

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 13

NÚM. 5

Historia natural del cáncer de tiroides E. Fonseca Sánchez, J. J. Cruz Hernández	205
Aspectos diagnósticos del carcinoma medular de tiroides D. Bergant, M. Auersperg, M. Us-Krasovec, F. Pompe, J. Petric, T. Movrin, Z. Zemva	212
Diagnóstico actual del cáncer de tiroides A. Durán Rodríguez Hervada, J. A. Díaz Pérez, N. García De La Torre, A. L. Charro Salgado	217
Quimioterapia del cáncer de tiroides A. Oaknin, M. Pérez Pérez, R. Pérez Carrión	225
Tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides J. Tennvall, G. Lundell, G. Wallin	229
Cirugía del cáncer de tiroides D. Rodríguez-Peña, C. Castro Savoie, M. Durán Poveda	234

Historia natural del cáncer de tiroides

E. FONSECA SÁNCHEZ, J. J. CRUZ HERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario. Salamanca

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades malignas del tiroides son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan a todas las edades. Su etiopatogenia, aspectos clínicos, evolución y tratamiento son diferentes dependiendo fundamentalmente del tipo histológico y del grado de extensión (1).

En 1998 se diagnosticaron 17.200 casos nuevos en Estados Unidos, representando el 1,5% de todos los cánceres. La mortalidad por cáncer de tiroides se estima en 1.200 muertes anuales, aproximadamente el 10% de su incidencia (2).

Representan más del 90% de todos los tumores de las glándulas endocrinas. Predomina en la mujer con una proporción de 3:1 (3).

Pueden aparecer a cualquier edad, pero su máxima incidencia se incrementa con la edad, dependiendo del tipo histológico (3).

HISTORIA NATURAL

FASE PRECLÍNICA

Para que un tumor crezca, a menos que en su interior se produzca acumulo de sangre, moco o pus, la tasa de formación de nuevas células debe exceder a la pérdida celular (4). Los diferentes tipos de cáncer de tiroides varían ampliamente en su tasa de crecimiento y además, ésta no permanece estable durante su desarrollo, con lo cual es prácticamente imposible predecir cuando se produjo la transformación maligna.

En los carcinomas diferenciados de tiroides el crecimiento es tan lento que incluso no producen clínica durante la vida del sujeto y son descubiertos post-mortem (5).

En principio, cualquier célula tiroidea se puede transformar en maligna, sin embargo, nos ocuparemos de la transformación de las células foliculares y parafoliculares que representan más del 90% de los tumores malignos del tiroides (3).

A grandes rasgos, podemos dividir los carcinomas primitivos de tiroides en dos grandes grupos:

1. Tumores de origen folicular

a) Diferenciados

Papilar

Folicular

Tumores de las células de Hürthle.

b) Indiferenciados o anaplásicos

2. Tumores de origen extrafolicular

Medular o parafoliculares

Linfomas

Sarcomas

Epidermoides

Carcinogénesis

Los estudios realizados a principios de siglo demostraron que el cáncer de tiroides era más frecuente en las regiones endémicas de bocio (6), lo que llevó a la hipótesis de la yododeficiencia, a través de un mecanismo dependiente de la TSH.

Estudios posteriores mostraron resultados discrepantes en humanos (7). Sin embargo, experimentalmente la yododeficiencia y el tratamiento con antitiroideos han demostrado poder oncogénico en animales, considerando a la TSH como un factor importante en la iniciación y posterior crecimiento de los tumores tiroideos, sobre todo diferenciados. Estos datos son particularmente sugerentes en el carcinoma

folicular, ya que su máxima incidencia se da en zonas con yododeficiencia (3).

Más difícil es la explicación del papel de a TSH en el carcinoma papilar, ya que se ha visto que su máxima incidencia es en zonas ricas en yodo, con niveles permanentemente bajos de TSH (8). Se ha intentado explicar con el posible incremento de inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides, aunque no se ha encontrado el aumento de la incidencia esperada en los pacientes con enfermedad de Graves (9).

En un estudio noruego, se ha analizado la ocupación de los esposos de las mujeres portadoras de cáncer de tiroides y se ha observado un incremento del riesgo en las esposas de los pescadores, achacándose este incremento a la dieta de pescado (10). Estudios epidemiológicos (11) realizados en población sana y portadora de cáncer de tiroides encuentran que dicho tumor se relaciona de manera significativa con el consumo de betacarotenos, especulándose que pudiera deberse a un efecto antioxidante. También se ha determinado el efecto de la vitamina C y E, encontrándose un pequeño efecto protector en el cáncer de tiroides (2).

Sin duda el papel clave en la carcinogénesis tiroidea son las radiaciones, tanto las externas que han demostrado un efecto neofornativo en animales y humanos (12,13), como las secundarias a la administración de I131 con fines terapéuticos o diagnósticos.

Estudios realizados en niños que han sido sometidos a tratamiento radioterápico de cabeza y cuello, muestran una incidencia mayor de cáncer de tiroides (3). Influyen en su aparición de manera negativa la edad más temprana, la dosis superior a 20 Gy, sexo femenino, raza judía y localización de la irradiación. El periodo de latencia suele ser de 3 a 5 años desde la irradiación aunque no desaparece hasta pasados los 40 años de la misma. Los datos obtenidos tras la explosión nuclear de Hiroshima y Nagasaki confirman estos estudios realizados en pacientes sometidos a irradiación con fines terapéuticos (3).

Un segundo tipo de irradiación sería la secundaria a la ingestión de radioisótopos que se concentran en el tiroides y que se deberían a la administración de los mismos con fines diagnósticos, terapéuticos o como consecuencia de explosiones nucleares en las que se produce radiación g que escapa a la atmósfera y produce la contaminación de alimentos en puntos en ocasiones alejados del lugar de la explosión, como el caso de Chernobyl y Nevada (14,15). En estudios realizados en estas zonas se ha observado un incremento significativo en la aparición de cáncer de tiroides en adultos y fundamentalmente en niños (16).

La realización de Scan Oseo con I¹³¹ con fines diagnóstico supone un escaso incremento en la aparición de cáncer de tiroides, la dosis administrada equivale aproximadamente a 50 rad de radiación externa (17). Lo mismo sucede en la enfermedad de Graves en que la administración de I131 equivale a 6.000 a 10.000 rad de

radiación externa y produce la destrucción del parénquima tiroideo (18).

El estado hormonal también se ha estudiado, analizando la ingesta de anticonceptivos, paridad, menopausia precoz y la edad en el primer embarazo apreciándose un incremento del riesgo (19,20).

La presencia de adenomas se ha considerado como factor de riesgo, sobre todo si se ha recibido radioterapia (3). Hoy día se pone en duda la secuencia de adenoma cáncer y se especula la posibilidad de que los adenomas que desarrollan cáncer sean ya de inicio carcinomas.

No está clara la existencia de una predisposición familiar o genética en el carcinoma bien diferenciado, sin embargo, se han descrito una predisposición en un pequeño grupo de pacientes con síndrome de Gardner, enfermedad de Cowden, melanoma y cáncer de testículo (3).

En el carcinoma medular se ha identificado un RET oncogen que asienta en el cromosoma 10. La mutación del mismo provocaría la aparición de las diferentes formas clínicas de presentación (21). El estudio de la mutación en el paciente y en la familia permite poder realizar un correcto seguimiento y tomar decisiones terapéuticas preventivas en aquellos miembros de la familia que presente mutaciones (22).

Se han observado en cánceres de tiroides expresividad de oncogenes como ras, *C-myc* o *C-fos*, *ret/PTC* y *erb B-2* entre otros (23), aunque no es aun conocido el papel que juegan en su aparición.

El mecanismo de la cancerogénesis es desconocido. Sin embargo, algunas investigaciones han observado que se produce una alteración en la expresión del receptor tipo II del factor de crecimiento (TGF- RII) en el RNA de los pacientes que presentan cáncer de tiroides y no en los que tienen patología benigna del mismo, sugiriéndose que el TGF- RII contribuiría a la progresión del cáncer de tiroides induciendo a las células a escapar del efecto inhibitor del factor de crecimiento TGF- (24,25). Se ha encontrado una sobreexpresión de Thyrosina- en el carcinoma anaplásico (26) y en los niños sometidos a radioterapia que presentan cáncer de tiroides mutaciones en la p53 (27).

En resumen, la estimulación prolongada por TSH y la lesión glandular por la radiación son los dos factores fundamentales en la etiopatogenia del cáncer diferenciado de tiroides. Es fácil pensar que bien la radiación u otro factor vírico o químico transformen un protooncogen en oncogen, que necesite para desarrollar el tumor un ambiente hormonal determinado, que probablemente le proporcione la TSH. Posiblemente, como se ha demostrado en otros tumores, sean necesarios más de un oncogen para el desarrollo completo del cáncer.

PERIODO CLÍNICO

Aunque la historia natural es común respecto al hecho fundamental de crecimiento de un nódulo o masa

en el tiroides, con posible afectación extratiroidea local, invasión linfática y posteriormente a distancia, describiremos la fase clínica individual de cada tipo histológico.

Carcinoma papilar

Es un tumor de células foliculares, con un crecimiento lento. En niños sometidos a radiación se calcula un periodo de latencia entre 5-50 años, con una media de distintas series de 25 años (12). Es un tumor multicéntrico, con más frecuencia cuando aparece en niños, condicionado posiblemente por diseminación intraglandular ya que no está encapsulado (3,28).

Histológicamente, aunque tienen patrón folicular, no son puros. Son características la degeneración quística y los "cuerpos de psammoma" (3,28).

Es el más común de los carcinomas tiroideos (60-80%). Existen diferencias geográficas importantes y predomina en el sexo femenino con una proporción 3:1. La edad de aparición suele ser entre la 3ª y 4ª décadas. En las mujeres en que aparece después de los 50 años y en los hombres después de los 40, es más agresivo (3,28).

Clínicamente, en su forma habitual es poco agresivo, debuta como nódulo tiroideo (60-65%), como múltiples nódulos (20-25%) o como masa (15%) de crecimiento muy lento. Puede invadir localmente sin sintomatología local ni endocrinológica (29,30).

Metastatiza frecuentemente en ganglios regionales (33-45%) sin que se pierda su buen pronóstico (3). Puede no progresar y descubrirse en la autopsia o afectar a ganglios mediastínicos llegando a producir masa de gran tamaño que pueden dar síntomas por afectación de estructuras mediastínicas (28,29).

Las metástasis a distancia son infrecuentes. El 1-2% de los pacientes presentan metástasis a distancia fuera de los ganglios en el momento del diagnóstico, aunque entre el 50-90% de estos pacientes fallecen por la enfermedad (31). Se disemina por vía hemática, fundamentalmente a pulmón y hueso, aunque las pulmonares pueden producirse por progresión linfática. La afectación ósea más frecuente se produce en columna vertebral; menos frecuente en pelvis, cráneo, esternón y huesos largos. Se manifiestan por dolor e incluso paraplejía en el caso de lesión medular por compresión medular. Las metástasis pulmonares pueden ser asintomáticas inicialmente, aunque a la larga pueden dar lugar a un patrón restrictivo. Mucho más infrecuente son la afectación de hígado, cerebro o peritoneo. El fallecimiento se produce principalmente por recurrencia local y menos por metástasis pulmonares (3,28).

Carcinoma folicular

Es también un tumor de crecimiento muy lento, con gran intervalo de latencia, aunque algo más rápido que

el papilar. Rara vez es multicéntrico, posiblemente por su habitual capsulación (28).

Representa el 20% en las series americanas y entre el 25-30% en las europeas. La proporción mujer-hombre es 3:1. La edad de aparición suele ser la 5ª década (3,12,29).

Clínicamente debuta como un nódulo tiroideo, rara vez como masa y muy infrecuentemente como nódulos múltiples. No suele dar síntomas locales (28,29,32).

Se disemina fundamentalmente por vía hemática, aunque de forma tardía. La invasión por vía linfática es rara (10%). La afectación local extratiroidea es infrecuente, aunque se han descrito trombos tumorales en grandes vasos venosos cervicales, mediastínicos y cavidades derechas provocando un cuadro clínico de síndrome de vena cava superior (32). Las metástasis a distancia desde el inicio se detectan en menos del 5%. A lo largo de su evolución se presentan en el 15% (29). Predominan las metástasis óseas, siendo su sintomatología como en el papilar. Después en frecuencia, pulmonares y rara vez cerebro y piel. El fallecimiento se produce por metástasis a distancia y mucho menos por recurrencia local (28,29).

Carcinoma de células de Hürthle

El carcinoma de células de Hürthle (oncocitos, células oxifíticas o células de Askamazy) se ha considerado clásicamente como un subtipo de carcinoma folicular. Sin embargo, además de la personalidad morfológica (no está encapsulado y suele ser multicéntrico) es más agresivo y rápido en su evolución (28,33).

Representa entre el 5-6% de los carcinomas tiroideos, es más frecuente en la mujer con una proporción 2-3:1. Incide fundamentalmente en la 5ª década y suele relacionarse con la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y bocio nodular (33).

Clínicamente, cursa como nódulo asintomático o como masa con síntomas locales en ocasiones (33,34).

Afecta a ganglios linfáticos regionales, más que el carcinoma folicular. Su extensión a distancia varía en las distintas series entre el 25-30%. Suele afectar al pulmón y con menos frecuencia al hueso. El fallecimiento se produce por metástasis a distancia generalmente (28,33).

Carcinoma anaplásico

También llamado indiferenciado, desdiferenciado o sarcomatoide. Es el tumor tiroideo de más rápido crecimiento y más agresivo, tanto localmente como a distancia (28).

Representa el 5-15% de los cánceres de tiroides. La relación mujer varón es 3:1. La edad de aparición suele ser más tardía que en los otros, siendo su máxima incidencia a los 60 años, raro antes de los 50 años.

Clínicamente no es raro que asienten sobre un

bocio previo. Todos son eutiroides aunque se ha descrito algún caso de hipertiroidismo (35). Puede haber historia previa de carcinoma diferenciado, sobre todo papilar, aunque se ha encontrado diferenciación medular en algunos casos (3,35). Suelen debutar como una masa tiroidea de crecimiento rápido, asociado a síntomas de invasión de estructuras vecinas, como disnea, disfagia y disfonía. Menos frecuentemente dolor, tos irritativa, otalgia y/o afectación del simpático cervical (3,7,35).

En el momento del diagnóstico 1/3 de los pacientes presentan invasión ganglionar local. También pueden invadir ganglios mediastínicos produciendo síntomas ya referidos e incluso un síndrome de vena cava superior. En este momento, entre un 15-20% presentan metástasis a distancia, fundamentalmente en pulmón, aunque se puede afectar hueso, hígado, cerebro, suprarrenales, páncreas y piel. La causa de la muerte suele ser por complicaciones locales (28,35).

Carcinoma medular

Es un tumor de crecimiento lento cuando afecta a personas jóvenes, siendo más rápido en personas de más edad. Se originan en las células parafoliculares que proceden de la cresta neural, encuadrándose dentro del sistema APUD. Este rasgo biológico le da personalidad propia, pudiendo segregar calcitonina, serotonina, prostaglandinas, histamina, somatostatina, hormona liberadora de ACTH, ACTH, otros péptidos y CEA (36).

Representa entre el 2-9% de los carcinomas de tiroides, con incidencia similar en hombres y mujeres (3,37).

