

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POST GRADO

Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina para el diagnóstico del Cáncer de Tiroides (Unidad de Tiroides del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período del 01 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2005).

TESIS

para obtener el grado académico de Maestro en Medicina

AUTOR

José Somocurcio Peralta

Lima – Perú

2010

AGRADECIMIENTO

Al maestro Jesús Navarrete Siancas, a quien le debo en gran medida el entrenamiento y la dedicación a la Anatomía Patológica.

Al Dr. Ariel Columbié Molina, quien me enseñó el arte de la Biopsia por Aspiración con Aguja Fina

A mis padres por ser ejemplo y estímulo constante de superación y a mi familia por su apoyo y comprensión

ÍNDICE

CAPITULO I: DATOS GENERALES.....	12
1.1. TÍTULO.....	12
1.2. ÁREA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.3. AUTOR O RESPONSABLE DEL PROYECTO.....	12
1.4. ASESOR.....	12
1.5. INSTITUCIÓN.....	12
1.6. DURACIÓN.....	12
1.7. CLAVE DEL PROYECTO.....	12
CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	13
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
2.1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	13
2.1.2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	17
2.1.3. FUNDAMENTOS.....	19
2.1.3.1. MARCO TEÓRICO.....	19
2.1.3.2. MARCO REFERENCIAL.....	110
2.1.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	113
2.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	115
2.2.1. OBJETIVO GENERAL.....	115
2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	115
2.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA.....	115

2.3.1. JUSTIFICACIÓN LEGAL.....	115
2.3.2. JUSTIFICACIÓN TEÓRICO-CIENTÍFICA.....	116
2.3.3. JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA.....	116
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	117
3.1. TIPO DE ESTUDIO.....	117
3.2. MUESTRA DE ESTUDIO.....	117
3.3. VARIABLES DE ESTUDIO.....	118
3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	118
3.5. TÉCNICA Y MÉTODO DEL TRABAJO.....	119
3.6. TAREAS ESPECÍFICAS PARA EL LOGRO DE RESULTADOS, RECOLECCIÓN DE DATOS Y OTROS.....	120
3.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	121
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	123
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.....	140
CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES.....	143
CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	144
CAPÍTULO VIII: ANEXOS.....	173
6.1. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	173
6.2. FICHA DE RECONOCIMIENTO DE DATOS.....	173
TABLA ANEXA NUMERO 1.....	173
TABLA ANEXA NUMERO 2.....	175

LISTA DE CUADROS

- 1.- Número de pacientes por grupo etáreo
- 2.- Pacientes por grupo etáreo y por sexo
- 3.-Pacientes según sexo
- 4.-Frecuencia de diagnóstico por años
- 5.-Primeras frecuencias de diagnósticos citológicos
- 6.-Comparativo de las primeras frecuencias de diagnósticos histológicos
- 7.- Gold Standard para Carcinoma Papilar
- 8.-Gold Standard para Bocio Adenomatoso
- 9.-Gold Standard para Bocio Coloide
- 10.-Gold Standard para Adenoma Folicular
- 11.- Gold Standard para Tiroiditis de Hashimoto
- 12.-Gold Standard para Microcarcinoma Papilar
- 13.- Gold Standard para Carcinoma Medular
- 14.-Gold Standard para Tiroiditis Crónica
- 15.-Gold Standard para Quiste Tiroideo
- 16.-Gold Standard para Hiperplasia Folicular

LISTA DE FIGURAS

- 1.-Materiales necesarios para la BAAF
- 2.-Manija de Aspiración porta Jeringa
- 3.-Técnica de soporte de la Jeringa
- 4.-Consultorio Médico para la Toma de Biopsia
- 5.-Posición ideal del paciente para BAAF
- 6.-Procedimiento de toma de Biopsia
- 7.-Rotulado e identificación de láminas
- 8.-Técnica de extendido citológico
- 9.-Técnica de fijación inmediata
- 10.-Coloración con Hematoxilina – Eosina
- 11.-Etiquetado para identificación de láminas citológicas
- 12.-Láminas citológicas listas para lectura
- 13.-Microscopio de luz
- 14.-Vista panorámica de grupo celular tiroideo
- 15.-Algoritmo para el uso de la BAAF
- 16.-Criterios para el diagnóstico de Carcinoma Papilar de Tiroides
- 17.-Vista panorámica de Carcinoma Papilar
- 18.-Papilas de disposición panorámica

- 19.-Cuerpos de Psamona en Carcinoma Papilar
- 20.-Seudoinclusion intra-nuclear: Carcinoma Papilar
- 21.-Núcleo en “Grano de Café” Carcinoma Papilar
- 22.-Criterios citológicos de la “Citología de Tumor Folicular”
- 23.-Patrón “Tridimensional microfolicular” del “Tumor Folicular”
- 24.-Criterios Citológicos del Carcinoma Anaplásico
- 25.-Carcinoma Medular de Tiroides
- 26.-Carcinoma Medular : Cromatina Neuroendocrina
- 27.-Linfoma de tiroides: Criterios citológicos
- 28.-Linfoma de Tiroides : Citología Monomorfa
- 29.- Citología de la Tiroiditis de Hashimoto

RESUMEN

Biopsia Punción – Aspiración con Aguja Fina para el diagnóstico del Cáncer de Tiroides

(Unidad de Tiroides del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo del 01 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2005)

El presente trabajo pretende demostrar la utilidad de la Biopsia Punción-Aspiración con Aguja Fina (BAAF o PAAF) de tiroides en el diagnóstico de las condiciones malignas más comunes en nuestro medio mediante la determinación de los niveles de sensibilidad y especificidad frente a las piezas operatorias de tiroides consideradas como el “Gold Standard”. Se admitieron para el estudio todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión provenientes de la consulta externa del Servicio de Endocrinología en el periodo señalado, haciendo un total de 401 casos de los cuales el 90% corresponden al sexo femenino entre los 40 y 60 años de edad y 10% al sexo masculino. Los diagnósticos citomorfológicos más frecuentes fueron el carcinoma papilar 32.92%, el bocio adenomatoso 19.20% y la Citología de Tumor Folicular 11.97%. Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico obteniéndose para el carcinoma papilar de tiroides una sensibilidad del 81.7%, una especificidad del 93.8% , un valor predictivo positivo del 87.9% con una exactitud del 89.5%. En el adenoma folicular una sensibilidad del 32%, una especificidad del 83.8% , un valor predictivo positivo del 94.9% y una exactitud del 80.5%. Para el carcinoma Medular presentó una sensibilidad del 70%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% , predictivo negativo del 99.2% y una exactitud del 99.3%. El trabajo también muestra algunas cifras obtenidas para otras condiciones de tipo benigno. Se concluye que la BAAF o PAF de tiroides constituye un método altamente sensible y específico para el diagnóstico del cáncer de tiroides en la consulta de endocrinología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins EsSalud.

BAAF O PAAF (Biopsia Aspiración con aguja fina)

Tipo de biopsia en la cual se utiliza una aguja muy fina y delgada para obtener una muestra de células de una lesión sospechosa con fines diagnósticos.

SUMMARY

Puncture Biopsy - Fine Needle Aspiration in the diagnosis of thyroid cancer (Unit of thyroid of the Hospital Edgardo Rebagliati Martins in the period of the January 01 from 2001 to December 31 2005) to present work seeks to demonstrate the utility of the puncture biopsy Fine-needle aspiration (FNA or FNA) of thyroid in the diagnosis of malignant conditions more common in our environment through the determination of the levels of sensitivity and specificity compared to surgical specimens of thyroid considered as the "Gold Standard".

It is admitted to the study, all patients who met the inclusion criteria from the outpatient Service of Endocrinology in the period indicated, making a total of 401 cases of which 90% correspond to the female sex between the ages of 40 and 60 years of age and 10% male.

The diagnosis cytomorphology more frequent were papillary carcinoma 32.92 %, adenomatous goiter 19.20 % and the cytology of follicular tumor 11.97 %. The data obtained were subjected to statistical analysis and obtained for the papillary thyroid carcinoma a sensitivity of 81.7 %, a specificity of 93.8 %, a positive predictive value of 87.9 % with an accuracy of 89.5 %. In the follicular adenoma a sensitivity of 32 %, a specificity of 158 %, a positive predictive value of 94.9 % and an accuracy of 80.5 %. For medullary carcinoma had a sensitivity of 70 %, specificity of 100 %, positive predictive value of 100% , negative predictive of 99.2 % and an accuracy of 99.3 %.

The work also shows some of the figures obtained for other conditions of benign.

It is concluded that the FNAB or PAF thyroid constitutes a method highly sensitive and specific for the diagnosis of thyroid cancer in the endocrinology clinic of the Hospital Edgardo Rebagliati Martins EsSalud.

FNAB OR FNA biopsy (fine needle aspiration) type of biopsy in which a needle is used very fine and thin to obtain a sample of cells from a suspicious lesion for diagnostic purposes.

CAPÍTULO I

DATOS GENERALES

1.1. TÍTULO:

“Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina para el diagnóstico del Cáncer de Tiroides” (Unidad de Tiroides del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período del 01 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2005)

1.2. ÁREA DE INVESTIGACIÓN:

Citopatología

1.3. AUTOR O RESPONSABLE DEL PROYECTO:

Dr. José Rene Somocurcio Peralta

1.4. ASESOR:

Dr. Ernesto Ráez Gonzales

1.5. INSTITUCIÓN:

Hospital Edgardo Rebagliati Martins

1.6. DURACIÓN:

Doce meses.

1.7. CLAVE DEL PROYECTO:

BAAF o PAAF

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

2.1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA:

Las enfermedades de la tiroides constituyen una causa frecuente de solicitud de asistencia médica, tanto en las consultas de Endocrinología como en las de Oncología, las de Cirugía, y las del médico de familia.

El nódulo tiroideo es un problema clínico común y constituyen la alteración tiroidea más frecuente del mundo, sin embargo, su importancia depende de su asociación con el cáncer de tiroides ⁽⁵⁰⁾. Esta denominación tiene definiciones diferentes: para el clínico se trata de un crecimiento localizado del tejido tiroideo (nódulo único) acompañado o no de crecimiento del resto de la tiroides (bocio multinodular), para el radiólogo son lesiones circunscritas o redondeadas con características ecogénicas diferentes, para el patólogo son lesiones que distorsionan el tejido tiroideo normal, las que pueden ser clasificadas como: 1. Hiperplasias foliculares cuando no tienen cápsula, generalmente son múltiples, circunscritos y compuestos por folículos llenos de coloide, y 2. adenomas, cuando son únicos, poseen cápsula fibrosa con vasos de pared gruesa como detalle prominente, habitualmente celulares con arquitectura uniforme ⁽⁵⁰⁾. Ambas lesiones pueden sufrir cambios degenerativos con necrosis, hemorragia y fibrosis con distorsión del tejido glandular ⁽⁵⁰⁾.

Los nódulos son tan frecuentes, con una prevalencia de nódulos tiroideos palpables en adultos americanos estimada en un 4-7% (9 millones de adultos en los EE.UU), con un

ritmo de nueva aparición de 10,08% anual, de los que la mitad son nódulos solitarios^{(23) (65)}
^{(72) (93)}. Aparecen nuevos nódulos a un ritmo de 0,1% al año, multiplicándose por 20 en
casos de irradiación de cabeza, cuello o tórax^{(23) (65) (72) (93)}. Sin embargo, la verdadera
prevalencia de nódulos tiroideos se ha demostrado muy superior⁽⁷²⁾. Cuando se consideran
los datos de ultrasonografía o necropsia, las cifras son 10 veces superiores, con estudios en
series de autopsias que revelan que el 50% de los adultos presentan dichos nódulos, si bien
la mayoría de ellos son impalpables^{(23) (65) (72) (93)}. En esta línea, Horlocker et al han
demostrado con ultrasonografía de alta resolución que el 50% de los pacientes tienen
nódulos tiroideos a los 50 años⁽⁵⁰⁾.

La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos y el cáncer de tiroides es
proporcionalmente raro, aunque constituye el cáncer endocrinológico más frecuente, con
una incidencia de cerca de 4 casos/100.000 individuos/año, constituyendo sólo el 1% de
todos los procesos malignos⁽¹⁹⁴⁾ y el 0,5% de las muertes relacionadas con cáncer con
predominio en el sexo femenino es relación 5-6:1, y con una proporción prácticamente
constante tanto en estudios americanos como europeos^{(23) (93)}. La incidencia en mujeres
(5,5 x 100 000) que duplica la del masculino (2,4 x 100 000)^{(23) (65)}. Los nódulos tiroideos
tienen una incidencia que aumenta con la edad⁽⁵⁰⁾.

Sin embargo, datos de autopsias han demostrado que el cáncer oculto de tiroides, papilar en
la mayoría de los casos, tiene una prevalencia del 6-28%^{(23) (50)}. A pesar de que la historia
natural del cáncer de tiroides, en especial la de estos tumores (microcarcinomas) menores
de 1 cm., implica habitualmente un curso lento e indolente, con una tasa de muertes de 6
por millón, también es cierto que tumores pequeños y aparentemente inocuos, menores de 1
cm., pueden producir metástasis importantes y precoces e incluso conducir a la muerte⁽⁵⁰⁾.

Ha existido una explosión en décadas pasadas en el número de los estudios en la evaluación de la función tiroidea; pero lo importante es determinar si estos nódulos son benignos o malignos, y para esto el papel de la gammagrafía es secundario respecto a la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) que ha adquirido el sobrenombre de “prueba reina” por sus múltiples beneficios, la cual ofrece una alta eficacia y en extremo segura, con un índice predictivo positivo del 90 al 95%, de ahí que este importante estudio haya revolucionado la conducta que se seguiría ante un nódulo tiroideo⁽⁷²⁾.

El descubrimiento de un nódulo tiroideo palpable en un paciente, especialmente cuando se trata de un nódulo solitario o de un nódulo dominante en un tiroides multinodular, no sólo inquieta al paciente, sino que obliga al cirujano a descartar la presencia de un carcinoma, pues aunque sólo en el 5-11% de estos nódulos se confirma su malignidad, en el caso de nódulos fríos estas cifras pueden llegar hasta el 17%⁽⁵⁰⁾. En realidad, los rangos de malignidad son muy variables según las series, oscilando entre en 1,0-1,5 y el 30%⁽⁵⁰⁾.

Un aspecto interesante lo constituye el enorme número de especialidades médicas implicadas en el diagnóstico y tratamiento del paciente con cáncer de tiroides: endocrinología, medicina interna, radiología, cirugía general, cirugía oncológica, cirugía endocrinológica, medicina nuclear, anatomía patológica, y ocasionalmente, radioterapia oncológica y oncología médica, cada uno con una óptica específica en su área, para enfrentar al paciente⁽⁴²⁾.

A pesar del enorme y extraordinario número de publicaciones dedicadas a la patología maligna de la glándula tiroides, existen innumerables aspectos controversiales en la conducta a seguir ante un paciente con la sospecha de la enfermedad: ¿Es suficiente el

resultado de la citología por punción-aspiración para operar a un paciente? ¿Es necesaria la biopsia intraoperatoria? ¿Se necesita principalmente el diagnóstico por parafina?

Nosotros, teniendo en cuenta que la presencia de nódulos tiroideos es una condición frecuente que causa habitualmente angustia al paciente y preocupación al cirujano por el riesgo de malignidad, nos motivamos a realizar un estudio de sensibilidad y especificidad del método de Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) en el diagnóstico del cáncer tiroideo a través de un análisis de nuestra experiencia, el cual si bien no es 100% fiable permite identificar a aquellos pacientes con procesos malignos que requerirán cirugía y evitando tiroidectomías innecesarias en pacientes con lesiones benignas, que son la mayoría. Dada la elevada prevalencia de estos nódulos y la posibilidad de malignidad, es pues precisa una estrategia adecuada para su diagnóstico y tratamiento.

Comprendemos que el cáncer tiroideo no es un problema de salud en Perú. Fácilmente salta a la vista que aquel paciente que tiene un cáncer de la tiroides tiene las mayores posibilidades de morir por otra causa y no por el carcinoma tiroideo. De todos modos para nosotros consiste en ayudar a reducir la morbilidad más que la mortalidad por esta enfermedad. La BAAF O PAAF es una técnica que ha aumentado la precisión diagnóstica y reducido el número de cirugías innecesarias. Para que este procedimiento de resultados satisfactorios las muestras deben ser adecuadas y revisadas por un patólogo experto. Es un procedimiento seguro, poco costoso, poco invasivo y muy preciso, según lo encontraron Gharib y Goellner, en una revisión de la literatura (4 series numerosas con un total de 18183 muestras)^{(80 (194))}.

2.1.2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

HISTORIA:

La glándula tiroides recibió este nombre por su similitud con un escudo (del griego “thyreos” y “eidos” que significa forma de escudo), por cuanto se pensaba que constituía una auténtica arma defensiva para la laringe ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾. En 1456, Warton la denominó "escudo oblongo" y sugirió que estaba allí para rellenar el cuello, particularmente en las mujeres ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾.

Aunque su descubridor fue Vesalius en 1534 es de señalar que desde 1500 se conocía la existencia del bocio ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾. Pasarían casi 2 siglos antes de que se precisara su importancia fisiológica ⁽¹⁵³⁾. En 1811, Rolleton describió el carcinoma primario de tiroides ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾.

Entre 1825 y 1845, Parry, Graves y Basedow describieron el bocio tóxico difuso ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾.

En 1884 se realizó por Rehn la primera tiroidectomía subtotal como tratamiento del hipertiroidismo, pero el mérito de la consolidación de la cirugía en este campo corresponde a Teodoro Kocher, profesor de cirugía de Berna ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾.

En 1888 Ord describió el cuadro clínico, el cual se corresponde con el hipotiroidismo primario; pero desde siglos atrás, en China se conocía el beneficio del consumo de algas marinas y esponjas, aunque para la literatura occidental es en 1891 que se emplea el extracto de la tiroides para el tratamiento del hipotiroidismo ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾.

En 1895 Baumann descubrió la presencia de yodo en la tiroides unido a la globulina, y llamó a esa sustancia yodotirina; Oswald, años después, aisló una proteína yodada a la que llamó tiroglobulina ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾.

En 1896 Riedel descubrió la Tiroiditis Crónica que hoy lleva su nombre, en 1912 Hashimoto describió la tiroiditis crónica, en 1914 Kendall aisló la tiroxina, aunque no fue hasta 1926 que Harrington determinó que es un derivado de la tirosina con 4 átomos de yodo; años más tarde Pitt Rivers y Gross identificaron la T₃ ⁽⁵⁰⁾ ⁽¹⁵³⁾.

En el año 1908 Sir. Berkeley Moynihan puntualizó que una adecuada cirugía del cáncer significa una amplia exéresis del tumor primario, de los vasos linfáticos y de los ganglios a los que drena el tumor ⁽⁵⁰⁾. Posteriormente se produjo un maravilloso adelanto con la anestesia, los conceptos del pre y post-operatorio, así como con la utilización de la radioterapia, antibióticos, etc ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁷⁴⁾. Esto estimuló a los cirujanos a efectuar amplísimas y agresivas operaciones, y en la década de los años 50 del pasado siglo, en la magnífica Clínica Lahey trataban el carcinoma papilar de tiroides mediante la extirpación del lóbulo afectado, complementando con una disección radical de ese lado, lo que significa también la exéresis de los músculos pre-tiroideos, músculo esternocleidomastoideo, la cadena linfática yugular y la vena yugular profunda; sin embargo, no extirpaban el otro lóbulo ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁷⁴⁾.

Por esos mismos años, George Crile Jr. defendió la cirugía conservadora, incluso con la simple extirpación del nódulo ⁽⁷⁴⁾. Ambas escuelas reportaban buenos resultados ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁷⁴⁾.

En 1988 Agaton publicó la descripción de Daily W.E., Lindsay S. y Shahen, donde describían la asociación entre la Tiroiditis Crónica de Hashimoto y el cáncer de tiroides ⁽⁵⁰⁾.

2.1.3. FUNDAMENTOS:

2.1.3.1. MARCO TEÓRICO:

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES:

La tiroides es una pequeña glándula que mide alrededor de 5 cm. de diámetro situada en el cuello bajo la piel y por debajo de la nuez de Adán ⁽⁹²⁾. Las dos mitades (lóbulos) de la glándula están conectadas en su parte central (istmo), de modo que se parece a la letra H o a un nudo de corbata ⁽⁹²⁾. Normalmente, la glándula tiroides no se puede ver y apenas se puede sentir ⁽⁹²⁾. Sólo en el caso de que se agrande puede el médico palparla fácilmente como una protuberancia prominente (bocio) que aparece debajo o a los lados de la nuez de Adán ⁽⁹²⁾.

La glándula tiroides secreta las hormonas tiroideas, que controlan la velocidad de las funciones químicas del cuerpo (velocidad metabólica) ⁽⁹²⁾. Las hormonas de la tiroides tienen dos efectos sobre el metabolismo: estimular casi todos los tejidos del cuerpo al producir proteínas y aumentar la cantidad de oxígeno que las células utilizan ⁽⁹²⁾. Cuando las células trabajan más intensamente, los órganos del cuerpo trabajan más rápido ⁽⁹²⁾.

Para producir hormonas tiroideas, la glándula tiroides necesita yodo, un elemento que contienen los alimentos y el agua ⁽⁹²⁾. Esta glándula concentra el yodo y lo procesa en su interior ⁽⁹²⁾. Cuando las hormonas tiroideas se consumen, algo del yodo contenido en las hormonas vuelve a la glándula tiroides y es reciclado para producir más hormonas ⁽⁹²⁾.

El organismo se sirve de un mecanismo complejo para ajustar la concentración de hormonas tiroideas presentes en cada momento ^{(2) (5)}. En primer lugar, el hipotálamo,

ubicado en el cerebro encima de la hipófisis, secreta la hormona liberadora de tirotrópina, la cual hace que la hipófisis produzca la hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina⁽²⁾⁽⁵⁾. Tal y como su nombre sugiere, esta estimula la glándula tiroides para producir hormonas tiroideas⁽²⁾⁽⁵⁾. Cuando la cantidad de hormonas tiroideas circulantes en la sangre alcanza una cierta concentración, la hipófisis reduce la producción de hormona estimulante de la tiroides⁽²⁾⁽⁵⁾. Cuando esta concentración disminuye, aumenta la producción de hormona estimulante (mecanismo de control mediante retroalimentación negativa)⁽²⁾⁽⁵⁾.

Las hormonas de la tiroides se encuentran en dos formas⁽²⁾⁽⁵⁾. La tiroxina (T4) que es la forma producida en la glándula tiroides, tiene sólo un efecto ligero en la aceleración de la velocidad de los procesos metabólicos del cuerpo⁽²⁾⁽⁵⁾. La tiroxina se convierte en el hígado y otros órganos en una forma metabólicamente activa, la triyodotironina (T3)⁽²⁾⁽⁵⁾. Esta conversión produce aproximadamente el 80 por ciento de la forma activa de la hormona; el 20 por ciento restante lo produce y secreta la misma glándula tiroides⁽²⁾⁽⁵⁾. Muchos factores controlan la conversión de T4 a T3 en el hígado y en los otros órganos, incluyendo las necesidades del organismo en cada momento⁽²⁾⁽⁵⁾. La mayor parte de las formas T4 y T3 se une a ciertas proteínas en la sangre y es activa solamente cuando no está unida a ellas⁽²⁾⁽⁵⁾. De este modo singular, el organismo mantiene la cantidad correcta de hormonas tiroideas, necesaria para conservar una velocidad metabólica estable⁽²⁾⁽⁵⁾.

Para que la glándula tiroides funcione normalmente es necesario que muchos factores actúen muy estrechamente: el hipotálamo, la hipófisis, las proteínas transportadoras de hormona tiroidea (de la sangre) y la conversión, en el hígado y los otros tejidos, de T4 a T3⁽²⁾⁽⁵⁾.

GENERALIDADES DEL CÁNCER DE TIROIDES:

Se ha estimado la prevalencia de la patología nodular en EE.UU en 4% ⁽¹⁹⁴⁾. Menos del 5% de estos nódulos son malignos, de lo cual se deduce que 1 en cada 20 nódulos contiene un cáncer de tiroides ⁽¹⁹⁴⁾.

Siendo una afección poco frecuente ⁽¹⁹⁴⁾ algunos autores piensan que no justificaría el interés académico que despierta. A nuestro modo de ver este interés se debe:

1. Al comportamiento bizarro de sus variedades clínicas que incluye un grupo que da uniformemente buenos resultados cualquiera que sea el tratamiento empleado, con una letalidad a largo plazo alrededor del 10% ⁽¹⁹⁴⁾.
 - a. Carcinoma bien diferenciado 90% ⁽¹⁹⁴⁾ que incluye:
 - b. Ca. papilar: 75% ⁽¹⁹⁴⁾.
 - c. Ca. folicular 15% ⁽¹⁹⁴⁾.
 2. Un grupo que da uniformemente malos resultados con una sobrevida muy corta, con cualquier tratamiento: Ca. anaplásicos: menos del 5% ⁽¹⁹⁴⁾.
 3. Ca. medular: mayor del 5% ⁽¹⁹⁴⁾.
4. El hecho de que puede presentarse en jóvenes, y mujeres sobre todo, introduce un factor emocional en la toma de decisiones ⁽¹⁹⁴⁾.
5. El hecho de que no es autónomo (escapa así a la clásica definición de Ewing de los tumores: masa celular autónoma con tendencia a persistir y a crecer), puede responder a manipulaciones hormonales y está en capacidad de captar radionucleidos como forma de tratamiento ⁽¹⁹⁴⁾.
6. Es un cáncer tratado por cirujanos generales y cirujanos en formación. Aquí conviene señalar la observación de Behrs, de que las recomendaciones son hechas

por los expertos para su aplicación por cirujanos en formación o que no manejan el problema con frecuencia, por lo que someten a los pacientes a un riesgo mayor ⁽¹⁹⁴⁾. Añadimos nosotros que los expertos hacen recomendaciones para ser aplicadas con la disponibilidad de máximos recursos ⁽¹⁹⁴⁾. En nuestros países tercermundistas con un 80% de pobreza crítica este no es el caso, ni siquiera en EE.UU. donde cerca del 20% de la población vive en situación de pobreza ⁽¹⁹⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES:

El cáncer de tiroides representa:

- 1% de las neoplasias malignas ^{(50) (194)}
- Genera 6 millones de muertes al año ⁽⁵⁰⁾
- 15% de todos los tipos de cáncer ^{(42) (50) (74)}
- 0.5% de todas las muertes por cáncer ^{(42) (50) (74)}
- 4% de la población tiene un nódulo tiroideo ^{(42) (50) (74)}
- La incidencia anual a nivel mundial oscila entre 0.5 y 10 casos por 100,000 en la población en general ⁽⁵⁰⁾.

Es más frecuente en el sexo femenino, tanto en adultos como en niños, y aumenta con la edad ⁽⁴²⁾. En la edad pediátrica representa el 0.5 al 1% de todos los cánceres ^{(102) (126) (155)}.

Las tasas de incidencia en niños y adolescentes varían de 0, 2 a 5 por un millón de habitantes por año ^{(102) (126) (155)}. En menores de 15 años, el carcinoma tiroideo representa aproximadamente el 1,5 % de todos los tumores y un 7 % de los tumores de cabeza y cuello en la infancia, con un pico de incidencia entre los 7 y 12 años ^{(42) (236)}.

Para 1981 la incidencia estimada por el Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) era de 9000 casos con 1000 muertes (11,1%) ⁽²³⁾. Para el año 1997 hubo 16100 casos nuevos con 1230

muerdes (letalidad de 7,7%)⁽¹⁶⁴⁾. Para el año 2000 ocupan el 10º lugar entre los cánceres femeninos más frecuentes⁽²³⁾. Se estiman 18400 casos nuevos con 1200 muerdes (6,5%)⁽²³⁾. La sobrevivida a los 5 años ha pasado de 92% (entre 1974-1976) a 95% (entre 1989 y 1995), una diferencia estadísticamente significativa⁽⁸⁸⁾.

En Connesticutt, New York y Minnesota la incidencia se duplicó entre 1940 y 1960 con una tendencia más marcada en pacientes menores de 50 años⁽⁷²⁾. Esto quiere decir que su frecuencia va en aumento en EE.UU⁽⁷²⁾. Actualmente en los Estados Unidos sólo hay aproximadamente 20,000 pacientes nuevos por año^{(194) (237)}.

En Italia, la mortalidad está en decrecimiento y la incidencia en aumento en las últimas tres décadas⁽⁷²⁾.

En el Reino Unido, la incidencia anual del carcinoma de tiroides es de 2,3 por 100000 mujeres y de 0,9 por 100000 hombres⁽⁴⁹⁾.

En Rusia, 533 casos de Ca. de tiroides tratados tenían patología tiroidea asociada⁽¹¹²⁾. El tratamiento de esta patología asociada aumenta la incidencia y disminuye la mortalidad, así como el tratamiento de lesiones pequeñas⁽¹¹²⁾.

La incidencia está en aumento pero sin poder atribuirlo a un factor único sino a múltiples factores: geográficos, genéticos, patología asociada: bocio endémico, exceso de yodo en la dieta y radiaciones (diagnóstica, terapéutica y ambiental)⁽¹²⁸⁾.

En California examinaron los aspectos epidemiológicos en el Ca. de tiroides diagnosticado entre los residentes del condado de Los Angeles desde 1972 hasta 1995⁽¹⁹⁴⁾. Se escogieron 8820 casos y el análisis mostró los siguientes resultados⁽¹⁹⁴⁾:

- a. Para todas las etnias combinadas las tasas de incidencia ajustadas por edad fueron:
2,5/100 000 hombres y 6,0/100 000 mujeres⁽¹⁹⁴⁾.

- b. En relación con las etnias los filipinos mostraron las tasas de incidencia más altas 4,4/100 000 hombres y 11,3/100 000 mujeres⁽¹⁹⁴⁾.
- c. En ese período de 23 años la incidencia anual aumentó, tanto para hombres como para mujeres⁽¹⁹⁴⁾.
- d. En cuanto a histología los Ca. papilares aumentaron y el Ca. folicular disminuyó⁽¹⁹⁴⁾.

En Latinoamérica, en Montevideo, también aumenta la incidencia y disminuye la mortalidad⁽⁶⁵⁾. En Nicaragua en un análisis de biopsias en un servicio de anatomía patológica durante 13 años (1980-1992) encontraron 1255 neoplasias malignas⁽⁶⁵⁾. Del total las neoplasias tiroideas representaron el 2,48% (8º lugar) y en las mujeres el 3,8% (6º lugar) (González A, JM, documento no publicado)⁽¹⁹⁴⁾.

Su detección en series de autopsias cuidadosas es de 2,8% en EE.UU y de 2,3% en Suiza⁽⁷²⁾.

En lesiones de importancia clínica su frecuencia corresponde al 1% de los cánceres diagnosticados⁽¹⁹⁴⁾.

En Venezuela según cifras del Registro Central de Cáncer del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y del Anuario de Epidemiología y Estadística Vital del año 1992, el Ca. de tiroides aparece en décimo tercer sitio entre las quince primeras localizaciones anatómicas por incidencia, en mujeres, sin figurar entre los varones⁽¹⁹⁴⁾. Tampoco figura entre las 15 primeras causas de muerte por cáncer ni en hombres ni en mujeres⁽¹⁹⁴⁾.

En un estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico “10 de Octubre” de ese país en el período de enero del 1999 hasta enero del 2004 se determinó que el nódulo tiroideo fue más frecuente en edades medias (31-45 años), en el sexo femenino (81%) y raza blanca (54 %) ⁽²³⁾. El principal motivo de consulta fue el aumento de volumen del cuello ⁽²³⁾. El

ultrasonido constituye en el momento actual una herramienta valiosa sobre todo para dirigir la BAAF O PAAF⁽²³⁾. Predominan las lesiones del lóbulo derecho (36.5 %), entre 3-5 cm. (50 %) de tamaño, únicos 65.4 %) y sólido, (48 %) ⁽²³⁾. La biopsia por congelación es poco utilizada ⁽²³⁾. Las lesiones más frecuente encontradas fueron los adenomas foliculares (23.1%) ⁽²³⁾. La mayor parte de los pacientes fueron tributarios de tratamiento quirúrgico (88.5%) predominando la hemitiroidectomía con istmectomía ⁽²³⁾. El índice de complicaciones (11.5 %) no es despreciable y la valoración pre-operatoria rutinaria con el ORL es insuficiente ⁽²³⁾. Se recomendó la BAAF O PAAF en todos los nódulos tiroideos, pues de esta dependerá en gran parte la conducta a seguir ⁽²³⁾.

SÍNTOMAS:

El cáncer de tiroides más que causar el agrandamiento de la glándula completa, produce pequeños crecimientos (nódulos) dentro de la tiroides visible y/o palpable, y la mayoría de los cánceres no producen ningún síntoma ⁽¹⁹⁴⁾. Sin embargo, se puede descubrir el nódulo durante un examen físico de rutina o el paciente puede notar un bulto en el cuello al mirarse en un espejo ⁽¹⁹⁴⁾. Habitualmente, se presenta como un nódulo único, pero también puede aparecer como un nódulo predominante en un bocio multinodular ⁽¹⁹⁴⁾. Esta última situación está siendo cada vez más frecuente, ya que el advenimiento del estudio ecográfico de la tiroides permite pesquisar nódulos no palpables en el examen físico ⁽¹⁹⁴⁾.

Hay mayor probabilidad de que los nódulos correspondan a un cáncer si se encuentra un solo nódulo en vez de varios, si no se demuestra que el nódulo es funcional con una gammagrafía, si el nódulo es sólido en vez de líquido (cístico), si es duro o si está creciendo con rapidez ⁽¹⁷³⁾.

Una cantidad mínima de pacientes con cáncer de tiroides se pueden quejar de dolor en el cuello, la mandíbula o el oído ⁽¹⁹⁴⁾. Si el cáncer es lo suficientemente grande, puede causar dificultad al tragar, o causar un “cosquilleo en la garganta”, o dificultad para respirar si está presionando la tráquea ⁽¹⁹⁴⁾. Rara vez, puede producir ronquera si el cáncer irrita un nervio que va hacia la laringe ⁽¹⁹⁴⁾. El cáncer de la tiroides tiene con frecuencia una capacidad limitada para el consumo de yodo y la producción hormonal, salvo en raras ocasiones, que produce suficiente hormona como para causar un hipertiroidismo ⁽¹⁹⁴⁾.

CAUSAS:

El cáncer de tiroides es más común en personas con historia de exposición de la glándula tiroides a la radiación, con una historia familiar de cáncer de tiroides y en personas mayores de 40 años ⁽¹⁹⁴⁾. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, no conocemos la razón específica por la cual desarrollan cáncer de tiroides.

La exposición de la tiroides a la radiación puede causar cáncer de tiroides en pacientes susceptibles ⁽¹⁹⁴⁾, especialmente si la exposición ocurrió durante la infancia. Hace muchos años, (en los años 1940s y 1950s), la exposición a la radiación se debía a los tratamientos con rayos X indicados para el acné, inflamación de las amígdalas, adenoides, nódulos linfáticos o hipertrofia del timo ⁽¹⁹⁴⁾. Los rayos X también se utilizaban para medir el tamaño de los pies en las tiendas de calzado ⁽¹⁹⁴⁾. Actualmente, la exposición a los rayos X, generalmente está limitada al tratamiento de otros cánceres más serios como la enfermedad de Hodgkin ⁽¹⁹⁴⁾. Actualmente, debido a los avances en los equipos de rayos X, la exposición a los rayos X con equipos modernos de última generación (ej. rayos X para dentadura, tórax, mamogramas, etc.) no parece causar cáncer tiroideo ⁽¹⁹⁴⁾.

