:443-444.
281. ASHCRAFT MW, VAN HERLE AJ.
The comparative value of serum Tg measurements and I131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer.
Am J Med 1981;71:807-814.
282. BARSANO CP, SKOSEY C, DE GROOT LJ, REFETTOFF S.
Serum thyroglobulin in the management of patients with thyroid cancer.
Arch Intern Med 1982;142:763-767.
283. HUFNER M, STUMPF HP, GRUSSENNDORF M, HERMANN HJ, KIMMIG B.
A comparison of the effectiveness of I131 body scans and plasma thyroglobulin determinations in the diagnosis of metastatic differentiated carcinoma of the thyroid: a retrospective study.
Acta Endocrinol 1983;104:327-332.
284. ALBA F, JAUNSOLO MA, LEON M, et al.
Valoración de la determinación de tiroglobulina en el seguimiento de enfermos con cáncer diferenciado de tiroides.
Rev Esp Med Nuclear 1984;5:93-98.
285. ECHENIQUE RL, KASI L, HAYNIE TP, GLEEN HJ, SAMAN NA, STRATTON HILL C.
Critical evaluation of serum thyroglobulin levels and I131 scans in post therapy patients with differentiated thyroid carcinoma.
J Nucl Med 1982;23:235-240.

286. PACCINI F, PINCHERA A, GIANI C, GRASSO L, BASCHIERI L.
Serum thyroglobulin concentrations and I131 whole body scans in the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy).
Clin Endocrinol 1980;13:107-110.
287. CASTAGNOLI A, CAPPELLI G, D'AGATA A, FORNI S, MILANI S, PUPI A.
Can thyroglobulin assay really supplant radioiodine scans in patients with differentiated thyroid cancer.
Lancet 1982;I:573-574.
288. SCHNEIDER AB, LINE BR, GOLDMAN JM, ROBBINS J.
Sequential serum thyroglobulin determinations, I131 scans, and I131 uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer.
J Clin Endocrinol Metab 1981;53:1199-1206.
289. COLACCHIO TA, LO GERFO P, COLACCHIO DA, FEIND C.
Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow-up of patients with thyroid cancer.
Surgery 1982;91:42-45.
290. GRANT S, LUTTRELL B, REEVE T, et al.
Thyroglobulin may be undetectable in the serum of patients with metastases disease secondary to differentiated thyroid carcinoma.
Cancer 1984;54:1625-1628.
291. VAN HERLE AJ, VAN HERLE IS, FREIPEL MA.
An international cooperative study evaluating serum thyroglobulin standards.
J Clin Endocrinol Metab 1985;60:338-343.
292. CABRANES JA, OLMOS A, HERNANDO A, ALMOGUERA I, PABLOS I, DEL OLMO J.
Valoración de los niveles de tiroglobulina sérica en la evolución del cáncer diferenciado de tiroides.
Endocrinología 1984;31:192-196.
293. CHARLES MA, DODSON LE, WALDECK N et al.
Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well-differentiated thyroid carcinoma.
Am J Med 1980;69:401-407.
294. MC DOUGALL R, BAYER MF.
Follow-up of patients with differentiated thyroid cancer using serum thyroglobulin measured by an immunoradiometric assay. Comparison with I131 total body scans.
J Nucl Med 1980;21:741-744.
295. PANZA N, DE ROSA M, LOMBARDI G, SALVATORE M.
Serum thyroglobulin in patients with early thyroid cancer who have residual thyroid tissue after total thyroidectomy.
Lancet 1984;18:398-399.

296. PUENTES C, RUIZ DE ALMODOVAR M, OLEA N et al.
Tiroglobulina y cáncer de tiroides (VIII).-Detección postoperatoria de enfermedad tumoral clínica y clinicamente oculta.
Radiología 1984;26:455-460.
297. GALLIGAN JP, WINSHIP J, VAN DOORN T et al.
A comparison of serum thyroglobulin measurements and whole body 131I scanning in the management of treated differentiated thyroid carcinoma.
Aust NZ J Med 1982;12:248-254.
298. PACINI F, LIPPI F, FORMICA N et al.
Therapeutic doses of Iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels.
J Nucl Med 1987;28:1888-1891.
299. MÜLLER- GÄRTNER HW, SCHNEIDER C.
Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer.
Cancer 1988;61:976-981.
300. BLACK EG, SHEPPARD MC, HOFFENBERG R.
Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma.
Clin Endocrinol 1987;27:115-120.
301. BLADD WM, DRIKMAN MV, PORTER CH W, HILL VA, BAUMAGARTNER WA.
Serum thyroglobulin, a monitor of differentiated thyroid carcinoma in patients receiving thyroid hormone suppression therapy. Concise communication.
J Nucl Med 1984;25:651-746.