Existen cuatro formas clínicas. La más común es la esporádica que representa el 70-90%. Las otras tres son hereditarias; diferenciándose dos formas asociadas a neoplasias endocrinas múltiples (MEN 2a y MEN 2b). La primera presenta carcinoma medular de tiroides en el 100% de los casos, feocromocitoma en el 50%, e hiperparatiroidismo en el 20-40%. La segunda es más variable y suelen asociarse carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal, hábito marfanoide y deformidades esqueléticas; es mucho menos frecuente que el 2a. Todas se heredan con carácter autosómico dominante con alta penetrancia y variada expresividad (37-39).

La edad de aparición de la forma esporádica es después de los 40-50 años, mientras que las hereditarias afectan entre la 2ª y 3ª décadas (3,39).

Clínicamente presentan un nódulo tiroideo de crecimiento lento, asintomático. Rara vez debutan como masa tiroidea con sintomatología de afectación de estructuras vecinas. La sintomatología general es distinta dependiendo de los tipos clínicos. Como rasgo general, un 20-30% cursan con diarrea acuosa, sin sangre, con alto contenido en moco y grasa, con repercusión sobre el estado general. Está en relación con la libera-

ción de péptidos (39).

Se disemina por vía linfática, siendo clínicamente valorables las adenopatías cervicales en el 40-60%, pudiendo invadir ganglios mediastínicos. Por vía hemática metastatiza en hígado y otras vísceras. Las causas de muerte suelen ser por recurrencia local (3,39).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos en el cáncer de tiroides son muy variados y es muy difícil su análisis. Usualmente el estadio del tumor es usado como predictor de supervivencia. La *Union Against Cancer* (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) han propuesto un sistema de estadiaje basado en el TNM (40). Sobre este sistema, el carcinoma papilar y folicular de tiroides es agrupado dependiendo del estadiaje y de la edad del paciente en el momento del diagnóstico (Tablas I y II). En la serie de Hay (36) la mortalidad a los 5 años en 1.500 pacientes estudiados fue la siguiente: estadio I 0%, estadio II 0,6%, estadio III 5,3% y estadio IV 77%. Recientemente Brierley et al (41) ha realizado una amplia revisión para tratar de establecer el mejor sistema de estadiaje. Ha identificado diez sistemas diferentes. El estudio multivariable analizado y aplicado sobre amplias series de pacientes, ha puesto de manifiesto algunas variables independientes como la edad, grado de diferenciación tamaño tumoral, presencia de metástasis o enfermedad residual. Sin embargo no es estadísticamente superior al estadiaje de la TNM, UICC o AJC.

Actualmente, además de los factores antes descritos, también se consideran otros factores biológicos aunque todavía no está claramente establecido su papel (2).

Carcinomas diferenciados

Tienen muy buen pronóstico, con tasas de supervivencia a los 10 años que oscilan desde el 65 al 100%. La estirpe folicular ha demostrado en todos los análisis que empeora el pronóstico, si bien el avance en los métodos diagnósticos y terapéuticos ha mejorado su supervivencia situándose próxima a la del papilar, 43-94% (3).

La edad juega un papel importante en el pronóstico de la enfermedad. Es un factor pronóstico independiente así como en el carcinoma folicular y medular (42).

Parece que existe un mejor pronóstico para el sexo femenino, aunque no es factor independiente (43).

Sin duda, la extensión tumoral es junto con la edad el factor pronóstico clave en todos los tipos de tumor (43). Lo fundamental es que esté limitado a tiroides sin romper la cápsula, curándose en esta situación

TABLA I
CALIFICACION TNM

Tumor primario (T)	
T1	diámetro < de 1 cm limitado a tiroides
T2	diámetro > de 1 cm y < de 4 cm limitado a tiroides
T3	diámetro > de 4 cm limitado a tiroides
T4	cualquier tamaño que sobrepasa la cápsula tiroidea
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	no se pueden evaluar
N0	no afectación ganglionar
N1	metástasis ganglionares regionales N1a ganglios cervicales homolaterales N1b ganglios cervicales bilaterales, de la línea media, o contralaterales o mediastínicos
Metástasis a distancia	
Mx	no se puede evaluar
M0	no metástasis
M1	metástasis a distancia

TABLA I
ESTADIOS

Papilar o folicular			
Menor de 45 años			
Estadio I	Cualquier T o N		M0
Estadio II	Cualquier T o N		M1
Mayor de 45 años			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadio III	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
Estadio IV	Cualquier T o N		M1
Medular			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Estadio III	Cualquier T	N1	M0
Estadio IV	Cualquier T o N		M1
Anaplásico			
Estadio IV todos los casos			

prácticamente el 100%. Tsang et al (43), en una revisión sobre 382 pacientes tratados en el Princess Margaret Hospital, encontró que la edad superior a 60 años, el tamaño tumoral >4 cm, el bajo grado de diferenciación, la enfermedad residual macroscópica tras la intervención quirúrgica y la enfermedad metastásica, son los factores de mal pronóstico.

Lerch et al (44), identifican en 500 pacientes, con una supervivencia global del 92% a los 5 años, como factores de mal pronóstico la edad, invasión local y metástasis.

Se ha tratado de buscar cual son los factores que influyen en la aparición de metástasis y consecuentemente, en la mortalidad, comparando los pacientes con carcinoma papilar que presentaron metástasis con los que no la presentaron. El análisis multivariable reveló que solamente la presencia de invasión extraganglionar fue el factor estadísticamente significativo en predecir el desarrollo de metástasis (45).

El contenido de DNA y la aneuploidía parece implicar un peor pronóstico (46). Recientemente se ha analizado mediante hibridación comparativa genómica el número de cambios en la copia de DNA, relacionándose con la edad del paciente, afectación ganglionar y metástasis a distancia. (47).

La p53 también ha sido estudiada como factor pronóstico señalándose como factor pronóstico independiente (48). Se ha correlacionado la mortalidad con la positividad para el marcador Leu-M1 en el carcinoma papilar, así como la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la disminución del receptor de estrógeno con la supervivencia libre de enfermedad (2,49). La expresión de la E-cadherin se ha mostrado como un factor pronóstico adverso de supervivencia (50).

Carcinoma anaplásico

Series amplias coinciden en señalar el fatal desenlace de los pacientes con este tumor, sea cual sea la edad, sexo, extensión, grado histológico, contenido de DNA, etc. Excepcionalmente se describen supervivencias prolongadas superiores a 10 años (13%), cuando el tumor está confinado al tiroides y se ha podido realizar una exéresis completa (42). La supervivencia, en los casos irresecables no suele exceder del año y la media suele ser de 4 meses (3,35,36).

Carcinoma medular

La extirpe medular tiene un peor pronóstico que los diferenciados. La tasa de supervivencia a los 10 años oscila entre el 48% y 80%. Al igual que sucede en los diferenciados, la edad, sexo, extensión y grado de dife-

renciación juegan un papel importante como factores pronósticos (3,42,51-54).

No existen diferencias en cuanto al tipo clínico; si bien en los análisis univariados esta diferencia existe, desaparece en los análisis multivariados (55).

La producción de calcitonina, CEA y otros péptidos, no condicionan un peor pronóstico, pero sí contribuye a realizar un correcto control tras el tratamiento y determinar si se ha controlado la enfermedad o si aparece una recidiva que pueda ser tributaria de tratamiento (38).

BIBLIOGRAFÍA

- Cruz Hernández JJ. Historia natural del cáncer de tiroides. *Rev Cancer* 1991; 5 (1): 3-9.
- Hanna NN., McGrath PC, Sloan DA., Kenady DE. Advances in the pathogenesis and treatment of thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology* 1999; 11: 42-7.
- Fraker DL, Skarulis M, Livolsi V. Thyroid Tumors. En: De Vita VT, Hellman S, Rosember SA (eds): *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Lippincott. Philadelphia, 1997; pp 1629-52.
- Santabárbara P, Estapé J. Historia natural del cáncer de pulmón. *Rev Cancer* 1987; 1: 161-9.
- Ottino A, Pianzola HM, Castelletto RH. Ocult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. *Cancer* 1989; 64: 547-51.
- Williams ED. The etiology of thyroid tumors. *Clin Endocrinol Metab* 1979; 8: 193-207.
- De Groot LJ. Thyroid neoplasia. En: LJ De Groot, PR Larsen, S Reetoff, JB Stanbury (eds). *The thyroid and its disease*. John Wiley and Sons, New York 1984; pp 756-831.
- Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer and iodide rich area. *Cancer* 1977; 39: 215-22.
- Mories Alvarez MT. Etiopatogenia del cáncer de tiroides. En: JJ Corrales. *Carcinoma de tiroides. Aspectos clínicos*. Ed. Junta de Castilla y León. Consultores Editoriales. Madrid 1987; pp 47-61.
- Frich L, Akslen LA, Glatte E. Increased risk of thyroid cancer among Norwegian woman married to fishery workers. A retrospective cohort study. *Br J Cancer* 1997; 76: 385-9.
- D'Avanzo B, Ron E, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Ziegler R. Selected micronutrient intake and thyroid carcinoma risk. *Cancer* 1997; 79: 2186-92.
- Mehtha MP, Goetowski PG, Kinsella TJ. Radiation induced thyroid neoplasia 1920 to 1987, a vanishing problem?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1471-75.
- De Groot LJ. Radiation and thyroid disease. *Baillieres. Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 777-91.
- Nikiforov Y, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. *Cancer* 1994; 74: 748-52.
- Baverstock KF. Thyroid cancer in children in Belarus after Chernobyl. *World Health Stat Q* 1993; 46: 204-10.
- Nikiforov YE, Heffes CS, Korzenko AV, Fagin JA, Gnepp DR. Characteristics of follicular tumors and nonneoplastic thyroid lesions in children and adolescents exposed to radiation as a results of the Chernobyl disaster. *Cancer* 1995; 76: 901-11.
- Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren C, Cederquist ES, Ericsson UBC, Larsson LG, Lidberg ME, Lindberg RS, Wicklund HV, Boice JD. Thyroid cancer after diagnostic dose of iodine-131: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1132-40.
- Holm LE, Hall P, Wiklund KE, Lundell GE, Berg G, Bjelkengren C, Cederquist ES, Ericsson UBC, Larsson LG, Lidberg ME, Lindberg RS, Tennvall J, Wiklund H, Boice JD. Cancer risk after iodine-131 therapy for hypertyroidism. *J natl Cancer Inst* 1991; 83: 1072-78.
- Levi F, Franceschi S, Gulie C, Negri E, La Vacchia C. Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland. *Oncology* 1993; 50: 309-13.
- Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 431-42.
- Berndt I, Reuter M, Saller B. A New hot spot for mutations in the ret protooncogen causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2a. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770-6.
- Lips CJM, Landsvaater RM, Höppener JW. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2a. *N Engl J Med* 1994; 331: 828-33.
- Sugg SL, Ezzat S, Zheng L, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Oncogen profile of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1999; 125: 46-52.
- Lazzereschi D, Ranieri A, Mincione G, Taccogna S, Nardi F, Colleta G. Human malignant thyroid tumors displayed reduced levels of transforming growth factor b receptor type II messenger RNA and protein. *Cancer Res* 1997; 57: 2071-76.
- Kimura ET, Kopp P, Zbaeren J, Asmis LM, Ruchti C, Maciel RM, Sruder H. Expression of transformation growth factor beta1, beta2, and beta3 in multinodular goiters and differentiated thyroid carcinomas: a comparative study. *Thyroid* 1999; 9: 119-25.
- Califano D, Monaco C, Santelli G, Giuliano S, Veronese ML, Berlingieri MT. Tymosin b-10 gene overexpression correlated with the highly malignant neoplastic phenotype of transformed thyroid cells in vivo and in vitro. *Cancer Res* 1998; 58: 823-28.
- Smida J, Zitzelsberter H, Kellerer AM, Lehmann L, Minkus G, Negele T. p53 mutations in childhood thyroid tumors from Belarus and in thyroid without radiation history. *Int J Cancer* 1997; 73: 802-7.
- Corrales JJ. Clínica del cáncer de tiroides. En: JJ Corrales. *Carcinoma de tiroides. Aspectos clínicos*. Ed. Junta de Castilla y León. Consultores Editoriales. Madrid 1987; pp 65-86.
- Torres J, Volpato R, Erik P, López E, Domínguez M, Maira J, Ugarte J, Martínez V. Thyroid cancer: survival in 148 casos. Folle well for 10 years o more. *Cancer* 1985; 56: 2298-04.
- Taylor S. Clinical features of thyroid tumours. *Clin Endocrinol Metab* 1979; 8: 209-24.
- Mazzaferrri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-22.
- Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 1984; 54: 535-40.
- Heppe H, Armin A, calandra D, Lawrence AM, Paloyan E. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Surgery* 1978; 83: 1162-65.
- Gosain AV. Hürthle cell neoplasm. *Arch Surg* 1984; 119: 515-9.
- Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995; 17: 41-46.
- Greenspan FS. The thyroid gland. En: Greenspan FS, Strewler G (eds): *Basic&clinical endocrinology*. Ed. Appleton & Lange 1997; pp192-262.
- Hoie J, Jorgensen OG, Stenwig AE, Langmark F. Medullary thyroid cancer in Norway. A 30 year experience. *Acta Chir*

- Scand 1988; 154: 339-43.
38. Hoermann R, Quadbeck, Mann K. Medullary thyroid carcinoma. *Oncology in Practice* 1999; 1: 8-10.
 39. Rauer F, Frank-Rauer K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical feature and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 137-50.
 40. UICC: TNM Classification of malignant tumors, 5th edition. Sobin LH, Wittekind Ch. (eds). John Wiley, New York 1997.
 41. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997; 79: 2414-23.
 42. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from surveillance, epidemiology and end results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-73.
 43. Tsag RB, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine and externa radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 375-88.
 44. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2067-75.
 45. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 2268-72.
 46. Pasiaka JL, Zedenius J, Auer G, Grimelius L, Hoog A, Lundell G, Wallin G, Backdahl M. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification of papillary thyroid cancer. *Surgery* 1992; 112: 1154-9.
 47. Hemmer S, Wasenius VM, Knuutila S, Franssila K, Joensuu H. DNA copy number changes in thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 1539-47.
 48. Godbelle C, Asschenfeldt P, Jorgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen O, Bentzen SM. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope* 1998; 108: 243-49.
 49. Asklen LA, Varhaug JE. Oncoproteins and tumor progression in papillary thyroid carcinoma: presence of epidermal growth factor receptor, c-erb-B2 protein, estrogen receptor related protein, p21 ras protein, and proliferation indicators to tumor recurrences and patients survival. *Cancer* 1995; 76: 164-54.
 50. Wasielewski RV, Rhein A, Werner M, Scheumann GFW, Dralle H, Potter E. Immunohistological detection of E-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997; 57: 2501-7.
 51. Bergholm U, Bergstrom R, Ekbohm A. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997; 1: 132-8.
 52. Fuchshuber PR, Loree TR, Hicks WL, Cheney RT, Shedd DP. Medullary carcinoma of the thyroid: prognostic factors and treatment recommendations. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 81-86.
 53. Girelli ME, Nocamulli D, Pelizzo MR, De Vido D, Mian C, Piccolo M, Busnardo B. Medullary thyroid carcinoma: clinical feature and long-term follow-up of seventy-eight patients treated between 1969 and 1986. *Thyroid* 1998; 8: 517-23.
 54. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolos B, Maes B, Bornev A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Group d'étude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 265-73.
 55. Raue F. German medullary thyroid carcinoma / multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma / Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 334-6.