El cáncer de tiroides también puede ser causado al absorber yodo radiactivo liberado durante un accidente en una planta de energía nuclear, como en sobrevivientes a las bombas atómicas en Japón ⁽¹⁹⁴⁾, así como en los residentes de las islas Marshall expuestos a irradiación durante las pruebas de las bombas de hidrógeno; más recientemente la exposición a la radiación por el accidente en la planta nuclear de Chernobyl en Rusia la que ha causado un enorme aumento en la incidencia de cáncer de tiroides en los niños, en Bielorrusia, Ucrania y en menor proporción en la Federación Rusa y los cánceres comenzaron a verse a los pocos años del desastre ⁽¹⁹⁴⁾. Estas lesiones son menos dependientes del género, casi siempre papilares (variantes sólida y folicular) más agresivas y más frecuentemente asociadas con tiroiditis autoinmune ⁽¹⁹⁴⁾. En caso de accidentes nucleares es posible protegerse ingiriendo yoduro de potasio, el cual bloquea a la glándula tiroides impidiendo la absorción de algunos materiales radiactivos liberados en el accidente ⁽¹⁹⁴⁾. En los Estados Unidos el gobierno de forma continua desarrolla guías para la distribución del yoduro de potasio para personas que viven cerca de plantas nucleares ⁽¹⁹⁴⁾. Algunas ocupaciones parecen expuestas a mayor riesgo, sobre todo los técnicos radiólogos comparado con los empleados de oficina ⁽⁹³⁾. Un estudio canadiense también confirma el riesgo ocupacional ⁽⁷¹⁾. Analizaron la historia laboral de 1272 casos de Ca. de tiroides y 2666 controles y encontraron riesgos estadísticamente significativos en las siguientes ocupaciones: 1. procesamiento de madera y pulpa y fábricas de papel. 2. empleados en venta y servicios. 3. empleados de oficina ⁽⁷¹⁾. La exposición a radiación ionizante o campos electromagnéticos no afecta el riesgo; ni el nivel socioeconómico ⁽⁷¹⁾.

Se ha analizado el riesgo de cáncer papilar del tiroides en las mujeres que fuman y beben y parece ser que estos hábitos parecen tener un efecto protector ⁽²⁰⁰⁾. De otro lado se ha

mencionado que los estrógenos podrían desempeñar un papel fundamental como factor promotor del cáncer de tiroides sobre todo en mujeres jóvenes⁽²⁰⁰⁾.

La relación entre el consumo de yodo y Ca. de tiroides no está clara⁽¹⁹⁴⁾. Así, en Corea encontraron que la ingesta de yodo y la excreción del mismo son mayores en los pacientes con patología tiroidea que en los sujetos normales⁽¹⁹⁴⁾. Asimismo la ingesta y la excreción de yodo son mayores significativamente en los pacientes con Ca. de tiroides que en los pacientes con enfermedades del tiroides⁽¹⁹⁴⁾.

En Polonia, en la baja Silesia, Sudeten, en un área moderadamente endémica de bocio se ha notado un aumento en la incidencia de Ca. tiroideo en niños con bocio nodular durante los últimos 12 años⁽²³⁶⁾.

En Arequipa (Perú) encontraron que a medida que aumenta el grado de deficiencia en yodo el Ca. de tiroides se torna más agresivo (Rodríguez Ch, GH, documento no publicado)⁽¹⁹⁴⁾.

En Venezuela, se encontró también una mayor incidencia de carcinoma indiferenciado y papilar en las zonas endémicas, con diferencias estadísticamente significativas⁽⁹⁰⁾.

Para Franceschi el bocio y los nódulos benignos (adenomas) son los factores de riesgo más fuertes de Ca. de tiroides si exceptuamos la radiación en la infancia⁽⁷³⁾. Casi podríamos decir que el tejido tiroideo es carcinogénico puesto que hay varios casos publicados de malignización de tejido tiroideo en teratomas ováricos⁽⁷³⁾.

Por esto, como la tiroiditis autoinmune se asocia frecuentemente a la hepatitis C, durante el tratamiento con interferón, se estudiaron los pacientes con hepatitis C y nódulos tiroideos mediante Biopsia por aspiración con aguja fina⁽¹⁹⁴⁾. De 29 pacientes, 3 mostraron Ca. papilar⁽¹⁹⁴⁾. La prevalencia de Ca. tiroideo entre los pacientes con infección por hepatitis C

fue significativamente mayor que en los controles (Antonelli A, Ferri C, Fallohi P. Universidad de Pisa (Italia), documento no publicado)⁽¹⁹⁴⁾.

En los primeros estudios sobre este tema se consideró que la tirotoxicosis era un seguro contra el cáncer ya que Beahrs⁽¹⁹⁴⁾, reportó una incidencia de carcinoma de 0,5% en la enfermedad de Basedow y Sokal⁽¹⁹⁴⁾ una incidencia de sólo 0,15%. Desde que Shapiro encontró una incidencia de 9%⁽¹⁹⁴⁾, numerosas publicaciones sobre el tema han mostrado discrepancia en la incidencia, que ha variado desde 0,0% al 9,8%⁽¹⁹⁴⁾. También se ha señalado una mayor agresividad del Ca. de tiroides en pacientes con enfermedad de Graves y se ha señalado que niveles elevados de triyodotironina y tiroxina antes del tratamiento se ven en los pacientes que desarrollan metástasis⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, en este mismo estudio se encontró que los tumores concurrentes con hipertiroidismo en su mayoría son menores de 1 cm., lo que los hace de mejor pronóstico y exigen cirugía menos agresiva y menor uso de la ablación con radio-yodo⁽¹⁹⁴⁾.

La biología molecular y la genética han permitido identificar oncogenes que se expresan en estos tumores; así, el oncogen "ras" está presente en el 50% de los carcinomas foliculares. La mutación del gen GSP, la presencia del gen RET y menos frecuentemente del gen TRK son las causantes del Ca. papilar⁽¹⁹⁴⁾. La activación del RET al oncogén RET-PTC se encontró en 70% de los pacientes que desarrollaron carcinoma papilar⁽¹⁹⁴⁾. Hay 3 variantes del RET-PTC: RET-PTC 1, 2, 3⁽¹⁹⁴⁾. Los reordenamientos observados en los tumores que aparecen muchos años después de radiaciones externas son RET-PTC1, y la histología es de la variedad clásica y la esclerosante difusa⁽¹⁹⁴⁾. Los reordenamientos que aparecen pocos años después de Chernobyl son del tipo RET-PTC3 y las variedades histológicas son del tipo sólido y folicular⁽⁵⁹⁾. Por otro lado, la mutación del gen supresor tumoral TP53, que

codifica una proteína que inhibe la proliferación celular, es más frecuente en el carcinoma anaplásico⁽¹⁹⁴⁾.

Sin embargo, existen factores genéticos, que juegan un rol fundamental en el desarrollo del carcinoma medular de tiroides que presenta una herencia autosómica recesiva; y con menor frecuencia en los casos de carcinoma papilar⁽¹⁹⁴⁾. Se ha descrito casos de carcinoma papilar en relación a síndromes genéticos conocidos (Síndrome de Gardner, carcinoma colónico familiar, Síndrome de Cowden) e inclusive se ha reportado alteraciones genéticas como traslocaciones, en un caso de carcinoma papilar asociado a retardo mental, retardo del crecimiento y otras alteraciones⁽¹⁹⁴⁾. Existe controversia acerca de la relación entre tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides⁽¹⁹⁴⁾. Se ha reportado que el 25% al 32% de pacientes con tiroiditis de Hashimoto pueden desarrollar cáncer de tiroides⁽¹⁹⁴⁾.

DIAGNOSTICO:

Como regla general un aumento difuso de la tiroides prácticamente nunca es neoplásico a no ser que represente el período final de un carcinoma anaplásico o un linfoma⁽¹⁹⁴⁾. En tiroides multinodulares, nunca todos los nódulos son malignos aunque cualquiera de ellos pueden serlo⁽¹⁹⁴⁾. Esta posibilidad varía de 3,6% al 17,1%⁽¹⁹⁴⁾. Un alto índice de sospecha y un examen cuidadoso de la tiroides en todos los enfermos son fundamentales para el diagnóstico del Ca., sin embargo, Mortensen y col.⁽¹⁹⁴⁾ encontraron un 49,5% de nódulos solitarios o múltiples a la autopsia en sujetos con tiroides clínicamente normales, de los que un 4% presentaban carcinomas ocultos⁽¹⁹⁴⁾.

Para entender mejor la historia natural de los nódulos tiroideos Kuma y col.⁽¹²²⁾, revisaron una serie de 140 pacientes con nódulos tiroideos no tratados, seguidos por un período de 15 años (media)⁽¹²²⁾. Un 40% de los nódulos desaparecieron espontáneamente⁽¹²²⁾. La mayoría

de los restantes disminuyeron su tamaño⁽¹²²⁾. Sólo un 13% aumentó de tamaño⁽¹²²⁾. Al usar la citología obtenida por aspiración con aguja fina, demostraron que el riesgo de cáncer en los nódulos que disminuyen de tamaño se puede ignorar⁽¹²²⁾. En los que permanecen iguales el riesgo es de un 6% y en los que aumentan de tamaño el riesgo es de un 26%⁽¹²²⁾. La captación del I¹³¹ como método para explorar la función tiroidea ha caído en desuso desde que se puede dosificar la T3 y la T4 así como el TSH; asimismo la gammagrafía tiroidea ya no es el procedimiento de elección inicial para el estudio de los nódulos tiroideos^{(173) (194)}. Sólo nos permite separar los nódulos en funcionales y no funcionales⁽¹⁹⁴⁾. El Ca. de tiroides está mayoritariamente asociado a los nódulos fríos, aunque la mayoría de estos son benignos⁽¹⁹⁴⁾. En un estudio de más de 2000 nódulos solitarios se encontró el cáncer presente en el 2,1% de nódulos hiperfuncionantes, 4% de nódulos "tibios" y en 19,8% de nódulos "fríos"⁽¹⁹⁴⁾. Sólo en una serie del Hospital Universitario de Caracas la presencia de cáncer en nódulos fríos llega al 33%, pero fue en los comienzos de la aplicación del procedimiento y debió tratarse de una muestra seleccionada⁽¹⁹⁴⁾. En una serie más reciente (1977-1986) del Hospital "Miguel Pérez Carreño" sólo se encontró un 10% de cáncer en los nódulos fríos⁽¹⁹⁴⁾.

Otro estudio demostró que los nódulos considerados como "calientes" porque captan el yodo o el tecnecio marcados, tienen un riesgo de malignidad que oscila entre 0,2% y 0,5% (hasta 1 de cada 200)⁽¹⁹⁴⁾.

El diagnóstico de cáncer de tiroides se hace en base a una Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina (BAAF o PAAF) de un nódulo tiroideo o después que el nódulo es removido durante la cirugía^{(54) (105)}. Aunque los nódulos tiroideos son muy comunes, menos de 1 en cada 10 contiene un cáncer de tiroides^{(54) (105)}.

Por otra parte, hay que anotar que cerca de 90% de todos los nódulos tiroideos son nódulos no palpables, sujetos a detección por ultrasonografía tiroidea. Los expertos denominan a dichos nódulos “incidentalomas tiroideos”⁽¹²⁾.

Diversos estudios han reportado una prevalencia de nódulos no palpables hasta de 25% en áreas sin deficiencia de yodo, y hasta de 40% o más entre las personas mayores de 50 años⁽¹⁷⁵⁾. Además, en 1 ó 2 de cada 5 casos, existe más de un nódulo⁽¹⁷⁵⁾. Algunos investigadores consideran que los nódulos palpables de 1,5 cm o mayores son candidatos a citología aspirativa, debido a que están asociados a un riesgo más elevado de malignidad, con respecto a los nódulos de menor tamaño⁽¹⁷⁵⁾.

En los pacientes con masas no palpables menores de 1,5 cm la frecuencia de malignidad oscila entre 3% y 6%⁽¹⁷⁵⁾. Sin embargo, cánceres tiroideos ocultos o microcarcinomas han sido detectados hasta en 36 de cada 1000 autopsias, lo cual sugiere que dichos tumores (ocultos) la mayor parte de las veces no conllevan un comportamiento agresivo⁽¹⁷⁵⁾. En tales casos, la prevalencia de cáncer de tiroides considerada como “clínicamente importante” es del orden de 2,5 por 1000⁽¹⁷⁵⁾. Así, menos de 3 de cada 100 carcinomas ocultos tiene la probabilidad de convertirse en una amenaza real para el paciente⁽¹⁷⁵⁾.

Algunos reportes publicados en la literatura mencionan que los “incidentalomas tiroideos” ameritan seguimiento ecográficamente y sólo deberá recurrirse a la biopsia si presentan crecimiento progresivo, a menos que los hallazgos clínicos sugieran, en primera instancia, que puede tratarse de pequeños tumores malignos⁽¹²⁾.

CLASIFICACIÓN DE LOS CÁNCERES DE TIROIDES:

Los cánceres de tiroides se clasifican en ⁽¹⁹⁴⁾:

- a. Diferenciados, papilar y folicular, siendo los de las células de Hurthle considerados como foliculares que tienen su origen en las células foliculares ⁽¹⁹⁴⁾.
- b. Medulares, que tienen su origen en las células parafoliculares ⁽¹⁹⁴⁾
- c. Anaplásicos o indiferenciados ⁽¹⁹⁴⁾; y
- d. Linfomas malignos no Hodgkin ⁽¹⁹⁴⁾.

Las formas diferenciadas comprenden el 85-95% de los casos ⁽¹⁹⁴⁾. Se asocian a un excelente pronóstico con supervivencia de 90% o más a los 10 años, hecho que permite un seguimiento prolongado de los pacientes ⁽¹⁹⁴⁾.

CARCINOMA PAPILAR:

El cáncer papilar de tiroides es el tipo más común, constituyendo aproximadamente el 70% al 80% de todos los cánceres de tiroides ⁽³⁸⁾. Hay sólo aproximadamente 12.000 nuevos casos de cáncer papilar en los Estados Unidos por año, pero como estos pacientes tienen una expectativa de vida tan larga, se estima que 1 de cada 1000 personas en los Estados Unidos tiene o ha tenido este tipo de cáncer ⁽³⁸⁾.

El cáncer papilar de la tiroides es una neoplasia indolente que puede ocurrir a cualquier edad siendo el principal cáncer tiroideo en niños (75%) y en personas expuestas a la radiación en el cuello (85 a 90%) ⁽¹⁹⁴⁾, pero la edad promedio de presentación es 30 a 40 años ⁽⁴⁶⁾. El cáncer papilar es más frecuente en las personas jóvenes, pero crece y se extiende más rápidamente en los ancianos ⁽⁴⁶⁾.

Es más frecuente en mujeres con una relación de 2:1 en relación con hombres; sin embargo, dado que los nódulos son más comunes en las mujeres, un nódulo en un varón conlleva siempre más sospechas de cáncer ⁽⁶¹⁾.

Los pacientes que han recibido en el cuello un tratamiento con radioterapia, en general por una afección benigna en la infancia o en la niñez (amigdalitis, engrosamiento de la glándula del timo, acné) o por algún otro cáncer en la edad adulta (enfermedad de Hodgkin), corren un gran riesgo de desarrollar un cáncer papilar ⁽⁶¹⁾. En la región que rodea a Chernobyl se desarrolló una importante epidemia de carcinoma papilar luego de la explosión de esta planta nuclear ⁽⁶¹⁾. Los rayos X utilizados en estudios diagnósticos de rutina (radiografías de tórax, radiografías dentales o de tiroides) no causan este cáncer de tiroides ⁽⁶¹⁾.

La mayoría de los pacientes se encuentran eutiroides y presentan una masa indolora de crecimiento lento en el cuello ⁽⁴⁴⁾. Además puede haber disfagia, disnea y ronquera. El cáncer papilar tiende a crecer lentamente y a extenderse primeramente a los ganglios linfáticos del cuello sobretodo en pacientes jóvenes ⁽⁴⁴⁾. En realidad, en alrededor de un tercio de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente por cáncer papilar, el tumor se ha propagado ya a los ganglios linfáticos regionales ⁽⁴⁴⁾. A diferencia de otros tumores, el excelente pronóstico del cáncer papilar no se ve afectado por la extensión de este cáncer a los ganglios linfáticos ⁽⁴⁴⁾. Las metástasis distantes son poco usuales al principio (1 a 15%) ⁽⁴⁴⁾.

El diagnóstico se establece por medio de Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) la cual es específica y sensible para el cáncer tiroideo papilar, medular y anaplásico ⁽⁸⁰⁾. La TAC y la RM se usan en forma selectiva en pacientes con enfermedad local extensa o subesternal, o con compromiso de ganglios linfáticos ⁽¹⁹⁷⁾.

Al examen macroscópico suelen ser duros, blanquecinos y planos⁽⁴⁴⁾. Es probable que haya calcificación, necrosis o cambios quísticos aparentes⁽⁴⁴⁾. En el examen histológico presentan un patrón mixto (estructuras papilares y foliculares) o un patrón folicular puro con inclusiones intranucleares⁽⁴⁶⁾.

El diagnóstico se establece por los elementos celulares característicos⁽⁴⁶⁾:

1. Células cuboideas, con citoplasma pálido y abundante, núcleos aglomerados e inclusiones intranucleares citoplasmáticas, las llamadas células de Anita la huerfanita⁽⁴⁶⁾.
2. Diseminación linfática dentro de la tiroides y a los ganglios linfáticos locales (cadena paratraqueal y cervical)⁽⁴⁶⁾.
3. Invade estructuras locales, como tráquea, esófago y nervios laríngeos recurrentes⁽⁴⁶⁾.
4. Las metástasis por vía sanguínea casi siempre son un elemento tardío⁽⁴⁶⁾.

Los objetivos del tratamiento en el cáncer tiroideo diferenciado son⁽²³²⁾:

1. Erradicar la enfermedad primaria⁽²³²⁾
2. Reducir la incidencia de recurrencia local o distante⁽²³²⁾
3. Facilitar el tratamiento de las metástasis⁽²³²⁾
4. Curar al número máximo de pacientes⁽²³²⁾
5. Lograr todo lo anterior con morbilidad mínima⁽²³²⁾

La cirugía es el tratamiento que se aplica al cáncer papilar⁽²³²⁾. El procedimiento de elección en todos los pacientes con cáncer papilar es la tiroidectomía total o casi total⁽²³²⁾.

Los nódulos más pequeños de 2 cm. de diámetro se extirpan junto con el tejido tiroideo circundante (lobectomía unilateral e istmectomía), aunque algunos expertos recomiendan

extirpar la glándula por completo ⁽²³²⁾. En realidad, en alrededor de un tercio de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente por cáncer papilar, el tumor se ha propagado ya a las glándulas linfáticas circundantes (metástasis de ganglios linfáticos) ⁽²³²⁾. Dado que la hormona estimulante del tiroides actúa sobre el cáncer papilar, se administra hormona tiroidea en dosis lo bastante grandes como para suprimir la secreción de la hormona estimulante y prevenir una recidiva ⁽⁶¹⁾. Si un nódulo es más grande, se extirpa la mayor parte o toda la glándula tiroides y se administra yodo radiactivo con la esperanza de que cualquier tejido tiroideo o cáncer remanentes que se hubieran difundido fuera del tiroides lo absorban y sean destruidos ⁽⁶¹⁾. En algunos casos, es necesaria alguna otra dosis de yodo radiactivo para asegurarse de que el cáncer ha sido eliminado por completo. El cáncer papilar se cura casi siempre ⁽⁶¹⁾.

Los índices de recurrencia en el lóbulo contralateral después de lobectomía tiroidea varían entre 4.2 y 26%. La incidencia de hipoparatiroidismo permanente o daño nervioso después de la tiroidectomía total es cercana a 1 % ⁽⁶¹⁾.

Posterior al tratamiento quirúrgicos debe vigilar la recurrencia del carcinoma mediante el uso de gammagrafía con I^{131} , la cual ayuda a identificar y eliminar el cáncer tiroideo metastásico ⁽¹⁷³⁾. Una vez que se extirpó todo el tejido tiroideo, los niveles de tiroglobulina deben permanecer por abajo de 3 ng/ml ⁽¹⁷³⁾. Cuando aumentan las cifras de tiroglobulina, se debe a la presencia de enfermedad recurrente y se realiza la detección adecuada con I^{131} ⁽¹⁷³⁾.

La variante esclerosante difusa del Carcinoma Papilar del Tiroides es rara y ocurre mayormente en personas jóvenes, clínicamente con un cuadro similar a la Tiroiditis de

Hashimoto⁽⁴⁶⁾. Es importante su reconocimiento dado que los pacientes presentan ganglios linfáticos metastásicos al momento de su diagnóstico⁽⁴⁶⁾.

La perspectiva o pronóstico de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides está determinada por diversas características en el momento del diagnóstico⁽⁴⁴⁾.

Los indicadores pronósticos son:

Escala AGES. Es una escala de pronóstico postoperatorio del riesgo de morir por cáncer papilar⁽³⁹⁾. Los factores involucrados son⁽³⁹⁾:

1. Edad⁽³⁹⁾
2. Grado patológico del tumor⁽³⁹⁾
3. Extensión de la enfermedad⁽³⁹⁾
4. Tamaño de la tumoración⁽³⁹⁾

En este sistema se identifican dos grupos⁽³⁹⁾:

1. Bajo riesgo jóvenes, con tumores bien diferenciados, sin metástasis y con lesiones primarias pequeñas⁽³⁹⁾
2. Alto riesgo (edad avanzada, con tumores poco diferenciados, con invasión local, metástasis distantes y lesiones primarias⁽³⁹⁾).

Escala MACIS. Esta escala posoperatoria más elaborada. Los factores que se valoran son⁽³⁹⁾:

1. Metástasis distantes⁽³⁹⁾
2. Edad (< 40 o > 40 años)⁽³⁹⁾
3. Integridad de la resección quirúrgica⁽³⁹⁾
4. Invasión extratiroidea⁽³⁹⁾
5. Tamaño⁽³⁹⁾

Los otros sistemas de clasificación de uso frecuente: **El AMES** (edad, metástasis, extensión y tamaño) ⁽⁴²⁾ o **el TNM** (tamaño del tumor, compromiso ganglionar y metástasis distantes) ⁽⁴²⁾.

Basándose en el sistema de la Clínica Mayo, la característica más favorable es un tumor primario limitado a la propia tiroides (intratiroideo) ⁽¹⁹⁴⁾. Como se hace notar más arriba, la presencia o ausencia de compromiso de ganglios linfáticos, generalmente no afecta el pronóstico ⁽¹⁹⁴⁾. El 85% de los pacientes con carcinoma papilar intratiroideo tiene una tasa de mortalidad a 25 años del 1% ⁽¹⁹⁴⁾. Esto significa que sólo uno entre 100 pacientes muere de cáncer de tiroides 25 años después. Raramente se indica cirugía radical para el tipo leve de cáncer papilar ⁽¹⁹⁴⁾. 10% o más de los pacientes con cáncer papilar intratiroideo tendrán recidiva ⁽¹⁹⁴⁾. Afortunadamente, ésta generalmente se presenta como agrandamiento de los ganglios linfáticos en el cuello y no representa peligro de vida ⁽¹⁹⁴⁾. Estas recidivas generalmente se eliminan por vía quirúrgica ⁽¹⁹⁴⁾.

El pronóstico no es tan bueno en los pacientes en que el cáncer se ha propagado a través de la tiroides a los tejidos circundantes (extratiroideo) ⁽³⁹⁾. Específicamente, esto significa que se ha propagado a través de la cápsula fibrosa que rodea la glándula tiroidea hasta los tejidos del cuello, sin el compromiso del ganglio linfático que mencionáramos anteriormente ⁽³⁹⁾. En un porcentaje muy pequeño de pacientes (alrededor del 5%), el cáncer eventualmente se propaga a través del torrente sanguíneo hacia sitios distantes, particularmente los pulmones y los huesos ⁽³⁹⁾. Estos sitios distantes (metástasis) pueden a menudo tratarse exitosamente con yodo radiactivo ⁽³⁹⁾. Aunque los pacientes jóvenes con cáncer papilar de tiroides generalmente tienen un pronóstico excelente, los menores de 20 años tienen un riesgo un poco más alto de propagación a los pulmones ⁽³⁹⁾. El pronóstico

tampoco es tan bueno para los mayores de 50 años y los que tienen tumores más grandes (particularmente mayores de 3,5 a 4 cm.)⁽³⁹⁾.

CARCINOMA FOLICULAR:

El cáncer folicular de tiroides, que constituye aproximadamente del 10% al 15% de todos los cánceres de tiroides en los Estados Unidos, tiene la tendencia a ocurrir en pacientes algo mayores que en el cáncer papilar, con una edad promedio de 50 años y al igual que este es más frecuente en las mujeres que en los varones con una proporción de 3:1 pero, como el cáncer papilar, un nódulo en un varón tiene mayor probabilidad de ser canceroso⁽⁴¹⁾. Es más frecuente en regiones con deficiencia de yodo⁽⁴¹⁾. Hay una forma familiar rara relacionada con dishormonogénesis⁽⁴¹⁾.

Se presentan como nódulos solitarios en ocasiones con antecedente de crecimiento rápido y bocio de larga evolución⁽⁴¹⁾. Dolor debido a hemorragia, pero casi siempre son indolores⁽⁴¹⁾. Son hiperfuncionales (1%) y los pacientes se presentan con signos y síntomas de tirotoxicosis⁽⁴¹⁾.

Es poco usual la linfadenopatía cervical⁽⁴¹⁾. Es mucho más maligno que el cáncer papilar y tiende a extenderse primero hacia los vasos sanguíneos y desde ahí extenderse hacia áreas distantes, particularmente los pulmones y los huesos⁽⁴¹⁾.

El carcinoma folicular casi siempre es solitario y el 90% de ellos cuenta con una cápsula que lo rodea⁽⁴¹⁾. En el examen histológico se encuentran folículos, hay 2 tipos de carcinoma (invasividad mínima e invasor)⁽⁴¹⁾.

Son más frecuentes la invasión folicular y diseminación hematológica al hueso, pulmón e hígado que la diseminación linfática⁽⁴¹⁾. La metástasis a ganglios linfáticos ocurre en menos del 10% de los casos⁽⁴¹⁾.

El tratamiento del cáncer folicular requiere la extirpación quirúrgica de prácticamente toda la glándula tiroidea y la destrucción con yodo radiactivo de cualquier tejido tiroideo remanente, incluyendo las metástasis ⁽⁴¹⁾.

Los factores que agravan mucho el pronóstico a largo plazo son ⁽⁴¹⁾:

1. Edad mayor a 50 años ⁽⁴¹⁾
2. Tumor mayor de 4 cm. ⁽⁴¹⁾
3. Neoplasia de grado alto ⁽⁴¹⁾
4. Invasión vascular importante ⁽⁴¹⁾
5. Invasión extratiroidea y metástasis distantes al momento del diagnóstico ⁽⁴¹⁾.

Variante del Carcinoma folicular de tiroides:

El Carcinoma de células de Hürthle es una variante de las neoplasias de células foliculares compuesta principalmente o completamente de oncocitos (células grandes con abundante citoplasma eosinofílico por el gran número de mitocondrias) son llamados oxifílicos o de células de Hürthle ⁽¹⁹⁴⁾.

Tienen receptores para TSH y producen tiroglobulina ⁽¹⁴⁵⁾. Sólo alrededor del 10% de estas neoplasias captan el yodo ⁽¹⁹⁴⁾.

Representan el 3% de las neoplasias malignas tiroideas, siendo multifocales, bilaterales con metástasis a ganglios linfáticos locales (25%).

Se han hecho pocos estudios estadísticos formales para comparar el pronóstico entre las variantes oxifílicas y no oxifílicas del carcinoma folicular y los resultados no han sido concluyentes ⁽¹⁴⁵⁾ ⁽¹⁹⁴⁾. Sin embargo, algunos lo consideran como un factor pronóstico independiente, sobre todo para las recidivas ⁽¹⁹⁴⁾. El comportamiento maligno se observa sólo en presencia de invasión capsular o vascular (20% son malignos) ⁽¹⁹⁴⁾.

La lobectomía, istmectomía y resección del lóbulo piramidal son tratamiento quirúrgico suficiente para los adenomas unilaterales ⁽¹⁴⁵⁾.

Cuando son invasivas debe realizarse tiroidectomía total. Estos pacientes también se someten a extirpación rutinaria de los ganglios centrales del cuello ⁽¹⁴⁵⁾.

Se recomienda el tratamiento con T4 después de la operación ⁽¹⁴⁵⁾.

La gammagrafía es sensible con 99mTc ayuda a detectar la enfermedad metastásica o local persistente ⁽¹⁴⁵⁾.

Otra de las variantes del carcinoma folicular a la que se le ha atribuido peor pronóstico es la que muestra un componente, sólido o trabecular importante, (más del 25%) que no forma folículos ⁽¹⁹⁴⁾. A esta variante se la ha llamado carcinoma insular ⁽¹⁹⁴⁾.

La actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud reconoce una variante oxifílica del carcinoma papilar que exhibe la arquitectura clásica papilar, pero no los aspectos citológicos usuales del carcinoma papilar ⁽⁹⁶⁾. La serie más numerosa ha sido reportada de la Clínica Mayo, 22 casos en un período de 32 años ⁽⁹⁴⁾. Estos tumores difieren poco en su comportamiento biológico de los carcinomas foliculares oxifílicos y no deberían ser considerados como variantes del carcinoma papilar ⁽⁹⁴⁾.

CARCINOMA MEDULAR:

El cáncer medular de tiroides es poco frecuente, responsable del 5% al 10% de todos los cánceres de tiroides ⁽¹⁹⁴⁾.

Se deriva de las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides, que son células neuroendocrinas responsables de la producción de calcitonina ⁽¹⁹⁴⁾. Fue descrito por Hazard en 1959 separándolo del grupo de los anaplásicos (carcinoma sólido con estroma amiloide) ⁽¹⁹⁴⁾.

El cáncer medular de tiroides suele ocurrir principalmente en mujeres en una relación de 1.5:1 y en familias y se ha asociado con otros problemas endocrinológicos⁽¹⁷¹⁾. De hecho, el cáncer medular de tiroides es el único cáncer de tiroides que puede ser diagnosticado por pruebas genéticas de las células sanguíneas⁽¹⁷¹⁾. La edad típica de inicio es de 50 a 60 años, aunque los pacientes con enfermedad de tipo familiar se presentan a menor edad⁽¹⁷¹⁾.

Puede presentarse en una forma no familiar esporádica, familiar aislada y como parte de la neoplasia endocrina múltiple 2A y 2B (NEM 2A y NEM 2B)⁽¹⁹⁴⁾. Un 75% de los casos son esporádicos y un 25% son familiares, y aparecen en uno de 3 bien definidos síndromes. 1. Carcinoma medular familiar; 2. NEM 2A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A: en asociación con feocromocitomas (y ocasionalmente con hiperparatiroidismo); 3. NEM 2 B: hay además numerosos neuromas, una constitución marfanoide, trastornos oftálmicos o ganglioneuromatosis del tracto gastrointestinal⁽¹⁹⁴⁾.

La forma familiar, ha sido asociada a mutaciones germinales somáticas del protooncogén RET⁽¹³⁴⁾. La puesta en evidencia de estas mutaciones juega un importante papel en el diagnóstico precoz y tratamiento de las personas en riesgo de una forma familiar de carcinoma medular⁽¹³⁴⁾. Se les deben practicar exámenes a todos los familiares de primer grado por consanguinidad de un paciente con Ca. medular determinándoles tanto los niveles de calcitonina basales como los estimulados por pentagastrina⁽¹³⁴⁾. El beneficio obvio de la pesquisa es que las posibilidades de curación aumentan cuando la lesión se detecta preclínicamente⁽¹³⁴⁾. Cuando consultan por un nódulo palpable su pronóstico es peor⁽¹³⁴⁾. Su pronóstico es menos optimista cuando se encuentra un nódulo único comparado con el resto de carcinomas diferenciados especialmente el NEM 2B⁽¹⁷¹⁾.

El carcinoma medular es altamente maligno con gran poder de invasión local y de producir metástasis, el pronóstico es pobre cuando la lesión se manifiesta de forma aislada pero en mas de dos tercios de los pacientes con un cáncer medular de tiroides que forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple viven unos 10 años más a partir del diagnóstico ⁽¹⁷¹⁾.

La principal manifestación clínica es una tumoración cervical que puede relacionarse con linfadenopatía cervical palpable (15 a 20%) ⁽¹⁷¹⁾. El dolor local es más frecuente en pacientes con estos tumores e invasión local ⁽¹⁷¹⁾. También puede haber disfagia, disnea o disfonía. Los pacientes con enfermedad metastásica extensa presentan diarrea debilitante ⁽¹⁷¹⁾.

En el cáncer medular, la glándula tiroides produce cantidades excesivas de calcitonina ⁽¹⁷¹⁾. Dado que también puede producir otras hormonas (varios péptidos, incluso calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ACE, histaminadasas, prostaglandinas E2 y F2 alfa y serotonina) puede causar síntomas inusuales ⁽¹¹⁵⁾. Los pacientes que consultan con síntomas sistémicos (diarrea, dolores óseos o enrojecimiento de la cara) tienen enfermedad metastásica diseminada y un tercio de estas pacientes mueren dentro de los primeros 5 años ⁽¹¹⁵⁾. La sobrevida global de los pacientes con la forma medular es de 70% a los 5 años y 55% a los 10 años ⁽¹¹⁵⁾.

El diagnóstico del Cáncer medular se establece con niveles altos de calcitonina sérica ⁽¹⁷¹⁾. Los antecedentes familiares son muy importantes ya que es imposible distinguir la enfermedad esporádica de la familiar al momento de la presentación ⁽¹⁷¹⁾. Los pacientes nuevos con Cáncer medular de tiroides deben someterse a detección de feocromocitoma por

medio de la cuantificación de niveles de ácido vanililmandélico, catecolaminas y metanefrina en orina de 24 horas. También debe vigilarse el nivel sérico de calcio⁽¹⁷¹⁾

El cáncer medular se localiza en la parte media a superior de los lóbulos tiroideos (de acuerdo con el origen embriológico de las células C)⁽¹⁷¹⁾. Por lo general, los tumores son unilaterales (75%)⁽¹⁷¹⁾. En los casos familiares, prevalecen la hiperplasia de células C y multicentricidad y el 90% de los pacientes tienen tumores bilaterales⁽¹⁷¹⁾.

Los tumores se componen de hojas de células neoplásicas infiltrativas separadas por colágena y amiloide⁽¹⁷¹⁾.

Los tumores se diseminan a los ganglios linfáticos del cuello y el mediastino superior. Las metástasis sanguíneas a distancia son a hígado, hueso y pulmón⁽¹⁷¹⁾.

El tratamiento de estas lesiones es quirúrgico: tiroidectomía total con vaciamiento de cuello ipsilateral⁽¹⁷¹⁾. La terapia con radioyodo, radioterapia externa y quimioterapia aparecen como de utilidad limitada; se ha usado una combinación de lanreotido de acción prolongada (un análogo de la somatostatina) en combinación con interferón alfa 2B en el tratamiento sintomático de los casos avanzados⁽²³⁵⁾.

El factor pronóstico más importante es la presencia o no de ganglios positivos en la primera operación⁽¹⁹⁴⁾. Hay ganglios positivos en un porcentaje elevado para el momento del diagnóstico, 68% de los sintomáticos y 40% de los pesquisados⁽¹⁹⁴⁾.

Los pacientes con ganglios positivos en la cirugía inicial tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia: 43% a los 20 años (con sólo 3% en los pacientes con ganglios negativos) lo que naturalmente ensombrece el pronóstico⁽¹⁹⁴⁾. Otros factores de mal pronóstico son metástasis mediastinal, extirpación incompleta del tumor, extensión extraganglionar y niveles de calcitonina persistentemente elevados⁽¹⁹⁴⁾.

Los niveles de calcitonina están elevados prácticamente en todos los pacientes, con una correlación entre la elevación y la extensión de la enfermedad⁽¹⁹⁴⁾. Un descenso a lo normal dentro de las 72 horas de la tiroidectomía está asociado a un buen pronóstico⁽¹⁹⁴⁾. La mayoría de las recidivas ocurren en los pacientes con niveles de calcitonina persistentemente elevados⁽¹⁹⁴⁾. Los niveles normales son de menos de 10 picogramos por mililitros⁽¹⁹⁴⁾. Valores preoperatorios menores de 50 pg/ml parecen ser predictores de normalización de la calcitonina en el postoperatorio⁽¹⁹⁴⁾.

La estadificación clínica cualquiera que sea el sistema usado es un factor predictivo muy importante⁽¹¹⁵⁾. Sólo la edad y estadio son considerados como factores pronósticos independientes después de un análisis multivariado⁽¹¹⁵⁾.

En aquellos pacientes con elevación de la calcitonina en que se sospecha metástasis oculta o recidiva que escapa al examen físico o a la imagenología convencional, se ha utilizado la inmunocentelleografía y la cirugía radioinmuno-guiada, pudiéndose encontrar y remover lesiones menores de 360 miligramos reveladas por la primera y menores de 15 mg. con la segunda⁽⁵⁷⁾.

CARCINOMA ANAPLÁSICO:

El cáncer anaplásico de tiroides representa menos del 5% de las formas de cáncer de la tiroides⁽¹⁹⁴⁾. Es una enfermedad de mujeres de la 3ª edad: la edad promedio al diagnóstico es de 65 años y es rara en pacientes menores de 40 años⁽¹⁹⁴⁾.

Es el cáncer de tiroides más avanzado y agresivo, con sobrevida media de 2-7 meses; porque crece muy rápidamente causando un gran tumor en el cuello con menores probabilidades de responder al tratamiento⁽¹⁹⁴⁾. La mayoría de estos pacientes tienen historia de enfermedad tiroidea; un bocio, o un carcinoma diferenciado del tiroides⁽¹⁹⁴⁾. Se

encuentran casos concurrentes con Ca. folicular o papilar ⁽¹⁹⁴⁾. De allí la teoría que los carcinomas anaplásicos aparecen por desdiferenciación de un carcinoma diferenciado preexistente conocido o no ⁽¹⁹⁴⁾. Pueden consultar presentando disnea, disfagia y disfonía ⁽¹⁹⁴⁾. La disnea esta asociada a un peor pronóstico ⁽¹⁹⁴⁾.

Los subtipos histológicos más frecuentes son los de células fusiformes y los de células gigantes, que pueden aparecer en combinación ⁽¹⁹⁴⁾. Los de células pequeñas deben ser muy bien diferenciados de los linfomas, o de los carcinomas insulares y aún de los medulares ⁽¹⁹⁴⁾. La variedad escamoide es difícil de diferenciar de los verdaderos carcinomas escamosos ⁽¹⁹⁴⁾.

Alrededor del 80 por ciento de los pacientes con este tipo de cáncer muere durante el primer año ⁽¹⁹⁴⁾. La sobrevida a los 5 años es escasa; y en algunas series los pacientes mueren todos antes de los 2 1/2 años ⁽¹⁹⁴⁾. El estado clínico es un factor determinante y los tumores menores de 6 cm. de un pronóstico mejor ⁽¹⁹⁴⁾. La mejor sobrevida ocurre cuando hay focos de carcinoma anaplásico en un carcinoma diferenciado ⁽¹⁹⁴⁾.

El tumor primario debe ser completamente resecado, con una sobrevida a los 5 años de 60% sobrevida de 2 años cuando no es resecado ⁽¹²⁹⁾. La sobrevida es mucho peor cuando sólo se toma una biopsia que cuando se hace una tiroidectomía subtotal o total, aun una lobectomía ⁽¹²⁹⁾.

El tratamiento con yodo radiactivo es inútil porque el cáncer anaplásico no lo absorbe ⁽¹²⁹⁾. Sin embargo, el tratamiento con fármacos anticancerígenos y radioterapia antes y después de la cirugía da mejores resultados ⁽¹²⁹⁾.

El control local puede obtenerse con radiaciones en algunos casos. Los que obtienen una respuesta completa a la irradiación tienen una sobrevida media de 8 meses; los que tienen

enfermedad residual sobreviven 1,6 meses⁽¹²⁹⁾. Son también signos de mal pronóstico: una edad mayor de 40 años, metástasis ganglionar⁽¹²⁹⁾. El control regional en el cuello no es suficiente puesto que aun así pueden morir de metástasis a distancia, sobre todo en pulmones y huesos⁽¹²⁹⁾.

CARCINOMAS RAROS DEL TIROIDES

Carcinomas mucoepidermoides: son de bajo grado de malignidad y aunque pueden aparecer ganglios cervicales no hay ni enfermedad metastásica ni muertes atribuibles a esta lesión⁽¹⁹⁴⁾.

Carcinoma mucocoepidermoide esclerosante con eosinofilia: ha sido descrito asociado con la tiroiditis de Hashimoto⁽¹⁹⁴⁾. Es también de buen pronóstico⁽¹⁹⁴⁾. Se han presentado aislados de schwannoma maligno, tumores parecidos al de Whartin, hemangliopericitoma, angiosarcomas del tiroides y teratomas primarios del tiroides⁽¹⁹⁴⁾.

Se han descrito también casos de lesiones tiroideas que se han resultado ser metástasis de un cáncer de colon, de un adenocarcinoma de cuello uterino, de un cáncer de mama tratado 12 años antes, y de un cáncer de células claras del riñón tratado 17 años antes⁽¹⁹⁴⁾.

Linfomas del tiroides

Los linfomas son raros y casi siempre ocurren en una tiroiditis linfocítica crónica (enfermedad de Hashimoto)⁽¹²⁰⁾. La mayoría de los linfomas del tiroides se consideraban como de origen en las células del centro del folículo; ahora se considera que se originan en la zona marginal de los folículos linfoides⁽¹²⁰⁾. El principal problema es el diagnóstico con las tiroiditis de Hashimoto⁽¹²⁰⁾.

Cancer de tiroides en niños

Para Winship el 50-70% de los nódulos tiroideos en niños son malignos⁽²⁴⁰⁾. En la serie del Georgetown Medical Center en Washington de 77 pacientes menores de 18 años (1963-1988) con nódulos solitarios fríos sólo 5 fueron malignos (19,9%)⁽¹⁰²⁾. Consideran que la incidencia del cáncer del tiroides en pacientes pediátricos, no expuestos a los riesgos conocidos, parece estar decreciendo⁽¹⁰²⁾.

La experiencia en Royal Marsden de Londres comienza en 1917 con el primer niño tratado por Ca. diferenciado de tiroides⁽¹²⁶⁾. Desde entonces se han tratado 30 pacientes menores de 16 años⁽¹²⁶⁾. El promedio del seguimiento es de 22,5 años (rango 1-66)⁽¹²⁶⁾. La mediana para las recidivas fue de 7 años (rango 2-44)⁽¹²⁶⁾. El riesgo de recidiva fue mayor en los niños menores de 10 años⁽¹²⁶⁾.

El único factor pronóstico predictivo de una sobrevida disminuida fue la presencia de metástasis⁽¹⁹⁴⁾. Los pacientes que desarrollaron recidivas tienen mayor riesgo de muerte y una sobrevida promedio de 30 años⁽¹⁹⁴⁾. Ninguna intervención terapéutica influyó la sobrevida⁽¹⁹⁴⁾.

Entre nosotros el cáncer del tiroides en la infancia es raro⁽¹⁹⁴⁾. Briceño Iragorry sólo presenta 4 casos en el Hospital Universitario de Caracas⁽¹⁹⁴⁾. Propone como tratamiento la hemitiroidectomía con istmectomía, combinada con vaciamiento de cuello, modificado en presencia de ganglios positivos⁽¹⁹⁴⁾.

Se ha descrito un caso, el primero registrado según los autores, de un carcinoma tiroideo en un recién nacido⁽⁶⁸⁾.

TRATAMIENTO:

Los objetivos del tratamiento son dejar al paciente sin enfermedad y prevenir las recidivas ⁽⁶⁷⁾. Así, el principal propósito es erradicar todo el tejido tumoral residual que persiste luego de la cirugía ⁽⁶⁷⁾. Un segundo objetivo es facilitar la vigilancia mediante la tiroglobulina sérica y rastreo corporal con I-131 ⁽⁶⁷⁾.

Cirugía:

En el año 1908 Sir. Berkeley Moynihan puntualizó que una adecuada cirugía del cáncer significa una amplia exéresis del tumor primario, de los vasos linfáticos y de los ganglios a los que drena el tumor ⁽⁶⁷⁾.

Posteriormente se produjo un maravilloso adelanto con la anestesia, los conceptos del pre y posoperatorio, así como con la utilización de la radioterapia, antibióticos, etc ⁽⁶⁷⁾. Esto estimuló a los cirujanos a efectuar amplísimas y agresivas operaciones, y en la década de los años 50 del pasado siglo, en la magnífica Clínica Lahey trataban el carcinoma papilar del tiroides mediante la extirpación del lóbulo afectado, complementando con una radical de ese lado, lo que significa también la exéresis de los músculos pretiroideos, músculo esternocleidomastoideo, la cadena linfática yugular y la vena yugular profunda; sin embargo, no extirpaba el otro lóbulo ⁽⁶⁷⁾.

Por esos mismos años, George Crile Jr. defendió la cirugía conservadora, incluso con la simple extirpación del nódulo ⁽⁶⁷⁾. Ambas escuelas reportaban buenos resultados ⁽⁶⁷⁾. Como es conocido, el cáncer de la tiroides es letal en el caso del indiferenciado, y es uno de los carcinomas más agresivos del humano ⁽⁶⁷⁾. Por otro lado, es de muy buen pronóstico en los diferenciados ⁽⁶⁷⁾. Consideramos muy útil el análisis de algunos indicadores internacionales del cáncer tiroideo. A continuación se exponen estos indicadores ⁽¹⁶³⁾:

La tiroidectomía total es el tratamiento de elección para los Ca. diferenciados en la literatura reciente, siendo los argumentos para esta proposición la multicentricidad de las lesiones (y bilateralidad) y el uso postoperatorio de yodo radioactivo para tratar las metástasis a distancia ^{(163) (199) (222)}.

La multicentricidad aparece en la serie de Katoh en un 78% de 105 casos sometidos a tiroidectomía total, con por lo menos un foco adicional de carcinoma y un 61% de focos contralaterales ⁽¹¹³⁾. Pasioka encuentra tumor contralateral en 43% de 47 pacientes operados, y ese hallazgo es más frecuente en presencia de multicentricidad en el lóbulo con la afección primaria ⁽¹⁶⁶⁾. El argumento no es nuevo, Russel en 1963 presentó una serie de 80 casos con secciones completas de la glándula con carcinoma papilar con una incidencia de 87% de bilateralidad ⁽¹⁹⁴⁾. Ese mismo año Tollefsen y De Cosse presentaron su serie en la que encontraron 30% de bilateralidad pero sólo 4% de recidivas, y sugirieron que mucho de esos focos carecen de agresividad biológica ⁽¹⁹⁴⁾. Hemos señalado que las metástasis a distancia son menos del 20% para carcinomas foliculares y menos del 10% para carcinomas papilares y en la serie de Mc Henry las metástasis a distancia son el 6,5% ⁽¹⁹⁴⁾. Si practicamos la tiroidectomía total sistemática en esta serie sólo beneficiaríamos a 7 de cada 100 pacientes si se añade la morbilidad del 2% de lesión recurrencial y 2% hipoparatiroidismo ⁽¹⁹⁴⁾. Para Winship el hipoparatiroidismo permanente puede ser peor enfermedad que el carcinoma papilar ⁽²⁴⁰⁾.

El hipotiroidismo no ofrecería problema puesto que los pacientes son sometidos a tratamiento con L-tiroxina para disminuir la hormona estimulante tiroidea (TSH), desde que Sir Thomas Dunhill en 1937 obtuvo la regresión de 2 casos de carcinoma papilar bajo tratamiento con tiroides desecado ^{(34) (194)}. Aunque ambos pacientes presentaban metástasis

pulmonares, sobrevivieron sin enfermedad más de 20 años⁽¹⁹⁴⁾. Se han reportado casos de mal absorción de la L-tiroxina que exigen la administración parenteral de la misma⁽¹⁹⁴⁾.

Recientemente ha sido señalada una nueva secuela de la tiroidectomía total seguida del tratamiento hormonal⁽⁸⁷⁾. Se elimina la secreción de calcitonina en respuesta al calcio, lo que disminuye la masa ósea; lo propio hace la tiroxina⁽⁸⁷⁾. Los estudios de González revelan que las mujeres tiroidectomizadas tienen una masa ósea disminuida después de la menopausia, sólo si la función paratiroidea es normal, sin poder precisar que proporción es debida al déficit de calcitonina o a la tiroxina exógena⁽⁸⁷⁾. Análogos resultados informa Scheneider⁽²⁰⁸⁾.

Por estas complicaciones de la tiroidectomía total creemos que no pueden aplicarse como tratamiento rutinario a todos los pacientes^{(34) (194)}. Hay que separar los pacientes de alto riesgo de los de bajo riesgo y aplicar la cirugía más extensa a los de alto riesgo^{(34) (194)}. Aquí es donde los sistemas de evaluación pronóstico juegan un papel (AGES, AMES, TNM, MACIS y otros) para los carcinomas papilares^{(34) (194)}.

Para los carcinomas foliculares se han descrito 2 sistemas: 1. Edad mayor de 50 años, invasión vascular, y metástasis a distancia, 2. Edad, tamaño del tumor, metástasis a distancia y citología de células de Hunthle⁽²²⁸⁾.

El procedimiento terapéutico mínimo es la lobectomía + istmectomía que puede ser extendida a subtotal contralateral⁽¹⁹⁴⁾. Muchos de estos casos llevan un diagnóstico obtenido por BAAF O PAAF, que no es necesario confirmar al corte congelado⁽¹⁹⁴⁾.

Los que proponen la tiroidectomía total, enfatizan que la enfermedad frecuentemente es multifocal (aproximadamente un 30%), que el uso del tratamiento con yodo radioactivo es fácil, existe la posibilidad de usar tiroglobulina para el seguimiento, una menor tasa de

recidiva local y tal vez una mejor sobrevida ⁽⁵⁵⁾. Los que proponen procedimientos menos extensos puntualizan que la mayoría de los pacientes en el grupo de bajo riesgo no mueren de la enfermedad y que la tiroidectomía total podría aumentar la morbilidad y las secuelas (especialmente si no la realizan cirujanos de tiroides especializados) y que probablemente no es necesaria biológicamente en la mayoría de los casos ⁽⁵⁵⁾.

Datos de series retrospectivas grandes muestran una tasa de recidiva significativamente más baja para la tiroidectomía bilateral comparada con la tiroidectomía unilateral ⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, no se han probado ventajas en la sobrevida ⁽⁵⁵⁾. Una protección similar para la recidiva parece obtenerse con la tiroidectomía total o una lobectomía total más una lobectomía subtotal en el lado contralateral ⁽⁵⁵⁾.

En enfermedad localmente avanzada, si esta infiltra el recurrente no es necesario sacrificarlo ⁽¹⁵⁶⁾, si hay invasión de la vía aérea superior se puede, si la invasión es limitada, "afeitar" la lesión y confiar en el tratamiento complementario (radiación externa, radioyodo); si la lesión es más extensa o invade la mucosa traqueal hay que hacer resección traqueal y reconstrucción inmediata ⁽⁸⁹⁾. Si el esófago está invadido se hace una resección en cuña y se repara el defecto ⁽⁸⁹⁾.

Tratamiento con Yodo radiactivo:

Una de las principales razones por la cuales los pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides tienen generalmente un pronóstico excelente pese a que comprometer ganglios o tener metastasis a distancia, es porque el yodo radiactivo puede ser utilizado como una bala mágica para buscar y destruir las células tiroideas cancerosas con un mínimo o sin ningún daño a los otros tejidos del cuerpo ⁽¹⁶³⁾.

Las células tiroideas normalmente concentran el yodo de la sangre para usarlo en la producción de las hormonas tiroideas⁽¹⁶³⁾. En contraste, las células cancerosas de la tiroides captan sólo una pequeña cantidad de yodo. Sin embargo, los altos niveles circulantes de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) pueden estimular a las células cancerosas de la tiroides para que capten cantidades significativas de yodo⁽¹⁶³⁾.

El paciente entra en un estado de hipotiroidismo produciendo altos niveles de TSH después de remover la tiroides con la cirugía, o al suspender el tratamiento hormonal además de una dieta baja en yodo con el fin de aumentar la efectividad del tratamiento con yodo radiactivo⁽¹⁶³⁾. Una vez que el nivel de TSH está lo suficientemente alto, se hará un centellograma del cuerpo entero administrando una pequeña dosis de yodo radiactivo para determinar si existen células tiroideas que necesiten ser destruidas⁽¹⁶³⁾. Si el centellograma del cuerpo demuestra suficientes células, se administrará una dosis alta de yodo radiactivo I^{131} ⁽¹⁶³⁾. El tratamiento con yodo radiactivo es seguro y es bien tolerado y ha incluso se han reportado casos de cáncer de tiroides curados los cuales ya se habían extendido a los pulmones⁽¹⁶³⁾.

La dosis de radio actividad liberada por el I^{131} en el tejido tiroideo se debe esencialmente a la emisión de rayos β y depende de la captación que existe en el tejido o tumor y de su período efectivo en el mismo⁽¹⁹⁴⁾. La irradiación a otros tejidos está en relación con los rayos gamma emitidos por I^{131} concentrados en el tiroides y por los rayos gamma y β del I^{131} circulante o concentrado localmente: (vejiga, estómago, glándulas salivales y colon)⁽¹⁹⁴⁾. La radiación recibida en vejiga, estómago y glándulas salivales es unas 10 veces mayor que en otros órganos⁽¹⁹⁴⁾.

Los efectos adversos a corto plazo son gastrointestinales, sialoadenitis y pérdida del gusto ⁽¹⁹⁴⁾. Se han descrito parálisis recurrenciales y parálisis facial periférica ⁽¹⁹⁴⁾. Los efectos adversos a largo plazo son la aparición de segundos primarios, depresión de la médula ósea y leucemias ⁽¹⁹⁴⁾. Estos efectos están en relación con las dosis administradas ⁽¹⁹⁴⁾.

En relación con la fecundidad se les recomienda a las pacientes no salir embarazadas por lo menos hasta 1 año después del último tratamiento y no recibir tratamiento hasta no tener seguridad que no están embarazadas ⁽¹⁹⁴⁾.

Las metástasis óseas responden mal a la terapia con I¹³¹ y aquí la radioterapia externa tiene su mejor indicación ⁽¹⁹⁴⁾. De persistir la enfermedad puede considerarse el tratamiento quirúrgico bien sea por dolor o por fracturas ⁽¹⁹⁴⁾.

El tratamiento ablativo con I-131 constituye la alternativa de elección en caso de restos tiroideos y/o metástasis a distancia ⁽¹⁹⁴⁾. Dicho tratamiento mejora la sobrevida en los pacientes con carcinoma tiroideo ⁽¹⁹⁴⁾. Una situación especial es la presencia de tiroglobulina elevada con rastreo corporal negativo ⁽¹⁹⁴⁾. Ante esta circunstancia, algunos estudios no consideran dar mayores dosis ablativas de I-131 a pacientes más jóvenes porque se ha evidenciado que los niveles de Tg continúan declinando sin dosis adicionales de I-131 ⁽¹⁹⁴⁾. Se piensa que posiblemente, este fenómeno esté relacionado a un efecto "tumoricida" retardado de las dosis ablativas previas ⁽¹⁹⁴⁾. En este sentido la tendencia actual de dar dosis adicionales de I-131 a niños con tiroglobulina alta y rastreos negativos está limitada por los riesgos de la exposición a la radiación y por la falta de evidencia suficiente de beneficio para sugerir dicho tratamiento ⁽¹⁹⁴⁾.

Radioterapia Externa

El valor de la radioterapia externa no está bien establecido ⁽¹⁹⁴⁾. Philips revisó una serie de pacientes tratados con radioterapia externa después de la tiroidectomía y comparó las que recibieron I¹³¹ + radioterapia externa vs sólo I¹³¹, no hubo diferencias en la sobrevida ⁽¹⁷⁶⁾. Sin embargo, para los que recibieron radioterapia externa complementaria hubo mejoría en el porcentaje de recidivas (3% vs 21%) a pesar de que los que recibieron el tratamiento combinado tenían tumor residual ⁽¹⁷⁶⁾. El radioyodo no es tan efectivo en el control de enfermedad residual importante como lo es en el control de enfermedad microscópica ⁽¹⁷⁶⁾. En una serie de M.D. Anderson de 1599 pacientes con Ca. bien diferenciado (1948-1989) de los que un 7% recibieron radioterapia externa después de cirugía y I¹³¹ concluyen que no se obtuvo beneficio con radioterapia externa ⁽²⁰²⁾.

Se ha probado que la radioterapia externa aumenta la sobrevida sólo en el subgrupo de pacientes con enfermedad residual o recurrencia macroscópica, especialmente aquéllos en que el uso de cirugía o RAI no es posible; debería usarse en forma selectiva ⁽¹⁹⁴⁾. En pacientes jóvenes, se debería considerar la resección quirúrgica ⁽¹⁹⁴⁾. Si el tumor capta RAI, se debería usar RAI seguida de supresión porque las respuestas son más frecuentes en este grupo ⁽¹⁹⁴⁾. En pacientes de edad avanzada, pacientes con tumores que no responden a la RAI y aquéllos en que la cirugía no es posible, se debe considerar el uso de radioterapia externa ⁽¹⁹⁴⁾. Aunque han mejorado las técnicas de radioterapia, ellas se asocian con secuelas, pueden provocar fibrosis y cambios cosméticos y pueden aumentar la dificultad en operaciones cervicales a futuro ⁽¹⁹⁴⁾.

Quimioterapia

En los pacientes con carcinoma diferenciado su utilización se limita a pacientes con tumores irresecables, no respondedores al tratamiento con radioyodo y que han sido tratados con radioterapia externa ⁽¹⁹⁴⁾.

Se ha utilizado doxorubicina, bleomicina y otros agentes solos o en combinación ⁽¹⁹⁴⁾.

En pacientes tratados con doxorubicina se observó respuesta en 6/15 con carcinoma diferenciado y la supervivencia de éstos pacientes fue muy superior la de los “no respondedores” (11 años frente a 4 años) ⁽¹⁹⁴⁾. Tres pacientes que recibieron más de 500 mg/m² de Doxorubicina desarrollaron miocardiopatía ⁽¹⁹⁴⁾. También se ha utilizado Doxorubicina en asociación con cisplatino siendo en algunos estudios la respuesta un poco mejor ⁽¹⁹⁴⁾.

Se puede utilizar también la administración combinada de Doxorubicina 10 mg/m² y posteriormente 200 cGy diarios 5 días por semana hasta alcanzar una dosis en el tumor de 5600 cGy ⁽¹⁹⁴⁾.

SEGUIMIENTO

Los tumores diferenciados recurren hasta en un 35 %, de los cuales un tercio lo hace a los 10 años del tratamiento inicial, por lo que el seguimiento es de por vida esencialmente ⁽⁷⁾.

Los exámenes de seguimiento periódicos son esenciales para todos los pacientes con cirugía por cáncer de tiroides porque este cáncer puede recurrir, a veces después de muchos años del tratamiento inicial aparentemente exitoso ⁽⁷⁾. Estas visitas de seguimiento incluyen una historia y examen físico cuidadoso, con especial atención al área del cuello, al igual que exámenes de sangre para determinar si se necesita algún cambio en la dosis de hormona tiroidea ⁽⁷⁾. En particular, se realizarán exámenes de sangre para medir los niveles

de T4 y TSH, así como de la tiroglobulina, que sirve como un marcador de cáncer de tiroides⁽⁷⁾.

La dosis de hormona tiroidea se ajustará para mantener a la TSH en un rango bajo. La producción de tiroglobulina es estimulada por la TSH; la concentración de tiroglobulina en sangre sube cuando la TSH aumenta⁽⁷⁾. Si el nivel de tiroglobulina es detectable aún cuando la TSH está suprimida, significa que posiblemente existen todavía células cancerosas funcionando en el cuerpo⁽⁷⁾. Este hallazgo puede conducir a pruebas adicionales y posiblemente a tratamiento con más yodo radiactivo o cirugía⁽⁷⁾.

La tiroglobulina es sintetizada únicamente por el tejido tiroideo y en ausencia de este (tiroidectomía total + terapia de ablación con I -131), la tiroglobulina no debe encontrarse en sangre, un nivel elevado o aumentado de tiroglobulina es un "marcador tumoral sensible y específico " que generalmente implica la persistencia del cáncer diferenciado de tiroides (carcinoma papilar y folicular) o su crecimiento aunque no necesariamente indique un mal pronóstico^{(162) (189) (194)}. La tiroglobulina no es válida como marcador tumoral en carcinomas de tiroides anaplásicos o medulares⁽⁴⁰⁾.

El carcinoma papilar produce 10 veces más⁽⁷⁾. Por tanto, es necesario 10 veces menos tejido tumoral para llevar a un rango medible a la tiroglobulina respecto de un tejido normal⁽⁷⁾. Los aumentos mayores de 10 veces se asocian a tumores bien diferenciados. Los tumores que aumentan menos de tres veces la tiroglobulina suelen ser poco diferenciados⁽⁷⁾. Los aumentos de tiroglobulina con supresión de la TSH sugieren aumento de la masa tumoral⁽⁷⁾. Una tiroglobulina normal o disminuida en el preoperatorio, probablemente no va a ser un buen marcador en el postoperatorio⁽⁷⁾. Los pacientes con tiroglobulina mayor de 1 ng/ml luego de dos años de operados, tiene mayor riesgo de recidiva⁽⁷⁾.

Tiroglobulina:

La tiroglobulina es usada en el manejo, pero no en el diagnóstico de los diferentes carcinomas tiroideos ⁽⁶¹⁾. Esta no es una prueba de tamizaje para cáncer tiroideo sino de monitoreo de pacientes ⁽⁴⁰⁾. En pacientes con carcinoma localizado o metastásico de tiroides, los niveles de Tg están elevados ⁽⁴⁰⁾. Niveles séricos de Tg menores de 1.0 ng/ml durante la terapia con T4 o menores de 5 ng/ml que no estén recibiendo terapia con T4, indican terapia exitosa ⁽⁸³⁾. Sin embargo niveles de Tg mayores de 5 ng/ml en pacientes que están recibiendo terapia de T4, son sugestivos de cáncer recurrente e indican el uso de rastreo total con I -131 para detectar y localizar cualquier tumor residual ⁽⁸³⁾. Si el rastreo del paciente es negativo durante la terapia con T4, pero si todavía los niveles en suero son mayores de 5 ng/ml, el paciente todavía puede tener cáncer residual ⁽⁴⁰⁾. Esto también puede ser cierto si el paciente presenta niveles séricos mayores de 10 ng/ml y no está recibiendo terapia con T4 ⁽⁴⁰⁾.

La tiroglobulina no es válida como marcador tumoral en carcinomas de tiroides anaplásicos o medulares ⁽⁴⁰⁾.

Sus ventajas para el seguimiento de los pacientes son: mayor sensibilidad que los gammagramas, simplicidad del procedimiento, rapidez, bajo costo, precisión y disponibilidad ⁽¹⁹⁴⁾

Plan de seguimiento

Seguimiento posterior a la cirugía ⁽⁷⁴⁾:

- Seguimiento: cada 6 meses en el primer año ⁽⁷⁴⁾.
- Anualmente durante 5 años ⁽⁷⁴⁾.

- Seguidamente cada 2 años⁽⁷⁴⁾.

En cada encuentro indicamos⁽⁷⁴⁾:

- Rayos X del tórax⁽⁷⁴⁾.
- Gammagrafía de cuello⁽⁷⁴⁾.
- Ultrasonido de cuello y abdomen⁽⁷⁴⁾.
- Niveles de tiroglobulina en sangre⁽⁷⁴⁾.

Anticuerpos antitiroideos:

Una de las mayores limitaciones de la determinación de tiroglobulina es la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina endógenos (TgAb), los que se encuentran presentes entre un 20 - 25 % de los pacientes con cáncer tiroideo comparado contra un 7 - 10% en la población normal⁽²²⁴⁾. La presencia de estos anticuerpos, interfiere en los inmunoensayos utilizados, dando valores menores a los reales, restando valor a la Tg como marcador de recidiva tumoral por lo tanto siempre que se realiza esta determinación, paralelamente debe evaluarse la presencia de los TgAb por metodología ultrasensible^{(22) (35) (100) (189) (195) (201)}. La presencia de éstos luego de dos años post tiroidectomía total, sugiere presencia de tejido tiroideo^{(22) (35)}.

Se ha descrito que la concentración de los Tg-Ac tiende a desaparecer luego de la eliminación de todo tejido tiroideo, lo que implicaría el cese del estímulo antigénico tanto del tejido tiroideo normal como neoplásico^{(201) (224)}.

Recidiva y metástasis:

En resumen el carcinoma bien diferenciado del tiroides es uno de los más curables de los cánceres⁽³⁷⁾. Sin embargo, del 5-20% de los sobrevivientes desarrollan recidivas locales o

regionales y 5-10% metástasis, generalmente en los primeros años de seguimiento, pero algunas veces después de muchos años⁽³⁷⁾. Los resultados en los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica dependen del tamaño y la extensión de los focos tumorales al ser detectados⁽³⁷⁾. El seguimiento es de por vida y los métodos empleados deben ser muy sensitivos⁽³⁷⁾. Sin embargo, en el grupo de bajo riesgo sólo 5% tienen recidivas y solo 2% mueren de su enfermedad⁽³⁷⁾.

PRONOSTICO:

El pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados adecuadamente es generalmente favorable, la tasa de supervivencia a los diez años para pacientes en edad media de la vida es de 80 % a 90 %, sin embargo, un 5 % a 20 % de los pacientes desarrollan recurrencias locales o regionales y, 5 % a 10 % desarrollan metástasis a distancia, sólo 2 % de los pacientes mueren por su enfermedad^{(39) (52)}.

En un intento de racionalizar el tratamiento del Ca. de tiroides se ha tratado de establecer índices pronósticos para individualizar el tratamiento del Ca diferenciado⁽¹⁹⁴⁾. Así la organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC) presentó un índice pronóstico en 1977⁽¹⁹⁴⁾.

Los factores que fueron considerados importantes fueron: edad (para el diagnóstico), tipo celular predominante, desdiferenciación (ploidismo), tamaño del tumor, metástasis, género⁽¹⁹⁴⁾.

Al aplicar estos criterios Andry en una serie de 152 casos (1955 a 1981) con Ca folicular o papilar, calculó el índice pronóstico para cada paciente y encontró una clara diferencia, si el índice es mayor o menor de 50⁽¹⁹⁴⁾. Así para las lesiones unilaterales con índice menor de 50 propone una cirugía conservadora, que indica tiroidectomía total en los otros casos⁽¹⁹⁴⁾.

Tampoco considera justificado la terapia con I^{131} para pacientes de bajo riesgo en los que el tumor ha sido completamente removido⁽¹⁹⁴⁾.

A conclusiones similares llega Shah al analizar una serie de casos apareados tratados en el Memorial Sloan Kettering Cáncer Center⁽²¹²⁾. No encontraron diferencias en la sobrevida después de los 20 años en los dos grupos tratados por lobectomía o tiroidectomía total en la serie de 146 casos⁽²¹²⁾. Cuando los pacientes de tiroidectomía total fueron evaluados aisladamente, su sobrevida fue menos satisfactoria, puesto que este tipo de tratamiento se destinó a tumores más agresivos y más extensos⁽²¹²⁾. Es de hacer notar que pocos de estos pacientes recibieron terapia ablativa con I^{131} postoperatoria y los partidarios de la tiroidectomía total como tratamiento de elección usan la terapia ablativa con yodo radioactivo como tratamiento de las micrometástasis⁽²¹²⁾. Esos mismos autores, analizaron una serie de 931 pacientes de Ca. diferenciado del tiroides tratados de 1930 a 1980 y encontraron como factores de pronóstico favorable el género femenino y sorpresivamente tumores primarios multifocales y la presencia de ganglios regionales. Como factores desfavorables: edad (mayores de 45 años), histología folicular, extensión extratiroidea, tamaño (mayor de 4 cm.) y metástasis a distancia⁽²¹¹⁾.

Grant de la Clínica Mayo desarrolló un índice pronóstico para el Ca. papilar que incluye edad, grado histológico, extensión y tamaño, para analizar el papel de distintos tipos de tratamiento en la aparición de recidivas locales⁽¹⁹⁴⁾. En pacientes sometidos a lobectomía (15%), lobectomía bilateral subtotal o casi total (69%) o tiroidectomías totales (16%), en una serie de 963 casos tratados entre 1946 y 1975, hubo 866 pacientes con índice pronóstico menor de 4 y 97 pacientes con índice mayor de 4 (de alto riesgo)⁽¹⁹⁴⁾. En ninguno de estos grupos hubo diferencias en cuanto a recidivas locales entre tiroidectomía

total vs tiroidectomía subtotal o casi total, aunque si hubo una diferencia (sin significación estadística) entre la cirugía unilateral y bilateral ⁽¹⁹⁴⁾. La mortalidad 30 años después de una recidiva local fue de 48%, siendo mayor el riesgo de muerte para las recidivas extratiroideas que para las del remanente tiroideo ⁽¹⁹⁴⁾. De los 52 pacientes con recidiva tiroidea seguidos hasta por 41 años ninguno murió de Ca. de tiroides ⁽¹⁹⁴⁾. El porcentaje de recidivas locales fue de 5,4% de la serie total, comparable al encontrado por Tollefsen de 3,7% en una serie de 164 casos de carcinoma papilar tratados por lobectomía y seguidos por un promedio de 5 años ⁽¹⁹⁴⁾. Este estudio concluyó que la característica más favorable es un tumor primario limitado a la propia tiroides (intratiroideo). 10% o más de los pacientes con cáncer papilar intratiroideo tendrán recidiva ⁽¹⁹⁴⁾.

Afortunadamente, ésta generalmente se presenta como agrandamiento de los ganglios linfáticos en el cuello y no representa peligro de vida ^{(39) (52)}. Estas recidivas generalmente se eliminan por vía quirúrgica ^{(39) (52)}. La presencia o ausencia de compromiso de ganglios linfáticos, generalmente no afecta el pronóstico ^{(39) (52)}. El 85% de los pacientes con carcinoma papilar intratiroideo tiene una tasa de mortalidad a 25 años del 1% ^{(39) (52)}. Esto significa que sólo uno entre 100 pacientes muere de cáncer de tiroides 25 años después ^{(39) (52)}.

El pronóstico no es tan bueno en los pacientes en que el cáncer se ha propagado a través de la tiroides a los tejidos circundantes (extratiroideo) ^{(39) (52)}. Específicamente, esto significa que se ha propagado a través de la cápsula fibrosa que rodea la glándula tiroidea hasta los tejidos del cuello, sin el compromiso del ganglio linfático que mencionáramos anteriormente ^{(39) (52)}. En un porcentaje muy pequeño de pacientes (alrededor del 5%), el cáncer da metástasis, particularmente los pulmones y los huesos ^{(39) (52)}. Aunque los

pacientes jóvenes con cáncer papilar de tiroides generalmente tienen un pronóstico excelente, los menores de 20 años tienen un riesgo un poco más alto de propagación a los pulmones^{(39) (52)}. El pronóstico tampoco es tan bueno para los mayores de 50 años y los que tienen tumores más grandes (particularmente mayores de 3.5 a 4 cm, alrededor de 1.5 pulgadas)^{(39) (52)}

Hay en un artículo donde se analiza la sobrevida y se encontró que en el grupo de bajo riesgo la extensión de la cirugía más allá de la lobectomía no mejoraba la sobrevida, aunque en el grupo de alto riesgo la extensión a ambos lóbulos si la mejoraba⁽¹⁹⁴⁾. En ninguno de los dos grupos la sobrevida mejoraba con la tiroidectomía total⁽⁹⁴⁾.

Al analizar los factores pronósticos en los pacientes que mueren por Ca. diferenciado de la tiroides en una serie de 135 casos tratados inicialmente en el servicio de cabeza y cuello del M.D. Anderson, Beenken encontró que 16 pacientes (11,9%) mueren en un período de control entre 10 y 20 años⁽¹⁹⁴⁾.

Los factores significativos fueron: edad mayor de 40 años, primario mayor de 2,5 cm., características invasivas del tumor y metástasis a distancia⁽¹⁹⁴⁾.

Una mortalidad igual del 11% aparece en la serie más numerosa de la misma institución de 1599 pacientes⁽²¹¹⁾. Es significativo que en una institución donde se practica la terapéutica más agresiva la letalidad el Ca. de tiroides sea 11,9%. Cobun y Wanebo analizaron una serie de 108 pacientes (edad media 54 años) con ganglios metastásicos en la 1ª consulta, sin encontrar diferencias significativas en las recidivas entre pacientes con ganglios positivos o negativos⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, definieron un subgrupo de alto riesgo cuando además de los ganglios positivos hay un tumor más invasivo, edad mayor de 45 años y ganglios mediastinales positivos⁽⁴⁸⁾. Ya anteriormente Wanebo había señalado que la disección de

cuello electiva no tenía valor y en presencia de ganglios palpables recomendaba la disección modificada ⁽¹⁹⁴⁾.

Hay y col siguieron un numeroso grupo de pacientes con microcarcinoma papilar del tiroides (aquellos menores de 1 cm.) por un período de 50 años y encontraron que 32% tenían ganglios positivos en la 1ª consulta ⁽⁹⁵⁾. El porcentaje de recidivas a los 20 años fue del 6% y es más frecuente en los pacientes con ganglios positivos o después de lobectomía ⁽⁹⁵⁾. Sin embargo, ni la tiroidectomía total ni el uso de I¹³¹ postoperatorio afectaron el índice de recidivas ⁽⁹⁵⁾. Concluyeron que el mejor tratamiento para el microorganismo papilar es la resección bilobar con preservación de pequeños remanentes en ambos lóbulos ⁽⁹⁵⁾.