Aspectos diagnósticos del carcinoma medular de tiroides

D. BERGANT, M. AUERSPERG, M. US-KRASOVEC, F. POMPE, J. PETRIC, T. MOVVRIN, Z. ZEMVA*

*Instituto de Oncología, Ljubljana. **Clínica Universitaria de Medicina Nuclear. Centro Clínico Universitario, Ljubljana. Yugoslavia*

RESUMEN

Se revisan los procedimientos diagnósticos utilizados en 42 pacientes con carcinoma medular de tiroides (CMT), diagnosticados y/o tratados en el Instituto de Oncología de Ljubljana entre los años 1978 y 1989. Se analiza la utilidad de los procedimientos de rutina como son la determinación de marcadores tumorales (calcitonina-CT y CEA), la biopsia con aguja fina y la visualización del tumor con radionucleidos ($^{99m}\text{Tc}/\text{V}/\text{DMSA}$, ^{131}I -MIBG, ^{111}In -anti-CEA).

La fiabilidad de los diferentes métodos diagnósticos fue: determinación de CT, 97,3% (36/37 pacientes); biopsia con aguja fina, 89,7% (35/39 pacientes); gammagrafía con $^{99m}\text{Tc}/\text{v}/\text{DMSA}$, 83,3% (15/18 pacientes); determinación de CEA, 82,1% (23/28 pacientes); ^{131}I -MIBG, 27,2% (3/11 pacientes) y gammagrafía con ^{111}In -anti-CEA, 2/3 pacientes.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno de tiroides que se origina en las células parafoliculares (células C) productoras de calcitonina (CT) (39).

Aparece tanto de forma esporádica como familiar (28,30,31,40). En este último caso, se hereda como rasgo autosómico dominante de alta penetrancia y expresión variable (25,28,30). Asociado a ciertas endocrinopatías, el CMT da lugar a los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (*Multiple Endocrine Neoplasia, MEN*) tipos IIa y IIb (30,31,34). La variabilidad clínica e histológica del CMT hace necesaria la utilización de múltiples procedimientos diagnósticos para reconocer la enfermedad y determinar su extensión.

En el momento actual, los procedimientos diagnósti-

cos incluyen, además de la exploración clínica, la determinación de los niveles séricos de CT (10,13,17,30) y CEA (5,23,30), la biopsia del tumor con aguja fina, junto con la determinación inmunocitoquímica de células inmunorreactivas para CT y CEA (11,18,21,22). También se pueden determinar los niveles séricos de numerosas aminas, péptidos y proteínas producidos en algunos casos por las células de CMT (cromogranina A, CEA, péptido relacionado con el gen de calcitonina, ACTH, somatostatina, bombesina, serotonina, prostaglandina, histaminasa, enolasa neuronal específica, histamina, sustancia P, VIP, monoaminooxidasa) (17,32,36,40).

Para el diagnóstico de imagen del CMT se utilizan radionucleidos trazadores como el ^{99m}Tc -DMSA (DMSA), el ^{131}I -MIBG (MIBG) y el ^{201}Tl , ^{111}In -anti-CEA (antiCEA) (12,16,20,35). Para estas exploraciones se pueden utilizar tanto técnicas estándar como de tomoscintigrafía.

Además se utilizan la ultrasonografía (US) y la tomografía axial computarizada (TAC) como métodos de diagnóstico de extensión de la enfermedad (1,10,15).

Si con los métodos previamente mencionados no se consiguen resultados en pacientes con niveles sanguíneos elevados de CT y sin tumor aparente, resulta útil la cateterización venosa con determinación de CT sérica en las muestras tomadas (3,37).

Para el despistaje de la enfermedad familiar se utiliza la determinación de CT sérica antes y después de tests de provocación con pentagastrina, calcio, etanol, glucagón, colecistoquinina y TRH (9,13,24,37).

MATERIAL

Entre los años 1978 y 1989, 478 pacientes fueron diagnosticados y/o tratados en el Instituto de Oncología de Ljubljana por carcinoma de tiroides. Se llegó al diag-

nóstico de cáncer medular de tiroides en 42 pacientes (8,7%), 20 hombres y 22 mujeres, edad media 40,0 años, rango 16-78. De los 42 pacientes, 36 presentaban la variedad esporádica de CMT. El MEN IIa se observó en 3/42 pacientes (22, 33 y 34 años), el MEN IIb en 1/42 pacientes (17 años), la variedad no familiar de MEN IIb en 1/42 pacientes (16 años) y la forma familiar de CMT no MEN en 1/42 pacientes (37 años). Se diagnóstico forma hereditaria de CMT en 3 familias (5 pacientes).

Todos nuestros pacientes con CMT presentaban un tumor palpable en el cuello. Se hallaron metástasis a distancia en 11/42 pacientes en el momento del diagnóstico inicial (Tabla I). Diez de los 42 pacientes habían sido referidos al Instituto Oncológico desde otros hospitales. Ocho de ellos habían sido mal diagnosticados y ya habían sido tratados. Se llegó al diagnóstico de CMT al revisar las preparaciones histológicas.

MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de 42 pacientes con CMT que acudieron a nuestro Instituto durante el periodo referido.

Se realizó biopsia con aguja fina mediante la técnica convencional. Se realizaron de forma rutinaria tinciones de Giemsa y Papanicolaou en las muestras citológicas.

Para determinar la existencia de gránulos neurosecretorios se utilizó el método de Grimellius, mientras que las células inmunorreactivas para CT y CEA se determinaron mediante el método ABC con anticuerpos producidos por DAKO-Dinamarca.

Se midió la CT sérica por radioinmunoensayo para CT humana. Se utilizó un kit comercial, el RIA-mat Calcitonin I producido por BYK-Sangec Diagnostica, RFA.

El CEA sérico se determinó por enzimoimmunoensayo utilizando el kit CEA-EIA-Duomab 60 de Roche.

El DMS y el 131-I-MIBG fueron suministrados por el Boris Kidric Institute, Vinca, Yugoslavia. Posteriormente, el DMS fue marcado en nuestros laboratorios con 99m-Tc-(V) a pH = 8,0.

Los anticuerpos anti-CEA y el 111-In fueron suministrados por International-CIS, Francia.

Sólo se realizaron escintigrafías estándar.

RESULTADOS

1. Síntomas y signos

La causa más frecuente de consulta (35/42) fue la observación por parte del paciente de la existencia de una tumoración en el cuello; en los 7 pacientes restantes se halló una tumoración en la exploración física.

Once de 42 pacientes referían dolor espontáneo mientras que el tumor era doloroso a la palpación en todos los casos. Trece de 42 pacientes presentaban diarrea; en 2 de ellos éste era el síntoma principal. Un paciente fue ingresado por metástasis óseas.

Se halló una alta incidencia de otros tipos de enfermedades malignas (leucemia, gástrica, de mama, de labio y de nasofaringe) en las familias de los pacientes (10/42 familias).

2. Biopsia con aguja fina

Se llevó a cabo a ciegas o con control ecográfico en 39/42 pacientes con los siguientes resultados (Tabla II):

Cuatro casos no se reconocieron como CMT antes del tratamiento; no había parámetros clínicos de CMT, los resultados de la biopsia con aguja fina fueron erróneos y no se determinaron marcadores tumorales (CT, CEA), por lo que el CMT fue diagnosticado por la histología post-quirúrgica posterior.

3. Determinación de marcadores tumorales

La determinación de los marcadores tumorales fue incorporada a los procedimientos diagnósticos a finales de 1978 y se limita a la determinación de la CT y del CEA, dependiendo de las condiciones de laboratorio.

Se determinó la CT en el momento de la admisión en 37 de 42 pacientes y fue patológica en todos los casos excepto en uno.

El CEA se analizó en nuestra serie de forma menos regular (33/42). Se obtuvieron niveles patológicos en 28/33 pacientes, niveles en el límite de la normalidad en 4/33 pacientes y niveles normales en 1/33 pacientes. En el último caso, la CT estaba significativamente elevada.

TABLA I
LOCALIZACIONES TUMORALES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

	<i>Tumor de la Glándulas Tiroides</i>	<i>Ganglios Linfáticos Cervicales Móviles</i>	<i>Tumor de Cuello Fijo (incluido Tumor Residual)</i>	<i>Tumor de Cuello y Metástasis a distancia</i>
CMT esporádico	9	7	8	11
MEN IIa	0	1	2	0
MEN IIb	1	0	1	0
Forma familiar no MEN	1	0	0	0
Total	11	8	12	11

TABLA II

<i>Diagnóstico por punción con aguja fina</i>	<i>N.º de pacientes</i>
CMT o sospecha de CMT	35/39
Carcinoma anaplásico de tiroides	2/39
Carcinoma folicular pobremente diferenciado	2/39

4. Diagnóstico de imagen con radionucleidos

Desde 1986 se ha utilizado el marcaje con ^{99m}Tc(V)-DMSA (DMSA) y ¹³¹I-MIBG (MIBG) como método diagnóstico adicional para visualizar el CMT, tanto el tumor primario, como el residual, el recurrente o el metastásico. Desde 1989 se utiliza el ¹¹¹In-anti-CEA (anti-CEA).

En el momento del diagnóstico inicial se realizó una gammagrafía con DMSA en 18/42 pacientes. Se demostró captación específica por parte del CMT en 15/18 pacientes (tumor tiroideo: 11/15; varias localizaciones tumorales: 4/15). En 2/18 casos los resultados fueron falsamente negativos y en un caso falsamente positivos. En este último caso, se demostró acumulación selectiva de DMSA en el CMT de localización tiroidea y en metástasis hepáticas mientras que el falso positivo se produjo por acumulación del contraste en un hemangioma cerebral descubierto posteriormente en la autopsia.

Se utilizó el MIBC en 11/42 casos. Se visualizó específicamente el CMT en 3/11 casos. Se obtuvieron falsos negativos en 8/11 casos y no hubo falsos positivos.

Se realizó inmunoescintigrafía con anti-CEA mediante escintigrafía convencional en 3 casos. En dos de ellos se visualizó el CMT.

En todas las localizaciones, excepto en una, en las que se demostró captación específica de DMSA, MIBG y anti-CEA se confirmó el diagnóstico de CMT por biopsia con aguja fina o histológicamente.

5. Despistaje

El despistaje de nuevos casos de CMT que se viene realizando desde 1969, se limitaba al principio en nuestro Instituto al examen físico de los familiares, a los que se informaba sobre el CMT y sobre el despistaje a realizar.

En este momento no se disponía de medios para determinar marcadores tumorales (CT, CEA). Estos métodos fueron incorporados más tarde a nuestro programa de despistaje. Desde el inicio de 1990, nuestro programa de despistaje incluye:

- Registro de familias afectadas.
- Consultas con los miembros de la familia sobre el CMT y los beneficios derivados del despistaje.
- Exploración física.
- Determinaciones de CT basal y CEA.

—Test de provocación con pentagastrina y determinación de niveles séricos de CT y CEA tras el mismo.

—Seguimiento.

En total se han encontrado tres familias con la forma familiar de CMT.

DISCUSIÓN

Aunque el CMT representa sólo el 2-12% de todos los cánceres tiroideos, debe de ser siempre tenido en consideración entre la patología tiroidea (10,30,31,40). En nuestra serie la incidencia fue del 8,7%.

El hecho de que 8/10 casos referidos desde otro centro a nuestro Instituto estuvieran mal diagnosticados, probablemente debido a la variabilidad histológica del tumor, a la limitada experiencia del que realizó el diagnóstico y a la no disponibilidad de medios de laboratorio adecuados, indica que el CMT aún representa un problema diagnóstico (33).

Solamente 11/42 (26,9%) pacientes presentaban el tumor confinado al tiroides, mientras que Rougier refiere un 20% (29), Saad un 41,8% (30) y García un 9,9% (14). Pensamos que los niveles de organización y educación sanitarios en los diferentes países pueden ser responsables de las diferencias que se observan entre estos datos.

La presencia de dolor espontáneo en el tumor del cuello referida por 11/42 pacientes, también ha sido recogida por Rougier (29) mientras que Chong halla que la mayoría de sus casos de CMT no se presentan con dolor (16).

Según la literatura, la incidencia de la forma familiar del CMT es del 20-30% (26,28,30,40). Solamente en 5/42 (11,9%) de nuestros casos se observó CMT familiar, posiblemente debido a examen incompleto de las familias por mala colaboración de sus miembros.

En 13/42 (30,9%) casos se observó diarrea como síntoma asociado, pero no se observó asociación entre este síntoma y los niveles de CT o CEA, ni con la presencia de metástasis (30).

La biopsia con aguja fina puede ayudar a realizar el diagnóstico preoperatorio de CMT (10,18,21,38). En nuestro estudio, la fiabilidad del método fue del 89,7%, lo que se corresponde con otras series (18,22). No se produjeron ni falsos positivos ni falsos negativos y sólo en cuatro casos no se pudo determinar el tipo de carcinoma tiroideo.

La biopsia con aguja fina es pues un método simple, rápido y seguro que se puede realizar en el paciente de forma ambulatoria. Con una mayor experiencia y la aplicación de nuevas técnicas de tinción junto con la biopsia con aguja fina, se puede llegar a un 100% de seguridad.

En lo que a la fiabilidad se refiere, este método se puede recomendar como método diagnóstico preoperatorio de rutina (11,21,38).

En nuestra serie la determinación de CT fue igual de eficaz a lo referido en la literatura (14,17,29,30).

Se hallaron niveles patológicos de CT en 36/37 casos. Sólo uno de nuestros pacientes tenía niveles nor-

males de CT, pero tenía niveles elevados de CEA. En este caso el CMT fue diagnosticado mediante biopsia con aguja fina y examen histológico.

La determinación del CEA tiene gran valor en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con CMT aunque es un marcador menos específico y sensible que la CT (5,23,30,40). En nuestro estudio los valores preoperatorios de CEA en el límite de la normalidad fueron considerados como normales debido a que pueden estar elevados en grandes fumadores, consumidores de alcohol y pacientes con otras enfermedades malignas (5,17,30).

También se han encontrado niveles elevados en relación con carcinomas tiroideos diferenciados (5). El CEA no es útil para el despistaje de casos familiares pues no está elevado en la hiperplasia de células C (4,5,23,33). Se halló un buen paralelismo al comparar los niveles de CT y de CEA antes y después del tratamiento y durante el periodo de seguimiento.

Sin embargo se hallaron niveles bajos de CT y CEA en 3/4 pacientes que presentaron una evolución muy agresiva de su enfermedad.

Aunque referido en la literatura (4,5,23), no se observó aumento de los niveles de CEA sin aumento paralelo de la CT, o incluso con disminución de la misma como resultado de la desdiferenciación del CMT.

Cuando en un paciente asintomático, los niveles patológicos de CT y CEA se mantienen o incluso aumentan tras el tratamiento radical, está indicado buscar indicios de recurrencia o de metástasis no aparentes.

La visualización del CMT mediante métodos diagnósticos no invasivos forma parte de nuestros procedimientos.

La tomografía computarizada, la ecografía y las gammagrafías óseas, aunque no específicas son muy sensibles y son los métodos de elección para la evaluación de la extensión de la enfermedad, tanto en el momento del diagnóstico inicial como en las evaluaciones de rutina

(1,9,10). Los resultados obtenidos al utilizar el DMSA para visualizar el CMT han sido variables. La mayoría de los autores consideran que el método es conveniente (16,20,27,35). Aunque se han comunicado algunas experiencias negativas (19), nuestros resultados son muy buenos. Se obtuvo una captación específica en 15/18 casos (83,3%), debida probablemente a la gran talla del tumor primario, marcadores tumorales elevados y tipo de preparación del DMSA. En el diagnóstico diferencial, hay que tener en cuenta la captación de DMSA por parte de procesos reparadores de hueso, de procesos inflamatorios y de algunas otras enfermedades malignas (sarcomas) (7,20). No hemos obtenido tan buenos resultados como Baulieu (2) al utilizar el MIBG para visualizar el CMT. Ocho de 11 (72,7%) falsos negativos y ausencia de falsos positivos son resultados que están en consonancia con los resultados publicados previamente (8,20). De cualquier forma, se debería de realizar exploración gammagráfica de todo el cuerpo con MIBG en el momento del diagnóstico. Se puede hallar la existencia de un feocromocitoma simultáneo y cuando se demuestra captación específica por parte del CMT, es posible realizar tratamiento adicional con MIBG (2,20). Las gammagrafías con anti-CEA plantean algunos problemas inmunológicos, siendo los más importantes la especificidad y sensibilidad del método, y la sensibilización con las consecuentes reacciones alérgicas (12). En general, el pronóstico de los pacientes con CMT depende de un diagnóstico precoz y de un tratamiento adecuado. Antes de realizar ningún tratamiento es necesario planear una estrategia diagnóstica multidisciplinaria con el fin de identificar la existencia de un CMT y de un posible MEN (en especial de un feocromocitoma). Es obligado el examen de las familias para el diagnóstico precoz de CMT. La mayor oportunidad de conseguir una curación se produce cuando se diagnostica un CMT subclínico o incluso una hiperplasia de células C y se trata esta correctamente (28,34,37).

BIBLIOGRAFÍA

1. Baulieu JL, Guilloteau D, Baulieu F, Besnard J-C, Pourcelot L. Imagerie du cancer médullaire de la thyroïde. *Bull Cancer* 1984; 71: 182-7.
2. Baulieu J-L, Guilloteau D, Delisle M-J et al. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine uptake in medullary thyroid cancer: a french cooperative study. *Cancer* 1987; 60: 2189-94.
3. Ben Mrad MD, Gardet P, Roche A et al. Value of venous catheterization and calcitonin studies in the treatment and management of clinically inapparent medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 133-8.
4. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 278-85.
5. Calmettes C, Moukhatar MS, Milhaud G. Plasma carcinoembryonic anti gen versus plasma calcitonin in the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Immunol Immunother* 1978; 4: 251-6.
6. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; 35: 695-704.
7. Clarke S, Lazarus C, Maisey M. Experience in imaging medullary thyroid carcinoma using dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Henry Ford Hosp Med J* 1989; 37: 167-8.
8. Clarke SE, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN. Pentavalent (99mTc) DMSA, (131) MIBG, and (99mTc) MOP—an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1988; 29: 33-8.
9. Deckart H, Deckart E, Koloch Ch et al. Experiences in diagnostics and treatment of medullary carcinoma. *Radiobiol Radiother* 1987; 28: 714-9.
10. Delisle MJ. Circonstances diagnostiques, moyens thérapeutiques et surveillance au long cours des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol* 1988; 49: 51-60.
11. Duh Q-Y, Sancho JJ, Greenspan FS et al. Medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124: 1206-10.
12. Edington HD, Watson CG, Levine G et al. Radioimmunoimaging of metastatic medullary carcinoma of thyroid gland using an indium-111-labeled monoclonal antibody to CEA. *Surgery* 1988; 104: 1004-10.
13. Emmertsen K, Nielsen HE, Mosekilde L, Hvid Hansen H. Pen-

- tagastrin, calcium and whiskey stimulated serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Acta Radiol Oncol* 1980; 19: 85-9.
14. García A, Martín F, García CF, Cavanzo FJ. Medullary carcinoma of the thyroid in Colombia: an immunohistochemical and clinicopathological study of 26 cases. *Surg Pathol* 1990; 3: 19-29.
 15. Gorman B, Charboneau JW, James EM et al. Medullary thyroid carcinoma: role of high-resolution USI. *Radiology* 1987; 162: 147-50.
 16. Guerra U, Pizzocaro C, Terzi A, Giubbini R, Bestagno M. The use of ^{99m}Tc(V)DMSA as imaging for the medullary thyroid carcinoma (MTC). *J Nucl Med Allied Sci* 1988; 32: 242-7.
 17. Guliana JM, Modigliani E. Les marqueurs tumoraux du cancer médullaire du corps thyroïde: les aspects fondamentaux et endocriniens. *Ann Endocrinol* 1988; 49: 34-50.
 18. Hawkins F, Bellido D, Bernal C et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer* 1987; 59: 1206-1209.
 19. Hilditch TE, Connell JMC, Elliott AT, Murray T, Reed NS. Poor results with technetium-99m(V)DMS and iodine-131 MIBG in the imaging of medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1150-3.
 20. Hoetnagel CA, Delprat CC, Zanin D, Schoot van der JB. New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 159-65.
 21. Kopald KH, Layfield LJ, Mohrmann R, Foshag LJ, Giuliano AE. Clarifying the role of fine-needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 1201-1205.
 22. Lowhagen T, Williems J-S, Lundell G, Sundblad R, Granberg P-O. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 61-73.
 23. Mendelsohn G, Wells SA, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 657-62.
 24. Nakamura H, Someda H, Mori T, Imura H. Thyrotrophin releasing hormone induced calcitonin secretion in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 69-74.
 25. Nelkin BD, de Bustros AC, Marby M, Baylin SB. The molecular biology of medullary thyroid carcinoma. *JAMA* 1989; 261: 3130-5.
 26. Neradilova M, Nemeč J, Nahodil V. Combined treatment of medullary cancer and the fate of patients. *Radiobiol Radiother* 1987; 28: 722-4.
 27. Patel MC, Patel RB, Ramanathan P, Ramamoorthy N, Krishna BA, Sharma SM. Clinical evaluation of ^{99m}Tc(V)-dimercapto succinic acid (DMSA) for imaging medullary carcinoma of thyroid and its metastasis. *Eur J Nucl Med* 1988; 13: 507-10.
 28. Ponder BA, Finer N, Coffey R et al. Family screening in medullary thyroid carcinoma presenting without a family history. *Q J Med* 1988; 67: 299-308.
 29. Rougier P, Parmentier C, Laplanche A et al. Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors and treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 161-9.
 30. Saad MF, Ordóñez NG, Rashid RK et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63: 319-42.
 31. Sizemore GW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Semin Oncol* 1987; 14: 306-14.
 32. Sobol RE, Memoli V, Defetos LJ. Hormone-negative, chromogranin A-positive endocrine tumors. *New Engl J Med* 1989; 320: 444-447.
 33. Takami H, Bessho T, Kameya T et al. Immunohistochemical study of medullary thyroid carcinoma: relationship of clinical features to prognosis factors in 36 patients. *World J Surg* 1988; 12: 572-9.
 34. Telander RL, Zimmerman D, Heerden van JA, Sizemore GW. Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 1190-94.
 35. Udellman R, Mojiminiyi OA, Soper NDW, Buley ID, Shepstone BJ, Dudley NE. Medullary carcinoma of the thyroid: management of persistent hypercalcitonemia utilizing (^{99m}Tc)(v)dimel-captosuccinic acid scintigraphy. *Br J Surg* 1989; 76: 1278-81.
 36. Uribe M, Fenoglio-Preiser CM, Grimes M, Feind C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological, and immunohistochemical features with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 577-591.
 37. Wells SA, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg* 1978; 188: 139-41.
 38. Wheeler MH. Investigation of the thyroid. *Surgery* 1988; 104: 1477-9.
 39. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19: 114.
 40. Williams ED. Medullary carcinoma of the thyroid. In: Polak J, Bloom SR eds. *Endocrine tumor: the pathobiology of regulatory peptide-producing tumours*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1985: 229-40.

Diagnóstico actual del cáncer de tiroides

A. DURÁN RODRÍGUEZ HERVADA, J. A. DÍAZ PÉREZ, N. GARCÍA DE LA TORRE, A. L. CHARRO SALGADO

Servicio de Endocrinología Metabolismo y Nutrición. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT) (Folicular y papilar) es una enfermedad poco frecuente, aunque su incidencia está aumentando en diversos países en los últimos años (1). Representa aproximadamente un 1% de todos los cánceres humanos vistos en clínica.

La adecuada protocolización, en la mayoría de las instituciones Europeas y de los EEUU, tanto en el enfoque diagnóstico como terapéutico, ha sido clave en el descenso de la mortalidad de estos pacientes. Aunque la curación es la norma en gran parte de casos, un 20% de los pacientes pueden tener recurrencia local, y en ocasiones metástasis a distancia. La existencia de métodos eficaces para la detección de metástasis como los rastreos con Radioyodo y la medición de Tiroglobulina con métodos muy sensibles (RIA e IRMA), han supuesto una mejoría clara en el pronóstico de estos pacientes. Otras técnicas de imagen (Ecografía, TAC, RMN), suponen una importante ayuda en determinados pacientes.

El diagnóstico genético del carcinoma medular de tiroides asociado al MEN II, que analiza las diversas mutaciones del protooncogen RET, se realiza desde hace unos años en muchos centros, y supone actualmente una herramienta fundamental para el diagnóstico precoz de este tipo de tumores.

CLASIFICACIÓN

Existen diferentes clasificaciones en función de la estirpe histológica, la extensión del tumor y el pronóstico (2). Los estadios clinicopatológicos son útiles en pacientes con cáncer por múltiples razones:

- Identifican a pacientes con datos pronósticos similares
- Facilitan las decisiones terapéuticas
- Evalúan la respuesta al tratamiento.

A) Clasificación histológica:

1. Benignos

Adenoma	Folicular	Variante coloide Embrionario Fetal De células de Hürthle
	Papilar	
Teratoma		

2. Malignos

- Carcinoma papilar: variantes histológicas
 - Carcinoma papilar encapsulado
 - Variante folicular
 - De células altas
 - De células columnares
 - De células claras
 - Carcinoma esclerosante difuso
- Carcinoma folicular
 - Oncocítico o de células de Hürthle
 - De células claras
- Carcinoma insular
- Carcinoma medular (Hiperplasia de células C)
- Carcinoma indiferenciado o anaplásico
 - De células grandes
 - De células pequeñas
- Otros tumores malignos
 - Linfoma
 - Sarcoma
 - Fibrosarcoma
 - Carcinoma epidermoide
 - Carcinoma mucoepidermoide
 - Hemangioendotelioma maligno
 - Metástasis
 - Teratoma maligno

B) *Clasificación TNM*

TABLA I
CLASIFICACIÓN TNM

T: *Tumor primario*
 T0: sin evidencia de tumor primario
 T1: tumor de < 1 cm confinado en la glándula tiroidea
 T2: tumor 1-4 cm en la glándula tiroidea
 T3: tumor > 4 cm en la glándula tiroidea
 T4: tumor con extensión más allá de la cápsula tiroidea

N: ganglios linfáticos regionales (considerando estos como los ganglios cervicales y los del mediastino superior)
 N0: sin adenopatías
 N1a: con adenopatías cervicales ipsilaterales
 N1b: adenopatías bilaterales, contralaterales o mediastínicas

M: *Metástasis a distancia*
 M0: sin evidencia de metástasis a distancia
 M1: metástasis a distancia

C) *Clasificación AMES*: A: Age (Edad de diagnóstico)
 M: Metástasis; E: Extensión del Tumor; S: Size (tamaño del tumor) (3).

Esta última clasificación es aplicable solo a los pacientes con CDT y permite clasificar a los pacientes en:

1. Pacientes de alto riesgo

Todos los pacientes con metástasis a distancia

Edad superior a 41 en varones y 51 mujeres con: Carcinoma papilar extra tiroideo o folicular con infiltración de la cápsula extensa y diámetro < a 5 cm.

2. Pacientes de bajo riesgo:

Edad inferior a 41 años en varones y 51 en mujeres sin metástasis

Edad superior a 41 años en varones y 51 en mujeres con carcinoma papilar intratiroideo o infiltración capsular mínima y diámetro del cáncer primario > a 5 cm, sin metástasis a distancia.

D) *AGES and MACIS Sistem*

Combina el sistema AGES (Age, grade, Extend and Size) con el MACIS cuyas siglas son Metástasis, Aged, Completeness of resection, Invasion y Size, fue ideado en la Clínica Mayo para pacientes con cáncer papilar.

Existen otras clasificaciones como la propuesta por De Groot y el grupo de la Universidad de Chicago (4) o la de Mazzaferri en la Universidad de Ohio que es la más reciente (5).

Un sistema de estadiaje debe usar datos retrospectivos para identificar variables de pronóstico y validar sus resultados aplicándolos prospectivamente a un grupo

amplio de pacientes, y solo el sistema AGES/MACIS se ha validado de esta forma. El sistema AMES y el de la Universidad de Chicago son los más sencillos de utilizar, sin embargo el sistema AMES tiene el inconveniente de que su utilidad predictiva es limitada porque solo subclasifica en dos grupos de riesgo. El sistema TNM es el mejor para diferenciar grupos de pacientes con pronósticos y supervivencia diferentes. Dada la relativa sencillez de su utilización, su amplia difusión y su buen valor predictivo la clasificación TNM es la más recomendable como predictiva y la más útil en la práctica clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del CDT (papilar y folicular) es variable dependiendo de diversos factores: edad, sexo, región geográfica, etnia, ingesta de yodo...

La incidencia global se estima entre 30-60 casos por millón de habitantes y por año. Constituye un 1,1% de todas las neoplasias y más del 80% de los tumores tiroideos primarios (6).

Las distintas prevalencias entre regiones geográficas, podrían reflejar el consumo de yodo y otros nutrientes, como el selenio. El cáncer folicular es más frecuente en áreas con baja ingesta de yodo y el papilar en áreas con ingesta alta (7). La incidencia está aumentando de forma importante en diversas regiones del mundo, quizás en relación con la exposición a radiaciones ionizantes (8).

El cáncer papilar es el más frecuente y representa entre un 60-70% de las neoplasias tiroideas en adultos y un 80% en niños. Es más frecuente entre la 3ª y 4ª década de la vida y la incidencia es 2-3 veces mayor en mujeres. La prevalencia de microcarcinoma papilar (< 1 cm de diámetro) es mayor, entre un 6 y un 36%, según las distintas series de análisis de tiroides postmortem.

El cáncer folicular de tiroides constituye un 15% de los tumores tiroideos. Es también más frecuente en mujeres y la incidencia es mayor en edades más avanzadas.

El cáncer medular de tiroides representa entre un 4 y 10% de los tumores de tiroides. La forma aislada representa un 80% y la asociada a MEN II un 20% aproximadamente.

Los tumores indiferenciados (carcinoma anaplásico) presentan una incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes/año. Constituyen el 5% de los tumores y no presentan diferencias en la prevalencia entre sexos. Son más frecuentes en personas de edad avanzada.

ETIOPATOGENIA

A) *Oncogenes*

Los recientes avances en biología molecular han incrementado nuestro conocimiento sobre la patogénesis de los carcinomas de tiroides (9).