McHenry de la clínica de tumores endocrinos del Hospital Mt. Sinai (Toronto) encuentran resultados similares en una serie de 227 pacientes consecutivos de Ca. diferenciado del tiroides; 113 papilares, 37 foliculares y 17 de células de Hunthle; mayor recidiva local en los 70 pacientes con ganglios positivos, que en los 157 pacientes con ganglios negativos ⁽¹⁴²⁾. Asimismo la presencia de ganglios positivos fue un marcador para enfermedad sistémica isocrona (4 de 5 casos) o metácrona (9 de 10 casos) ⁽¹⁴²⁾. Sólo 4 pacientes (2%) murieron, todos con ganglios positivos (3 con extensión extratiroidea y uno con enfermedad sistémica al inicio del tratamiento) ⁽¹⁴²⁾. Aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos para la sobrevida, los autores encuentran justificación para recomendar el muestreo ganglionar rutinario para diagnóstico y el vaciamiento de cuello modificado con terapia de I¹³¹ adyuvante para el tratamiento, ya que los 15 pacientes con metástasis a distancia (6,5%), en 13 había ganglios positivos ⁽¹⁴²⁾.

Sellers del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alabama, también señala como factor negativo para el pronóstico, la presencia de ganglios matastásicos, así como una edad

igual o mayor de 50 años y un tumor mayor de 3 cm. y metástasis a distancia, sobre todo en pacientes con ganglios palpables y en mayores de 50 años⁽²¹⁰⁾.

Por todo lo anteriormente expuesto es lógico que se haya ideado el índice pronóstico AMES en sustitución del AGES en que la M significa metástasis⁽¹⁹⁴⁾.

En una conferencia de consenso en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Montreal, los expertos recomiendan el uso de los factores de riesgo (AGES y AMES) para seleccionar el grupo de pacientes que se beneficiarían con una cirugía más extensa, y que para que estos pacientes puedan ser tratados por cirujanos generales, es necesario, que los programas de entrenamiento los capaciten debidamente⁽¹⁶⁵⁾. Consideran además como de alto riesgo los pacientes con ganglios positivos, variantes agresivas del tumor, cáncer multifocal o contralateral e historia de irradiación previa del cuello⁽¹⁶⁵⁾.

Desde luego que hay numerosas series quirúrgicas en manos expertas sin mortalidad operatoria y con poca morbilidad^{(39) (52)}. Así De Souza trató las neoplasias foliculares en 742 pacientes con tiroidectomías subtotales sin complicaciones permanentes ni de hipocalcemia o lesión recurrencial⁽⁵⁸⁾. Hines presenta una serie de 208 tiroidectomías realizadas en 10 años por un mismo cirujano: 85 tiroidectomías totales y 119 lobectomías, también sin hipotiroidismo o lesiones recurrenciales permanentes⁽⁹⁹⁾.

No es así en todas partes, en el Instituto Médico Superior de Bulgaria, en 129 pacientes de los que 90 fueron tratados por tiroidectomía total, 21 por tiroidectomía subtotal y 15 por lobectomía, hubo complicaciones postoperatorias en 56, de las que 5 fueron permanentes y 51 transitorias, la mayoría en los casos de tiroidectomía total⁽¹⁴⁸⁾. Las complicaciones fueron hipoparatiroidismo permanente en 3, hipocalcemia transitoria en 37, lesiones recurrenciales en 11, de los que 4 requirieron traqueostomía temporal y lesión del esófago

en 1 caso⁽¹⁴⁸⁾. No hubo mortalidad operatoria⁽¹⁴⁸⁾. En España, en la Universidad Autónoma de Madrid en 145 pacientes sometidos a cirugía del tiroides hubo hipocalcemia permanente en 3,3% y lesión recurrencial unilateral en 2,2% y mortalidad operatoria de 0,7%⁽¹⁸⁸⁾. En México en 100 pacientes sometidos a tiroidectomía total hubo 2 hipocalcemias permanentes y 2 lesiones recurrenciales permanentes⁽¹⁸⁵⁾. En Argentina en 100 casos de tiroidectomía total hubo 2 casos de hipoparatiroidismo permanente y 2 casos de lesión recurrencial definitiva⁽³⁴⁾.

Podemos estimar que la tiroidectomía total tiene un riesgo mínimo de 2% hipoparatiroidismo permanente y un 2% de lesión recurrencial⁽¹⁹⁴⁾. Al analizar una serie de 50 pacientes mayores de 70 años, Har el Sidi señala que estos pacientes consultan en un período más avanzado de la enfermedad que los grupos etarios inferiores, el comportamiento biológico de las lesiones son más agresivas y tiene una tasa de mortalidad mayor⁽¹⁹⁴⁾. Esto es atribuido a una mayor incidencia de carcinoma indiferenciado y a la naturaleza más agresiva de los bien diferenciados, en este grupo⁽¹⁹⁴⁾.

Hay tres series numerosas que vale la pena mencionar:

1. La de la Universidad de Utah en la que analizan los casos de cáncer del tiroides denunciados al Rocky Mountains Cancer Data Systems entre 1973 y 1983 y concluyen:
 - a. Mayor mortalidad en los mayores de 50 años⁽¹¹⁰⁾.
 - b. No hay mayor mortalidad en pacientes jóvenes con cáncer diferenciado⁽¹¹⁰⁾.
 - c. Peor pronóstico en los hombres que en las mujeres de la misma edad en todos los tipos histológicos en los primeros 5 años⁽¹¹⁰⁾.
 - d. La ausencia de influencia del género en la mortalidad después de los primeros 5 años, tanto en los diferenciados como en los indiferenciados⁽¹¹⁰⁾.

e. El excelente pronóstico en los pacientes con cáncer bien diferenciado (y medular) localizados⁽¹¹⁰⁾.

f. La necesidad de combinar cirugía y radiaciones en cáncer medular regional⁽¹¹⁰⁾.

g. El peor pronóstico del linfoma localizado al tiroides que el linfoma tiroideo regional⁽¹¹⁰⁾.

h. La mayor mortalidad en pacientes con cáncer diferenciado mayores de 79 años⁽¹¹⁰⁾.

2. La de la American Cancer Society con 2282 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con 10 años de seguimiento analizada utilizando el método de Cox de riesgos proporcionales, en relación con estadio, edad, raza, género, morfología, historia de exposición a las radiaciones, ganglios positivos, tratamiento quirúrgico inicial, terapia posoperatoria con I¹³¹ y tratamiento hormonal supresivo – reconstitutivo⁽¹⁹⁴⁾.

Los factores significativos de pronóstico favorable para sobrevida fueron: estadio bajo I y II (TNM), jóvenes (menores de 50 años), blancos, género femenino y administración posoperatoria bien sea de I131 u hormona tiroidea⁽¹⁹⁴⁾.

Los factores que no influenciaron el pronóstico fueron: status ganglionar, modalidad de tratamiento quirúrgico inicial e historia de irradiación previa⁽¹⁹⁴⁾.

3. La del Departamento de Radioterapia del Princess Margaret, Hospital, en Toronto donde analizan 1578 pacientes (1074 con Ca papilar y 504 con Ca folicular) seguidos entre 4 y 24 años⁽¹⁹⁴⁾. Aunque se trata de un centro de referencia donde reciben una muestra seleccionada de casos avanzados, en mayor proporción, encontraron para todo el grupo (excluyendo el tratamiento) como factores significativos en orden decreciente: status postoperatorio, edad al diagnóstico, invasión extratiroidea, metástasis a distancia, ganglios positivos, grado de diferenciación, género, tamaño del tumor y variedad histológica⁽¹⁹⁴⁾.

Para el momento del tratamiento inicial en los casos de Ca. papilar aparecen como factores importantes de pronóstico: edad, invasión extratiroidea y grado de diferenciación histológica ⁽¹⁹⁴⁾. Y para los foliculares: invasión extratiroidea, metástasis a distancia, tamaño del tumor, ganglios positivos y edad ⁽¹⁹⁴⁾.

Vemos como en esta serie dan importancia al grado de diferenciación histológica entre sus factores pronósticos para el carcinoma papilar, basándose en atípias nucleares, necrosis tumoral e invasión vascular ⁽⁴⁾. Sin embargo, no toma en cuenta las variedades histológicas de los subtipos de Ca. papilar: bien diferenciado (clásico), folicular, esclerosis difusa, de células altas, sólido y pobremente diferenciado ⁽⁴⁾.

Los criterios morfológicos para el diagnóstico de estas distintas variedades han sido descritos por Carcangiu y Chan ⁽⁴⁴⁾.

La importancia de los subtipos histológicos en el pronóstico ha sido señalada por Isaac en Argentina ⁽¹⁰⁷⁾ y por Sebastián en España ⁽²⁰⁹⁾. Para este autor las variantes clásica, folicular y la esclerosante difusa no muestran diferencias en el pronóstico, aunque otros autores señalan un período libre de enfermedad más corto y una mayor mortalidad para la variante esclerosante difusa ⁽²⁰⁹⁾. Las variantes que muestran el peor pronóstico son las de células altas, las pobremente diferenciadas y la "sólido" aunque para otros autores ésta no difiere en cuanto a pronóstico de la bien diferenciada ⁽²⁰⁹⁾.

Metástasis a distancia:

Las metástasis a distancia son un factor pronóstico muy importante ⁽⁹⁴⁾. En la Clínica Mayo se ha diseñado un nuevo índice pronóstico basándose en un estudio de 1779 pacientes con Ca. papilar del tiroides: MACIS. Incorpora la Mt. a distancia (M) que ya aparecían en el

AMES y añade un factor nuevo: la extensión de la resección quirúrgica (C) ⁽⁹⁴⁾. Los pacientes se dividen en 5 grupos y la supervivencia decrece al aumentar el índice ⁽⁹⁴⁾.

La importancia del cirujano mismo como un factor pronóstico parece estar tomando cuerpo ⁽¹⁶⁷⁾.

En la serie del Hospital General de Padua, Italia, de 1457 pacientes de Ca. diferenciado de tiroides (1967-1987) encontraron 214 pacientes (14,7%) con metástasis a distancia ⁽³⁷⁾. Después de un seguimiento promedio de 7,3 años, 36,5% estaban con enfermedad no controlada, 37,3% había muerto de su enfermedad ⁽³⁷⁾. Desde luego que esta es una muestra seleccionada por ser ese un centro de referencia para enfermos avanzados ⁽³⁷⁾.

En la serie de la Clínica Mayo de 988 pacientes (1946-1970) con Ca. diferenciado de tiroides 85 desarrollan metástasis mientras vivieron ⁽¹⁹⁴⁾. Hay 12 sobrevivientes (14%) con un seguimiento promedio de 23 años. La mortalidad a los 5 años fue de 65% y a los 10 años de 75% ⁽¹⁹⁴⁾. Murieron de su cáncer un 78% y de estos un 82% en los primeros 5 años ⁽¹⁹⁴⁾. Sólo la edad para el momento del diagnóstico de las metástasis a distancia y la enfermedad diseminada a múltiples órganos pudieron asociarse a la mortalidad por cáncer. La terapéutica con I131 no tuvo significación estadística en la supervivencia ⁽¹⁹⁴⁾.

En la serie del Hospital de Radium Noruego (Oslo) en que analizan 731 pacientes con carcinoma papilar, 91 (12,45%) tenían metástasis a distancia de ellas 73 intratorácicas ⁽¹⁹⁴⁾. La mortalidad en el primer año del diagnóstico excede el 50% ⁽¹⁹⁴⁾. La aparición de metástasis está en relación al género masculino, edad avanzada y enfermedad local extensa ⁽¹⁹⁴⁾.

En la serie del Royal Marsden Hospital (Londres) de 235 pacientes tratados por Ca. diferenciado de tiroides (1949-1981) 18% desarrollan metástasis a distancia y fueron

tratados con I^{131} ⁽¹⁹⁴⁾. En los enfermos con metástasis pulmonares 54% estaban vivos y libres de enfermedad a los 10 años ⁽¹⁹⁴⁾. Ningún paciente con metástasis óseas sobrevivió 10 años ⁽¹⁹⁴⁾.

Casara y col. (en la Universidad de Padua) revisó un grupo de 134 pacientes con metástasis pulmonares de Ca. diferenciado de tiroides tratados de una manera similar: tiroidectomía total o casi total, terapia con I^{131} y terapia hormonal con L-tiroxina; encontró que 96% de los pacientes con gammagramas torácicos positivos (metástasis funcionantes) y radio de tórax negativa sobrevivieron a los 10 años y sólo un 11% de los que tenían radio de tórax positiva y gammagramas torácicos negativos ⁽³⁶⁾.

Estos buenos resultados obtenidos en metástasis pulmonares deben ser contrastados con aquellos pacientes que para su momento de ingreso presentan enfermedad metastásica y sobreviven hasta 30 años sin tratamiento ⁽¹³⁷⁾. Hemos visto estos casos y hay un caso reciente en la literatura ⁽¹³⁷⁾.

Conviene señalar que las metástasis a distancia en estos hospitales de referencia lucen aumentadas ⁽¹⁹⁴⁾. Ya hacíamos notar que en la serie de Mc Henry del Hospital Monte Sinal en Toronto de 227 pacientes consecutivos de Ca. diferenciado sólo hubo 15 pacientes con metástasis a distancia (6,5%), 5 en la primera consulta y 10 en los controles sucesivos ⁽¹⁹⁴⁾.

En resumen: los factores de importancia son ⁽¹⁹⁴⁾:

1. Edad ⁽¹⁹⁴⁾: la clasificación TNM divide a los pacientes en 2 grupos: menores de 45 años y 45 o más años. Otros autores trazan la línea a los 40 ó 60 años ⁽¹⁹⁴⁾.
2. Metástasis a distancia ⁽¹⁹⁴⁾. Están presentes en el momento del diagnóstico en alrededor del 7- 15% de los pacientes, y las desarrollan en su seguimiento alrededor del 10- 15% de los pacientes (7% papilares, 19% foliculares y 34% Hürthle) ⁽³⁷⁾. Es de señalar que en la

serie más reciente de la clínica Lahey la presencia de metástasis a distancia para los cánceres diferenciados ha disminuido de 9% (1931-1960) a 0,6% (1981-1990) ⁽³⁷⁾. En el papilar predominan las metástasis pulmonares ⁽³⁷⁾. En el folicular y de Hürthle se distribuyen un tercio pulmonares, un tercio óseas y las restantes en otras localizaciones (cerebrales) o en localizaciones múltiples ⁽³⁷⁾. Aproximadamente el 50-60% de las metástasis captan yodo ⁽³⁷⁾. En éste sentido la edad es un factor de la máxima importancia ya que el 86% de las metástasis pulmonares en menores de 50 años captan yodo, frente a sólo un 21% entre los mayores de 50 años ⁽³⁷⁾. Las metástasis pulmonares pueden presentarse como un patrón difuso o macronodular. La infiltración pulmonar difusa se puede localizar mediante radiografía de tórax o TAC ⁽³⁷⁾. Las metástasis linfáticas y pulmonares en niños son más altas que en adultos. La presencia de metástasis ganglionar no afecta la sobrevida de los pacientes, a pesar de ello, se evidencia una mayor prevalencia de recurrencia, metástasis a distancia y una menor tasa de casos libre de enfermedad ⁽³⁷⁾. En este sentido, la disección radical ha sido reemplazada por la disección radical modificada ⁽³⁷⁾. La resección profiláctica de los ganglios tampoco mejora el pronóstico ⁽³⁷⁾. La literatura menciona que el cáncer de tiroides en la infancia se caracteriza por una mayor frecuencia de metástasis, especialmente pulmonar, mayor incidencia de recurrencias pero se asocia a un mejor pronóstico ⁽³⁷⁾.

3. Tamaño del tumor ⁽¹⁹⁴⁾. La clasificación TNM señala: menores de 1 cm microcarcinomas. De 1-4 cm y mayores de 4 cm. Rodríguez-Cuevas ⁽¹⁹⁶⁾ señala el límite como 5 cm y Strong como de 3 cm ⁽²¹¹⁾. El pronóstico en los casos de carcinoma papilar se ensombrece a partir de 1 cm ⁽¹⁹⁴⁾. Hay encontró que el riesgo relativo de muerte por carcinoma papilar aumenta 1,4 veces por cada cm. de aumento en el tamaño del tumor primario ⁽⁹⁴⁾. Recordemos que

aún los microcarcinomas (tumores de 1 cm., pueden ocasionar metástasis y muerte)⁽⁹⁵⁾. En cuanto a los carcinomas foliculares el tamaño del tumor sobre el cual aumenta el riesgo ha sido reportado como 4 cm. o 6 cm⁽⁹⁵⁾.

4. La extensión extracapsular⁽¹⁹⁴⁾.

5. Género⁽¹⁹⁴⁾.

6. La diferenciación celular y más aún el subtipo histológico para los papilares. La ploidia no tiene valor pronóstico⁽¹⁹⁴⁾.

La presencia de ganglios cervicales no ensombrece el pronóstico per se. La histología folicular, en ausencia de invasión vascular no es de mal pronóstico⁽¹⁹⁴⁾.

Las formas mutantes del gen supresor p 53 no influyen en la carcinogénesis, pero puede influenciar la agresividad del mismo⁽⁶³⁾. Sin embargo, hay resultados que sugieren que mutaciones en los codones 167 y 183 en el p53 son importantes en la patogénesis de un subgrupo (21%) de carcinoma papilar tiroideo inducido por radiaciones, en Bielo-Rusia⁽¹⁸³⁾.

BAAF O PAAF DE TIROIDES

La Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina (BAAF o PAAF) es un método de diagnóstico útil, sencillo y barato, de fácil realización con corto período de entrenamiento, que disminuye los costos y conlleva a un diagnóstico y tratamiento rápido del paciente con enfermedad tiroidea^{(42) (222)}.

El término biopsia fue creado hace 124 años por el dermatólogo francés E.H. Vercier y desde la fecha a la actualidad fue evolucionando a tal punto que ya no es sólo la extracción de un fragmento de un órgano o el propio órgano, sino obtener grupos celulares con fines histológicos, surgiendo así la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina para estudios

citológicos de órganos que normalmente no descaman células^{(74) (157)}. La glándula tiroides, fácilmente accesible a la exploración clínica, ha sido el órgano ideal para el empleo de la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF), la que ha sentado pautas en el diagnóstico y manejo de alteraciones patológicas tiroideas, con una relación costo-beneficio muy favorable^{(74) (157)}.

La Biopsia Punción - Aspiración tiene su auge en la década de 1,940 cuando Paúl López-Cardoso y Nils Södestrom introducen la utilización de las agujas delgadas, aplicándose para todos los pacientes con patologías tiroideas a partir de 1950 en el Radiumhelmet Hospital de Estocolmo^{(50) (82)}. Con Sixten Franzen se complementó el método con el uso de la manija^{(50) (82)}. En el Perú en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins se estableció como una consulta especializada en el año 1995.

OBJETIVOS DE LA BAAF O PAAF DE TIROIDES

Como todo método diagnóstico, el objetivo fundamental de la citología de la glándula tiroides es llegar a un diagnóstico específico y lo más preciso posible de la patología tiroidea en cuestión^{(6) (69) (82) (105)}.

En primer lugar, determinar si se trata de una lesión benigna, maligna o sospechosa, y dentro de estas dar un diagnóstico específico^{(6) (69) (82) (105)}. Para esto existen criterios citológicos que el citopatólogo expresa en sus diagnósticos^{(6) (69) (82) (105)}. A partir de estos resultados se determinará si el paciente tiene criterio quirúrgico o no^{(6) (69) (82) (105)}. Con la utilización de este método se reduce considerablemente las intervenciones quirúrgicas en nuestro centro y con esto hemos contribuido a evitar complicaciones tan invalidantes que pudieran presentarse en este tipo de cirugía, además de la reducción en los costos hospitalarios^{(6) (69) (82) (105)}.

Otro objetivo fundamental del procedimiento es de tipo terapéutico en las lesiones quísticas donde se extrae líquido ^{(6) (69) (82) (105)}. Este se analiza y se vacía la lesión, lo que permite evolucionarla a través de la clínica y la ultrasonografía sin necesidad de intervención en los casos que evolucionen satisfactoriamente ^{(6) (69) (82) (105)}.

TÉCNICA DE LA BAAF O PAAF DE TIROIDES

La técnica de la BAAF O PAAF requiere pocos materiales para su realización, principalmente:

1. Jeringas de 10cc descartables
2. Agujas descartables N° 26x1/2 y 25x1G
3. Manija o Pistola porta-Jeringas
4. Alcohol éter al 50%
5. Guantes
6. Gasa o algodón
7. Láminas porta-objetos



Figura 1 : Materiales utilizados para la BAAF de tiroides : Jeringas y agujas finas descartables, frascos con fijadores, láminas , alcohol y algodón. Hospital Rebagliati



Figura 2 : Pistola de Aspiración cargada con Jeringa descartable de 10cc. Hospital Rebagliati Martins



Figura 3 : Modo de sostener la manija de aspiración , permite sostener la jeringa y aspirar . Hospital Rebagliati Martins

La BAAF O PAAF de tiroides se puede realizar bajo palpación o control ecográfico. La toma de muestra conlleva el consentimiento del paciente, pues en muchos casos no se utiliza anestesia local y puede presentarse complicaciones esporádicas derivadas del procedimiento^{(54) (80)}.

El procedimiento debe ser cuidadosamente realizado, buscando la optimización de las muestras para así tener mejores resultados en el diagnóstico⁽⁴²⁾. Puede realizarse en un consultorio médico que disponga de camilla⁽⁴²⁾. Se debe examinar la glándula tiroides de frente al paciente por los procedimientos de examen endocrinológico rutinarios y luego de identificada la lesión, sea esta uninodular, multinodular o difusa, colocando al paciente en

posición decúbito dorsal, se realiza la hiperextensión del cuello colocando una almohada bajo los hombros⁽⁴²⁾



Figura 4 : Consultorio de Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF) perteneciente a la Unidad de Tiroides del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



Figura 5 : Paciente en decúbito dorsal con hiperextensión del cuello, lo que facilita la exposición de la glándula y dificulta la deglución, lo cual facilita la toma de muestra.

Luego de desinfectar la zona, se inmoviliza el nódulo con una mano y se procede a introducir la aguja 23 o 25 en la lesión, obteniéndose el material necesario que será extendido en láminas porta objetos, realizando un suave extendido que no tenga una presión muy marcada que pudiera lisar las células sujeto de estudio⁽⁴²⁾.



Figura 6 : Paciente en decúbito dorsal con hiperextensión del cuello, lo que facilita la exposición de la glándula y dificulta la deglución, lo cual facilita la toma de muestra.
Hospital Rebagliati

Como recomendación para realizar la obtención del material mediante la BAAF O PAAF deben utilizarse agujas finas, puesto que cuanto menor sea el diámetro de la aguja, más material se obtiene, con mayor calidad y limpieza, a la vez que se reducirán las molestias del enfermo, el grado de lesión causada a los tejidos y la hemorragia ⁽¹⁰⁾. En general se realizan 3 a 5 láminas por cada nódulo ⁽¹⁰⁾. El material extendido en la lámina se fija en alcohol al 95%, la cual es inmediata para evitar que la desecación de las células que dificulten el estudio de detalles núcleo-citoplasmáticos ⁽¹⁰⁾.

Se describen en la literatura diferentes métodos de coloración para la evaluación microscópica de la celularidad ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁹¹⁾. Entre estas se describen las coloraciones de Dift-Quick, Giemsa, Papanicolaou, Hematoxilina-Eosina ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁹¹⁾. Entre las más utilizadas se encuentran el Dift-Quick por su relativa facilidad de manejo, fácil aplicación y rapidez de realización ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁹¹⁾. Nosotros proponemos el uso de la Hematoxilina-Eosina, una coloración utilizada habitualmente en los tejidos obtenidos de especímenes quirúrgicos y por lo tanto, aún siendo ligeramente más laboriosa, está ampliamente difundida en los laboratorios de Anatomía-Patológica a nivel nacional y es de bajo costo. Otra ventaja de la coloración de Hematoxilina Eosina, es que recuerda los atributos tintoriales de los preparados histológicos y así permiten la mejor interpretación de las características microscópicas en los pre parados.

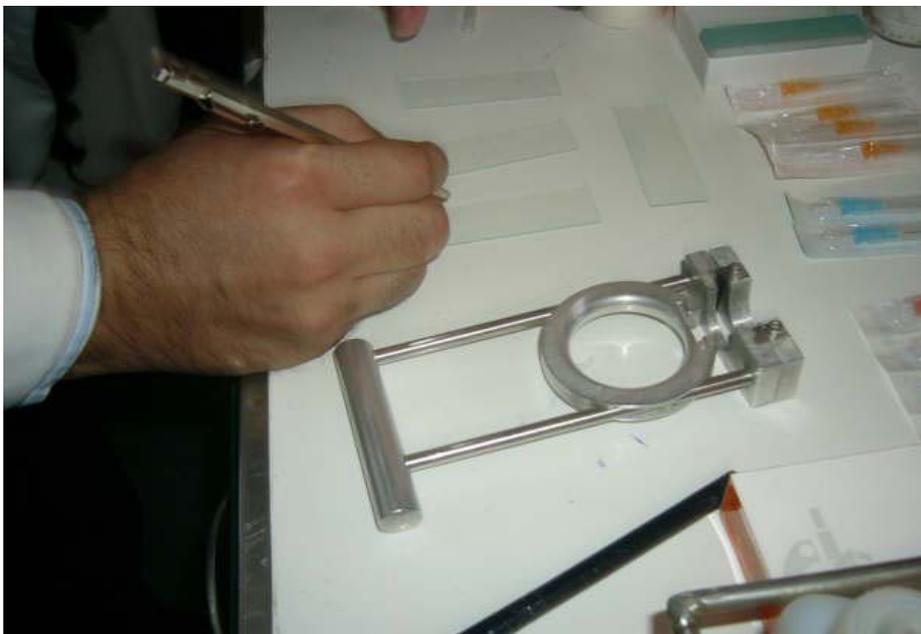


Figura 7 : Se deben rotular las láminas porta-objeto para evitar errores

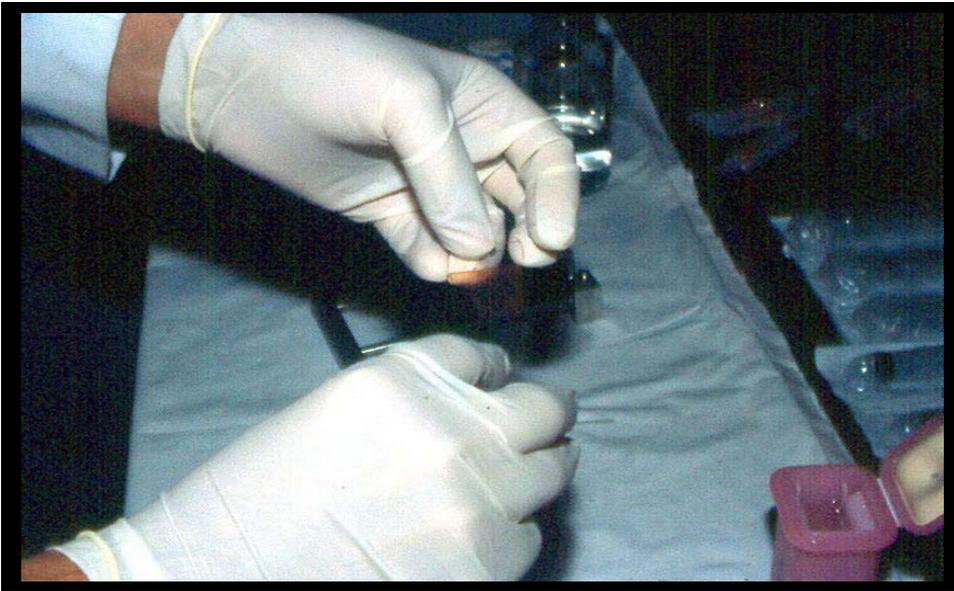


Figura 8 : Extendido citológico debe ser inmediato para evitar la coagulación, fino para evitar la lisis de los núcleos y poder así interpretarlos al microscopio. Hospital Rebagliati

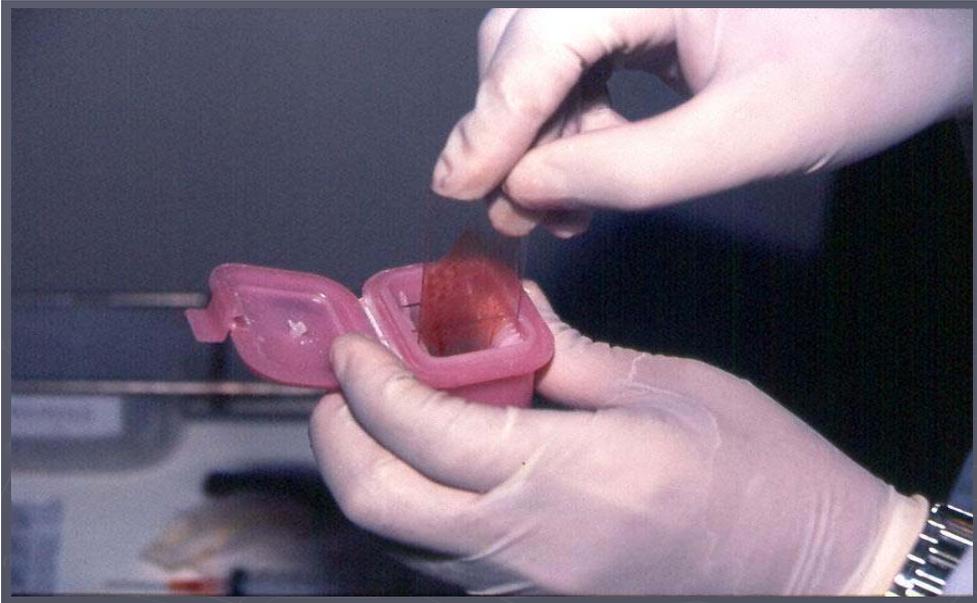


Figura 9 : La fijación debe ser inmediata, esto permite una adecuada preservación celular



Figura 10 : Adecuada coloración Hematoxilina-Eosina. Hospital Rebagliati



Figura 11 : Láminas montadas preparadas para etiquetado. Hospital Rebagliati



Figura 12 : Láminas preparadas listas para su lectura. Hospital Rebagliati

Una muestra de BAAF O PAAF de tiroides deberá contener al menos 6 grupos de células foliculares, de al menos 10 células cada uno o más, para que se considere adecuada con fines diagnósticos⁽⁴²⁾.

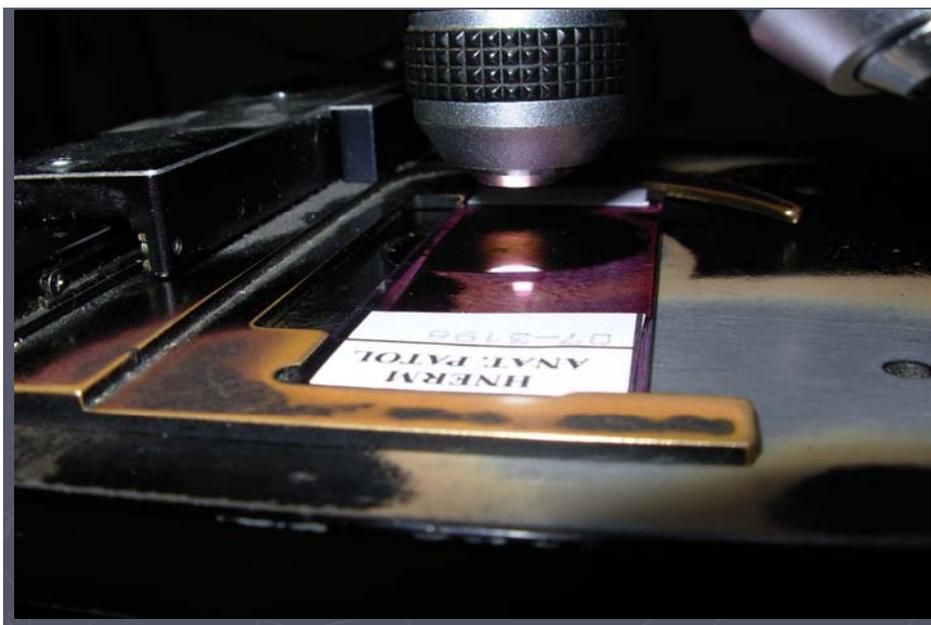


Figura 13 Lectura realizada con microscopios de luz con definición que permita analizar detalles citológicos . Hospital Rebagliati

El 5 al 10% de las BAAF O PAAF se consideran “no satisfactorias”⁽⁴²⁾. En algunos casos, una muestra que contiene menos de 6 grupos de células foliculares presenta una atípia suficientemente importante como para diagnosticarla de “sospechosa”⁽⁴²⁾. En ocasiones, las extensiones del material de BAAF O PAAF presentan abundante coloide acuoso con escasos macrofoliculos, pero esta imagen es compatible con un nódulo coloide si la correlación clínica así lo indica⁽⁴²⁾. Se debe tener especial precaución al evaluar una muestra de BAAF O PAAF tiroidea poco celular con cambios quísticos para evitar un

diagnostico falso negativo ⁽⁴²⁾. Aunque el número de aspirados inadecuados decrece con la experiencia, está claro que aun con aspiraciones repetidas, un 10% de los extendidos son inadecuados para diagnóstico ⁽¹⁹⁴⁾. Sin embargo el diagnóstico definitivo de benigno o maligno se hace en un 75% de los casos ⁽¹⁹⁴⁾.

En cuanto al aspecto personal, requiere profesionales médicos técnicamente entrenados en la toma de muestra y en la lectura citológica por el método de BAAF O PAAF ⁽⁴²⁾. En manos expertas, la precisión diagnóstica de la BAAF O PAAF cuando la muestra es satisfactoria supera el 95%, con un valor predictivo positivo del 89 al 98% y un valor predictivo negativo del 94 al 99% ⁽¹⁰³⁾. Los resultados de varios estudios indican que la BAAF O PAAF de tiroides es al menos tan exacta como el estudio intraoperatorio, y que llega a ser mejor que este para los carcinomas papilares, que es el tumor maligno más frecuente de la tiroides ⁽¹⁵⁹⁾. Existen falsos positivos y falsos negativos, aunque son poco frecuentes y suponen como media menos del 1 al 5%, respectivamente ⁽¹⁵⁹⁾.

Si bien en la mayoría de centros especializados se requieren al menos dos profesionales diferentes para llevar a cabo estos procedimientos, en nuestro estudio participa el médico Anátomo-Patólogo entrenado en realizar ambas actividades y cuya ventaja radica en poder realizar una correlación clínico-patológica completa.

El personal profesional encargado de la toma de muestra debe mantenerse en constante entrenamiento y actualización ^{(40) (91) (105)}. A nivel internacional, diferentes especialistas proceden a la toma de muestra, según la realidad hospitalaria del país, por ejemplo, cirujanos, oncólogos, internistas, los anátomo-patólogos, y en Japón lo realizan un grupo de tecnólogos médicos entrenados ^{(40) (91) (105)}.

Las contraindicaciones del método son pocas, entre ellas, las discrasias sanguíneas no controladas, los aneurismas o quistes hidatídicos ^{(40) (91) (105)}. Los bocios tóxicos difusos o enfermedad de Graves Basedow, entidad que es clínica y humoralmente bien definida pudieran no punzarse ^{(6) (69) (82) (105)}. En estos casos la citología es poco concluyente, ya que la gran vascularización de la glándula y el extendido es sanguinolenta, mientras el resultado en la mayoría de los casos es no útil para diagnóstico ^{(6) (69) (82) (105)}. Otra contraindicación resulta ser los nódulos o lesiones no palpables clínicamente y que acuden porque a través de un examen ecográfico se ha detectado un nódulo ^{(6) (69) (82) (105)}. En estos casos lógicamente la mayoría son no útiles; estaríamos favoreciendo la posibilidad de ocasionar complicaciones del proceder como el desgarro de la glándula y/o hematomas de la región, y además se incrementaría el número de muestras no útiles, lo que le restaría importancia al procedimiento ^{(6) (69) (82) (105)}. Lo ideal en esta situación será realizar el procedimiento bajo guía ultrasonográfica ^{(6) (69) (82) (105)}.

Un motivo frecuente de error es el diagnóstico diferencial de un adenoma y un carcinoma folicular desde el punto de vista histológico es específicamente la invasión capsular y la invasión vascular; por tanto, en la citología de la tiroides ninguno de estos 2 criterios está presente, por lo que es prácticamente imposible llegar a un diagnóstico de certeza ⁽¹⁹⁴⁾. En estos casos se da el diagnóstico de lesión folicular = neoplasia folicular = tumor folicular, y en dependencia del tamaño de la lesión, tiempo de evolución y respuesta al tratamiento, sugerimos intervención quirúrgica con biopsia transoperatoria para definir conducta ⁽¹⁹⁴⁾.

Las complicaciones descritas son las infecciones, las equimosis y raramente los hematomas y necrosis con degeneración quística o hemorrágica del nódulo tiroideo ⁽¹⁰⁾. Otros problemas son el sangrado intranodular y el dolor que con frecuencia se irradia al oído ⁽¹⁰⁾.

También se han descrito, aunque pocos, casos de edema tiroideo agudo, bradicardia transitoria y parálisis transitoria de la cuerda vocal (con disfonía secundaria)⁽¹⁰⁾. Del mismo modo, han ocurrido raros casos de tirotoxicosis subclínica autolimitada⁽¹⁰⁾. La posibilidad de que la BAAF O PAAF determine implante tumorales en el trayecto de la aguja es casi nula y es desmentido en numerosos estudios que demuestran lo contrario⁽¹⁰⁾. La relativa inocuidad del método permite realizarlo en pacientes graves de las unidades de cuidados intensivos⁽¹⁰⁾. Aunque la BAAF O PAAF puede determinar irregularidades en la cápsula, estos cambios se suelen reconocer fácilmente en el estudio histológico como artefactos, en parte porque se asocian con depósitos de hemosiderina adyacentes⁽¹⁰⁾.

INDICACIONES DEL BAAF O PAAF:

Actualmente la Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) se realiza para dilucidar la naturaleza de las lesiones nodulares detectadas por palpación, rayos X, Scan u otros métodos, que yacen bajo la superficie de los tejidos normales⁽¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁰⁵⁾.

La BAAF O PAAF de tiroides se considera adecuada para cualquier nódulo tiroideo detectable a nivel clínico⁽⁶⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁸²⁾⁽¹⁰⁵⁾. Muchas veces los nódulos que se estudian mediante BAAF O PAAF son fríos en la gammagrafía y solitarios, porque los múltiples y calientes tienen menos riesgo clínico de ser malignos, sin embargo, algunos nódulos calientes, dominantes sobre bocio nodular o casos de hiperplasia tiroidea difusa, también se punzan para descartar malignidad⁽¹⁹⁷⁾.

Actualmente en el manejo endocrinológico de las enfermedades tiroideas, la BAAF O PAAF se viene utilizando como uno de los pilares fundamentales que permiten la correcta decisión terapéutica en el paciente posibilitando en forma creciente a nivel mundial, realizar diagnósticos de patología tiroidea con precisión y rapidez⁽¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁰⁵⁾.

Entre las principales indicaciones del método, se describen el manejo del nódulo tiroideo, los Bocios Tiroideos y otras lesiones fundamentalmente palpables que se distribuyen a lo largo de la anatomía humana⁽¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁰⁵⁾. Cabe destacarse el uso amplio de la BAAF O PAAF no sólo para la patología tiroidea sino para la patología de ganglios linfáticos, patología de glándulas salivales, glándula mamaria y de partes blandas⁽⁸⁰⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁵⁷⁾.

El uso de la BAAF O PAAF en el manejo del nódulo tiroideo ha permitido reducir notablemente el número de pacientes susceptibles de cirugía, reduciendo así los costos del manejo de los mismos hasta en un 25%⁽²²²⁾. Las BAAF O PAAF de tiroides son de relativo bajo costo y pueden brindar un diagnóstico preciso y rápido, ayudando a escoger la opción clínica terapéutica⁽²²²⁾.

BIOPSIA ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDES:

El diagnóstico microscópico de las lesiones tiroideas requiere un citopatólogo con experiencia en la lectura de los detalles citológicos que correspondan a las categorías diagnósticas universalmente reconocidas, el entrenamiento profesional es variable dependiendo de la habilidad del especialista, en el médico Anatómo Patólogo es de un mínimo de 4 a 6 meses⁽¹⁵⁾. Para la interpretación de las lesiones de la glándula tiroides se requiere conocer los parámetros universalmente reconocidos que a continuación se detallan⁽¹⁵⁾:

1. Celularidad⁽¹⁵⁾
2. Arquitectura⁽¹⁵⁾
3. Fondo⁽¹⁵⁾
4. Forma celular⁽¹⁵⁾

5. Bordes celulares⁽¹⁵⁾
6. Multinucleación⁽¹⁵⁾
7. Ubicación nuclear⁽¹⁵⁾
8. Patrón cromático⁽¹⁵⁾
9. Nucleolo⁽¹⁵⁾
10. Hendiduras nucleares⁽¹⁵⁾
11. Inclusiones nucleares⁽¹⁵⁾
12. Moldes nucleares⁽¹⁵⁾
13. Procesos citoplasmáticos⁽¹⁵⁾
14. Presencia o ausencia de amiloide u otras sustancias intersticiales⁽¹⁵⁾

El Patrón Arquitectural puede ser⁽¹⁵⁾:

1. Microfoliculos⁽¹⁵⁾
2. Placas⁽¹⁵⁾
3. Núcleos sueltos⁽¹⁵⁾
4. Cantidad de coloide⁽¹⁵⁾
5. Cantidad de células⁽¹⁵⁾
6. Tipo celular (macrófago, oncocito, etc.)⁽¹⁵⁾
7. Atípiá Celular⁽¹⁵⁾
8. Tractos fibrosos⁽¹⁵⁾
9. Cuerpos de Psamoma⁽¹⁵⁾

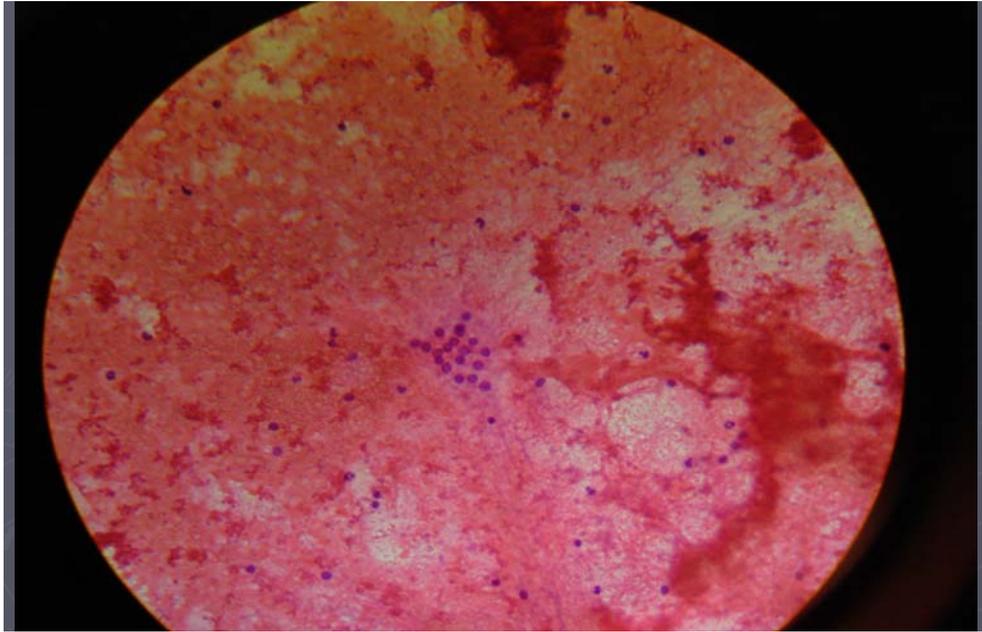


Figura 14 : Vista panorámica con H.E. muestra nido de células foliculares en el centro del campo. Hospital Rebagliati

Se cuenta en la actualidad con categorías diagnósticas definidas para las diferentes patologías que afectan a la glándula tiroides⁽¹⁵⁾.

El objetivo fundamental de la citología de la glándula es llegar a un diagnóstico específico y lo más preciso posible de la patología tiroidea en cuestión⁽⁵⁴⁾. En primer lugar, determinar si se trata de una lesión benigna, maligna o sospechosa, y dentro de estas dar un diagnóstico específico⁽⁵⁴⁾.

La terminología usada en la BAAF O PAAF de tiroides según la “Sociedad Papanicolaou de Citopatología” es la siguiente:

- Material insuficiente o no satisfactorio
- Quiste/Bocio Quístico

- a. Quistes Tiroideos
 - b. Quistes del conducto tirogloso
 - c. Bocio amiloide
 - d. Bocio Adenomatoso
 - e. Bocio Multinodular tóxico
 - f. Enfermedad de Graves –Basedow
 - g. Bocios Nodulares Tóxicos
 - h. Adenoma tóxico
- Tiroiditis, especificando el tipo:
- a. Tiroiditis aguda bacteriana
 - b. Tiroiditis por virus
 - c. Tiroiditis por hongos (criptococo)
 - d. Tiroiditis crónica Linfocitaria
 - e. Tiroiditis Crónica de Hashimoto
 - f. Tiroiditis crónica Granulomatosa
 - Lesión folicular celular (favoreciendo hiperplasia)
 - Neoplasia folicular (probablemente benigna)
 - Neoplasia folicular (probablemente maligna)
 - Neoplasia de células de Hurtle
 - Carcinoma, especificando el tipo:

- 1) Carcinoma papilar:**
 - a) Variedad de células altas**
 - b) De tipo Oxifílico**
 - c) Con Patrón folicular**
 - d) Clásico**
- 2) Carcinoma Medular:**
 - a) Variedad de células fusiformes.**
 - b) Variedad de células redondas.**
 - c) Variedad de células Mixtas.**
- 3) Carcinoma Anaplásico**
 - **Linfoma**
 - **Otros.(fundamentalmente metástasis)**

El método diagnóstico de la Biopsia Punción Aspiración tiroidea ha ido cobrando importancia ⁽⁵⁴⁾. La BAAF O PAAF es importante en el algoritmo del diagnóstico de los nódulos tiroideos, es decir es útil en el diagnóstico y selección de los nódulos sospechosos de un carcinoma de Tiroides ⁽⁵⁴⁾. Se considera que la punción tiroidea con aguja fina es un método altamente sensible y específico para arribar al diagnóstico ⁽⁵⁴⁾.

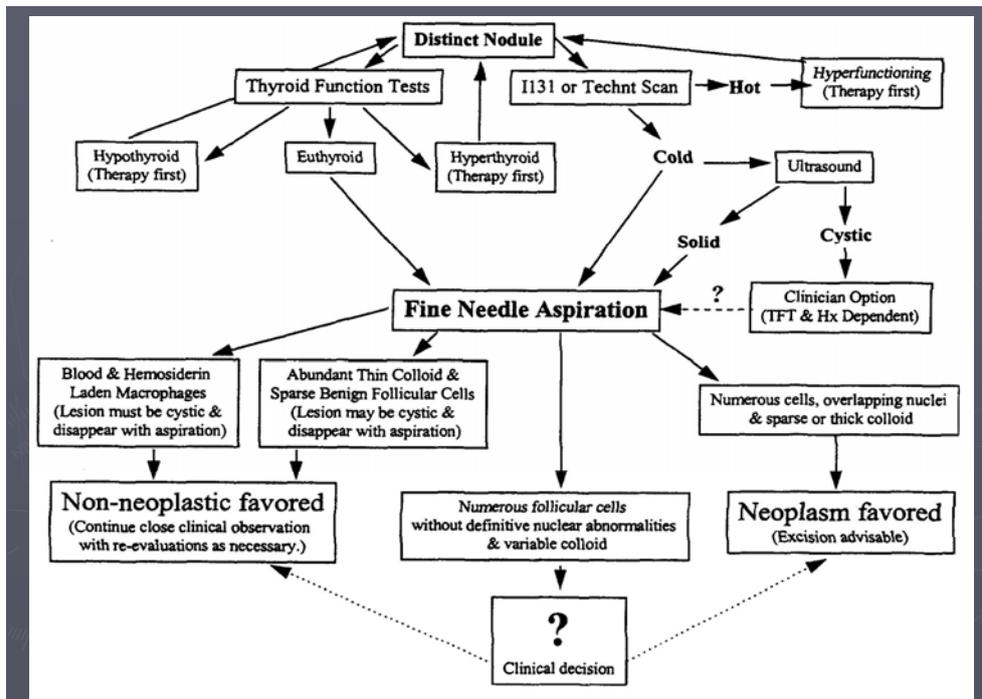


Figura 15 : Algoritmo de diagnóstico en el nódulo tiroideo tiene a la BAAF como piedra angular. Hospital Rebagliati

ASPECTOS A TENER EN CUENTA PARA EVITAR ERRORES DIAGNÓSTICOS:

Este método diagnóstico no es 100 % efectivo ^{(42) (82)}. Los autores reportan desde un 69 a un 97 % de sensibilidad y su especificidad varía entre 72% al 100% ^{(42) (82)}. No obstante, sigue siendo el más útil y fidedigno para el diagnóstico preoperatorio de las lesiones de la glándula con un costo-efectivo bajo y puede ser utilizado como screening para limitar el número de resecciones de tiroides ^{(42) (82)}. Por otro lado, sus limitaciones como la existencia de falsos negativos, la imposibilidad de diagnosticar con certeza las neoplasias foliculares, las dificultades con lesiones inaparentes u ocultas (que han mejorado con la incorporación de la BAAF O PAAF dirigida con ultrasonografía) y la dificultades propias de la técnica

aplicada (material insuficiente), así como la experiencia del patólogo deben ser consideradas ⁽²⁵⁾.

Se deben tener en cuenta las posibles dificultades diagnósticas que a continuación se exponen, sobre todo para evitar los falsos negativos ^{(42) (82)}:

- Falta de datos clínicos, imagenológicos y humorales ^{(42) (82)}
- No representatividad de la muestra ^{(42) (82)}
- Artefactos de fijación ^{(42) (82)}
- Rapidez en el diagnóstico ^{(42) (82)}
- Autosuficiencia ^{(42) (82)}
- Inexperiencia del patólogo ^{(42) (82)}
- Traumas de la lesión ^{(42) (82)}
- Lesiones profundas ^{(42) (82)}
- Instrumentos inadecuados ^{(42) (82)}
- Muestreo inadecuado ^{(42) (82)}
- Coloración inadecuada ^{(42) (82)}

CRITERIOS CITOLÓGICOS DEL CARCINOMA PAPILAR:

La BAAF O PAAF es muy exacta para diagnosticar el carcinoma papilar de tiroides porque sus criterios diagnósticos clásicos son de tipo citológico ⁽⁴⁶⁾. Las extensiones de un carcinoma papilar son muy celulares que se hallan en disposición papilar en la variante clásica o pueden mostrar células epiteliales aumentadas de tamaño en grupos sincitiales en monocapa, grupos papilares o agregados tridimensionales densos, que han perdido el patrón típico en panal de las células foliculares en las lesiones benignas, en sábanas o formando

túbulos y rosetas en la variante folicular⁽⁴⁶⁾. Un 10 a 15 % de los carcinomas papilares son muy quísticos y pueden resultar hipocelulares⁽⁴⁶⁾. El citoplasma de las células de un carcinoma papilar puede ser escaso o abundante, y densamente granular a escamoide. Los núcleos son ovoides y aumentados de tamaño, con cromatina pálida finamente granular y pulverulenta y con uno o más nucleolos pequeños, que se disponen en la periferia⁽⁴⁶⁾. La mayoría de los carcinomas papilares tienen hendiduras longitudinales en el núcleo, aunque hasta el 25% de los casos pueden ser escasos⁽⁴⁶⁾. Otro rasgo citológico muy importante del carcinoma papilar es la presencia de pseudoinclusiones intranucleares en el citoplasma, que tienen una membrana claramente definida y un contenido homogéneo que se tiñe igual que el citoplasma⁽⁴⁶⁾.

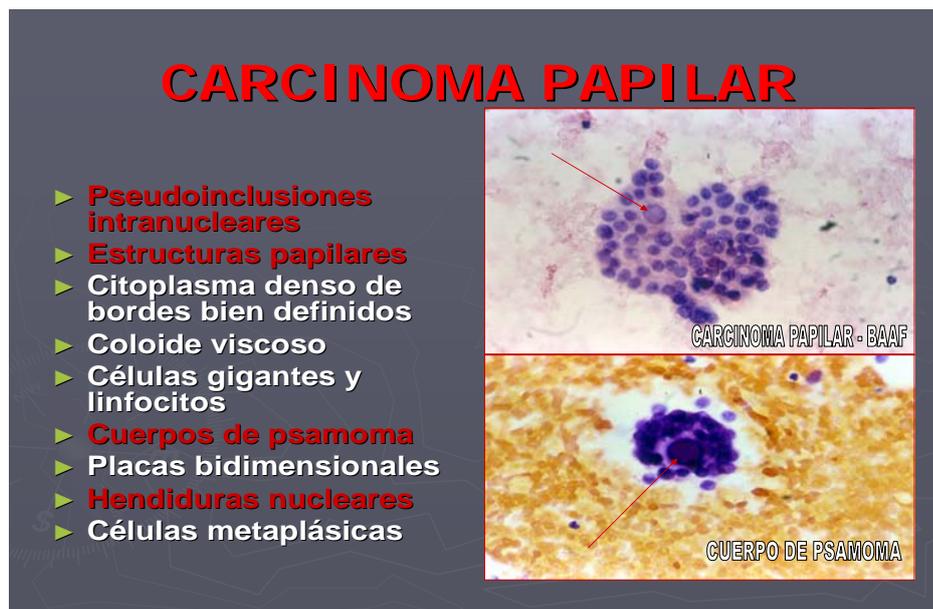


Figura 16 : Criterios Citomorfológicos para el diagnóstico de Carcinoma Papilar de Tiroides. Hospital Rebagliati

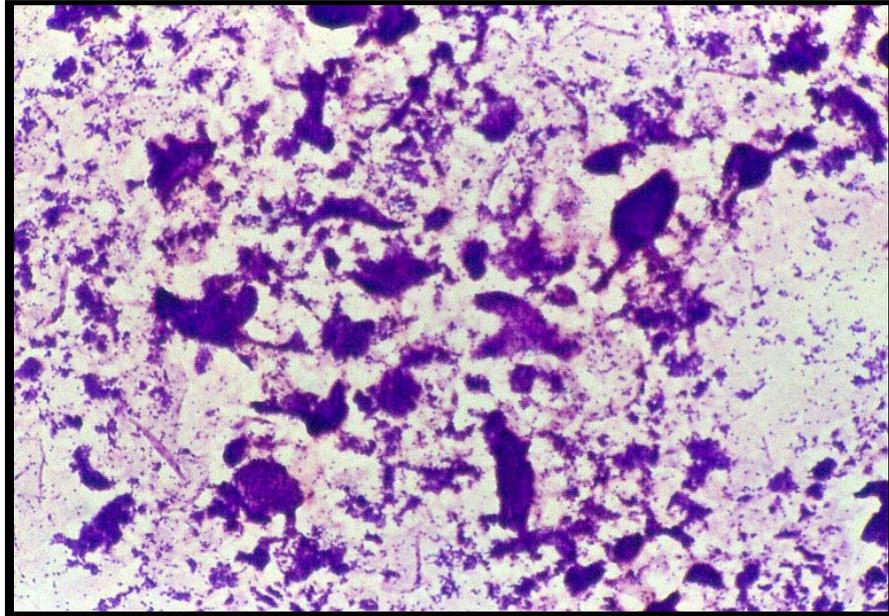


Figura 17 : Vista panorámica de Carcinoma Papilar de Tiroides muestra gran celularidad y presencia de células gigantes. Hospital Rebagliati

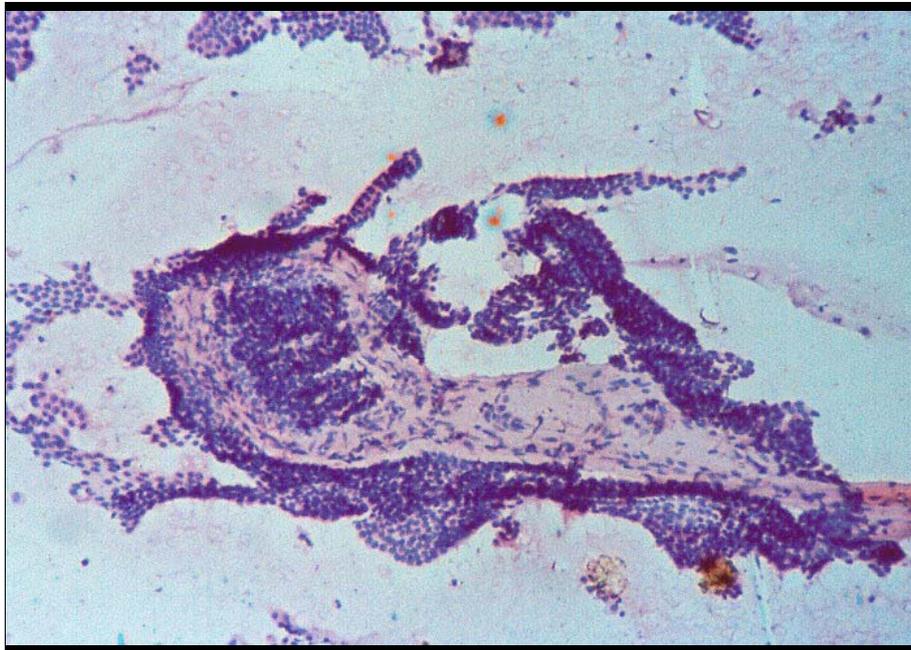


Figura 18 : Estructura papilar en vista panorámica, extendido citológico H.E. 10X.

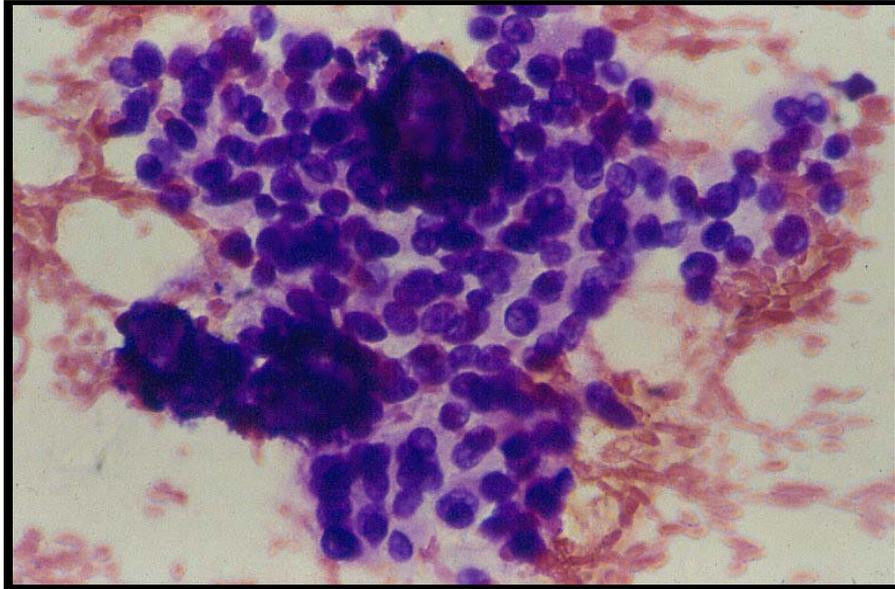


Figura 19 : Cuepos de Psamoma en Carcinoma Papilar de Tiroides. H.E. 20X.

Hospital Rebagliati

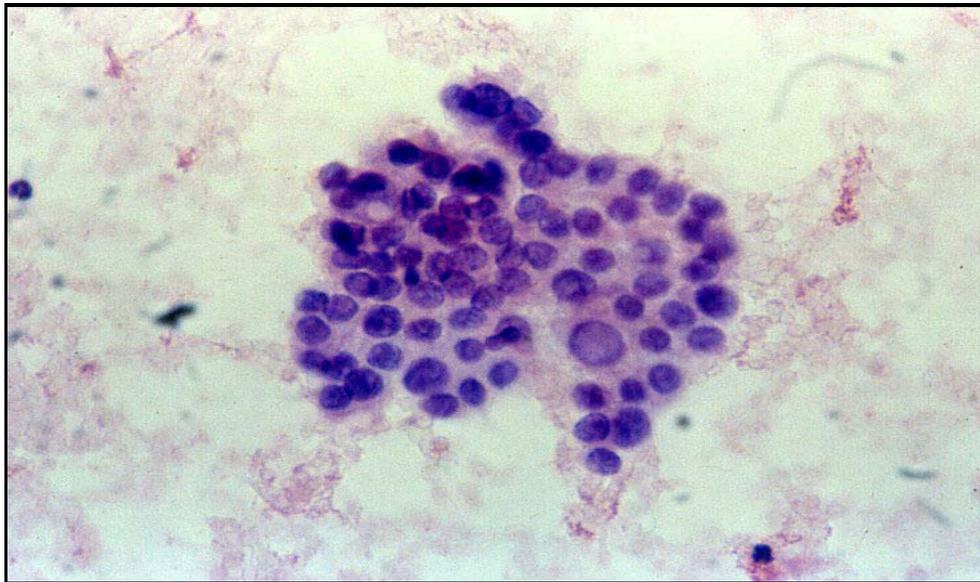


Figura 20 : Seudoinclusión intranuclear como criterio diagnóstico mayor del Carcinoma Papilar de tiroides . H.E. 45X. Hospital Rebagliati

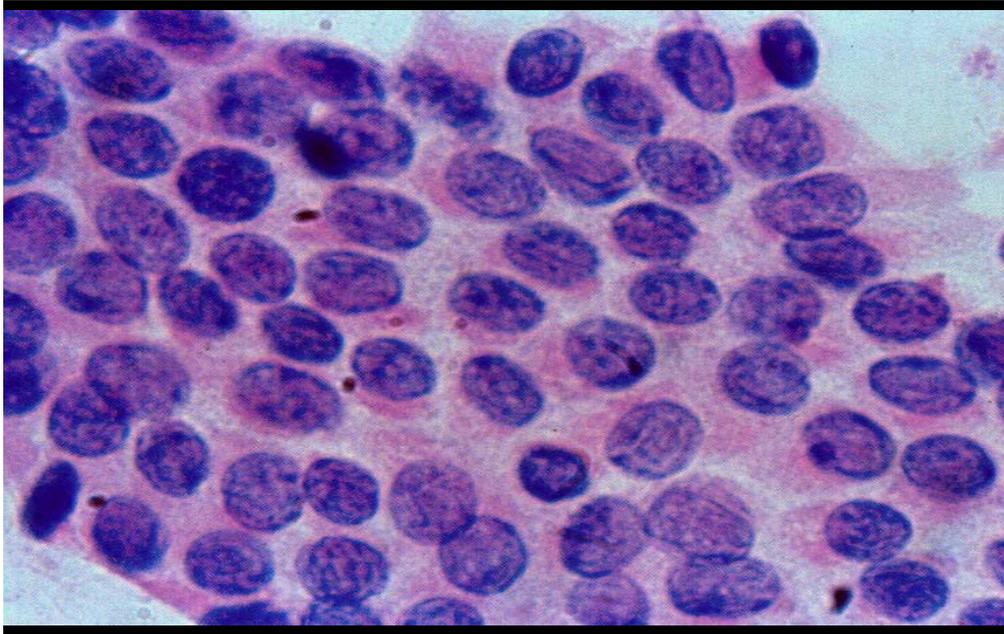


Figura 21 : Cromatina pàlida y hendiduras nucleares en “grano de café” típicos del Carcinoma Papilar de tiroides . H.E. 100X. Hospital Rebagliati

En más del 90% de los casos de carcinoma papilar de tiroides se encuentran estructuras papilares de distintos tipos, y su presencia (que se reconoce a pequeño aumento) debe sugerir este diagnóstico ⁽⁴⁶⁾. Las distintas estructuras papilares que se pueden encontrar comprenden papilas tridimensionales ramificadas con ejes fibrovasculares, agregados avasculares en forma de cúpula y placas planas bidimensionales de células con proyecciones digitiformes ⁽⁴⁶⁾. Otros rasgos citológicos que se observan en muchos casos del carcinoma papilar son: una densidad del citoplasma granular o cèrea aumentada (escamoide), un coloide viscoso y eosinòfilico chicloso, células gigantes y cuerpos de psamoma ⁽⁴⁶⁾. La presencia de 2 o más de estos criterios son altamente sugestivos de carcinoma papilar ⁽⁴⁶⁾.

Más del 90% de los carcinomas papilares de tiroides se diagnosticaron de positivos o sospechosos en la BAAF O PAAF ⁽¹⁵⁹⁾. Sin embargo, un pequeño porcentaje de estos tumores plantean problemas de diagnóstico citológico, como sucede en los casos con mínimos cambios nucleares diagnósticos o en las variantes del carcinoma papilar ⁽¹⁵⁹⁾. El diagnóstico falso negativo de carcinoma papilar se produce con más frecuencia en presencia de extensos cambios quísticos ⁽¹⁵⁹⁾. Una neoplasia que debe incluirse en el diagnóstico diferencial del carcinoma papilar de tiroides es el adenoma trabecular hialinizante, que puede corresponder en realidad a un tipo de carcinoma papilar ⁽¹⁵⁹⁾. Esta lesión se caracteriza por trabeculares de células ovales a elongadas con núcleos hendidos, que pueden tener pseudoinclusiones ⁽¹⁵⁹⁾.

Además de la variante convencional de carcinoma papilar de tiroides, se han descrito otras que se pueden diagnosticar en la BAAF O PAAF ⁽¹⁵⁹⁾. Aunque la identificación de un tipo determinado de carcinoma papilar no modificada el tratamiento quirúrgico del caso, se deben conocer las distintas variantes existentes porque pueden confundirse con otras lesiones tiroideas y llevar a un diagnóstico erróneo ⁽¹⁵⁹⁾. Algunas variantes, como la de células altas y cilíndricas, se han asociado con un peor pronóstico ⁽¹⁵⁹⁾.

La variante folicular es frecuente y puede plantear problemas diagnósticos por la falta de papilar y la abundancia de microfolículos, por lo que se confunde con una neoplasia folicular ⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, la cromatina nuclear no es ligera o moderadamente hipercromática como en las lesiones foliculares, sino que conserva el aspecto pálido y pulverulento típico del carcinoma papilar, además de mostrar hendiduras y pseudoinclusiones intranucleares ⁽⁴⁶⁾. En esta variante es habitual ver pequeñas gotas de

coloide viscoso denso, así como células gigantes multinucleadas ⁽⁴⁶⁾. La variante macrofolicular es parecida, pero suele tener abundante coloide ⁽⁴⁶⁾.

La variante oxiflica del carcinoma papilar de tiroides se debe reconocer porque se puede confundir con una neoplasia de células de Hürthle ⁽⁴⁶⁾. La muestra de BAAF O PAAF suele ser muy celular y se reconocen agregados papilares de células redondeadas a poligonales, con abundante citoplasma granular eosinófilo ⁽⁴⁶⁾. Los núcleos presentan los rasgos típicos del carcinoma papilar ⁽⁴⁶⁾.

La variante de tipo Warthin se ha descrito hace poco tiempo y esta constituida por estructuras papilares revestidas de células con abundante citoplasma eosinófilo y que presentan los cambios nucleares típicos de un carcinoma papilar, pero sobre un fondo de una tiroiditis de Hashimoto ⁽⁴⁶⁾. El estroma de las estructuras papilares es sustituido por abundantes linfocitos ⁽⁴⁶⁾. Este tumor se comporta como un carcinoma papilar convencional y se debe diferenciar de una lesión folicular con cambios oncocíticos ⁽⁴⁶⁾.

La variante de células altas afecta a pacientes mayores (edad media de 50-57 años) y alcanza mayor tamaño (suele superar los 5 cm.) ⁽⁴⁶⁾. En un estudio de Jonson y col., la variante de células altas de carcinoma papilar se extendía con mayor frecuencia fuera de la tiroides (42%), recidivaba más (58%), metatizaba a distancia (17%) y determinaba una mayor mortalidad (25%) que el carcinoma papilar convencional ⁽⁴⁶⁾. Esta neoplasia se define histológicamente por la presencia de un 30% o más del tumor constituido por papilas bien formadas, revestidas por células que tienen una altura doble que su anchura ⁽⁴⁶⁾. Las extensiones citológicas son muy celulares y están formadas por agregados tridimensionales y sincitiales de tipo papilar, constituidos por células cilíndricas grandes con un citoplasma abundante denso y acidófilo (rosa) ⁽⁴⁶⁾. A diferencia del carcinoma papilar convencional, en

esta lesión resulta sencillo encontrar mitosis; los demás rasgos citológicos del carcinoma papilar convencional se conservan a nivel nuclear⁽⁴⁶⁾.

La variante de células cilíndricas es clínicamente agresiva y es incluida por algunos autores dentro de los carcinomas poco diferenciados y se distingue del carcinoma papilar convencional y de la variante de células altas por la presencia de células cilíndricas altas con prominente estratificación nuclear⁽⁴⁶⁾. En las extensiones citológicas se reconocen agregados estratificados y apilados de células muy alargadas (pero que no tienen el citoplasma acidófilo típico de la variante de células altas), que se parecen a las de los adenomas de colon⁽⁴⁶⁾. Los núcleos se disponen perpendicularmente a la superficie celular, son hipercromáticos y tienen un tamaño y forma uniforme⁽⁴⁶⁾. Las células presentan nucleolos poco llamativos⁽⁴⁶⁾. El citoplasma de las células malignas suele ser claro y pueden observarse hendiduras nucleares y mitosis⁽⁴⁶⁾.

CARCINOMA FOLICULAR

Muchos autores refieren la posibilidad de algunos criterios citológicos para diferenciar el carcinoma folicular y el adenoma folicular^{(42) (82)}. El diagnóstico diferencial de un adenoma y un carcinoma folicular desde el punto de vista histológico es específicamente la invasión capsular y la invasión vascular; por tanto, en la citología de la tiroides ninguno de estos 2 criterios está presente, por lo que es prácticamente imposible llegar a un diagnóstico de certeza^{(42) (82)}.

En estos casos emitimos el diagnóstico de lesión folicular = neoplasia folicular = tumor folicular, y en dependencia del tamaño de la lesión, tiempo de evolución y respuesta al tratamiento, se sugiere intervención quirúrgica programada con biopsia transoperatoria para definir conducta^{(42) (82)}

PROLIFERACIÓN FOLICULAR

- ▶ Nódulo hiperplásico
- ▶ Adenoma folicular
- ▶ Carcinoma folicular (15-20%)
- ▶ Cuadro citológico: coloide escaso o ausente, numerosos microfóliculos.

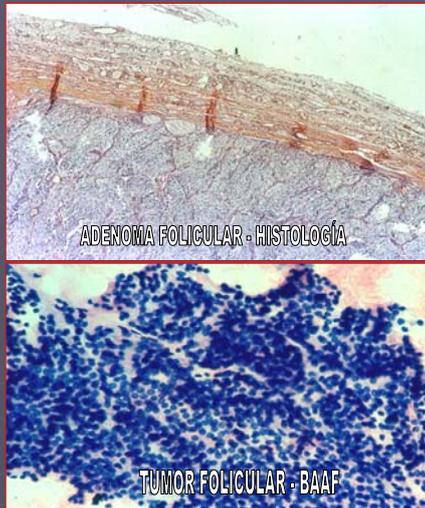


Figura 22 : Criterios de diagnóstico del “Tumor Folicular” Soc.Papanicolaou

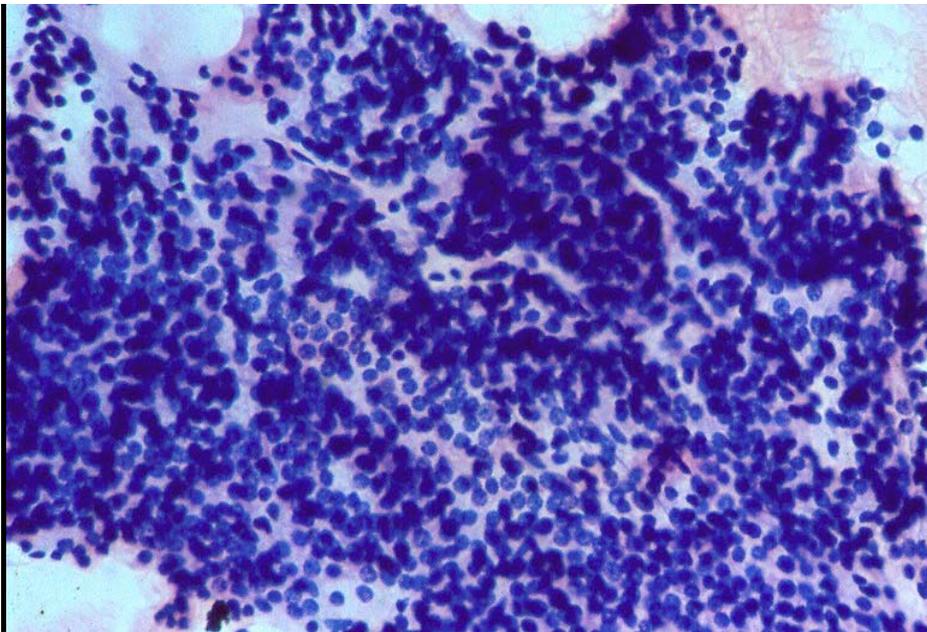


Figura 23 : Citología Tridimensional del “Tumor Folicular” Soc.Papanicolaou

CARCINOMA INSULAR

El carcinoma insular es la variante mas frecuente de carcinoma indiferenciado de tiroides y se asocia con un pronostico intermedio entre el del carcinoma folicular bien diferenciado y el carcinoma anaplásico ⁽²⁰⁶⁾. Las extensiones de este tumor son muy celulares y están constituidas por células sueltas y por grandes grupos tridimensionales, que se rodean de un estroma denso hialino, sin presencia de coloide ⁽²⁰⁶⁾. Las células malignas son pequeñas y bastantes uniformes, con escaso citoplasma delicado ⁽²⁰⁶⁾. Los núcleos suelen ser redondos y ligeramente hipercromáticos, aunque determinadas células pueden tener hendiduras y prominentes nucleolos y algunos núcleos son pleomórficos ⁽²⁰⁶⁾. Es típica la presencia de mitosis y se suelen encontrar necrosis en el fondo ⁽²⁰⁶⁾. Las células del carcinoma insular se tiñen con tiroglobulina en la inmunocitoquímica ⁽²⁰⁶⁾.