La diferenciación celular está regulada por una serie

de factores de crecimiento (hormonas y citoquinas). En el desarrollo de CDT u oncogénesis tiroidea se han implicado diversos de estos factores.

1. Activación del crecimiento celular:

Vía AMPc: Receptor de TSH

Proteína G-alfa s (gsp-)

Receptores de la tirosina-quinasa: TRK

RET

RAS

2. Pérdida de la inhibición del crecimiento celular: p53

El desarrollo de cáncer sería el resultado de una cascada multiseccional que necesitaría de la cooperación de varios oncogenes.

Se han encontrado reordenamientos en los dominios tirosina-quinasa de los genes RET y TRK con la secuencia aminoterminal de un gen no ligado en algunos carcinomas papilares (10). Los reordenamientos del gen RET se encuentran en un 3-33% de carcinomas papilares (11), cuando existe historia de radiación previa, como se ha comprobado en los niños expuestos tras el accidente de Chernobyl o en pacientes que recibieron radioterapia externa durante su infancia el gen RET se encuentra en el 60-80% de los casos (12,13).

Las mutaciones en el gen RAS se encuentran de forma muy frecuente y en similar porcentaje en adenomas y carcinomas foliculares, lo que sugiere que estas mutaciones en el gen RAS representan un evento precoz en la tumorenesis tiroidea (14).

En los carcinomas foliculares se han encontrado mutaciones que activan los genes que codifican el receptor de la TSH y la subunidad α de la proteína G estimuladora (gsp-) (14,15). Las mutaciones que inactivan el gen supresor p53 son raras en los pacientes con CDT pero muy frecuentes en los carcinomas de tiroides indiferenciados (anaplásicos) (16).

En 1987 se localizó el gen de las formas familiares del carcinoma medular de tiroides (CMT) y en 1993 se identificaron las mutaciones en el protooncogen RET como responsables de las formas familiares del CMT (17).

El protooncogen RET codifica al receptor de la tirosina-quinasa, y es el responsable de las mutaciones germinales en el MEN 2A y 2B.

Si la mutación ocurre en células germinales se transmitirá a la descendencia y afectará a todas las células del organismo, si ocurre en células diferenciadas sólo afectará a las células tumorales.

En el MEN 2A muchas de las familias presentan alguna mutación, localizándose las más frecuentes en los exones 10 y 11, y en el 85% de los casos en el codón 634 (18).

En el síndrome del MEN 2B la mutación se encuentra en el exón 16, codón 918 y consiste en un cambio de metionina por treonina. Esta mutación M918T se encuentra en el 95% de las familias con este síndrome y se correlaciona con mal pronóstico (19).

La detección de la mutación M918T en el CMT esporádico se relaciona con un mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico (20).

En conclusión el análisis del oncogen RET es un test fiable, práctico y de aceptable coste/beneficio en el screenig familiar de sujetos con alto riesgo de MEN 2A y CMT familiar, además de ser útil en el seguimiento de pacientes portadores del gen (21).

B) Radiaciones de tiroides

Las radiaciones ionizantes son la única causa ambiental que se asocia de forma inequívoca con la aparición de cáncer de tiroides, especialmente en niños. Las causas más frecuentes son la radioterapia sobre cabeza y cuello, las radiaciones debidas a los accidentes nucleares, las explosiones atómicas y la exposición laboral prolongada (22).

El carcinoma que se origina con más frecuencia tras la radiación es el papilar, aunque también pueden aparecer foliculares e incluso nódulos benignos.

El periodo de latencia entre la exposición a la radiación y el diagnóstico es de al menos 5 años. El riesgo es máximo a los 20 años y se mantiene durante otros 20 para ir decreciendo gradualmente.

El riesgo existe con dosis medias tan bajas como de 10cGy. Con dosis mayores hasta 1500 cGy hay una relación lineal entre la dosis y el riesgo de carcinoma, con dosis superiores a 1500 cGy el riesgo decrece, probablemente por muerte celular. Un factor de riesgo importante es la edad temprana en el momento de la irradiación, después de los 15-20 años el riesgo no se incrementa. En niños expuestos a dosis de 1 cGy sobre el tiroides el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de tiroides es del 7,7% (22,23).

El riesgo de desarrollar CDT no parece incrementarse en pacientes que han recibido radioyodo, aunque el número de pacientes expuesto a I-131 durante la infancia es pequeño para poder descartar su efecto teratogénico en edades tempranas. Se ha detectado un aumento en la incidencia de carcinomas papilares en niños tras pruebas atómicas o tras el accidente de Chernobyl, por lo que se ha sugerido que los isótopos del yodo incluido el I-131, pudieran tener un efecto tumorigénico sobre el tiroides.

La incidencia de Ca papilar comenzó a aumentar a los cuatro años. En niños que tenían menos de 10 años en el momento del accidente de Chernobyl es 100 veces superior a la de los niños no irradiados (24).

C) Otros factores

En países donde la ingesta de yodo es adecuada, más del 80% de los cánceres de tiroides está representado por CDT, siendo el Ca papilar el más frecuente (60-80%). No existe una mayor incidencia de Ca de tiroides en países con ingesta de yodo baja, pero si un relativo incremento de Ca foliculares y anaplásicos (25). Existe una elevada frecuencia de Ca papilares en pacientes con Síndrome de Gardner (Poliposis adenomatosa de colon) y en pacientes con Enfermedad de Cowden (Hamar-tomas múltiples). Un 3% de los casos de Ca papilar son familiares (26).

CLÍNICA

Los tumores benignos, o adenomas crecen de forma lenta antes de palparse. Los pacientes suelen encontrarse asintomáticos hasta que notan la presencia de un bulto de forma accidental, que alcanza gran tamaño, que pueden ocasionar sintomatología local como disfagia, disfonía, estridor, dolor y molestias cervicales. Si el nódulo sangra se produce dolor local. Funcionalmente la mayoría de pacientes se encuentra eutiroides.

La mayoría de los carcinomas de tiroides son nódulos tiroideos asintomáticos, aunque en un cierto porcentaje el primer signo es la presencia de metástasis. Cuando existe clínica de ronquera, disfagia, tos o disnea la enfermedad está avanzada.

Aunque el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo es anatomopatológico, existen algunas características clínicas sugerentes de malignidad:

- Crecimiento rápido del nódulo
- Consistencia dura a la palpación
- Síntomas compresivos sobre estructuras vecinas
- Disfagia
- Disfonía por parálisis de las cuerdas bucales
- Síndrome de Horner
- Presencia de adenopatías.

Ninguno de estos rasgos es patognomónico pero sí sospecho de malignidad.

Carcinoma papilar

El Ca papilar es de bajo grado de malignidad con una tasa de mortalidad a los 10 años del 5-10%. Es un tumor multicéntrico en el 20-80% de los casos y bilateral en más de la tercera parte de los casos. Suelen ser de crecimiento lento y metastatizan por vía linfática, en un 25% de los casos, a ganglios cervicales y mediastínicos. La diseminación por vía hemática es más rara, entre un 1-6% y las metástasis más frecuentes son pulmonares y óseas, y con menos frecuencia a cerebro y otros órganos.

Macroscópicamente son tumores no encapsulados y microscópicamente presentan un patrón papilar con núcleos claros irregulares con aspecto de vidrio esmerilado. Suelen presentar microcalcificaciones, cuerpos de Psamoma, que se ven radiológicamente en un 40% de los casos y son casi patognomónicos (27).

Carcinoma folicular

Se aplica el término de carcinoma folicular a la neoplasia maligna de tiroides con diferenciación folicular sin los cambios en el núcleo característicos del papilar, aunque como este tiene su origen en el epitelio folicular. Sigue en frecuencia al papilar y representa el 20-30% de los Ca de tiroides. En un 50% de los casos el tumor se asienta en el seno de un bocio multinodular.

Es más agresivo que el Ca papilar. Son tumores encapsulados, y la invasión de la cápsula es el dato clave que distingue el adenoma y el carcinoma folicular.

Se reconocen dos formas que tienen interés pronóstico:

a) Variante mínimamente invasiva, que es encapsulada, bien diferenciada e invade los sinusoides venosos capsulares. Su pronóstico es bueno con una tasa de supervivencia del 90% a los 10 años.

b) Variante ampliamente invasiva. Más indiferenciado, invade los vasos venosos fuera de la cápsula, puede invadir la cápsula y extenderse a tejido tiroideo adyacente y estructuras vecinas. Su pronóstico es peor, con una supervivencia del 40% a los 10 años.

El Ca folicular metastatiza con más frecuencia por vía hematogena, fundamentalmente al pulmón, en un 15-20%, hueso e hígado. La afectación de ganglios linfáticos, un 8%, y el ser multicéntrico es menos frecuente que en el Ca papilar. En el 20% existe invasión extratiroidea.

El Ca de células de Hürthle es una variante del Ca folicular en el que más del 75% de las células son onco-citos, y que tiene en general un peor pronóstico.

Carcinoma medular

El CMT es poco frecuente (4-10% de los tumores de tiroides). Es un tumor derivado de las células C productoras de calcitonina. Además de calcitonina las células C secretan varias sustancias como CEA (antígeno carcinoembrionario), histamina, somatostatina, ACTH, enolasa neuronal, péptido relacionado con la calcitonina y con la gastrina, serotonina, cromogranina, sustancia P y propiomelatonina. El CMT se presenta en dos formas clínicas diferentes: esporádica y familiar.

En la forma esporádica, el tumor suele debutar como un nódulo solitario, mientras que la familiar suele ser multifocal y bilateral. La frecuencia de cada presentación varía con las distintas series, pero predomina la esporádica con un 60-80% de los casos.

La forma familiar es de herencia autosómica dominante, es decir el riesgo de transmitirlo a la descendencia es del 50%, con igual afectación a ambos sexos. La penetrancia es del 100% pero la expresividad es variable. En el 98% está presente el CMT, en el 30-50% el feocromocitoma y en el 10-20% el hiperparatiroidismo primario. Dentro de las formas Familiares se diferencian varios grupos:

- MEN 2A. Es el más frecuente se caracteriza por la asociación de CMT, Feocromocitoma e hiperparatiroidismo primero. Hay tres subtipos:
 - MEN 2A (1). Familias con los tres componentes de la enfermedad
 - MEN2A (2). Familias con CMT y Feocromocitoma, sin hiperparatiroidismo
 - MEN 2A (3). Familias con CMT e Hiperparatiroidismo, sin feocromocitoma.
- MEN 2B. Asociación de CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatosis y hábito marfanoide.
- CMT familiar, no MEN: incluye familias con 4 o más miembros con CMT sin feocromocitoma ni hiperparatiroidismo.

Las manifestaciones clínicas dependen de la forma de

presentación. El CMT esporádico se suele manifestar en forma de nódulo tiroideo, generalmente único en la 5-6ª década de la vida. En un 50% de los casos existen ya adenopatías en el momento del diagnóstico y metástasis a distancia en el 20% de los casos, localizadas en hígado, mediastino, pulmón cerebro y hueso. De forma ocasional existe clínica de diarrea, flushing o síndrome de Cushing.

La forma familiar el CMT suele ser multifocal y bilateral, con nódulos de pequeño tamaño, con una mayor incidencia en la 4ª década de la vida, excepto el MEN 2B que se presenta en edades muy tempranas. El diagnóstico se establece en muchos casos mediante screenig familiar y muchos pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Carcinoma anaplásico

El carcinoma anaplásico es un tumor muy agresivo, con una mortalidad próxima al 100% en pocos meses. El 20% de los casos tienen historia previa de carcinoma papilar o de células de Hürtle, lo que sugiere que se pueden desarrollar a partir de tumores diferenciados, por pérdida de proteínas supresoras, como la p53 (28).

Se manifiesta la mayor parte de las veces como una masa tiroidea que infiltra tejidos vecinos (músculos, tráquea, esófago), produce síntomas de compresión local importantes (disnea, disfagia, ronquera) y dolor local.

Los niveles de hormonas tiroideas suelen ser normales y la tiroglobulina normal o elevada, reflejando en estos casos la coexistencia con un CDT.

Linfoma tiroideo

El linfoma primario de tiroides es poco frecuente y suele asociarse a tiroiditis de Hashimoto. El riesgo relativo de desarrollar un linfoma tiroideo en pacientes con esta patología es 80 veces superior a la población normal. Se presenta sobre todo en mujeres mayores.

Histológicamente suelen ser linfoma no Hodgkin de grado de malignidad intermedio o alto. La forma de presentación más frecuente es un bocio de crecimiento rápido y con sintomatología compresiva.

Tras el diagnóstico los pacientes se suelen clasificar en estadios clínicos:

Estadio IE: Enfermedad limitada a la glándula tiroidea

—Estadio IIE: Presencia de metástasis linfáticas locales.

—Estadio IIIE: Metástasis linfáticas a distancia.

—Estadio IVE: Afectación difusa de múltiples órganos y lugares.

—El estudio cromosómico permite diferenciar dos tipos de linfoma primario de tiroides según el tipo de alteración cromosómica:

1. Anomalías cromosómicas numéricas: La función tiroidea es anómala, los anticuerpos antitiroideos positivos, el intervalo síntoma-diagnóstico es mayor y se asocia a tiroiditis de Hashimoto.

2. Anomalías cromosómicas estructurales: La función tiroidea es normal, los anticuerpos negativos y el intervalo síntoma diagnóstico menor.

Carcinoma insular

El carcinoma insular es un tipo de neoplasia tiroidea que presenta características intermedias entre los carcinomas diferenciados y el anaplásico. Histológicamente se define como un tumor sólido con células pequeñas que semejan islotes pancreáticos, con inmunohistoquímica positiva para tiroglobulina (29).

Su frecuencia es de 1-2% de todos los carcinomas de tiroides, afecta en general a pacientes en la 5ª década y su comportamiento es más agresivo que el CDT.

DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica se debe de realizar en base a la historia clínica, el examen físico y las exploraciones complementarias que incluyen pruebas de laboratorio, técnicas de imagen y citología tiroidea en el CDT. En el Carcinoma medular se debe realizar estudio genético y familiar.

1. Historia y antecedentes

Es importante la procedencia geográfica del paciente, para ver si es de una zona con déficit de yodo, o de una zona próxima a una central nuclear. La edad de paciente es importante, los nódulos que aparecen antes de los 20 años o después de los 60 tienen un mayor riesgo de malignidad. En niños menores de 14 años hasta el 50% de los nódulos son malignos.

Una historia de radiación cervical previa es un factor de riesgo de carcinoma. La historia familiar es importante y puede orientar a formas hereditarias como las neoplasias endocrinas múltiples (MEN). Los síntomas de compresión local o el crecimiento rápido ya hemos dicho que sugieren malignidad.

2. Exploración física

La palpación nos aporta datos para conocer si es un nódulo único o múltiple, el tamaño, la consistencia y la movilidad, así como la presencia o ausencia de dolor. La presencia de adenopatías es más habitual en el carcinoma. La mayoría de los carcinomas se presenta como nódulo único eutiroideo, pero la existencia de múltiples nódulos no excluye el carcinoma. Un nódulo duro y adherido a estructuras vecinas es altamente sospechoso, aunque a veces el aumento de consistencia se debe a hemorragia o calcificaciones.

Se deben buscar datos físicos de otras enfermedades endocrinas o autoinmunes, como lesiones cutáneas en el MEN 2B o hipertensión arterial en el feocromocitoma.