CARCINOMA INDIFERENCIADO (ANAPLÁSICO) DE TIROIDES



Figura 24 : Criterios de diagnóstico del Carcinoma Anaplásico. Soc.Papanicolaou

La BAAF O PAAF de este tumor de elevada agresividad es muy celular, con células de aspecto maligno que pueden ser anormales, fusocelulares, escamoides o multinucleadas, sobre un fondo de diátesis tumoral (sangre, fibrina, inflamación aguda intensa, células necróticas y restos celulares)⁽¹⁰⁾. A veces la necrosis y la inflamación aguda del fondo son de tal intensidad que impiden ver las células malignas sin embargo, cuando los restos celulares sean de tipo necrótico se debe descartar esta opción diagnóstica⁽¹⁰⁾. Los núcleos del carcinoma anaplásico son muy pleomorfos y presentan una cromatina densa oscura en grumos, con macronucleolos y en ocasiones pseudoinclusiones intranucleares⁽¹⁰⁾. Pueden

observarse frecuentes mitosis normales o anormales ⁽¹⁰⁾. Algunos casos de carcinoma anaplásico son fusiformes y el diagnóstico diferencial comprende carcinomas epidermoides y sarcomas de cabeza y cuello ⁽¹⁰⁾.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El carcinoma medular de tiroides es un tumor neuroendocrino originado en las células C de la tiroides que supone el 5% de todos los cánceres de tiroides ⁽¹⁰⁾. El carcinoma medular se considera un gran imitador porque presenta muchas variantes y rasgos distintos ⁽¹⁰⁾. Aunque la mayoría (80-90%) son esporádicos, el 10-20% son familiares y se asocian con la neoplasia endocrina múltiple (MEN) ⁽¹⁰⁾. El carcinoma medular de tiroides aparece en la citología con una proporción variable de células neuroendocrinas bastante uniformes, dispersas de manera regular, sobre un fondo con amiloide ⁽¹⁰⁾. Pueden observarse algunas células en grupos laxos e incluso folículos ⁽¹⁰⁾. Según el caso, se reconocerá una combinación variable de tres tipos celulares posibles plasmocitoide, granular y fusiforme ⁽¹⁰⁾. Los núcleos pueden ser excéntricos de localización y la cromatina tiene aspecto en sal y pimienta, con nucleolos poco llamativos ⁽¹⁰⁾. Es frecuente encontrar algunas células binucleadas o multinucleadas de mayor tamaño ⁽¹⁰⁾. En más del 50% de los casos se reconocen seudoinclusiones intranucleares, igual que en el carcinoma papilar de tiroides ⁽¹⁰⁾. Hasta un 80% de los carcinomas medulares de tiroides tienen algo de amiloide, que aparece como un material denso rosa y amorfo, que no se puede distinguir del coloide denso con Papanicolau, aunque su presencia se puede confirmar en extensiones teñidas con rojo de Congo ⁽¹⁰⁾.

CARCINOMA MEDULAR

- ▶ Células aisladas y poco cohesivas
- ▶ Citoplasma poligonal plasmocitoide
- ▶ Nucleo oval, cigarro, ocasionalmente gigante
- ▶ Cromatina sal y pimienta
- ▶ Pseudoinclusión intranuclear
- ▶ Granulación citoplasmática
- ▶ Amiloide
- ▶ Calcitonina(+)

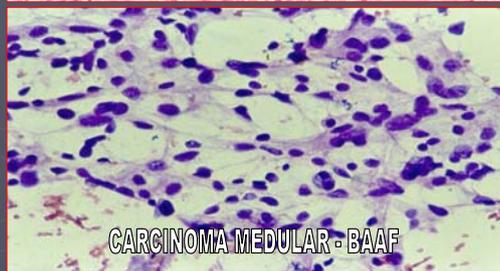
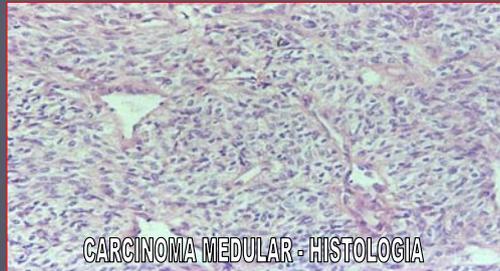


Figura 25 : Criterios de diagnóstico del Carcinoma Medular. Soc.Papanicolaou

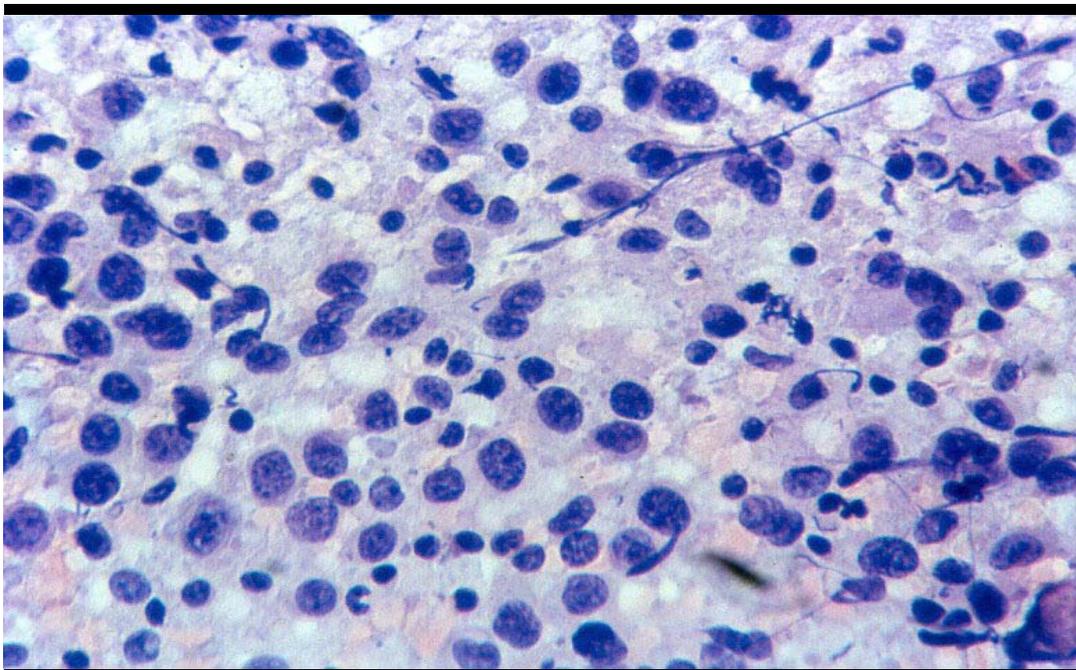


Figura 26 : Cromatina tipo Neuroendocrina H.E 45X. Soc. Papanicolaou

Se suelen encontrar muchas variantes citológicas e histológicas de carcinoma medular, por lo que su diagnóstico diferencial es amplio ⁽¹⁰⁾. Algunos tipos de carcinoma medular son fusiformes ⁽¹⁰⁾. En estos casos que plantean dudas diagnósticas se pueden realizar pruebas complementarias de inmunocitoquímica para determinar la calcitonina ⁽¹⁰⁾.

LINFOMA

La tiroides se puede ver afectada por linfomas primarios o secundarios. Los linfomas son sobre todo de tipo no Hodgkin B y representan el 1-3% de los tumores malignos primarios de tiroides ^{(9) (21) (24)}. Se suelen originar sobre una tiroiditis de Hashimoto. La mayor parte de los casos son linfomas difusos de células grandes B y linfomas de la zona marginal extraganglionares de tipo MALT ^{(9) (21) (24)}. La BAAF o PAAF de los linfomas tiroideos primarios o secundarios son muy celulares y están constituidos por abundantes linfocitos sueltos, con un grado de atípia que depende del tipo de linfoma específico ^{(9) (21) (24)}. Las células foliculares y el coloide son escasos o faltan por completo, y se pueden reconocer cuerpos linfoglandulares en el fondo ^{(9) (21) (24)}.

LINFOMA

- * Celularidad linfoide monomórfica
- * Escaso epitelio folicular
- * Escasas células oncocíticas
- * Cromatina irregular

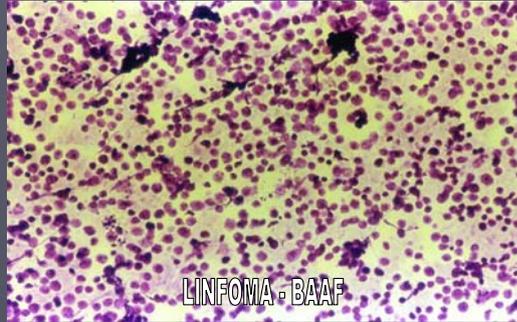


Figura 27 : Criterios citológicos de Linfoma de Tiroides H.E 45X. Soc. Papanicolaou

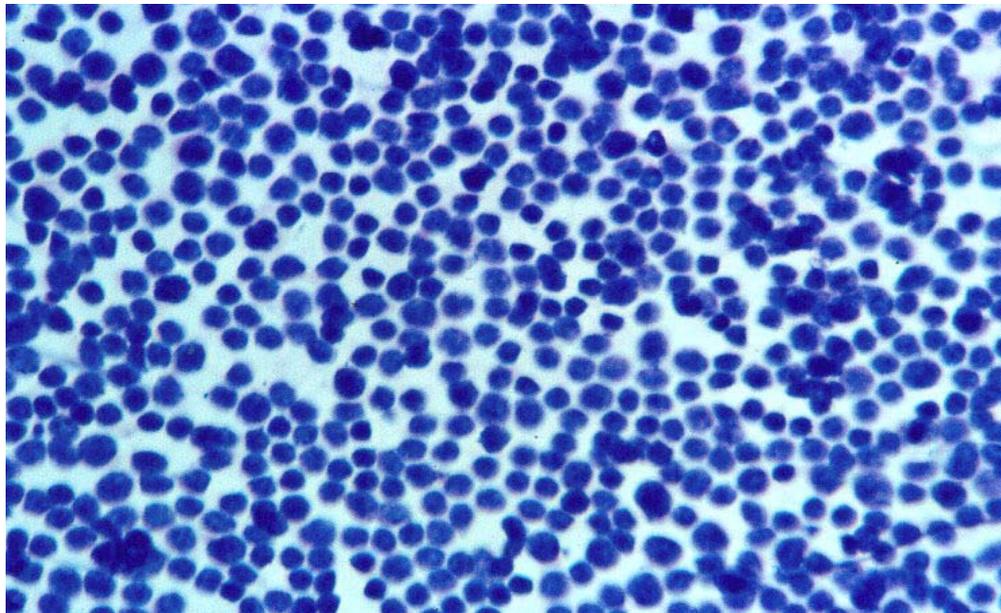


Figura 28 : Patrón Monomórfico de Linfoma de tiroides H.E 45X. Soc. Papanicolaou

Los linfomas MALT están constituidos por linfocitos pequeños o intermedios con escasa atípia, y para confirmar su naturaleza monoclonal se deben realizar pruebas complementarias con el fin de demostrar monoclonalidad, pero los linfomas de células grandes difusos B están constituidos por linfocitos grandes y muy inmaduros, que se reconocen claramente como malignos ^{(9) (21) (24)}. El principal diagnóstico diferencial de los linfomas de tiroides se plantea con la tiroiditis de Hashimoto ^{(9) (21) (24)}.

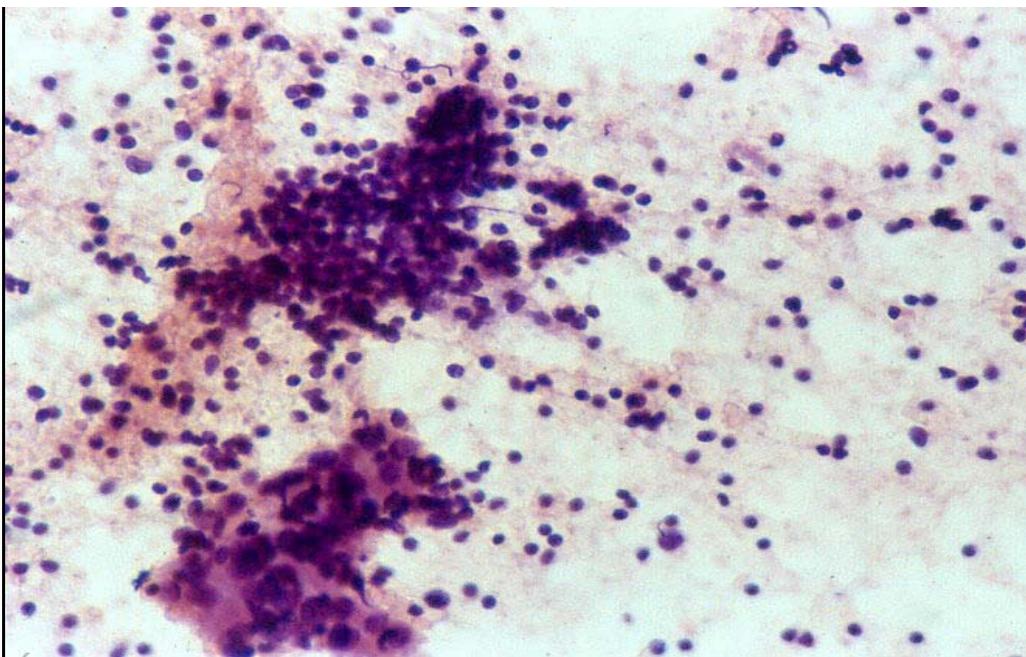


Figura 29 : Tiroiditis de Hashimoto con células de Hurtle oxifílicas fondo linfocitario.

H.E. 15X . Soc. Papanicolaou

NEOPLASIAS METASTÁSICAS

Las metástasis tiroideas son poco frecuentes y pueden determinar nódulos multifocales o solitarios ⁽¹⁰⁾. Se debe plantear una posible metástasis siempre que las características de las células malignas no se correspondan con las de los tumores tiroideos convencionales (carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular y carcinoma anaplásico) ⁽¹⁰⁾. Otras dos características que indican posible origen metastático de una lesión son la mezcla de células foliculares de aspecto inocente con otras células claramente malignas y la diátesis tumoral ⁽¹⁰⁾. Aunque poco habituales, dos de los tumores metastáticos que resultan más difíciles de diagnosticar son el carcinoma renal y el carcinoma de mama, porque ambos pueden imitar las características citológicas de una neoplasia folicular ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.2. MARCO REFERENCIAL:

La Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) es considerada actualmente el método diagnóstico de elección en la evaluación de nódulos tiroideos palpables, independientemente de su tamaño ⁽¹⁹⁴⁾. Ha sido estimado que las citologías no diagnósticas comprenden entre 7% y 25% de todas las biopsias en centros experimentados ⁽¹⁹⁴⁾.

Sólo cerca de 65% de todas las citologías resulta ser de carácter no maligno, mientras que entre 10% y 30% de ellas son consideradas como “sospechosas de malignidad” ⁽¹⁹⁴⁾. La frecuencia de falsos negativos (resultados equívocamente benignos) ha sido estimada entre 10% y 15%, lo que resalta la importancia del grado de sospecha clínica, del adecuado seguimiento, y de la repetición de las biopsias en casos de necesidad ⁽¹⁹⁴⁾.

Algunos especialistas defienden la idea de que todos los pacientes con “lesiones citológicamente sospechosas” sean operados ⁽¹⁹⁴⁾. Sin embargo, no existe consenso sobre este punto, y otros clínicos prefieren el seguimiento clínico y la repetición de las biopsias, a menos que el contexto clínico esté, de entrada, a favor de la cirugía ⁽¹⁹⁴⁾.

En conjunto, la sensibilidad de la citología aspirativa ha sido estimada entre 88% y 98% (88% en promedio), y la especificidad entre 52% y 100% (90,5% en promedio) ⁽¹⁹⁴⁾. El mayor valor de la prueba, sin embargo, radica en su valor predictivo negativo, es decir la capacidad para descartar malignidad de un espécimen adecuado que sea benigno, que oscila entre 83% y 99,5% (promedio 97,2%) ⁽¹⁹⁴⁾. El valor predictivo positivo del 89 al 98%. La evidencia sugiere que la ultrasonografía mejora la seguridad diagnóstica de la biopsia aspirativa. No obstante, su uso sistemático incrementa los costos ⁽¹⁹⁴⁾.

Los resultados de varios estudios indican que la BAAF O PAAF de tiroides es al menos tan exacta como el estudio intraoperatorio, y que llega a ser mejor que este para los carcinomas papilares, que es el tumor maligno más frecuente de la tiroides ⁽²¹⁴⁾.

La utilidad de la Biopsia Punción - Aspiración Tiroidea con Aguja Fina ha sido demostrada brillantemente por la Dra. Elba Capriata. La Dra. Elba Capriata de Rizzolo es una de las pioneras en esta técnica, y la abundancia de presentaciones en congresos, en publicaciones y libros, la distinguen como una indiscutible autoridad internacional en punción biopsia de la glándula tiroides ^{(25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33)}.

En 1980 la Dra. Elba Capriata de Rizzolo se constituyó en la pionera de la citología tiroidea por punción con aguja fina (noviembre 1980), fecha que marca el comienzo de este estudio mediante este método. "Esta utilidad de la punción aspirativa con aguja fina en el diagnóstico del carcinoma de tiroides" (5 de noviembre de 1985) le valió otro premio en el

"VII Congreso Latinoamericano de Citología" reunido en Brasil. El 9 de diciembre de 1989 fue premiada por su trabajo sobre citología en diagnóstico de patología tiroidea ("VII Congreso de Citología"). En septiembre de 1999 recibió el premio del XIV Congreso Argentino de Citología, por su trabajo sobre "Impacto de la punción Aspirativa con Aguja Fina bajo control ecográfico en patología tiroidea" ⁽³⁰⁾. Desde entonces y hasta la actualidad esta científica, orgullo de la medicina Argentina, continuó publicando sus experiencias sobre el tema ^{(25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33)}. Se dedicó a punzar nódulos de tiroides no autónomos, nódulos del hipertiroidismo y de la Tiroiditis Crónica de Hashimoto, publicando distintas formas de hipertiroidismo en la Tiroiditis Crónica de Hashimoto, estudio de nódulos metastásicos en tiroides y del bocio post punción tiroidea ^{(25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33)}. En diciembre de 1992 publicó el hallazgo de fibromatosis post quirúrgica como excepcional recidiva de un nódulo tiroideo ^{(25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33)}. Sus publicaciones se refirieron a hallazgos en la edad infanto juvenil, en adultos y en diferentes grupos etéreos ^{(25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33)}. La descripción de carcinomas papilares en sus variedades "células altas" y su diferenciación con el carcinoma papilar oncocítico implican un completísimo y variado enfoque de la utilización de la punción tiroidea, con aguja fina bajo control ecográfico ^{(25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33)}.

A finales del año 1995 se inicia la Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins cuando el Doctor Ariel Columbie, médico Anátomo-Patólogo cubano, quien trabajo en dicho hospital por el Convenio IPSS-CUBA, introdujo la técnica y la interpretación de dicho método, implementándose la consulta en la unidad de tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. En el año 1996 se publicó el primer trabajo en el Congreso Nacional de

Patología llevado a cabo en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas por los Doctores Ariel Columbie, Jesús Navarrete y José Somocurcio. A partir de esa fecha se ha venido incrementando la demanda de este método para el estudio de la glándula tiroides, permaneciendo en la actualidad como un Servicio establecido de trabajo en conjunto multidisciplinario en el que participan los Departamentos de Anatomía Patológica, Endocrinología y Radiología.

2.1.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

Las ventajas de realizar la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina son las siguientes (20) (82):

1. Sencillo ^{(42) (82)}.
2. Rapidez (10 min.) ^{(42) (82)}.
3. Económico ^{(42) (82)}.
4. Técnica sencilla y fácil de aprender, con corto periodo de entrenamiento ^{(42) (82)}.
5. No requiere de anestesia ^{(42) (82)}.
6. Aceptada por los pacientes ^{(42) (82)}.
7. No presenta riesgos mayores ^{(42) (82)}.
8. Resultados preliminares inmediatos ^{(42) (82)}.
9. Traumatismo mínimo de la lesión ^{(42) (82)}.
10. Si la muestra no es diagnóstica puede ser fácilmente repetible ^{(42) (82)}.
11. Los casos falsos negativos pueden ser descubiertos gracias a un adecuado seguimiento clínico y ecográfico ^{(42) (82)}.

12. Se pueden utilizar técnicas sofisticadas para mejorar la calidad del diagnóstico ⁽⁴²⁾
⁽⁸²⁾.

Si bien presenta algunas desventajas como ⁽⁴²⁾ ⁽⁸²⁾:

1. Tumores mesenquimatosos donde se expelen poca cantidad de células ⁽⁴²⁾ ⁽⁸²⁾.
2. Tumores calcificados ⁽⁴²⁾ ⁽⁸²⁾.
3. Adenomas vs. carcinoma folicular bien diferenciado ⁽⁴²⁾ ⁽⁸²⁾.

La Biopsia Punción Aspiración de tiroides (BAAF O PAAF) debería ser el procedimiento principal en el diagnóstico de las lesiones tiroideas puesto que es fácil de realizar, es aceptada por los pacientes puede ser utilizado como un test suplementario con mínimo riesgo y tiene un bajo costo-beneficio. Si la muestra no es diagnóstica puede ser fácilmente repetible y los casos falsos negativos pueden ser descubiertos gracias a un adecuado seguimiento clínico y ecográfico. Pero requiere ser realizada y leída apropiadamente y su resultado ser utilizado dentro del contexto clínico. Cada equipo médico requiere monitorear sus resultados (control de calidad continuo).

Es así que en el presente trabajo proponemos la utilización de la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina como método rutinario de screening y diagnóstico del Cáncer de Tiroides y hacer un estudio retrospectivo evaluando 5 años de utilizar este método.

Para esto compararemos los resultados obtenidos en la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina con el diagnóstico histológico de la pieza operatoria, a las cuales consideramos como el Gold Standard para el diagnóstico del Cáncer de Tiroides.

2.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

2.2.1. OBJETIVO GENERAL:

1. “Demostrar la utilidad de la Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina de tiroides en el diagnóstico del Cáncer de Tiroides en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins”.
2. Analizar la correlación Anatómo-patológica de la BAAF O PAAF con el diagnóstico de la pieza operatoria en nuestro centro sobre la base de una revisión actualizada del problema.

2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. “Identificar la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina en el diagnóstico del Cáncer de trioides”.
2. Analizar el comportamiento de la BAAF O PAAF como proceder diagnóstico de estas lesiones.
3. Enunciar los resultados obtenidos por la biopsia por congelación y por parafina en la valoración definitiva de estos pacientes.

2.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA:

2.3.1. JUSTIFICACIÓN LEGAL:

El presente trabajo puede realizarse porque cuenta con el consentimiento informado de los pacientes de la Unidad de Tiroides del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en los cuales se realiza la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina porque dichos pacientes requieren

un diagnóstico de un nódulo tiroideo detectado ya sea clínicamente o por diagnóstico ecográfico (ver Tabla anexa Número 2).

Además se somete a tratamiento quirúrgico a estos pacientes por que la clínica y la sospecha diagnóstica así lo deciden. Además cuentan con otros estudios radiológicos solicitados por el clínico endocrinólogo y no son realizados al azar por decisión del citopatólogo.

2.3.2. JUSTIFICACIÓN TEÓRICO-CIENTÍFICA:

Este tema es un tema de actualidad, que cuenta con estudios sobre la eficacia de la Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina en el diagnóstico del Cáncer de Tiroides realizados en otros países.

2.3.3. JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA:

El diagnóstico del Cáncer de Tiroides por Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) es un método fiable que permite un diagnóstico preciso, rápido, de bajo costo, permitiendo a los pacientes con esta dolencia un tratamiento quirúrgico oportuno y adecuado, reduciendo los costos de enfermedad.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. TIPO DE ESTUDIO:

Se aplicará un tipo de estudio analítico retrospectivo comparativo.

3.2. MUESTRA DE ESTUDIO:

Se estudiaron todas las Biopsias punción-aspiración de tiroides realizadas durante el 01 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2005.

Por lo limitado de la muestra, se requirió el total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el periodo señalado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes que acuden a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del Hospital E. Rebagliati Martins.
2. Pacientes que tengan diagnóstico por Biopsia Punción - Aspiración-punción.
3. Cualquier edad.
4. De ambos sexos.
5. Pacientes sometidos a tiroidectomía
6. El universo estuvo constituido por todas las pacientes ingresadas en el hospital con diagnóstico clínico de nódulo tiroideo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que no procedan de la consulta externa del Servicio de Endocrinología.
2. Pacientes sin patología palpable de tiroides.
3. Pacientes en tratamiento actual de patología tiroidea.

4. Pacientes con trastornos severos de la coagulación.

5. Pacientes inmunodeficientes conocidos.

3.3. VARIABLES DE ESTUDIO:

- Cambios citológicos de la Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina.
- Cambios morfológicos en pieza operatoria de tiroides
- Sexo.
- Edad.
- Variables intervinientes:
 - Enfermedades concomitantes
 - Antecedentes patológicos
 - Antecedentes Familiares
 - Tratamiento recibido

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS O CRITERIOS DE
SEXO	CONDICIÓN QUE DISTINGUE AL HOMBRE DE LA MUJER	CATEGORÍAS EXCLUYENTES	PRESENCIA DE GENITALES SEXUALES MASCULINOS O FEMENINOS	CUALITATIVA	NOMINAL	MASCULINO FEMENINO
EDAD	TIEMPO QUE HA VIVIDO UNA PERSONA	TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL NACIMIENTO	EDAD EN AÑOS COMPRENDIDA POR DÉCADAS	CUANTITATIVA	DE INTERVALO	CAD DIEZ AÑOS
BIOPSIA ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA POSITIVA	DETERMINACIÓN DE CRITERIOS CITOLÓGICOS DE DIAGNÓSTICO PARA EL CÁNCER DE TIROIDES	ALTERACIONES EN LA CONSTITUCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LA CELULARIDAD GLANDULAR		CUALITATIVA	NOMINAL	SI NO
ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA PIEZA OPERATORIA DE TIROIDES CON	CRITERIOS MORFOLÓGICOS PARA SU EVALUACIÓN	ALTERACIONES MORFOLÓGICAS CARACTERÍSTICAS				

3.5. TÉCNICA Y MÉTODO DEL TRABAJO:

Tomando como patrón el modelo de recolección fueron analizados diversos parámetros que se transfirieron a una base de datos computarizada. Dentro de este grupo de variables tenemos: la edad y el sexo.

Los diagnósticos de la BAAF O PAAF de tiroides se clasificaron como positivos para Cáncer de Tiroides o negativa para Cáncer de Tiroides.

3.6. TAREAS ESPECÍFICAS PARA EL LOGRO DE RESULTADOS, RECOLECCIÓN DE DATOS Y OTROS:

La recolección de datos se realizo de la siguiente manera:

INFORMACIÓN DOCUMENTAL:

Búsqueda de textos, artículos de revistas, tesis, trabajos anteriores y búsqueda en Internet sobre el Cáncer de Tiroides y su diagnóstico con la Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina.

INFORMACIÓN ESTADÍSTICA:

De los artículos encontrados, se buscaron datos sobre la sensibilidad y especificidad de la Biopsia Punción - Aspiración con Aguja Fina en el diagnóstico del Cáncer de Tiroides.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

FILIACIÓN:

Paciente:

Edad:

Sexo:

N° biopsia:

N° seguro social:

Diagnóstico clínico:

Diagnóstico citológico:

PARÁMETROS:

1) Patrón morfológico macroscópico:

Tipo macroscópico:

- Bocio difuso
- Bocio multinodular
- Nódulo único

Ubicación:

- Lóbulo derecho
- Istmo
- Lóbulo izquierdo
- Difuso

Calidad de la muestra:

- Adecuada
- Inadecuada

2) Patrón morfológico microscópico:

Terminología diagnóstica de Sociedad Karolinska

Terminología diagnóstica de la Sociedad Papanicolaou

3.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

Tomando como patrón el modelo de recolección fueron analizados los diagnósticos de cáncer de tiroides efectuados por la BAAF O PAAF y por parafina en la valoración definitiva de estos pacientes.

El procesamiento de los datos se efectuó de forma computarizada mediante el Microsoft Excel. El tratamiento estadístico de los resultados se hizo de forma computarizada utilizando los programas estadísticos instalados. Las medidas de tendencia central (media y promedio) se utilizaron para el análisis de las variables.

Se realizará la medición de la exactitud de los procedimientos diagnósticos mediante el uso de la sensibilidad y especificidad. La sensibilidad es la probabilidad de tener un resultado positivo en pacientes con la enfermedad y la especificidad significa con cuanta seguridad la prueba identifica correctamente a pacientes que no tienen la enfermedad. No siempre se dispone de inmediato de un estándar de oro o ideal o de uno totalmente libre de error y la clasificación definitiva puede requerir a veces los estudios de necropsia.

En el caso del Cáncer de Tiroides se utilizó como Gold Estándar la pieza operatoria ya sea por estudio intraoperatorio o por pieza operatoria. Se estudiarán pacientes con características clínicas sugestivas de enfermedad en quienes previo consentimiento se realizarán estudios de Biopsia Punción Aspiración con Aguja Fina, realizándose un estudio

comparativo o analítico. Se realizarán pruebas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo comparando ambos métodos.

El análisis de los datos se realizará mediante el formato básico de tablas de dos por dos para evaluar sensibilidad y especificidad de la prueba así como para el cálculo de los valores de predicción.

FACTOR O CAUSA	DAÑO O EFECTO	
	Diagnóstico positivo de Cáncer de Tiroides BAAF O PAAF	Diagnóstico negativo de Cáncer de Tiroides BAAF O PAAF
Diagnóstico positivo de Cáncer de Tiroides a través del estudio de la pieza operatoria	VP	FN
Diagnóstico negativo de Cáncer de Tiroides a través del estudio de la pieza operatoria	FP	VN

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

$$\text{Índice predictivo positivo} = \frac{VP}{VP + FP} \times 100$$

$$\text{Índice predictivo negativo} = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$$

El procesamiento de los datos se efectuará de forma computarizada mediante el Microsoft Excel. El tratamiento estadístico de los resultados se realizará de forma computarizada utilizando los programas estadísticos instalados.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

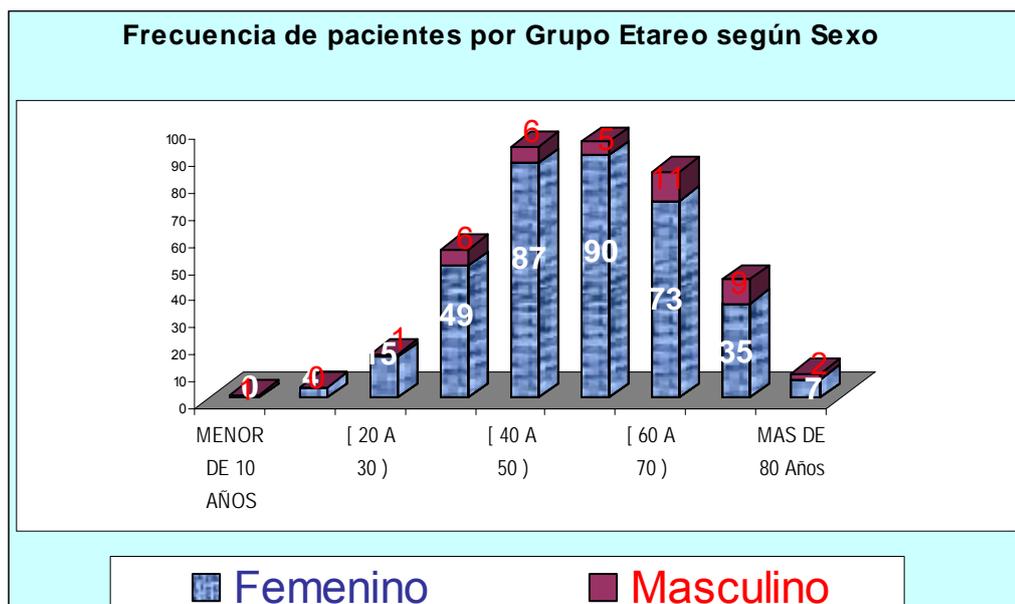
TABLA 1 NUMERO DE PACIENTES POR GRUPO ETAREO SEGUN SEXO

GRUPO ETARIO	SEXO DE PACIENTES ATENDIDOS				TOTAL	%
	Femenino	%	Masculino	%		
MENOR DE 10 AÑOS	0	0.00%	1	0.25%	1	0.25%
[10 A 20)	4	1.00%	0	0.00%	4	1.00%
[20 A 30)	15	3.74%	1	0.25%	16	3.99%
[30 A 40)	49	12.22%	6	1.50%	55	13.72%
[40 A 50)	87	21.70%	6	1.50%	93	23.19%
[50 A 60)	90	22.44%	5	1.25%	95	23.69%
[60 A 70)	73	18.20%	11	2.74%	84	20.95%
[70 A 80)	35	8.73%	9	2.24%	44	10.97%
MAS DE 80 Años	7	1.75%	2	0.50%	9	2.24%
TOTAL	360	89.78%	41	10.22%	401	100.00%

Se atendieron un total de 401 casos , de los cuales 360 fueron femeninos y 41 masculinos.

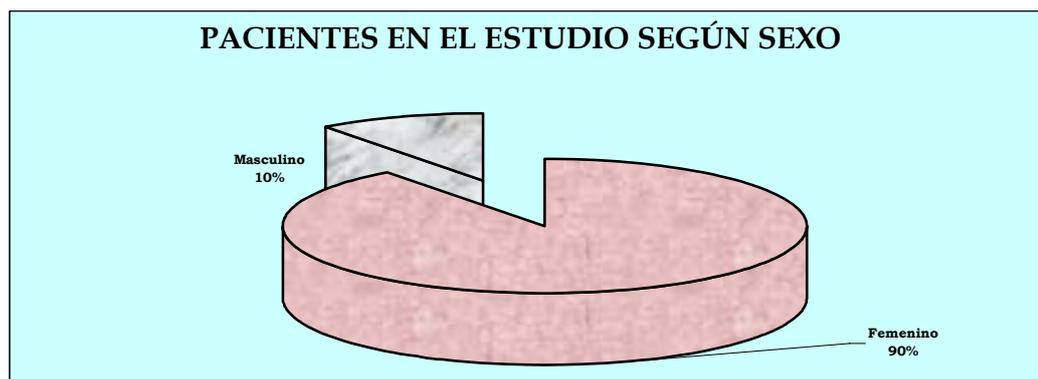
Las poblaciones de mayor frecuencia en edad corresponde a los grupos etáreos correspondientes a los rangos de edad de 40 a 50 años y de 50 a 60 años. La menor frecuencia se presentó en los grupos menores de 20 y mayores de 80 años.