3. Pruebas de laboratorio

Debe incluirse siempre TSH y T4, mejor la fracción libre. En raras ocasiones puede estar indicado la determinación de T3. Cuando las cifras son de hipotiroidismo se deben pedir anticuerpos para confirmar una tiroiditis de Hashimoto por su asociación a linfoma.

La mayoría de los pacientes con carcinoma de tiroides están eutiroideos, aunque en algunos casos pueden estar hipotiroideos, ya que la producción hormonal de las células foliculares malignas es menor que la de las células normales. La tirototoxicosis tampoco excluye malignidad. Por otra parte el grupo de Vignieri, ha publicado que los pacientes con enfermedad de Graves y un nódulo tienen un riesgo elevado de cáncer de tiroides y que el CDT en pacientes con Graves es más agresivo (30,31).

En presencia de historia familiar de CMT es necesario determinar calcitonina basal y tras pentagastrina, para saber si se trata de una forma familiar o esporádica. En todos los pacientes con diagnóstico prequirúrgico de CMT debe realizarse determinación de catecolaminas en sangre y orina para el despistaje de feocromocitoma, ya que la cirugía del feocromocitoma debe ser previa a la cirugía del tiroides.

Se debe además determinar Ca, P y PTH para documentar la presencia de hiperparatiroidismo.

4. Técnicas de imagen

Radiología simple

La Rx simple de cuello y tórax ofrece información sobre el tamaño y permite valorar signos compresivos como desviación o estenosis de la traquea, y sobre crecimiento intratorácico, así como la identificación de metástasis pulmonares. La radiología no aporta información sobre benignidad o malignidad.

Ecografía

La ecografía de tiroides es una técnica fácil, no cruenta, sin radiación y que tiene una gran sensibilidad para detectar alteraciones morfológicas, sin embargo tampoco discrimina entre benignidad y malignidad.

TAC y RMN

Permiten una adecuada definición anatómica del tiroides y las estructuras adyacentes, permite conocer si existe crecimiento intratorácico y sobre la existencia de adenopatías, pero tampoco tiene utilidad para diferenciar procesos benignos o malignos.

Isótopos radioactivos

La gammagrafía tiroidea informa sobre la morfología

y el grado de funcionalidad de la glándula tiroidea. Se basa en la administración de un radioisotopo (I-131 o Tc 99) que es captado selectivamente por la glándula tiroidea. Según el grado de captación se diferencian tres tipos de nódulos: calientes, fríos e isocaptantes, aunque también puede existir captación difusa. Esta técnica tampoco discrimina entre benignidad y malignidad, aunque los nódulos fríos tiene un mayor riesgo de malignidad.

Los rastros con I-131 se utilizan además en el seguimiento para identificar enfermedad recurrente o metástasis, pero del diagnóstico de recurrencias o metástasis hablaremos en un capítulo aparte.

Citología de tiroides

La citología tiroidea obtenida mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) ha supuesto un verdadero avance en el diagnóstico del nódulo tiroideo. Esta técnica fue descrita por primera vez en 1952 por Soderstrom (32). Consiste en la extracción de células tiroideas mediante una aguja fina insertada en una jeringa especial. Es una técnica de gran valor en el diagnóstico y manejo de los nódulos por ser sencilla y barata (33). El riesgo de diseminación de las células neoplásicas a lo largo del trayecto de punción es prácticamente inexistente. La obtención de material adecuado para la interpretación citológica es del 94-97% en manos expertas. El empleo simultáneo de PAAF con control ecográfico permite la punción de nódulos pequeños con mucha exactitud.

Existen cuatro posibles resultados histológicos:

—Benigno o Negativo: Tiroides Normal, Nódulo coloide, Tiroiditis Linfocitaria, Tiroiditis Subaguda.

—Sospechoso o indeterminado: Proliferación folicular o de células de Hürthle.

—Maligno o Positivo: Presencia clara de células malignas (Tumor primario o metastático).

—No diagnóstico o Material no valorable: Muestra inadecuada que obliga a repetir la PAAF.

Más del 60% de los aspirados son benignos, el 5% malignos y el resto de sospecha.

La limitación principal de la citología reside en no ser capaz de diferenciar entre neoplasias foliculares y de células de Hürthle benignas o malignas. El Ca papilar se identifica fácilmente. Los linfomas suelen necesitar biopsia para su diagnóstico. El 20-30% de nódulos con citología sospechosa son malignos y por tanto si no existen contraindicaciones deben de ser operados.

Otras limitaciones son el bajo rendimiento en el bocio multinodular, la no detección de carcinoma oculto y los resultados no diagnósticos.

El porcentaje de falsos negativos (pacientes con citología benigna que tienen en realidad una lesión maligna) es inferior al 5%, y de falsos positivos (citología de malignidad con lesiones benignas) no supera 1%. Las muestras interpretadas como malignas tienen una especificidad del 99% y una sensibilidad del 73%. La utilización de Ac monoclonales ha incrementado la rentabilidad diagnóstica.

El PAAF es la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica y la que más información proporciona. Su utilización ha reducido el número de pacientes enviados a cirugía, las complicaciones son mínimas y consisten en hematomas locales, parálisis del recurrente transitoria, necrosis del nódulo y elevaciones transitorias de Ac antitiroideos y de la Tg.

5. Estudio familiar

La detección precoz en el CMT es importante, ya que la cirugía puede ser curativa en estadíos iniciales. La primera prueba utilizada como screenig familiar fue la calcitonina basal y tras pentagastrina, que se continua utilizando pero es una exploración relativamente molesta y que se debe repetir anualmente.

Desde la identificación de las mutaciones de RET el estudio familiar se ha simplificado y con una sola determinación se pueden identificar los familiares con riesgo de desarrollar CMT y a los no portadores de la mutación y en la actualidad es la recomendada como screening familiar. El estudio genético de las familias con CMT en el contexto del MEN excluye al 50% de los familiares y su descendencia de seguimientos e identifica a los portadores que desarrollaran el tumor en más del 90% de los casos si no reciben tratamiento. El conocer el tipo de mutación ayuda en el seguimiento y detección de otros componentes de la enfermedad.

Existe un pequeño porcentaje de familias en donde no se identifica ninguna mutación y su seguimiento será el clásico con calcitonina. En el CMT esporádico debe realizarse test genético ya que el 5% presentan mutaciones y ante un CMT aislado sin antecedente familiares también ya que puede ser el primer caso.

A pesar de todos los métodos diagnósticos descritos el diagnóstico definitivo es el estudio anatomopatológico de la pieza.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDE RECURRENTE

Ya hemos visto que existe disparidad entre la incidencia y la mortalidad del Ca de tiroides como reflejo de su crecimiento lento, y de que la alta supervivencia es la norma en el CTD, 90% en el papilar y 60% en el folicular. Aún así, tras un una terapia inicial eficaz el 20% de los pacientes puede recidivar.

La existencia de métodos eficaces para la detección de metástasis y recurrencias es fundamental. Estos métodos incluyen el rastreo con radioyodo y la determi-

nación de Tiroglobulina (Tg). Las técnicas de imagen se deben utilizar en ocasiones para detectar los ganglios linfáticos, sobre todo cuando existe disparidad entre los rastreos (negativos) y los niveles de tiroglobulina (elevados).

Tanto el rastreo con I-131 como la cifra de Tg para que sean más valorables requieren la estimulación del tejido tiroideo residual con niveles altos de TSH. Esto se consigue retirando la medicación con Tetraiodotiroxina (T4) entre 4-6 semanas antes y con Triiodotironina (T3) 2 semanas antes del rastreo, para incrementar los niveles endógenos de TSH. Esto produce hipotiroidismo clínico con la consiguiente alteración en la vida cotidiana y laboral del paciente.

Por otra parte periodos repetidos de TSH elevada pueden ocasionar crecimiento del tejido tiroideo residual o de las metástasis. Para obviar estos inconvenientes se utilizó como arma terapéutica alternativa la administración durante tres días de 10U de TSH bovina, que fue eficaz en estimular la captación de yodo en el tiroides normal residual y metastático (34). La eficacia de la TSH bovina fue menor que la estimulación de la TSH endógena y se produjeron efectos secundarios como náuseas, vómitos, urticaria e incluso shock anafiláctico (35).

El posible uso de TSH humana extraída de hipófisis obtenidas mediante autopsias, se desechó por el potencial riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (36). La disponibilidad de TSH humana recombinante obtenida por ingeniería genética ha probado su eficacia y seguridad en varios estudios (37) y ya esta disponible para su utilización obviando la retirada de medicación.

La determinación de Tg asociada proporciona un método diagnóstico más sensible que el rastreo solo (38). Debemos tener en cuenta que la presencia de anticuerpos antitiroglobulina puede interferir con el RIA e IRMA de Tg (produciendo sobrestimación con el RIA e infraestimación con el IRMA) (39).

La detección de células del tiroides circulantes por PCR para el RNAm de Tg aporta un nuevo y conveniente método para el diagnóstico de CDT recurrente. Esta técnica mide la síntesis de Tg mediante transcripción inversa en 1 ml de sangre periférica y sería también útil para detectar Tg en el aspirado, obtenido mediante PAAF, de algún ganglio sospechoso.

La mayoría de los pacientes con CDT nunca presentan una recidiva y la posibilidad de disponer de un RT-PCR para TGg sencillo y de fácil aplicación clínica evitaría el gasto y la problemática que supone los test de seguimiento tradicionales en estos pacientes (40).

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics Cancer J Clin 1997; 47: 5-27.
2. Hermanek P, Sobin LH. TNM Classification of Malignant Tumors 4th Ed, 2nd rev berlin (Ed). Springer-Verlag 1992.
3. Davis NL, Bugis SP, McGregor GI et al. An evaluation of prognosis scoring system in patients with follicular thyroid cancer. Am J Surg 1995; 170: 476-479.
4. De Groot LK, Kaplan EL, Mc Cormick M et al. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 414-420.
5. Mazzafferi EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgery and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.

- Am J Med 1994; 97: 418-422.
6. Erned L Mazzaferri. Thyroid Carcinoma: Papillary and follicular. Endocrine Tumors Ed Ernest.L.Mazzaferri. Blackwell Scientific Publications 1993.
 7. Goodman MT, Yoshizama CN, Kohel LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. Cancer 1998; 61: 1272-1281
 8. Sarne D, Schneider AB. External radiation and thyroid neoplasia. Thyroid Cancer II. Endocrinology and metabolism clinics of north america. Ed Sanders March 1996; 25: 141-151.
 9. Fajin JA. Molecular pathogenesis. In :Braverman LE, Utiger RD Eds Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical tex. 7Th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 909-916.
 10. Fusco A, Grieco M, Santoro M et al. A new oncogen in human thyroid papillary carcinomas and their lymph node metastases. Nature 1987; 328: 170-172.
 11. Bongarzone I, Fugazzola L, Vignieri P et al. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2006-2009.
 12. Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A et al Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. Cancer Res 1995; 11: 2459-2467.
 13. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-muñoz H, Fagin JA. Distinc pattern of the ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. Cancer Res 1997; 57: 1690-1694.
 14. Challeton C, Bounacer A, Du Villar JA et al. Pattern of ras and gasp oncogene mutations in radiation associated human thyroid tumors. Oncogene 1995; 11: 601-603.
 15. Russo D, Arturi F, Schlumberger M et al Activating mutations of the TSH receptor in differentiated thyroid carcinomas. Oncógenes 1995; 11: 907-911.
 16. Ito T, Seyama T, Mizuno T et al. Unique association of the p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. Cancer Res 1992; 52: 1369-1971.
 17. Mulligan LM, Knowk JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET protooncogen in multiple endocrine neoplasia type 2ª. Nature 1993; 363: 458-460.
 18. Donis-Keller H, Dou S, Chi D et al. Mutations in the RET protooncogen are associated with MEN 2A and FMTC. Hom Mol Genet 1993; 2: 851-856.
 19. Hofstra RMW, Landsvater RM, Cecherini I et al A mutation in the RET Protooncogen associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature 1994; 367: 375-376.
 20. Zedenius J, Larsson C, Bergholm V et al. " Mutations of codon 918in the RET protooncogene are correlated to poor prognosis in medullary thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3088-3090.
 21. Heshmati HM, Gharib H, Khosla S. Genetic testin in medullary thyroid carcinoma syndromes: Mutations types and clinical significance. Mayo Clin Proc 1997; 72: 430-436.
 22. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995; 141: 259-277.
 23. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998; 338: 297-306
 24. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after chernobyl Nature 1992; 359: 21-25.
 25. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. Crit Rev Oncog. 1993; 4: 25-52.
 26. Goldar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick Mh. Systematic population-based assessment of cancer risk in first degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1600-1608.
 27. Gómez-Pérez M. Nodulos tiroideos. Tumores del Tiroides En: Tratado de Medicina Interna. Díaz-Rubio M y Espinos D Eds. Editorial Panamericana. 1994: 2379-2388.
 28. Steven I Sherman MD. Anaplastic thyroid carcinoma. Up to Date 1999 (781).
 29. Kenneth D Burman MD, Mathew D Rinal MD and Leonard Wortofsky MD. Unusual types of thyroid neoplasms. Thyroid Cancer II. Endocrinology and metabolism clinics of North America. Ed Sanders March 1996; 25: 40-68.
 30. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 830-835.
 31. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L and Vignieri R. Outcome of differentiated thyroid Cancer in Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2805-2809.
 32. Soderstrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A preliminary report. Acta Med Scan 1952; 17: 543-554.
 33. Duran Rodríguez-Hervada A, Oliván Palacios B, Charro Salgado A.L. Diagnóstico actual del cáncer de tiroides. Revisiones en Cáncer 1991;5:10-13.
 34. Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: Implications for I131 treatment of thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34: 814-818.
 35. Kirkpatrick CH, Meek JC, Rich RR Mechanism of allergy to components of commercial bovine thyrotropin. J Allergy Clin Immunol 1973; 51: 296-302.
 36. Law A, Jack GW, Tellez M, Edmonds CJ. In vivo studies of a human thyrotropin preparation. J Endocrinol 1986; 110: 375-378.
 37. Ladelson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL et al. Comparision of recombinant human thyrotropin administration to thyroid hormone withdrawal for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. N Engl J Med 1997; 337: 888-896.
 38. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, 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.
 39. Carole A Spencer and Chik-Chier wang. Thyroglobulin measurement: Techniques, clinical benefits and pitfalls. Thyroid Cancer I. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Eds Sanders March 1996; 24: 4;841-865.
 40. Richard S Haber. Editorial: The diagnosis of recurrent thyroid cancer : A new approach. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 4189-4190.

Quimioterapia del cáncer de tiroides

A. OAKNIN, M. PÉREZ PÉREZ, R. PÉREZ CARRIÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Princesa. Madrid

El cáncer de tiroides es una neoplasia rara y en series de EEUU, supone un 1,2% aproximadamente de los casi más de 1,25 millones de tumores diagnosticados al año (excluyendo los melanomas) (1).

Dentro del cáncer de tiroides, podemos diferenciar 3 tipos fundamentales, que presentan diferencias en cuanto a la epidemiología, historia natural, tratamiento y pronóstico. Estas 3 categorías son (2):

1. Carcinoma bien diferenciado de tiroides. Constituye aproximadamente 90% de los casos. Dentro de este grupo hay que distinguir:

Cáncer folicular 80-85%

Cáncer papilar 10-15%

Cáncer de células de Hürtle 3-5%.

2. Cáncer anaplásico.

3. Cáncer medular de tiroides.

De forma breve, nos referiremos a la historia natural de estos tres subgrupos de neoplasias para comprender mejor la terapéutica aplicada.

1. CÁNCER BIEN DIFERENCIADO

El cáncer papilar y folicular de tiroides, se presentan a una edad media de 45 años en el varón y 41 años en la mujer (3).

El 75% de los pacientes se presentan al diagnóstico con enfermedad localizada, siendo la afectación ganglionar del 33-45% en los papilares y del 10% aproximadamente en los foliculares. Hay que reseñar que a diferencia de otros tumores sólidos, la existencia de metástasis ganglionares no influye en la supervivencia global, aunque sí en el porcentaje de recaídas locales. En estos casos localizados, los datos de supervivencia global a los 10 años, tras la aplicación de un tratamiento radical local con cirugía y radioyodo son del 74-93% para la histología papilar y del 43-94% para los foliculares.

En el otro extremo se encuentran aquellos pacientes que debutan con metástasis a distancia (1-2% en el grupo papilar y de un 2-5% en el grupo folicular) o que la desarrollan a lo largo de su evolución, los cuales alcanzan cifras de mortalidad del 50-90%. De ello se deduce, que el factor pronóstico más desfavorable en términos de supervivencia es la presencia de metástasis (4).

Dentro de las localizaciones metastásicas, los más frecuentes son pulmón y hueso.

De estas diferencias tan llamativas de supervivencia entre enfermedad localizada y enfermedad metastásica, se deduce la falta de efectividad del tratamiento aplicado en el segundo caso; es decir de la quimioterapia, tema que abordaremos posteriormente.

2. CÁNCER ANAPLÁSICO DE TIROIDES (CAT)

El CAT es una neoplasia de comportamiento muy agresivo. La mayoría de los pacientes, se presentan al diagnóstico con una masa palpable que crece rápidamente durante el periodo de estudio y en un 25-50% presentan ya mts. pulmonares.

La supervivencia de estos pacientes es muy pobre, menos de 5 meses desde el diagnóstico (5).

Así pues, parece lógico pensar que el tratamiento ideal para estos pacientes fuera un tratamiento local agresivo junto con un tratamiento sistémico frente a la enfermedad diseminada.

3. CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES

El CMT, supone entre el 5-9% de todos los casos de cáncer de tiroides.

El CMT se origina a partir de las células parafoliculares o célula C del tiroides, los cuales tienen su origen

en la cesta normal y pertenecen a las células APUD. Quizá la principal característica de estas células es que secretan calcitonina, constituyendo los niveles de esta hormona, el marcador más sensible y más específico del CMT.

Al igual que otras células APUD, las células C pueden expresar receptores de somatostatina y en este sentido se están estudiando análogos de la somatostatina, que se unan al receptor celular y tienen el crecimiento celular.

La gran mayoría de paciente con CMT, al diagnóstico presentan enfermedad localizada con mayor o menor afectación ganglionar dependiendo del tamaño tumoral (<1 cm – 11% y > 2 cm –60%).

En estos pacientes la aplicación de un tratamiento local agresivo (cirugía radical más vaciamiento ganglionar), alcanza tasas de supervivencia a los 10 años en torno al 70-80%.

En cambio, los pacientes que desarrollan metástasis (3-20%) presentan resultados muy pobres de supervivencia con el tratamiento actual (4).

TRATAMIENTO QMT EN PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES

De los datos de supervivencia presentado anteriormente, se puede deducir, que el tratamiento curativo del cáncer de tiroides es una cirugía radical acompañada o no de tratamiento con I¹³¹. Cuando este tratamiento falla, con aparición de recidiva local y/o metástasis a distancia, ¿cuál es la opción terapéutica? Hasta el momento, únicamente disponemos de un tratamiento quimioterápico con resultados bastante desalentadores. Vamos a hacer una pequeña revisión de los citostáticos y esquemas más activos conocidas hasta ahora.

MONOQUIMIOTERAPIA

Como hemos dicho anteriormente, la quimioterapia como modalidad terapéutica, se ha utilizado en los últimos años con resultados más bien pobres. Leeper y Shimakoa (6), hacen una revisión exhaustiva de la eficacia de los diferentes citostáticos activos en esta enfermedad, destacando entre los más activos: la adriamicina, la bleomicina y el platino (Tabla I).

TABLA I

ACTIVIDAD DE LOS DIFERENTES CITOSTATICOS EN EL CARCINOMA DE TIROIDES AVANZADO

<i>Citostático</i>	<i>% de respuestas</i>
Adriamicina	15/47 (31,9%)
Cisplatino	5/13 (38%)
Bleomicina	5/24 (20,8%)
Etopósido	4/22 (18%)
Carboplatino	2/9 (22,1%)
Epiadriamicina	7/32 (21,8%)
Aclarrubicina	5/24 (20,8%)

Las mejores respuestas obtenidas con estos 3 agentes, rondan en torno al 20% y el 30%, siendo la mayoría RP y estabilizaciones, siendo ocasionales las RC. La doxorubicina administrada a dosis de 60-75 mg/m² cada 3 semanas, llega a alcanzar una tasa de RO del 34%. En los análisis de las variables pronóstico realizadas en diferentes estudios, alcanzan significancia estadística de carácter favorable:

Edad <40

Sexo: mujer

Localización metastásica: pulmón.

Ante las escasas respuestas alcanzadas, se intentaron introducir nuevos fármacos como el etopósido y carboplatino con ocasionales RC y menos de un 20% de RO (7).

En la última década se ha comenzado a ensayar el tratamiento con agentes tales como el Ac. retinoico, tamoxifeno y octeotrido.

El octeotrido, es un análogo de la somatostatina y su uso viene racionalizado por la existencia de receptores de somatostatina en las células C o parafoliculares del CMT.

Hasta el momento, los ensayos realizados han pretendido demostrar si la aplicación de altas dosis de octeotrido, podrían inducir regresión tumoral en pacientes postoperados con metástasis a distancia de CMT.

Los resultados obtenidos en 2 series pequeñas de pacientes, una proveniente del Department of Internal Medicine de University of Heidelberg (8), Alemania y otra del Hospital Avicenne, Francia (9), en la que utilizaron octotride a dosis altas (200-1000 mgr) durante una media de 9 meses, no demostraron un descenso ni estabilización en los parámetros que reflejaban el volumen tumoral (calcitonina y CEA), por lo que puede deducirse que no altera la historia natural del CMT avanzado.

POLIQUIMIOTERAPIA

El conocimiento de que la asociación de 2 ó 3 citostáticos consiguen en determinados tumores sólidos mejores tasas de respuestas que la monoquimioterapia, llevó a pensar que en el cáncer de tiroides ocurriría lo mismo. Ahora bien, dada la poca incidencia de este tipo de tumores, ha sido imposible desarrollar ensayos clínicos randomizados que permitan extraer conclusiones tales como si la monoquimioterapia es superior a la poli quimioterapia, cual es el esquema de administración y las dosis más adecuadas.

Haremos una revisión, de los esquemas más usados y de los escasos trabajos randomizados existentes:

1. La ECOG, realizó un Fase III con la intención de combinar ADR + CDDP y enfrentarla a ADR en monoterapia. Reclutaron una serie de 41 y 43 pacientes en cada brazo con cáncer de tiroides en fase avanzada (bien diferenciado).

TABLA II

ENSAYO RANDOMIZADO DE MONOQUIMIOTERAPIA VS. POLIQUIMIOTERAPIA EN EL CARCINOMA TIROIDEO AVANZADO

Citostáticos	N.º pacientes	Respuestas	Supervivencia
ADR	41	17% (7RP)	No diferencia significativa
ADR, CDDP	43	26% (5RC y 6 RP)	

Obtuvieron una tasa de RO del 17% en el brazo de monoquimioterapia sin ninguna RC y un 26% de RO con 5RC en el brazo de la poliquimioterapia. Hay que señalar que aunque no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a supervivencia en ambos grupos, 4 de los pacientes que alcanzaron RC vivieron > de 2 años (10).

Este estudio demostró superioridad de la poliquimioterapia.

2. Una combinación con la que se obtuvieron una alta tasa de respuesta fue la formada por Doxorubicina 40 mg/m² día 1, L-PAM, VCR 1 mgr día 14 y bleomicina 15 mgr, iv, día 14) realizada por Bukoswky, en la que consiguió sobre una serie de 11 pacientes una tasa de respuestas del 38% (4/11) ahora bien con una corta duración de la misma, una media de 4 meses (11).

3. T. Chois, en el Hospital Nigata Cancer Center de Japón, realiza un trabajo sobre pacientes con cáncer anaplásico de tiroides en los que desde 1983 a 1996, se administró la combinación de EP (CDDP =80 mg/m², día 1 y VP 16, 100 mg/m² días 1 a 3) basándose en la eficacia que este tratamiento tenía sobre tumores de rápido crecimiento como el microcítico de pulmón.

Sobre 29 pacientes evaluables obtuvieron una tasa de

RP del 44,8% y 24% de RC con un SLE de 140 días (12). Aunque se trata de un análisis retrospectivo, los datos parecen presentar al esquema EP como un régimen activo frente ANCA. Ahora bien son necesarios ensayos Fase II multicéntricos para corroborar los datos.

4. Dentro de la tendencia actual al empleo conjunto de QT más RDT, el INC ha usado en pacientes con cáncer indiferenciado metastásico de tiroides una modalidad de tratamiento combinado con doxorubicina 10 mg/m² administrada 90 minutos antes de la primera sesión de RDT externa y posteriormente semanalmente., junto con un fraccionamiento de 1,6 Gy 2 veces al día, durante 3 días a la semana y un total de 6 semanas.

Los resultados en términos de supervivencia de los pacientes que reciban esta modalidad de tratamiento son mejores comparados con los controles extraídos de series históricas. Los mejores respondedores son los que presentan metástasis pulmonares y sabemos además que los pacientes que responden pueden alcanzar una media de supervivencia de 12 meses frente a 4,5 meses de los que no respondieron.

CONCLUSIONES (5)

El cáncer de Tiroides es una neoplasia rara, en la que el tratamiento curativo lo constituye la cirugía radical y la administración de I¹³¹. A pesar de que este tratamiento consigue una alta tasa de supervivencia a los 10 años, existe un porcentaje de pacientes, que varía según la histología, que debutan o desarrollan metástasis a distancia. Este subgrupo de pacientes es candidato a recibir un tratamiento sistémico basado en quimioterapia que por el momento con el régimen demostrado más activo, ADR + CDDP, se consigue en torno a 30-35% de RO con escasas respuestas completas.

TABLA III

POLIQUIMIOTERAPIA EN EL CARCINIOMA TIROIDEO AVANZADO

Asociación	Nº enfermos	% de respuesta	Duración	Autores
CDDP,ADR,VDS	10	4/10(40%)	7 meses	RANE F. (1985)14
ADR,BLM,VCR,L-PAM	11	4/11 (38%)	4 meses	Bukowsky (1983) 11
CDDP, ADR	22	2/22 (9,1%)	—	Williams SD (1986) 10
ETOPOSIDO, PLATINO	29	68%	140 días	T. Chusce (12)

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin 1995; 45: 8.
2. Lossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. Curr Probl Surg 1994; 31: 937.
3. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. Cancer 1995; 75: 338.
4. Douglas L. Fraker. Mónica Skarolis. Virginia Livosli Thyroid Tumores. De Vita 5th Edition.
5. Nel G, van Heerden JA, Goellner JR Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60: 51.
6. Leeper RD, Shimakoe K. Treatment of metastasis thyroid cancer. Endocrinology and cancer. Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol 8. Philadelphia. WB Sanders 1980.
7. Rozenzweig M, Nicaise C, Beer M et al Phase I study of Carboplatin given on a five-day intravenous schedule. Journal Clin

- nic Oncol. Oct 1983; 1(10): 621-6.
8. Frank-Rane-K, Zielgler- R, Rane-F. The use of octeotride in the treatment of medullary thyroid carcinoma *Hormone and Metabolic Reseach* Vol. 27, P 44-7.
 9. Modigliani-E, Cohen-R, Joannidis-S, Siame-Mounot-C. Results of long-tum continuous subcutaneous octeotride administracion in 14 pat. with medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endrocrinology* 1992 Feb, Vol. 36 (2). P: 183-6.
 10. Shimaoke K, Sconenfield DA, Dewys WO, Creach RH, De Conti R. A randomized trial of cloxorubicina versus doxorubicina plus cisplatino in pat with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* Nov 185: 56 (9): 2155-60.
 11. Dorie BG, Hellman D, Woolfend JM. High-Risk Thyroid Cancer. Prolonged Survival with carly multinodal therapy. *cancer Clin Trials* (1981) 4 (1): 67-73. 1981.
 12. T. Chou, K. Tsotsui, T. Ishigono. Etoposide and Cisplatino (EP) combination quemotherapy for anaplastic Thyroid Carcinoma (Retrospective Study). *Proceedings of ASCO*. 1998. 1558 (17).
 13. Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakanrjian. Anaplastic Carcinoma of the thyroid. A 24 year experience. *Head and Neck* 1995: 17: 41.
 14. Rane F, Minnr H et al: Combination Chermotherapy of Metastatic thyroid Cancer. Pahse II study. *Am. J. Clinic Oncolog*. Oct 1983: 6 (5): 579-81.
 15. Williams, s.o., Birch R et al: Phase II evaluation of Doworrubicin plus Cisplatin in advanced thyroid Cancer: a southeartern cancer study group trial. *Cancer treat. Report* Mar 1986; 70 (3): 405-7.

Tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides

J.TENNVALL*, G. LUNDELL#, G. WALLIN"

Departamento de Oncología, Hospital Universitario, Lund, Suecia. Departamentos de Oncología, Radiumhemmet# y Cirugía", Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma anaplásico de células gigantes (CACG), al contrario que el carcinoma de tiroides bien diferenciado, tiene un pronóstico sombrío, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de entre 3 y 6 meses (1,2). Se trata de una enfermedad agresiva tanto a nivel local como sistémico, observándose un mejor pronóstico sólo en los pocos casos en los que existe un tumor pequeño confinado al tiroides (2,3).

El CACG es poco frecuente, representando entre el 5 y el 15% de todos los carcinomas tiroideos (4,5). Los estudios epidemiológicos recientes indican que el CACG ha disminuido con el tiempo (2), lo que podría estar relacionado en parte con la administración profiláctica de yodo y la erradicación del bocio endémico, así como con un tratamiento más agresivo del bocio de larga duración (6,7).

Hasta hace poco, la mayoría de los pacientes con CACG fallecían debido al crecimiento incontrolado del tumor con invasión local y casi siempre la muerte sobrevinía por asfixia (3,8,9). El CACG es una enfermedad de personas de edad avanzada, siendo la mayoría de los pacientes mayores de 60 años (2,4,5,7,10). Por ello, el tratamiento se ve influido por condiciones que dependen de la edad. Por otro lado, aunque los pacientes con CACG rara vez se curan, se debe hacer todo lo posible para controlar el tumor primario y con ello mejorar la calidad de la vida durante el tiempo que sobreviva el enfermo.