TABLA 2



En relación al sexo, existe un notable predominio del sexo femenino sobre el sexo masculino, apreciándose una diferencia proporcional en relación a los diferentes grupos de edad.

TABLA 3



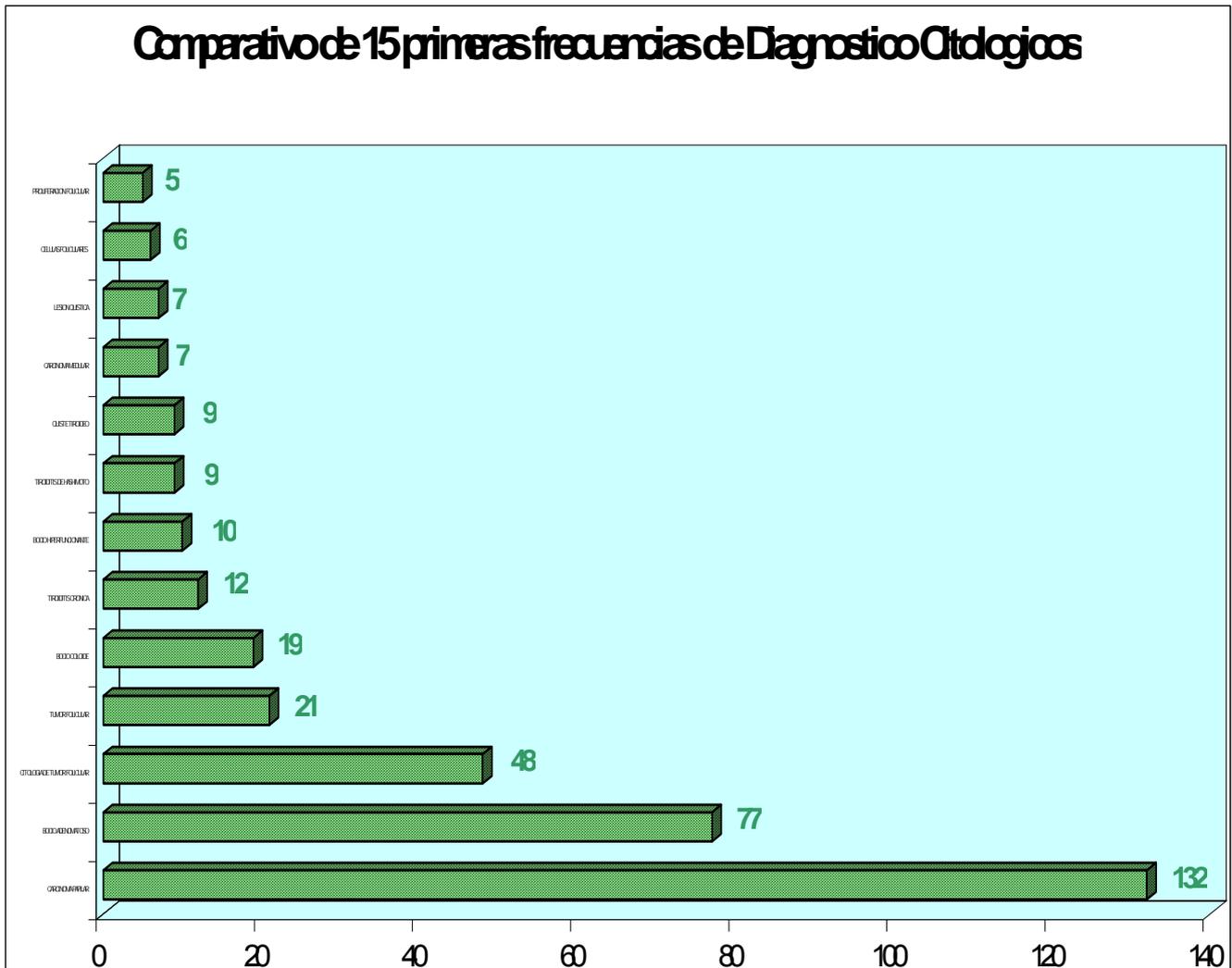
En el Estudio se observo que la mayor frecuencia de pacientes fueron de 50 a 60 años con 95 casos 90 femeninos y 5 masculinos seguido del grupo de 40 a 50 años con 93 casos 87 femeninos y 6 masculinos en tercer lugar se observo a los pacientes de 60 a 70 años con 84 casos 73 masculinos y 11 femeninos

TABLA 4

FRECUENCIA DE DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS POR AÑOS

FREC	DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS	AÑO					TOTAL	%	% Acumulado
		2001	2002	2003	2004	2005			
1	CARCINOMA PAPILAR	2	24	38	32	36	132	32.92%	32.92%
2	BOCIO ADENOMATOSO		18	19	17	23	77	19.20%	52.12%
3	CITOLOGIA DE TUMOR FOLICULAR		7	12	9	20	48	11.97%	64.09%
4	TUMOR FOLICULAR		4	6	8	3	21	5.24%	69.33%
5	BOCIO COLOIDE		2	10	4	3	19	4.74%	74.06%
8	TIROIDITIS CRONICA		3	2	3	4	12	2.99%	77.06%
9	BOCIO HIPERFUNCIONANTE			3	4	3	10	2.49%	79.55%
10	TIROIDITIS DE HASHIMOTO			2	2	5	9	2.24%	81.80%
11	QUISTE TIROIDEO		1	2	2	4	9	2.24%	84.04%
12	CARCINOMA MEDULAR		2	2	1	2	7	1.75%	85.79%
13	LESION QUISTICA			1	3	3	7	1.75%	87.53%
14	CELULAS FOLICULARES		1	3	1	1	6	1.50%	89.03%
15	PROLIFERACION FOLICULAR			5			5	1.25%	90.27%
16	QUISTE		2	1		2	5	1.25%	91.52%
17	TUMOR DE COMPORTAMIENTO INCIERTO		1	3	1		5	1.25%	92.77%
18	MATERIAL INSATISFACTORIO PARA DIAGNOSTICO		1			3	4	1.00%	93.77%
19	BOCIO CON DEGENERACION QUISTICA			1	1	1	3	0.75%	94.51%
20	HIPERPLASIA FOLICULAR					2	2	0.50%	95.01%
21	TUMOR DE CELULAS ONCOCITICAS CON ATIPIA				2		2	0.50%	95.51%
22	QUISTE COLOIDE			1		1	2	0.50%	96.01%
23	ADENOMA DE CELULAS DE HURTLE		1				1	0.25%	96.26%
24	AISLADAS CELULAS CON ATIPIA			1			1	0.25%	96.51%
25	BOCIO CON COMPONENTE INFLAMATORIO CRONICO					1	1	0.25%	96.76%
26	BOCIO TOXICO DIFUSO				1		1	0.25%	97.01%
27	CARCINOMA METASTASICO DE MAMA					1	1	0.25%	97.26%
28	CELULAS ATIPICAS/INDETERMINADAS			1			1	0.25%	97.51%
29	CITOLOGIA CONSISTENTE CON ADENOMA				1		1	0.25%	97.76%
30	INFLAMACION CRONICA				1		1	0.25%	98.00%
31	LINFOMA NO HODKING		1				1	0.25%	98.25%
32	NECROSIS			1			1	0.25%	98.50%
33	OTROS		3		2	1	6	1.5%	100.00%
	TOTAL	2	71	114	95	119	401	100.00%	100.00%

TABLA 5



De todos los tipos de diagnosticos citologicos los primeros 15 diagnosticos citologicos cubren el 90% del total y el mas frecuente de los diagnosticos es Carcinoma Papilar con 132 casos y una frecuencia relativa de 25.4%, el segundo mas frecuente es Bocio adenomatoso con 77 casos y frecuencia relativa del 19.2% El tercero mas frecuente es Citologia de tumor folicular con 21 casos y frecuencia relativa de 12%. El quinto mas frecuente corresponde a Bocio coloide con 19 casos y frecuencia relativa de 4.74%.

TABLA 6

Comparativo de 15 primeras frecuencias de Diagnostico Histologicos

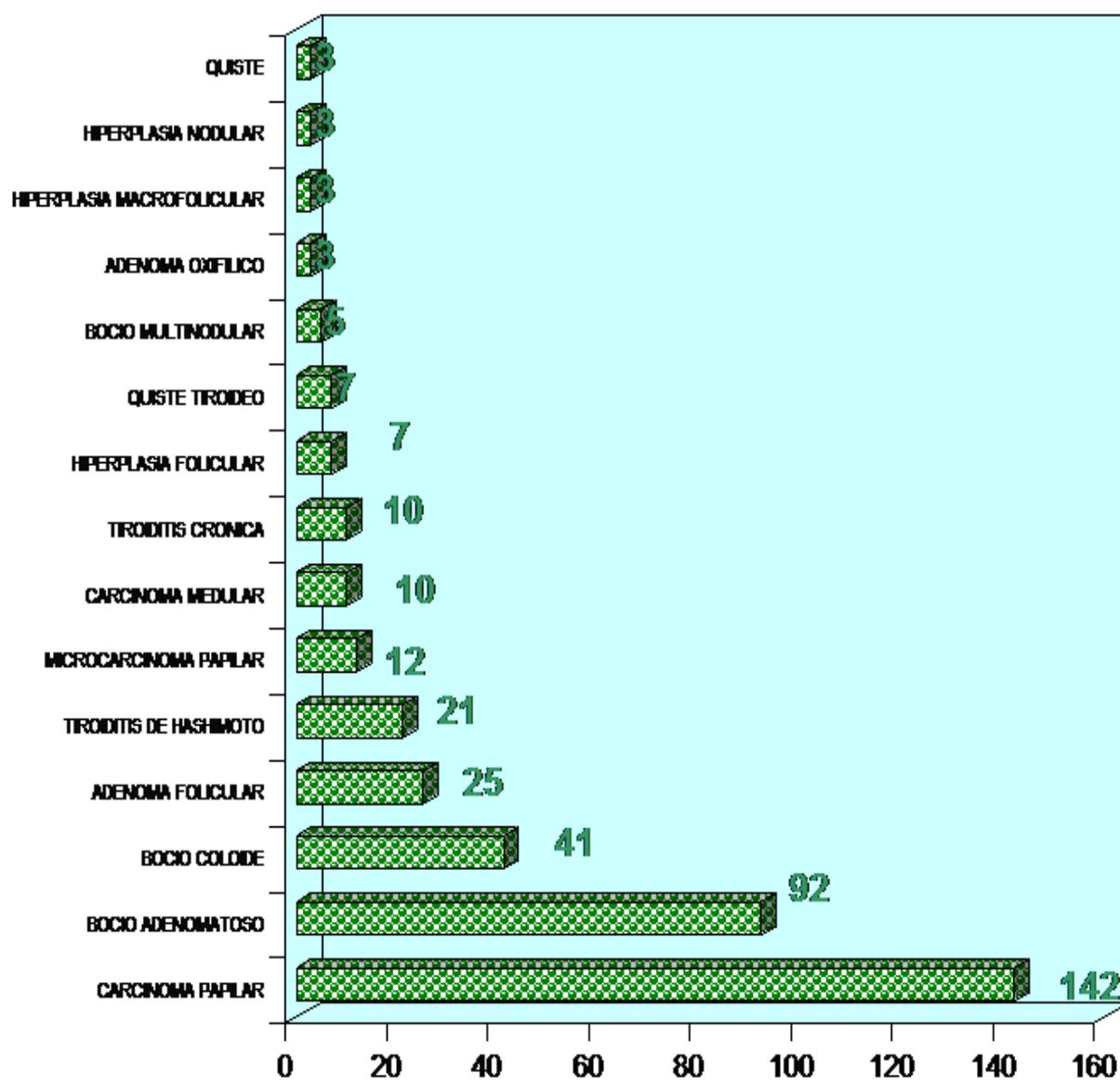


TABLA 7 GOLD ESTÁNDAR PARA CARCINOMA PAPILAR

De todos los tipos de diagnosticos histologicos los primeros 10 diagnosticos cubren el 90% del total y el mas frecuente de los diagnósticos es el carcinoma Papilar con 142 casos y una frecuencia relativa del 35.4%, el segundo más frecuente es el bocio Adenomatoso con 92 casos y una frecuencia relativa del 22.95, el tercero más frecuente fue el Bocio Coloide con 41 casos y frecuencia relativa de 10.2%. El cuarto más frecuente es el Adenoma Folicular con 25 casos y frecuencia relativa del 6.2%. En el quinto lugar aparece la Tiroiditis de Hashimoto con 21 casos y frecuencia relativa del 5.24%

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLOGICO	DX HISTOLOGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	116	81.7%	16	6.2%	132
NEGATIVOS	26	18.3%	243	93.8%	269
prevalencia	142	35.4%	259	64.6%	401

Sensibilidad	=	116 / 142	=	81.7%
Especificidad	=	243 / 259	=	93.8%
Prevalencia	=	142 / 401	=	35.4%
Valor Predictivo +	=	116 / 132	=	87.9%
Valor Predictivo -	=	243 / 269	=	90.3%
Exactitud	=	359 / 401	=	89.5%

La evaluación de la prueba diagnóstica basada en el “Gold Standard” histológico para Carcinoma Papilar arroja una sensibilidad del 81.7%, especificidad del 93.8% , Valor Predictivo Positivo del 87.9% y Predictivo Negativo del 90.3%, siendo la Exactitud del 89.5%

TABLA 8 GOLD ESTÁNDAR PARA BOCIO ADENOMATOSO

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	35	38.0%	42	13.6%	77
NEGATIVOS	57	62.0%	267	86.4%	324
prevalencia	92	22.9%	309	77.1%	401

Sensibilidad	=	35 / 92	=	38.0%
Especificidad	=	267 / 309	=	86.4%
Prevalencia	=	92 / 401	=	22.9%
Valor Predictivo +	=	35 / 77	=	45.5%
Valor Predictivo -	=	267 / 324	=	82.4%
Exactitud	=	302 / 401	=	75.3%

En relación al Bocio Adenomatoso, una patología Benigna relativamente común, se encontró mediante la evaluación de prueba diagnóstica, que la sensibilidad alcanzó un 38%, la especificidad un 86.4%, Valor Predictivo positivo de 45.5% y Predictivo Negativo de 82.4%, siendo la exactitud del 75.3%.

TABLA 9 GOLD ESTÁNDAR PARA BOCIO COLOIDE

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLOGICO	DX HISTOLOGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	6	14.6%	13	3.6%	19
NEGATIVOS	35	85.4%	347	96.4%	382
prevalencia	41	10.2%	360	89.8%	401

Sensibilidad	=	6 / 41	=	14.6%
Especificidad	=	347 / 360	=	96.4%
Prevalencia	=	41 / 401	=	10.2%
Valor Predictivo +	=	6 / 19	=	31.6%
Valor Predictivo -	=	347 / 382	=	90.8%
Exactitud	=	353 / 401	=	88.0%

En relación al Bocio Coloide , una patología Benigna común, se encontró mediante la evaluación de prueba diagnóstica, que la sensibilidad alcanzó un 14.6%, la

TABLA 10 -- GOLD STANDARD PARA ADENOMA FOLICULAR

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	8	32.0%	61	16.2%	69
NEGATIVOS	17	68.0%	315	83.8%	332
prevalencia	25	6.2%	376	93.8%	401

Sensibilidad = 8 / 25 = 32.0%

Especificidad = 315 / 376 = 83.8%

Prevalencia = 25 / 401 = 6.2%

Valor Predictivo +
= 8. / 69 = 11.6%

Valor Predictivo -
= 315 / 332 = 94.9%

Exactitud = 323 / 401 = 80.5%

especificidad un 96.4%, Valor Predictivo positivo de 31.6% y Predictivo Negativo

de 90.8%, siendo la exactitud del 88%.

En relación al Adenoma Folicular , una patología Benigna en la que de alguna manera citológicamente a pesar de encontrarse incluida en la categoría de Citología de tumor folicular, la valoración hacia adenoma folicular tiene los siguientes resultados : la sensibilidad alcanzó un 32%, la especificidad un 83.8%, el Valor Predictivo positivo un 11.6% y el Predictivo Negativo un 94.9%, siendo la exactitud del 80

TABLA 11 GOLD ESTÁNDAR PARA TIROIDITIS DE HASHIMOTO

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	7	33.3%	2	0.5%	9
NEGATIVOS	14	66.7%	378	99.5%	392
prevalencia	21	5.2%	380	94.8%	401

Sensibilidad	=	7 / 21	=	33.3%
Especificidad	=	378 / 380	=	99.5%
Prevalencia	=	21 / 401	=	5.2%
Valor Predictivo +	=	7 / 9	=	77.8%
Valor Predictivo -	=	378 / 392	=	96.4%
Exactitud	=	385 / 401	=	96.0%

En relación a la Tiroiditis de Hashimoto, entidad Autoinmune considerada una patología Benigna de implicancias importantes en el paciente, encontramos una sensibilidad 33.3%, una especificidad del 99.5%, un Valor Predictivo positivo del 77.8% y el Predictivo Negativo de un 96.4%, siendo la exactitud del 96.0%

TABLA 12 GOLD ESTÁNDAR PARA MICROCARCINOMA PAPILAR

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	5	41.7%	2	0.5%	7
NEGATIVOS	7	58.3%	387	99.5%	394
prevalencia	12	3.0%	389	97.0%	401

Sensibilidad	=	5 / 12	=	41.7%
Especificidad	=	387 / 389	=	99.5%
Prevalencia	=	12 / 401	=	3.0%
Valor Predictivo +	=	5 / 7	=	71.4%
Valor Predictivo -	=	387 / 394	=	98.2%
Exactitud	=	392 / 401	=	97.8%

En relación al Microcarcinoma Papilar de Tiroides , una entidad maligna cuyas características la hacen difícil de detectar , siendo sus mediciones muchas veces menores a los 0.8cm de diámetro. En estos casos, se apreció una sensibilidad 41.7%, una especificidad del 99.5%, un Valor Predictivo positivo del 71.4% y el Predictivo Negativo de un 98.2%, siendo la exactitud del 97.8%

TABLA 13 GOLD ESTÁNDAR PARA CARCINOMA MEDULAR

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	7	70.0%	0	0.0%	7
NEGATIVOS	3	30.0%	391	100.0%	394
prevalencia	10	2.5%	391	97.5%	401

Sensibilidad	=	7 / 10	=	70.0%
Especificidad	=	391 / 391	=	100.0%
Prevalencia	=	10 / 401	=	2.5%
Valor Predictivo +				
=		7 / 7	=	100.0%
Valor Predictivo -				
=		391 / 394	=	99.2%
Exactitud	=	398 / 401	=	99.3%

El Carcinoma medular de Tiroides , una entidad menos común originada en las células C parafoliculares . En estos casos, se apreció una sensibilidad 70.0%, una especificidad del 100.00%, un Valor Predictivo positivo del 100.00% y un Predictivo Negativo de un 99.2%, siendo la exactitud del 99.3%

TABLA 14 GOLD ESTÁNDAR PARA TIROIDITIS CRONICA

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	4	40.0%	8	2.0%	12
NEGATIVOS	6	60.0%	383	98.0%	389
prevalencia	10	2.5%	391	97.5%	401

Sensibilidad	=	4 / 10	=	40.0%
Especificidad	=	383 / 391	=	98.0%
Prevalencia	=	10 / 401	=	2.5%
Valor Predictivo +	=	4 / 12	=	33.3%
Valor Predictivo -	=	383 / 389	=	98.5%
Exactitud	=	387 / 401	=	96.5%

En relación a la Tiroiditis crónica, una patología Benigna relativamente común, se encontró mediante la evaluación de prueba diagnóstica, que la sensibilidad alcanzó un 40%, la especificidad un 98%, Valor Predictivo positivo de 33.3% y Predictivo Negativo de 98.5%, siendo la exactitud del 96.5%.

TABLA 15 GOLD ESTÁNDAR PARA QUISTE TIROIDEO

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	3	42.9%	6	1.5%	9
NEGATIVOS	4	57.1%	388	98.5%	392
prevalencia	7	1.7%	394	98.3%	401

Sensibilidad	=	7 / 10	=	42.9%
Especificidad	=	391 / 391	=	98.5%
Prevalencia	=	10 / 401	=	1.7%
Valor Predictivo +	=	7 / 7	=	33.3%
Valor Predictivo -	=	391 / 394	=	99.0%
Exactitud	=	398 / 401	=	97.5%

En relación al Quiste tiroideo, una patología Benigna resultado muchas veces de procesos degenerativos o necróticos , se encontró mediante la evaluación de prueba diagnóstica, que la sensibilidad alcanzó un 42.9%, la especificidad un 98.5%, Valor Predictivo positivo de 33.3% y Predictivo Negativo de 99.0%, siendo la exactitud del 97.5%.

TABLA 16 GOLD STANDARD PARA HIPERPLASIA FOLICULAR

GOLD ESTÁNDAR DX CITOLÓGICO	DX HISTOLÓGICO				TOTAL
	POSITIVOS	SENSIBILIDAD	NEGATIVOS	Especificidad	
POSITIVOS	0	0.0%	2	0.5%	2
NEGATIVOS	7	100.0%	392	99.5%	399
prevalencia	7	1.7%	394	98.3%	401

Sensibilidad	=	0 / 7	=	0.0%
Especificidad	=	392 / 394	=	99.5%
Prevalencia	=	7 / 401	=	1.7%
Valor Predictivo +	=	0 / 2	=	0.0%
Valor Predictivo -	=	392 / 399	=	98.2%
Exactitud	=	392 / 401	=	97.8%

En relación a LA Hiperplasia Folicular, entidad benigna no tumoral , se encontró mediante la evaluación de prueba diagnóstica, que la sensibilidad alcanzó un 0.0%, la especificidad un 99.5%, Valor Predictivo positivo de 0.0% y Predictivo Negativo de 98.2%, siendo la exactitud del 97.8%.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

I.- En nuestro estudio la patología tiroidea ,de la misma manera que se reporta en la literatura mundial, es mucho más frecuente en la población femenina que en la masculina convirtiendose el sexo femenino en un factor de riesgo.

II.- La patología más común de la glándula tiroides afecta en nuestro trabajo con mayor frecuencia a la población económicamente activa, motivo por el cual la investigación en patología tiroidea se hace prioritaria, más aún siendo patologías curables y controlables en su mayor parte.

III.- En relación a las categorías diagnósticas mas comunes desde el punto de vista citológico, analizando por separado las entidades estudiadas tanto benignas como malignas, el carcinoma papilar de tiroides es de lejos la entidad individual mas frecuentemente diagnosticada por citología. Sin embargo cabe resaltar que si sumamos las numerosas categorías diagnósticas citológicas benignas de tiroides, estas sobrepasan a las las condiciones malignas. El carcinoma papilar de tiroides es la malignidad tiroidea más común de manera individual, resaltando pues su meridiana importancia en la población.

IV.-Las neoplasias malignas de tiroides más frecuentes en nuestro trabajo son el Carcinoma Papilar , el carcinoma Medular de tiroides, seguidas de las metástasis y de linfoma no Hodking. El hecho de definir claramente entre entidades malignas y no considerarlas tan solo como positivas a malignidad, conlleva a una terapia individualizada diferente .

V.- Las diferentes categorías de diagnóstico citológico benigno realizado diferenciadas unas de otras y no solo consideradas en conjunto como Negativas a neoplasia maligna, permiten de alguna manera el tratamiento y el pronóstico individualizado de la mayor parte de pacientes.

VI.- Si bien es cierto que la categoría de diagnóstico citológico “Tumor Folicular” es una condición que engloba el adenoma, la hiperplasia y el carcinoma folicular, el intento de nuestro trabajo de separarlos en entidades específicas, ha demostrado en base a la prueba de evaluación diagnóstica, que la Biopsia Por Aspiración con Aguja Fina es un método que permite diferenciar con seguridad la mayor parte de estas entidades de importancia.

VII.- El hecho de diagnosticar el Microcarcinoma papilar de tiroides en nuestra serie implica una mayor cobertura y detección de lesiones que usualmente son muy pequeñas y que con una técnica e interpretación adecuadas se pueden diagnosticar con fidelidad.

VIII.-Nuestro análisis estadístico para el Carcinoma Papilar de Tiroides nos muestra niveles de sensibilidad (81.7%), especificidad (93.8%), valores predictivo positivo (87.9%) y negativo (90.3%) muy altos en comparación con los diagnósticos

histológicos, lo cual demuestra que la BAAF es un instrumento útil para el diagnóstico del carcinoma papilar en los pacientes comprendidos en el estudio.

IX.- En las condiciones benignas analizadas estadísticamente, los niveles de sensibilidad son bajos, sin embargo los de especificidad muy altos, lo cual significa que el método, es útil para el diagnóstico de la entidad con gran confianza pero sin embargo no permite una adecuada detección en la población de pacientes.

X.- El Carcinoma Medular de tiroides, en nuestra investigación, posee un altísimo nivel de sensibilidad (70%), especificidad (100%), valor predictivo positivo (100%) y negativo (99.2%), lo cual convierte a la BAAF en el método por excelencia útil para detectar esta entidad con gran exactitud (99.3%). Esto se debe a características citomorfológicas definidas que determinan esta entidad.

CAPITULO VI

RECOMENDACIONES

I.- De acuerdo con nuestros resultados , la BAAF para el diagnóstico del cáncer de tiroides debe utilizarse con gran confianza como un método rutinario de diagnóstico en la consulta del paciente endocrinológico.

II.- La utilidad demostrada en nuestro trabajo resalta una vez más la rigurosidad en la aplicación de las condiciones necesarias para la toma de la muestra, debiendose mantener un entrenamiento constante.

III.- Recomendamos un extendido fino y una fijación inmediatas que permitan obtener buenos preparados citológicos a interpretar.

IV.- Recomendamos la utilización de La Hematoxilina y Eosina como coloración para los preparados citológicos .

V.- Una adecuada interpretación requiere el conocimiento detallado de los criterios de diagnóstico citológico.

VI.- Recomendamos la participación del Citopatólogo entrenado en la toma de muestra e interpretación como ente visualizador del paciente en su conjunto, lo cual permite una adecuada interpretación.

VII.- Se recomienda evaluaciones futuras de costo-beneficio que verifiquen la gran ventaja que significa trabajar con materiales de bajo costo al alcance de la mayor parte de hospitales de nuestro país.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ablan, Frankline. Arch. Hosp. Vargas. "Estudio comparativo entre el diagnóstico de patología tiroides mediante biopsia por punción con aguja fina y gruesa en relación con el estudio anatomopatológico definitivo: validación del método". 1999, Julio - Sep. Vol. 41. N° 3: 135 - 140.
2. Ackerman LV. Thyroid Gland. Ed. Surgical Pathology. 9. ed. St. Louis: CV Mosby, 1999:391-447.
3. Acosta J, Siveiro J, Mata JF, Uribe M, Kauski A. Cáncer diferenciado del tiroides: valor pronóstico del contenido celular de ADN, diferenciado por citometría de flujo. Rev. Venez. Oncol. 1995; 7(2):78-88.
4. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading In thyroid carcinoma. Cáncer 1993; 72:2680-2685.
5. Alavez E, Navarro D, La glándula tiroidea: nódulo Tiroideo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1992:66-74.
6. Albores Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuith F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. Study of 17 cases. Hum Pathol 1991;p.1195-205.
7. Altschuler, N., Degrossi, O.J, Fadel A. Y col. Protocolo para el tratamiento complementario y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides mediante el empleo de radioisótopos. Rev. Argent. Endocr. Metab. 33: 175, 1996.
8. Andrzejewski C Jr. Lymphocytes in the thyroid. En Surgical pathology of the thyroid. Editor Livolsi, 1990 pag. 68-97.

9. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol.* 1999; 26: 316-23.
10. Atkinson Barbara. "Atlas de Diagnóstico citopatológico". Editorial Elsevier, Segunda Edición, 2005.
11. Baloch ZP, Livolsi VA. Follicular patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117: 143-150.
12. Baró P. Imagenología del tiroides. Recientes avances. En: Navarro D, Alavez E, eds. *La glándula tiroidea.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 1992:82-8.
13. Barry F.; Capriata E. "Ultrasound (US) - guided fine-Needle aspiration (FNA) of Thyroid Pathology. Our experience. Preliminary presentation". VII Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Buenos Aires. 1 al 5 de Septiembre de 1997.
14. Belfiore A, La Rosa GL, Laporta GA, Ginfridda D, Milazzo G, Lupo L ET AL. Cáncer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-9.
15. Belfiore A, La Rosa GL. Fine.needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol. Metab Clin North Am.* 2001; 30: 339-360.
16. Belfiore A, Russo D, Vignery R. Graves disease, thyroid nodules and thyroid Cáncer. *Clinical Endocrinology.* 2001; 55:711-718.
17. Bennedbaek FN. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Result of a European survey. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 1999; 50:357-6.
18. Bliss R. Age is no contraindication to thyroid surgery. *Age Ageing* 1999; 28(4): 363-6.

19. Bouvet M. Surgical management of the thyroid nodule. Patient selection based on the result of the fine needle aspiration cytology. *Laryngoscope* 1993; 102(2): 1353-6.
20. Brunas OM, González García M. Citología intraoperatoria en las afecciones tiroideas. *Glan Tir Paratir* 2001; 7:2-3.
21. Bula G, Bichalski WR and cols. Malignant thyroid lymphoma-diagnostic and treatment problems. *Katedry I Oddzialu Klinicznego Polish. Wiad Lek* 2002; 55(3-4):144-9.
22. Campino C, Arteaga E, Valdivia L, Foradori A, López JM, Poggi H. Autoanticuerpos anti-tiroglobulina: detección y posible interferencia en la medición de tiroglobulina en suero. *Rev. Méd Chile* 1999; 127: 667-674.
23. Capote Negrín L. Epidemiología del cáncer en Venezuela. En: Acquatella G, editor. *Manual de quimioterapia antineoplásica. 3ª edición. Caracas: Ediciones BADAN; 1994.p.14-25.*
24. Caprevic Z, Stojanovic D, and cols. Malignant Lymphoma of the thyroid Gland. *Med.Pregl* 2002 Nov-Dec; 55(11-12):485-9.
25. Capriata E. "Impact of the Ultrasound-Guided Fina Needle Aspiration Biopsy in the Management of nodular Thyroid disease" 14th Internacional Congress Of Cytology, Amsterdam, 27 al 31 de mayo de 2001.
26. Capriata E. "Punción Aspiración Bajo Control Ecográfico, ¿Imprescindible ó superflua? 2001. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 38:80-82.
27. Capriata E. ; Prytyka A.; Leale M., "Thyroid Gland: Tall Cell Variant of Papillary Carcinoma and Papillary Oncocytic Carcinoma". II Congreso Internacional de Citología. Madrid, España, 21 al 25 de Mayo de 1995. *Acta Cytol* 1995; 39: 280

28. Capriata E. Elsner B. Bellotti M. "Tumores Metastásicos en Tiroides Diagnosticados por Punción Aspiración con aguja fina". (Presentación en poster). IX Congreso Argentino de Citología. Diciembre 1990. Progr. y Libro de Resum. Pag. 43 N° 36.
29. Capriata E. Gutiérrez S. Licht S. Marx E. Manero A. "Necrosis de Nódulo Tiroideo Post Punción con aguja fina". X Congreso Argentino de Citología. Buenos Aires, diciembre 1992. Progr. y Libro de Resum. Pag. 32 N° 29.
30. Capriata E. Premio "XIV Congreso Argentino de Citología" al trabajo "Impacto de la Punción Aspirativa con aguja fina (PAF) bajo control Ecográfico en Patología Tiroidea". Buenos Aires septiembre de 1999.
31. Capriata E.; Elsner B.; Leale M.; Marx E. Iotti A., "Necrosis de Nódulos Tiroideos Post Punción Aspiración con Aguja Fina (PAF)". XII Congreso Argentino de Citología. Buenos Aires, 2 al 4 de septiembre de 1996.
32. Capriata E.; Prytyka A.; Marx E.; Manero A. "Tall Cell: variedad de carcinoma papilar". XI Congreso Argentino de Citología Córdoba, Septiembre de 1994. Prog. y libro de resum. Pag 32 N°33.
33. Caprita E.; Iotti A.; Elsner B.; Marx E.; Leale M., "Necrosis de Nódulos Tiroideos Post Punción Aspiración con Aguja Fina. Presentación de 8 Casos". XXXIV Congreso Argentino de Patología, Rosario, 5 al 8 de Noviembre de 1997.
34. Caracoche M, Montesinos MR, Falco JE, Curotchet HP. Tiroidectomía total: análisis de las complicaciones postoperatorias. Rev. Argent Cir 1997;73(1-2):1-5.
35. Caropino Johnson, Carmen. Valor de los anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento de pacientes con carcinoma papilar de tiroides después de

tiroidectomía total. Facultad de medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
página <www.siicsalud.com> (3 de Marzo del 2005).

36. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli M E, Busnardo B. Different features of pulmonary metastasis in differentiated thyroid Cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Med* 1993; 34:1626-1631.
37. Casara D. Rubello D, Sladini G, Gallo V, Masarotto G, Busnardo B. Distant metastasis in differentiated thyroid Cancer: Long term results and statistical analysis of Prognostic factors in 214 patients. *Tumor* 1991; 77(5):432-436.
38. Casella A, Posano R, Navarro-Cullar C, Llofis P, Malagray R, Lavorgna G. Papillary carcinoma of the Base of the tongue. *Case Clinic Minerva Stomatol* 1999, 48(11):535-538.
39. Cassola Santana JR, Guerra Mesa JL, Peralta Pérez R, Padrón Soriano E. Factores pronósticos en cáncer diferenciado de tiroides *Oncológica (SOLCA)* 1999; 9 (3):203-7.
40. Cassola Santana JR, Guerra Mesa JL, Quintero S. Impronta citológica en el diagnóstico intraoperatorio de los nódulos del tiroides. *Glan. Tir. Paratir.* 2002; 8:2-4.
41. Cassola Santana JR. Carcinoma folicular de tiroides. ¿Hasta qué punto un conflicto? *Oncológica (SOLCA)* 2002; 12(1-2):78-81.
42. Cassola Santana JR. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides *Rev. Cubana Endocrinol.* 2004;15(1)

43. Cassola Santana Juan R. Tratamiento del cáncer tiroideo bien diferenciado Rev. Cubana Endocrinol. 2004;15(1)
44. Chan J KC. Papillary carcinoma of thyroid classical and variants. Hitol. Histopathol 1990; 5:241-257.
45. Chao T CH, Lin JD, Jeng LB, Chen MT. Thyroid Cáncer with concurrent hyperthyroidism. Arch Surg 1999; 134:130-134.
46. Chen H, Zeiger MA, Clark DP, Westra WH, Udelsan R. Papillary carcinoma of the thyroid: can operative management be based solely on fine-needle aspiration? J Am Coll Surg 1997; 184: 605-10.
47. Clark OH, Duk QY. The thyroid growth factors and oncogenes. En: Benz CC, Edison, eds. Oncogenes and tumor suppressor genes in human malignancies. Boston: Kluwer Academic 1992:87-102.
48. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastasis of thyroid gland Cáncer. Ann J Surg 1992; 164:671-676.
49. Coleman PM, Babb P, Damiacki P, Grosclaude P, Honjo S, Jones J, et al. Cáncer survival trends in England and Wales 1970–1995: Deprivation and NHS region. Londres: Stationery Office. 1999;Series SMPS(61):471–478.
50. Collazo Y. y Durán Irmaluyn. Nódulo tiroideo. “Un viejo problema en el nuevo milenio”. Mayo del 2005.
51. Collins SL. Etiopathogenesis of thyroid Cáncer. En: Falk SA, ed. Thyroid diseases: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. New York: Raven 1990:402-71.

52. Conzo G. Differentiated thyroid Cáncer: Prognostic factors. *G Chir* 1999; 20 (3): 113-5.
53. Current Diagnostic Pathology Newly. Described tumors of thyroid Mini Symposium: Endocrine Pathology 2000.
54. Davoudi MM, Yeh KA, Wei JP. Utility of fine-needle aspiration cytology and frozen section examination in the operative management of thyroid nodules. *Am Surg* 1997; 63: 1084-89.
55. De Groot L J, Kaplan E L. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid Cáncer. *Surgery* 1991; 110(6):936-940.
56. De Groot LJ. Effects of irradiation on the thyroid gland. *Endoc Metab North Am* 1993; 22: 607-15.
57. De Labriolle-Vaylet C, Cattar P, Sarfati E, Wioland M, Billofey C, Brocherion C, et al. Successful surgical removal of occult metastasis of medullary thyroid carcinoma recurrences with the help of immunoscintigraphy and radioimmunoguided surgery. *Clin Cáncer Res.* 2000; 6(2):363-371.
58. De Souza FM. Role of sub-total thyroidectomy in the Management of the follicular neoplasm of the thyroid. *Laryngoscope* 1993; 103:477-493.
59. De Vathaire F, Hazdiman C, Shamsalden A, Campbell S, Grimand E, Hankins M, et al. Thyroid carcinomas After irradiation for a first Cáncer during child-hood. *Arch Intern Med* 1999; 159:2713-2719.
60. De Vos tot Nederveen Capple RJ, Bouvy ND, Bonjer HJ y col. Fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Cytopathology* 2001; 12:399-405.

61. Degrossi O. y Degrossi E. Nuevos Aportes al Seguimiento del Carcinoma Diferenciado de Tiroides, Rev. Noticias de Medicina Nuclear. Volumen VIII, N 81 – Junio 1999.
62. Degrossi, O.J., García del Río, H. Y Degrossi, E.B.- Iodine I-131 whole body scan for post-surgical follow up of differentiated thyroid Cáncer. J. Nucl. Med. 21: 1826,1991
63. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama J, Machinami R. Over expression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. Am J Pathol 1993; 174:375-381.
64. Duquenne M, Rohmer V, Guyetant S, Becouarn G, Dion Barbot N, Saint André JP Nodule thyroïdien isole. Interet compare de la cytoponction et de la scintigraphie. Presse Med 1997; 26: 507-511.
65. El Ters I, Delgado E, Pereira B. Aspectos epidemiológicos del cáncer del tiroides. Cir Urug 1996; 66(13):155-164.
66. Esseltyn CB jr. Crile G. J. Evaluation of various types of needles biopsys of the thyroid. 1999. Surgery 106; 980-986.
67. Esteban Grau E, Lamata Hernández F, Calvo Sancho JJ, González González M, García Gil FA, Jiménez Bernadó A Cirugía del cáncer de tiroides (I). Aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos. Cir. Esp. 1995; 58: 502-511.
68. Esteva Costa J, Gil da Costa MJ, Medina AM, Sobrinho-Simoes M. Thyroid carcinoma in a newborn: Clinical Challenges in managing the first recorded case. Med Pediat Oncol. 2000; 34(4):290-292.

69. Fadda G, Balsamo G, Fiorino MC, Mule A, Lombardi CP, Raffaelli M y col. Follicular thyroid lesions and risk of malignancy: A new diagnostic classification on fine-needle aspiration cytology. *J Exp Clin. Cáncer Res.* 1998; 17: 103-7.
70. Fatourechi V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 413-416.
71. Fincham SM, Ugnat AM, Hill GB, Kreiger N, Mao Y. Is occupation a risk factor for thyroid Cáncer? *J Occup Environ Med* 2000; 42(3):318-322. Vol. 109, N° 4, diciembre 2001 484
72. Francheschi S, Boyli P, Maissonneuve P, La Vecchia C, Bruit AD, Kerr DT, Mac Farlane GJ. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev. Oncol.* 1993;4(1):25-52.
73. Francheschi S, Preston-Martin S, Dal M, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al. A pooled analysis of case control studies of thyroid Cáncer. *Cáncer causes control* 1999;10(6):583-595.
74. Fuentes Rodríguez M. Cirugía de tiroides ¿método terapéutico en decadencia? *Rev. Cubana Endocrinología* 2004; 15 (1). }
75. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: Clinical importance, surgical treatment and follow-up study. *Cáncer* 1990; 66:2306-2312.
76. Gallaghen J, Oertel JE. Follicular variants of papillary carcinoma of the thyroid. FNA with histologic correlation. *Diagn. Cytopathol* 1997; 4:207-13.
77. García Colina J. y col. Reunión de consenso en cáncer diferenciado de tiroides-septiembre 2004. *Revista venezolana Oncológica.* V. 17 N.4 Caracas Oct. 2005.

78. García Colina Jesús. Reunión de Consenso en Cáncer diferenciado de tiroides. Revista Venezolana de Oncología Vol. 17 N° 17 Caracas Oct. 2005.
79. Gerfo AL, Chabot J, Gazetas P. The intraoperative Incidence of detectable bilateral and multicentric disease In papillary Cáncer of the thyroid. Surgery 1990; 108(6):952-963.
80. Gharib H, Goellner J. Fine needle aspiration biopsy of The thyroid. An appraisal. Ann Intern Med 1993; 118:282-289.
81. Gharib H, Goellner J. FNAB of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med 1993; 118:282-9.
82. Gil León R. Citología. Su utilidad en el diagnóstico de las afecciones del tiroides Rev. Cubana Endocrinol. 2004; 15(1).
83. Gil León R. Pruebas hormonales e inmunológicas para la evaluación de la función tiroidea. Rev. Cubana Endocrinología 2004; 15 (1).
84. Gil León Rebeca Citología. Su utilidad en el diagnóstico de las afecciones del tiroides Rev. Cubana Endocrinol. 2004;15(1)
85. Goldman N. Thyroid Cancers. Otolaryngologic Clinic 1996; 29(4):593-608.
86. Gómez Bujedo L, Sánchez Blanco JM, Roldán Aviña JP, Ruiz Luque V, Delgado Jiménez C, Galnares Barro R et al. Tiroidectomía de un día. Cir. Esp. 1999; 65: 107-109.
87. González DC, Mautalen CA, Correa PH, el Tamer E, el Tamer S. Bone mass in totally thyroidectomized patients. Role of calcitonin deficient and exogenous Thyroid treatment. Acta Endocrinol. Copenh 1991; 124(5):521-525.

88. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Statistics 2000. *Ca* 2000; 50(1):7-33.
89. Grillo HC, Suen HC, Mathisen DJ, Wain JC. Resectional Management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thorca Surg* 1992;54:3-10.
90. Guzmán-Toro F, Molina JL, Reyes-Polanco J. Carcinoma de tiroides en un área endémica y no endémica de Bocio: estudio comparativo de 88 casos en los Estados Trujillo y Zulia. *Rev. Venez. Oncol.* 1996; 8(2):56-62.
91. Hamming JF, Vriens MR, Goslinngs BM, Sangun I, Fleuren GJ, Van de Velde CJ. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg.* 1998 J; 22 :575-9.
92. Harrison Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill Interamericana, México, 1998. 14a edición.
93. Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid Cancer in Los Angeles County 1972-1995. *Cancer causes control* 2000; 11(2):163-170.
94. Hay ID, Grant CS, Bergstrahl EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998; 124(6):958-964.
95. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstrahl EJ. Papillary thyroid microcarcinoma. A study of 535 cases observed in a 50 years period. *Surg* 1992; 112:1139-1147.
96. Hedinger C, Williams ED, Sabin LH. Histological typing of thyroid tumors. 2^a edición. Berlin: Springer-Verlag; 1998.

97. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol. Metab Clin North Am.* 2001; 30: 339-360.
98. Henry B. Buurch, MD. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* Evaluation and Management of the solid thyroid nodule. 1995. Vol 24. N°4 Dic.
99. Hines J, Winchester D. Total lobectomy and total Thyroidectomy in the management of thyroid lesions. *Arch Surg* 1993;128:1060-1064.
100. Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid Cáncer. *Clin Oncol. (R Coll Radiol)* 1999; 11: 240-244.
101. Hlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. *J Endocrino Invest* 1999; 22(II Suppl): 3-7.
102. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents: A 35 year experience. *Home Res* 1999; 52(1):15-18.
103. Hurley D. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaringologic Clinic* 1995; 29(4):527-37.
104. Inque H, Oshimo K, Miki H, Kawano M, Monden Y. Immunohistochemical study of estrogen receptors and the responsiveness to estrogen in papillary thyroid carcinoma. *Cáncer* 1993; 72: 1364-8.
105. *International Journal of Surgical Pathology.* Fine needle aspiration biopsies of the head and neck: The surgical pathologists perspective 8(1)2000;17-28.
106. Irizar. Mario L. Spitale Luis S- Godoy Graciela. Canga Carlos. *Rev. Fac. Cienc. Med. (Córdoba).* "Punción aspiración eco-guiada con aguja fina de tiroides:

- algoritmo diagnóstico". Rev. Fac. Cienc. Med. (Córdoba 2001). Vol. 58. N° 1: 76 - 86.
107. Isaac G, Ronbeczek M. Cáncer del tiroides. Experiencia hospitalaria en 20 años. Medicina (B. Aires) 1996; 52(2):143-149.
108. Jadusing W, Shahdipak J, Shawhal C, Lyn Ch. Thyroid papillary carcinoma arising in a branchial cleft cyst. West Indian Med J 1996; 45(4):122-124.
109. Jatin PS, Peter EA. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissections. Am Surg Oncol. 1994; 1(6):524-32.
110. Jensen MH, Davis RK, Derrick L. Thyroid Cáncer: A computer assisted Review of 5 287 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;102(1):51-65.
111. Jyothi C , Chong A, Ejeckam G y Hussain A. Carcinoma Papilar del Tiroides, variante Esclerosante Difusa. Presentacion de un caso Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo. 2002; 5 (1-2): 33-36
112. Kamardin LM, Romanchischen AF. Aspectos clínicos Morfológicos del cáncer del tiroides, asociado al bocio Y su tratamiento quirúrgico. Vopr Onkol 1990; 36(3):342-346.
113. Katoh R, Sasaki J, Kurimara H, Suzuki, Lida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. Cáncer 1992; 70:1585-1590.
114. Kebapci N, Efe B, and cols. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma with primary squamous cell carcinoma. Department of Endocrinology Osmangazi University Medical Faculty, Meselik, Turkey. J Endocrinol. Invest 2002 Sep; 25(8):730-4.

115. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duch QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics, Treatment, prognostic factors and a comparison Of stanging systems. *Cáncer* 2000; 88(5):1139-1148.
116. Kim Ek, Park CS, Chung Wy y col. New sonographic criteria for recommending fine- needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J roentgenol.* 2002; 178: 687-691.
117. Kingston G, Bugis S, Davis N. Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 1992; 164:603-605.
118. Kobayashi T. Characteristic and prognostic factors in patients with differentiated thyroid Cáncer who underwent a total or subtotal thyroidectomy. Surgical approach for high-risk. *Surg Today* 1999; 29(3): 200-3.
119. Koss L.G., Woyke S., Olszewski W., *Biopsia Pos Aspiración. Panamericana.* 1995.
120. Kossev P, Livosli V. Lymphoid lesions of the thyroid: Rev.iew in light of the Rev.ised Europeanamerican Lymphoma Classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 1999; 9(12):1273-1280.
121. Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *Endocrinol. Metab Clin North Am.* 2001; 86: 3336-3345
122. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita H, Miyauchi A, et al. Outcome of long standing solitary nodules *World J Surg* 1992;16:583-588.
123. Kumarasinghe MP. Cytomorphological features of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytologica.* 1998; 42:983-986.

124. L Tierney, S mcphée, M Papadakis. Current Medical Diagnosis & Treatment. McGraw-Hill, EUA, 2004. 43a edición. Vol. 109, N° 4, diciembre 2001 468
125. La Gamma A, Letoquart JP, Kunin N, Chaperan J, Mambrini A. Goitre nodulaire: Analyse retrospective sur 608 cases. J Chir 1993; 130: 391-6.
126. Landau D, Vinil a'herns, Harmer C. Thyroid Cáncer in children: The Royal Marsden Hospital experience. Eur J Cáncer 2000; 36(2):214-220.
127. Landis SH, Murray T, Bolden S et. Al.: Cáncer statistics. Cáncer J Clin 1999; 49:8-31.
128. Langsteger W, Roltringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G. The impact of geographical clinical dietary and radiation induced features in epidemiology of thyroid Cáncer. Eur J Cáncer 1993; 29A:1547-1553.
129. Levendag PC, De Porre PM, van Putten WL. Anaplastic Carcinoma of the thyroid gland treated by radiation Therapy. Int J Radiat Oncol. Biol Phys 1993; 26:125-128.
130. Levy I, Barki Y, Tovi F. Cystic metastases of the neck from occult thyroid adenocarcinoma. Am J Surg 1992; 163: 298-300.
131. Littell R, Milliken G, Stroup W, Wolfinger R. S.A.S. System for mixed models. S.A.S. Institute Inc, Cary, NC, USA 1996 pag. 87-134.
132. Llayfield LJ, Reichman A, Bottles K, Guillianio A. Clinical determinants for the management of thyroid nodules by fine-needle-aspiration cytology. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg 1992; 118:717:21.

133. Manuel Fuentes Rodríguez. Cirugía del tiroides: ¿método terapéutico en decadencia? Rev. Cubana Endocrinol. 2004;15(1)
134. Marsh DJ, Learoyd DC, Robinson BG. Medullary Thyroid carcinoma: Recent advances and management Update. Thyroid 1995; 5:407-424.
135. Matamoros Pérez PL, Rodríguez Ramírez R, De los Reyes Ur Alberto, Goderich Lalán JM, Benítez Ramírez R. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la enfermedad nodular del tiroides. MEDISAN 1999; 3(1):26-30.
136. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. Thyroid 1993; 3: 93-9.
137. Mauyama M, Sugeno A, Kobayashi S, Masuda H, Shimizu T, Lida F. A case of papillary carcinoma of the thyroid with more than 30 years long-time asymptomatic pulmonary metastases. Clin Endocrinol. Oxf 1993, 38(3):331-336.
138. Mazzaferri EL Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993, 328: 553-559.
139. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid Cancer. Am J Med. 1994; 97(5):418-428.
140. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, y col. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol. Metab 2003; 88: 1433-1441.

141. Mc Henry C, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid Cáncer. *Am J Surg* 1993; 166:353-356.
142. Mc Henry CK, Rosen IB, Walfish PG. Prospective Management of nodal metastasis in differentiated thyroid Cáncer. *Am J Surg* 1991;162(4):353-356.
143. Mc Kee RF, Krokowski ZH, Matheson NA. Thyroid neoplasia co-existent with chronic lymphocytic thyroiditis. *Br J Surg* 1993; 80: 1303-4.
144. Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules. A potential false-negative FNA. *Surgery* 1995; 118:996-1004.
145. Melvor NP, Freeman JL and cols. 83.-Value of Fine-needle aspiration in the diagnosis of Hurtle cell neoplasms. Department of Pathology, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada. *Head Neck* 1993 Jul-Aug; 15(4):335-41.
146. Mirakian R, Nye K, Palazzo and cols. Methods for detecting apoptosis in thyroid diseases. Department of Immunology London UK. *J Immunol Methods* 2002 Jul 1; 265(1-2); 161-75.
147. Mircescu H, Parma L, Huot C y col. Hyperfunctioning malignant thyroid nodule in a 11- year old girl. Pathologic and molecular studies. *Journal of Pediatrics*. 2000; 137: 101-106.
148. Mitov F, Dimov R, Outchikov P, Manchev I, Todozov A. A comparative analysis of the post operative complications of thyroid Cáncer surgery related to surgical approach. *Folia Med (Plovdiv)* 1999;41(3):34-39.
149. Mitra RB, Patha S, Guha D. and cols. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland and histopathological correlation-Rev.isited. Department of

- Pathology, Institute of Post-graduated Medical Education and Research, Calcutta. J Indian Med Assoc 2002 Jun; 100(6):382-4.
150. Morales MG, Alvara T, Muñoz M et al. Diffuse sclerosing papillary carcinoma of the thyroid gland: immunohistochemical analysis of the local host immune response. *Histopathology* 1991;18:427-433.
 151. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology 2002. 2 ed (CD Room. INOR).
 152. Navarro Despaigne D. Enfoque Actual. Patogenia del nódulo de tiroides. *Revista Cubana de Endocrinología*, enero-junio, 1995.
 153. Navarro Despaigne D. Epidemiología de las enfermedades de la tiroides en Cuba. *Rev. Cubana Endocrinología* 2004; 15 (1).
 154. Navarro Despaigne Daysi. Epidemiología de las enfermedades del tiroides en Cuba. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2004;15(1)
 155. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol. Metabol* 1996; 81:9-14.
 156. Nishida T, Nakao K, Kamaji M. Preservations of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid Cancer. *Ann Surg* 1997; 226:85-91.
 157. Oertel Y.C.,T, Eastman. Fine Needle Aspiration of the thyroid. *Diagnostic Endocrinology*. St.Louis, Mosby-Year Book, 1996, pp.211-218.
 158. Orlandi A.; Puscar A.; Sobrado P.; Sequera A.; Capriata E.; Fideleff H. "Utilidad de la Punción Aspiración Repetida en el Seguimiento a Largo Plazo de la

Patología Nodular Tiroidea Benigna", Unidad de Endocrinología, Cancún, México, Noviembre de 1998.

159. Ortel Yolanda. MD. Fine Needle Aspiration and the diagnosis of the thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Vol.25 N° 1, March.1996.
160. Otero Ruiz E. La medicina nuclear: temprana historia y reminiscencias personales. Editorial Kimpres, Bogotá. 2002.
161. Otero Ruiz E. Setenta años del cáncer en Colombia. Historia del Instituto Nacional de Cancerología, 1934-1999, I/M Editores Bogotá, 2000.
162. Ozata M, Susuki S, Miyamoto T, Tsuan Liu R, Fierro-Renoy F, De Groot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol. Metab* 1994; 79: 98-105.
163. Pacini, F. Treatment of thyroid Cancer with 1-131. En *Advances in thyroidology Symposium, The 7th World Cong. Nucl. Med. & Biol.*, Berlin, 1998
164. Parker S, Tong T, Boldens Wingo P. Cancer statistics 1997. *Ca* 1997; 47(1):5-27.
165. Pasiaka JL, Rotein LE. Consensus conference on well Differentiated thyroid Cancer: A summary. *Can J Surg* 1993;36(4):298-301.
166. Pasiaka JL, Thompson NW, mcleod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well differentiated Thyroid Cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992; 16:711-717.
167. Pasiaka JL. The surgeon as a prognostic factor in endocrine surgical diseases. *Surg Oncol. Clin North Am* 2000; 9(1):13-20.

168. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: A population based study. *Histopathology* 1996; 28: 25-32.
169. Peix JL. Le traitement chirurgical initial des Cancers diferencies de la thyroide. *Ann Endocrinol.* 1997; 58:188-96.
170. Pellizo MR. Frequency of thyroid carcinoma in a recent series of 539 consecutive thyroidectomies for multinodular goiter. *Tumeri* 1997; 83: 653-5.
171. Pérez JP, Salinas PE, Poblete MS, Silva RV, Cardemil JB, Kreuskopf P ET AL. Cáncer medular de tiroides. Experiencia del Hospital de Valdivia. *Rev. Med. Chile* 1996; 124: 707-14.
172. Pérez M, Otero E (co-editores). *El Arte de Curar. Un viaje a través de la enfermedad en Colombia, 1898-1998.* Editorial Nomos, Bogotá, 1998.
173. Pérez-Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Madero Jarabo R, Martínez Urrutia MJ, Riesco Almarza G, Granado de la Fuente A Utilidad de la gammagrafía en el estudio del nódulo tiroideo. *Cir. Esp.* 1995; 57: 530-533.
174. Pérez-Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Madero Jarabo R, Martínez Urrutia MJ, Morales Ruiz R, Granado de la Fuente A Papel de la ecografía en el estudio del nódulo tiroideo. *Cir Esp* 1995; 58: 404-407.
175. Pérez-Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Madero Jarabo R, Martínez Urrutia MJ, Granado de la Fuente A Aspectos clínicos que aumentan la probabilidad de malignidad de los nódulos tiroideos. *Cir Esp* 1996; 59: 210-214.
176. Philips P, Hanzen C, Andry G, van Houtte P, Frävling J. Post operative irradiation for thyroid Cáncer. *Eur J Surg Oncol.* 1999; 19:399-404.

177. Piraino P, Ibarra A, Arroyo A, Pumarino H, Barsby F. Punción tiroidea y Citología tiroidea; Correlación Cito-Histológica en 136 pacientes operados de bocio nodular. Rev. Med. Chile 1992; 120: 886-92.
178. Piraino P, Sepulvera A, Ibarra A, Michelsen H, Gac A, Pumarino H. Nódulo tiroideo en Enfermedad de Basedow Graves y cáncer tiroideo: experiencia en 6 pacientes. Rev. Méd Chile 1995; 123: 1402-8.
179. Piraino P, Sepúlveda A, Lillo R, Pineda P, Liberman C. Thyroid cancer. Report of 85 cases. Rev. Med. Chile Vol.128 N°4 Santiago Abr. 2000
180. Piraino P.; Sepúlveda A.; Lillo R.; y col. Cáncer tiroideo – Comunicación de 85 casos. Revista Medica de Chile V.128 N.4 Santiago Abr. 2000.
181. Piromalli D, Martelli G, Prato I del, Collini P, Pilotti S. The role of fine-needle aspiration in diagnosis of thyroid nodules: Analysis of 759 consecutives cases. J Surg. Oncol. 1992; 50:247-50.
182. Pisani T and cols. Fine needle aspiration and core needle biopsy techniques in the diagnosis of nodular thyroid pathologies. Rome, Italy. AntiCáncer Res 2000 Sep-Oct; 20(5C):3843-7.
183. Pisarchik AV, Ermar G, Kartel NA, Figge J. Molecular Alterations involving p53 codons 167 and 183 in papillary Thyroid carcinoma from Chernobyl contaminate Regions of Belarus. Thyroid 2000; 10(1):25-30.
184. Pissani T and cols. Tall cell variant of papillary carcinoma coexisting with chronic lymphocytic thyroiditis. A case Report. Department of Experimental Medicine and Pathology, Rome Italy. Acta Cytol 1999 May-Jun; 43(3):435-8.

185. Piza Bernal R, Jurado Sierra López L. Complicaciones De la tiroidectomía total. Cir. Gen. 1993; 15(3):121-123.
186. Ponce J.; Yunta P.; Meseguer-Anastasio M.; Sebastián-Pastor C. Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Revista Valenciana de cirugía. página <www.cirugest.com> (2001).
187. Ponce José. Recidiva y metástasis en el cáncer diferenciado de tiroides. página <www.cirugest.com> (2001).
188. Primp MP, De Diego JL, Hardisson D, Gavilan J. Complicaciones tras la cirugía de los tumores malignos De la glándula tiroides. Acta Otorrinolaringol Esp 1999;50(7):535-537.
189. Quevedo I, campino C, Rodriguez J, y otros. Anticuerpos anti-tiroglobulina en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: ¿Marcadores de enfermedad residual o recidivante? Rev. Med, Chile Vol.130 N°.2 Santiago Feb. 2002
190. Quevedo Langeneg y Col. Rev. Med. Chile "anticuerpos por anti-tiroglobulina en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. ¿Marcadores de enfermedad residual o recidivantes?". 2002 febrero. Vol. 130. N° 2: 167-172.
191. Reiners C, Luster M, Lassaman M. Clinical experience wih recombinant human-thyroid stimulating hormone (rh TSH) whole-body scanning with iodine-I 131. J Endocrinol. Invest 1999; 22 (II Suppl):17-24.

192. Ringel, M.D., Ladrrson, P.W. y Levine, M.A.- Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid Cáncer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:4435, 1998
193. Robbins RJ, Hill RH, Wang W, Macapinlac HH, Larson SM. Octreotide therapy of bone metastases in thyroid carcinoma. *Thyroid* 2000; 10(2):177-183.
194. Rodríguez Grimán O. Cáncer de tiroides. *Revista Gaceta Medica Caracas* V.109 N.4 Caracas Oct. 2001.
195. Rodríguez M.; Alavez E.; Ochoa F. y Navarro D. Utilidad clínica de la determinación de tiroglobulina en pacientes con carcinoma tiroideo. *Revista Cubana de Endocrinología*, enero-junio, 1995.
196. Rodríguez-Cuevas S, Labastida-Almendaro S, Reyes-Cardozo J, Rodríguez-Maya E. Papillary thyroid Cáncer In México: Review of 409 casos. *Head Neck* 1993; 15:537-545.
197. Rolando Pereiras Costa Esther Jequin Savariego. Actualidad del ultrasonido en las enfermedades del tiroides. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2004; 15(1).
198. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland. Washington, D,C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1990:135-59.
199. Rossi RL, Majils S, Rossi RM. Thyroid Cáncer. *Surg Clin North Am* 2000, 80(2):571-580.
200. Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Risk of papillary thyroid Cáncer in women In relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology* 2000; 11(1):49-54.

201. Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating anti-thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid Cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992; 33: 1478-1480.
202. Samaan NA, Schultz PM, Heckey RC, Goepfert H, Havnie TP, Jhonston DA, Ordoñez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A retrospective Review of 1 599 patients. *J Clin Endocrinol. Metab* 1992;75(3):714-720.
203. Sanders LE, Rossi R, and cols. Handling of thyroid diseases: usefulness and limitations of rapid and fine needle percutaneous biopsy. Departamento de Cirugía y Patología Massachusetts, USA. *Rev. Med. Chil.* 1996 Jun; 124(6):688-93.
204. Sanders LE, Rossi RF, Harboldt S, Seldin SE, Dugan J. Manejo de la patología tiroidea: utilidad y limitaciones de la biopsia percutánea con aguja fina y de la biopsia rápida. *Rev. Méd Chile* 1996; 124: 688-93.
205. Santini T, Ettore F, Raspaldo H, Denard F. Examen anatomopathologique extemporane du corps thiroide: valeur, limites et incidence pratique: a propos de 1680 thyroïdectomies. *Ann Otolaryngol Chir Cervico Fac* 1990; 107(8):47-54.
206. Sanz JR, Cerpa FC, Domínguez ME, Franco C, Jadresic AY, Pérez G ET AL. Carcinoma insular del tiroides: comunicación de 5 casos. *Rev. Med. Chile* 1999; 127: 329-31.
207. Savli H, Sevine A and cols. Occult parathyroid carcinoma in a patient with papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. Department of Internal Medicine, Inonu University, School of Medicine Turkey. *J Endocrinol. Invest* 2001 Jan; 24(1):42-4.

208. Schneider P, Berger P, Kruse K, Borner W. Effect of Calcitonin deficiency on bone density and bone turn Over in totally thyroidectomized patients. *J Endocrinol. Invest* 1991;14(11):935-942.
209. Sebastian SO. Papillary thyroid carcinoma, prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg* 2000; 135(3):272-277.
210. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong ST, Turbat-Herrera E, Urist M, Maddox W. Prognostic significance Of cervical lymph node metastasis in differentiated Thyroid Cáncer. *Am J Surg* 1992; 164(6):578-581.
211. Shad J P, Loree TR, Dhaiker D, Strong EW, Begg C, Vlamis L. Pronostic factors in differentiated carcinoma Of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992; 164:658-661.
212. Shah JP, Loree TR, Dhaiker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: A matched pair analysis. *Am J Surg* 1993; 166(4):331-335.
213. Shaha A. Thyroid Cáncer: Extent of Thyroidectomy Cáncer Control 2000; 7(3):240-5.
214. Shaha AR, Di Maio T, Webber C. Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery* 1990; 108: 964-7.
215. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and Risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118:1131-1138.
216. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck*. 1998; 20(1):26-30.

217. Shaha AR. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000; 110:183-93.
218. Shimamoto K, Endo T, Ishigashi T, Sakuma S, Makino N. Thyroid nodules: Evaluation with color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 673-8.
219. Shlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well differentiated Thyroid carcinoma: Historical perspective and Current status. *J Endocrino Invest* 1999; 22(II Suppl): 3-7.
220. Silverberg E et al. Cáncer statistics. *Cáncer* 1990, 40:9-26.
221. Sisson JC, Thompson NW, Giordano TS, England BTG, Normolle DP. Serum thyroglobulin levels after thyroxine withdrawal in patients with low risk papillary carcinoma *Thyroid* 2000; 10(2):165-169.
222. Sloan DA, Schwartz RW, Mc Grath PC, Kemady DE. Diagnosis and management of thyroid and para-thyroid Hiperplasia and neoplasias. *Current Opinion in Oncol.ogy* 1995; 7:47-55.
223. Sobin LH, Wittekind Ch. UICC TNM. Classification Of malignant tumors. 5ª edición. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
224. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol. Metab* 1998; 83: 1121-1127.
225. Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH. The role of total thyroidectomy in the management of diferenciated thyroid Cáncer. *Curr Opin Gen Surg* 1994; 12:53-9.

226. Sugeno A, Shingo K, Kobayashi S, Masuda H, Takahashi S, Shimizu T, et al. Surgical strategies for differentiated carcinoma of the thyroid isthmus. *Head Neck* 1993; 15(2):158-160.
227. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felmen P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol. Metab* 2002; 87: 105-11.
228. Treseler PA, Clark OH. Prognostic factors in thyroid Carcinoma. *Surg Oncol. Clin North Am* 1997;6(3):555-598.
229. Tumino S, Belfiore A. Appearance of antithyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph nodes in a patient operated on for papillary thyroid Cancer: A case report. *Thyroid* 2000; 10: 431-433.
230. Tumino S, Belfiore A. Appearance of antithyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph nodes in a patient operated on for papillary thyroid Cancer: A case report. *Thyroid* 2000; 10: 431-433.
231. Ucrós A, Hernández E, Acosta S. Historia de la Endocrinología en Colombia. Pull Digital, Bogotá. 1999.
232. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996; 20:88-95.
233. Vargas Domínguez A, Arellano S, Alonso P. Sensitivity, specificity, and predictive value of FNB in thyroid Cancer. *Gac Med Mex* 1994; 130(2):55-8.
234. Vázquez Gallego JM, García Poley A, Franco Osorio JD, Aguilar Diosdado M. La tiroidectomía "de totalización" en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Cir. Esp* 1995; 57: 259-263.

235. Vitale G, Tagliaferri P, Caragua M, Rampone E, Ciccarelli A, Bianco AR, et al. Slow release lanreotide in combination with interferon alfa 2B in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol. Metab* 2000;85(3):983-988.
236. Wasikowa R, Iwannicka Z, Lukieniczuk T, Sawicz-Birkowska K. Nodular goiter and thyroid carcinoma in children and adolescents in a moderate endemic area (lower Silesia-Sudeten) in the last twelve years. *J Pediatr Endocrinol. Metab* 1999; 12(5):645-652.
237. Watkinson JC, British Thyroid Association. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun.* 2004; 25(9):897-900.
238. Weiss RE, Lado-Abeal J. Thyroid nodules: diagnosis and therapy. *Current Opinions in Oncology.* 2002; 46:46-52.
239. Werner SC. El tiroides: conocimiento básico y clínico [resumen histórico]. Barcelona: Salvat; 1997:5-6.
240. Winship T. Tratamiento de los pacientes con cáncer de la tiroides. *Cáncer* 2000 ;(11):1815-1818.
241. Zárate A. Basualdo L. Rev. Colomb. Menopaus. "La disfunción Tiroidea es frecuente en la mujer". 2001 Enero - Abril. Vol 7 N° 1: 13 - 21.
242. Zárate A. Basualdo Lourdes. Hernández Marcelino. Ginecol. Obstet. Mex. "Los trastornos tiroideos en la mujer". 2001 mayo, Vol 69. N° 5: 200 - 205.

243. Zedenius J, Aver G, Backdahl M, Falknar V, Grimelius L, Lindell G, Walling G. Follicular tumors of the thyroid gland. Diagnosis aspects and nuclear DNA analysis. *World J Surg* 1992;16:589-594.
244. Zeppa P. and cols. Association of different pathologic processes of the thyroid gland in fine needle aspiration samples. Department of Anatomic Pathology and Citopathology Naples Italy. *Acta Cytol* 2001 May-Jun; 45(3):347-52.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

6.1. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona. Se establecieron rangos de edades decenales.
- **Sexo:** Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.
- **Cáncer de tiroides:** Neoplasia maligna que afecta a la Tiroides.
- **BAAF O PAAF:** Biopsia por aspiración con aguja fina.
- **Biopsia Aspiración con aguja fina:** Tipo de biopsia en la cual se utiliza una aguja muy fina y delgada para obtener una muestra de células de una lesión sospechosa con fines diagnósticos.

6.2. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

TABLA ANEXA NUMERO 1:

FILIACIÓN:

Paciente:

Edad:

Sexo:

N° biopsia:

N° seguro social:

Diagnóstico clínico:

Diagnóstico citológico:

PARÁMETROS:

1) Patrón morfológico macroscópico:

Tipo macroscópico:

- Bocio difuso
- Bocio multinodular
- Nódulo único

Ubicación:

- Lóbulo derecho
- Istmo
- Lóbulo izquierdo
- Difuso

Calidad de la muestra:

- Adecuada
- Inadecuada

2) Patrón morfológico microscópico:

Terminología diagnóstica de Sociedad Karolinska

Terminología diagnóstica de la Sociedad Papanicolaou

TABLA ANEXA NÚMERO 2:

HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

SERVICIO DE PATOLOGÍA N° 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA BIOPSIA POR PUNCIÓN

ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (BAAF O PAAF ó PAAF).

DISTINGUIDO PACIENTE: Su médico especialista considera necesaria la realización de una Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF O PAAF) sobre la lesión que ha sido detectada.

¿QUÉ ES LA BAAF O PAAF? : Es una prueba que consiste en obtener una muestra de la lesión detectada mediante una aguja muy fina y de corto alcance con el fin de estudiarla y establecer un diagnóstico lo más preciso posible de la enfermedad, aunque en un 15% de los casos no se llega a un diagnóstico certero.

¿CÓMO SE REALIZA?: La Punción Aspiración consiste en pinchar la lesión con una aguja fina unida a una jeringa de aspiración y una manija porta-jeringa metálica. El acto médico es semejante al de una inyección, pero en vez de introducir líquido se extrae por aspiración una pequeña cantidad de células del tejido cuyo material es empleado por el patólogo para realizar un diagnóstico citológico de la lesión.

No es necesario acudir en ayunas. Se puede practicar de manera ambulatoria y no es necesario el ingreso en el Hospital.

La técnica se realiza sin anestesia porque es prácticamente indolora y se realiza en pocos minutos. Generalmente se obtienen resultados que permiten al médico clínico orientar el diagnóstico y la conducta posterior a considerar para el paciente e incluso su tratamiento.

¿CUÁLES SON SUS CONTRAINDICACIONES?: El riesgo mas frecuente es el sangrado local con la producción de un hematoma, por lo que deberá comunicarse si existe alteraciones en la coagulación de la sangre (como por ejemplo en tratamiento con anticoagulantes). No existe efecto secundario sobre la salud general.

¿QUÉ COMPLICACIONES TIENE? : Generalmente la técnica no presenta ninguna complicación. A veces aparece en la zona de punción un hematoma que suele resolverse espontáneamente en pocos días, algunos de ellos requieren tratamiento. En ocasiones el paciente tiene una sensación de ligera descarga eléctrica en el momento de la punción que desaparece al momento de retirar la aguja. También en algunos casos puede inflamarse y/o infectarse la zona de punción requiriendo así mismo el tratamiento adecuado.

¿EXISTEN FALLOS DE LA TÉCNICA?: En algunos casos el material obtenido es insuficiente o inadecuado para hacer un diagnóstico y en estos casos deberá repetirse la técnica o realizar alguna otra exploración sustitutoria.

¿CUÁNDO DEBE VALORARSE LA TÉCNICA DE UNA MANERA ESPECIAL? :

- En aquellos casos con enfermedades cardio-vasculares ya que en algunas de ellas (Seno carotídeo) pueden presentarse complicaciones graves.
- En los pacientes con trastornos de la coagulación directos o por administración de fármacos que la alteren.

En caso de aparición de complicaciones, el personal que le atiende tomará en cada caso las decisiones oportunas para su resolución. Si las complicaciones aparecen tardíamente debe acudir por emergencia de este Hospital o del Policlínico que le corresponda.

Si requiere alguna aclaración, solicítela antes de someterse a la exploración.

CONSENTIMIENTO

Paciente o familiar responsable al/del que se realiza la punción

NOMBRES Y APELLIDOS

.....RELACIÓN.....

AUTORIZO AL PATÓLOGO ESPECIALIZADO EN CITODIAGNÓSTICO POR PUNCIÓN CON AGUJA FINA A REALIZAR LA PUNCIÓN ASPIRACIÓN Y FIRMO EL PRESENTE DOCUMENTO DESPUÉS DE HABERLO LEÍDO Y HABER TENIDO LA OPORTUNIDAD DE PREGUNTAR Y COMPRENDER LO QUE SE ME VA A HACER, LOS RESULTADOS QUE SE PRETENDEN Y LOS RIESGOS QUE PUEDEN DERIVARSE.

Lima.....de.....del 2006

Firma.....DNI.....

Médico que realiza la punción aspiración

NOMBRES Y APELLIDOS

.....

FIRMA.....CMP.....

Modelo Adaptado del Boletín Informativo Cuatrimestral

Sociedad Española de Citología

Madrid 1998.

LIMA-PERÚ- 2010