En el momento del diagnóstico, casi todos los pacientes presentan una masa tiroidea que crece rápidamente. La presencia de esa masa es habitualmente el motivo de consulta. Otros síntomas presentes en el momento del diagnóstico y generalmente relacionados con el crecimiento local del tumor son: disnea, disfagia, dolor local y ronquera. El tiempo de evolución de los

síntomas antes del diagnóstico suele ser muy corto. En la mayoría de los casos, el tumor invade los tejidos vecinos (T4; UICC) (11). Incluso cuando existen metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico, el principal problema en la mayoría de estos pacientes sigue siendo el crecimiento local.

La biopsia quirúrgica retrasa el inicio del tratamiento en pacientes con CACG debido a la mala cicatrización de la herida y, en algunos casos, hace incluso que aumente el crecimiento tumoral (12,13). Más aún, la biopsia abierta de una sola zona de un tiroides agrandado no siempre permite establecer el diagnóstico en caso de que exista a la vez bocio nodular o un carcinoma bien diferenciado. En estos casos, el diagnóstico puede establecerse mediante múltiples biopsias realizadas por punción-aspiración con aguja fina (14,15), que no son ni perjudiciales ni molestas para el paciente. El diagnóstico citológico de este tumor altamente invasivo no suele plantear dificultades (14,15). Esta técnica conduce rápidamente al diagnóstico, pudiendo iniciarse el tratamiento de forma inmediata. En algunos pacientes con un diagnóstico dudoso deben realizarse también pruebas inmunohistoquímicas. Es muy importante descartar la presencia de un linfoma primario de tiroides (que antes solía diagnosticarse como carcinoma anaplásico de células pequeñas de tiroides), cuyo pronóstico es mucho más favorable (16-18).

TRATAMIENTOS MULTIMODALES

Fundamentos

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, utilizadas como único tratamiento, no consiguen un control adecuado de la enfermedad (1,19). Por esa razón, suele recurrirse a una combinación de esas modalidades que

permita, al menos, mejorar el control local (19,20). El motivo de combinar radioterapia y quimioterapia es que la toxicidad de estas modalidades de tratamiento no se superpone del todo y, por tanto, puede obtenerse un mayor efecto tumoricida (21).

El agente citotóxico más eficaz y utilizado con más frecuencia como agente único frente al carcinoma de tiroides es la doxorubicina (13,22,23). La combinación de doxorubicina y radiación en células tumorales de mamíferos es sinérgica cuando se utiliza una dosis pequeña del agente citotóxico (<0,15 mg/kg) (24). El mecanismo responsable del efecto radiosensibilizante de la doxorubicina sigue sin conocerse bien (24-28).

La radioterapia con hiperfraccionamiento de dosis puede reducir sus efectos tóxicos en los tejidos normales (29,30). Al ser el CACG un tumor de crecimiento rápido, es conveniente reducir el "tiempo total de tratamiento" acelerando el fraccionamiento de la radioterapia, disminuyendo con ello la posibilidad de que las células tumorales se repueblen durante el tratamiento (29). Además, la masa tumoral necrótica puede extraerse mediante cirugía reductora, aumentando con ello la eficacia de otras modalidades terapéuticas (20,31).

Tratamientos utilizados

En 1973 Wallgren y Norin (32) describieron por primera vez el éxito de la radioterapia y la quimioterapia concomitante (5-fluorouracilo y ciclofosfamida) para el control local del CACG. En 1974 se publicó una serie pequeña que refería buenos resultados con una combinación de dactinomicina y radioterapia (33). Pero cuando la serie se amplió (1) y se incluyeron casos en estadios más avanzados, no se observaron efectos beneficiosos obvios al añadir este tipo de quimioterapia. Simpson (34) refirió regresión tumoral local completa en 6 de 14 pacientes que recibieron radioterapia con hiperfraccionamiento de dosis (1 Gy x 2) hasta una dosis total de 36 Gy, en combinación con diferentes tratamientos citotóxicos (habitualmente doxorubicina). Unos años más tarde, Kim y Leeper (35) obtuvieron resultados más prometedores utilizando doxorubicina y radioterapia (1,6 Gy, dos veces al día, tres días a la semana, hasta 57,6 Gy). En ocho de nueve pacientes se consiguió una remisión completa. En 1987, Kim y Leeper (36) refirieron que 19 pacientes habían recibido el mismo tratamiento, obteniendo un 84% de remisiones completas. De todas formas, estos pacientes eran más jóvenes de lo normal para el CACG (mediana de 60 años de edad), los tumores eran bastante pequeños y ninguno presentaba enfermedad diseminada al inicio del tratamiento.

Nuestra propia experiencia se remonta a principios de los años setenta. Desde entonces, hemos utilizado diferentes tratamientos en Radiumhemmet (Estocolmo) y el Departamento de Oncología del Hospital Universitario de Lund (Tabla I). Desde 1980 se han utilizado las mismas pautas en ambos centros y se han analizado conjuntamente los datos de los pacientes a la hora de evaluar el régimen terapéutico empleado. Prácticamente todos los pacientes con CACG diagnosticados en Esto-

TABLA I

DISTINTOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GIGANTES DEL TIROIDES

A partir de 1980 se analizan conjuntamente los datos de los pacientes de Lund y Estocolmo

Estocolmo: Lund: n.º de pacientes

Periodo	Periodo	Pacientes	
1971-73		n=8	RT+ metotrexato (Ref N° 12)
1973-75	1973-75	n=9; 8	RT+ BCF* (Refs N° 12 y 37, resp.)
	1975-79	n=5	RT+ BCF* + cirugía** (Ref N° 31)
1975-83	1980-83	n=25	H. RT+ BCF+ cirugía** (Ref N° 38)
1984-88	1984-88	n=16	H.RT+ doxorubicina + cirugía** (Ref N° 40)
1988-93	1988-93	n=17	HART(1,3Gyx2/d) + doxorubicina + cirugía (Ref N° 10)
1994	1994		HART Preop. sólo (1,6Gyx2/d) + doxorubicina + cirugía

*En Lund no se utilizó bleomicina entre 1973 y 1979;

**Cirugía cuando fue posible;

RT=radioterapia; H.= RT con hiperfraccionamiento de dosis; HART=RT con hiperfraccionamiento acelerado de dosis; BCF= Bleomicina +Sendoxan+ 5-Fu;

Los números de las referencias se indican entre paréntesis.

colmo y el sur de Suecia son remitidos a estos dos centros oncológicos. No existe, por tanto, un sesgo obvio en la selección de nuestros pacientes.

En un principio se utilizó en el Radiumhemmet radioterapia combinada con monoquimioterapia (Tabla I). Siete de ocho pacientes tratados con metotrexato y radioterapia (2 Gy, una fracción diaria hasta 30-40 Gy), mostraron una remisión transitoria pero objetiva. Puesto que con esta combinación aparecieron efectos secundarios severos en todos los pacientes, se reemplazó el metotrexato por BCF (bleomicina, 5 mg/día, ciclofosfamida 200mg/día, 5-fluorouracilo, 500 mg en días alternos). La nueva combinación resultó menos tóxica. Siete de nueve pacientes obtuvieron una remisión completa o parcial. De esos nueve pacientes, uno fue operado al finalizar el tratamiento combinado. Ese paciente aún vive 14 años después.

En Lund se utilizó ese mismo régimen pero sin bleomicina (CF, como el propuesto por Wallgren y Norin) entre los años 1973 y 1975 (Tabla I). Ocho pacientes recibieron el tratamiento (37), consiguiendo detener el crecimiento local en 6 de ellos, pero finalmente todos menos uno fallecieron por recaída local. Añadiendo cirugía reductora a este régimen (31) se consiguió el control local en 4 de 5 pacientes, que fallecieron con enfermedad diseminada.

En un estudio realizado en nuestros centros, publicado por Werner y cols. (38) y revisado por Tallroth y cols. (13), se administró BCF antes y después de la cirugía y la radioterapia se administró en dos fracciones diarias. Después del primer ciclo de radioterapia (30 Gy), se realizó cirugía reductora para extirpar todas las partes resecables del tumor. En los casos en los que no se consideró posible

la cirugía, se administró el segundo ciclo de radioterapia en las tres semanas siguientes. En el preoperatorio se administró radioterapia hasta alcanzar una dosis de 30 Gy en 3 semanas, y en el postoperatorio se administraron otros 16 Gy en una semana y media, con una dosis total de 46 Gy. Se administró dos veces al día, con una dosis de 1 Gy por fracción y un intervalo mínimo de 6 horas. El campo radiado contenía los ganglios cervicales y el mediastino superior. Sólo el 36% (9/25 pacientes) falleció por recaída local. Tres pacientes se curaron y actualmente llevan seis años libres de recurrencia. Sin embargo, algunos de estos pacientes sufrieron toxicidad severa (mucositis o ulceraciones de la mucosa en boca y garganta) que originó interrupciones del tratamiento.

Como la mayoría de los pacientes con CACG son de edad avanzada, tiene que llegarse a un compromiso entre eficacia y toxicidad, ya que en estos pacientes es probablemente inviable la administración de un tratamiento citostático agresivo como parte de un régimen multimodal (20).

La adriamicina es el agente citotóxico más eficaz en los carcinomas tiroideos y el más utilizado como agente único (22,23,39). También se dice que la adriamicina produce su efecto tóxico preferentemente sobre las células en estado hipóxico (27) y que sensibiliza a las células radiorresistentes (26). Por ello se utilizó el tratamiento recomendado por Kim y Leeper en 1983 (35), aunque sustituyendo BCF por adriamicina, administrada una vez por semana 1 o 2 horas antes de la primera sesión de radioterapia.

Entre 1984 y 1992, 33 pacientes consecutivos con carcinoma anaplásico de tiroides recibieron este tratamiento combinado de radioterapia con hiperfraccionamiento de dosis, doxorubicina y cirugía reductora (Tabla II) (10,40). En el preoperatorio se administró radioterapia hasta alcanzar una dosis de 30 Gy y en el postoperatorio se alcanzó una dosis total de 46 Gy. La radioterapia se administró 5 días a la semana. El fraccionamiento diario fue de 1,0 Gy x 2 hasta 1988 y, a partir de entonces, de 1,3 Gy x 2. Por lo demás, el tratamiento se mantuvo sin cambios.

TABLA II

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GIGANTES DEL TIROIDES. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y EXTENSIÓN DEL TUMOR AL COMIENZO DEL TRATAMIENTO EN LOS ESTUDIOS DE TENNVALL Y COLS. (PERÍODO 1984-1993) (REFS N.º 10; N.º 40)

N.º de pacientes	33
Sexo (M / F)	8/25
Edad: Mediana	76
" Rango	46-94
Enfermedad: confinada al cuello	23
" diseminada a pulmón	10
Crecimiento extratiroideo (T4, UICC)	29
Tumor intratiroideo de gran tamaño (pT3)	4
Parálisis de cuerda vocal	11
Volumen aproximado del tumor:	
<50 cm ³	7
50-200 cm ³	14
>200 cm ³	12

Se administraron 20 mg de doxorubicina a la semana por vía intravenosa. La cirugía reductora pudo realizarse en 23 pacientes (70%). Ningún paciente dejó de cumplir el protocolo por motivos de toxicidad. No se observaron signos de recaída local en 16 pacientes (48%). En sólo 8 casos (24%) pudo atribuirse el fallecimiento del paciente a recaída local. En cuatro pacientes la supervivencia libre de enfermedad sobrepasó los 2 años.

La mejora del control local del tumor fue marginalmente significativa ($p = 0,08$) en los 17 pacientes tratados en la última parte del estudio, sin signos de enfermedad local en 11 casos y fallecimiento por recaída local en sólo 2 casos. La mejora del control local no pudo atribuirse a ninguna diferencia entre las dos series.

El siguiente paso lógico fue reducir todavía más el "tiempo total de tratamiento con radioterapia" sin modificar la dosis total (Tabla I; Fig. 1). La radioterapia se aceleró en 1994 aumentando la dosis a 1,6 Gy/fracción dos veces al día y administrando toda la radiación en el preoperatorio, es decir, 46 Gy dividido en 29 fracciones (1,6 Gy x 2 al día) durante 3 semanas. Puesto que se había publicado un caso de daño medular con una dosis de radiación de sólo 40 Gy administrada en tres fracciones diarias a intervalos de 4 horas en pacientes con carcinoma anaplásico (41) u otros tumores de cabeza y cuello (42), nuestro grupo decidió ser prudente y aumentar los intervalos entre las fracciones diarias de radioterapia lo más posible. Los principios para la cirugía y la doxorubicina no se modificaron.

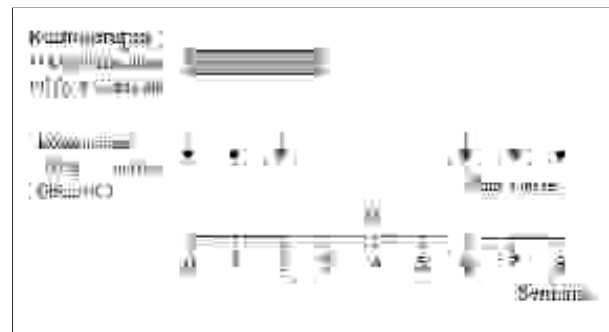


Fig 1. Tratamiento actual del carcinoma anaplásico de células gigantes del tiroides en el Hospital Karolinska y el Hospital Universitario de Lund.

La mayoría de los pacientes toleraron bien este tratamiento, si bien aparecieron efectos secundarios frecuentes (p. ej., mucositis, ulceraciones, problemas de deglución) que en algunos casos impusieron la necesidad de alimentación parenteral (5). Este protocolo de tratamiento se está elaborando en la actualidad y supuestamente estará acabado dentro de un año.

Nuestro objetivo es realizar una evaluación prospectiva de los regímenes terapéuticos cambiando las modalidades de una en una. Esperamos que este procedimiento nos permita realizar una evaluación adecuada de los distintos componentes de tratamiento multimodal.

Aunque todavía no se ha encontrado ninguna quimioterapia que consiga mejorar la supervivencia, debe

seguir probándose con nuevos agentes quimioterapéuticos (43). Otras modalidades, como los inhibidores de la angiogénesis, podrían llegar a ser en el futuro herramientas útiles para controlar el crecimiento del CACG (44).

La gran mayoría de los pacientes con CACG presentan bocio multinodular desde muchos años. Es frecuente encontrar un carcinoma diferenciado de tiroides al mismo tiempo o junto al CACG. No se sabe si antes algunos CACG se desarrollan a partir de un carcinoma diferencia-

do de tiroides. Algunos autores han propuesto un modelo multifásico de carcinogénesis (45, 46), pero todavía no existen pruebas definitivas. En el futuro, una importante tarea será intentar identificar marcadores genéticos en los carcinomas papilares o foliculares de tiroides que con el tiempo predispongan a la dediferenciación anaplásica. De esta forma podría administrarse un tratamiento más agresivo del bocio de larga duración y con ello reducir el número de pacientes que padecen esta enfermedad poco frecuente, pero terrible (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Aldinger KA, Saaman NA, Ibanez M, Hill CS Jr. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978; 41: 2267.
2. Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A 24 -year experience. *Head Neck* 1995; 17: 41- 47.
3. Jereb B, Stjernsward J, Löwhagen T. Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid: a study of treatment and prognosis. *Cancer* 1975; 35: 1293-5.
4. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, Grant CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 51-58.
5. Nilsson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomgren H, Grimelius L, Lundell G Wallin G. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland- treatment and survival during 25 years. *World J. Surg.* 1998; 22: 725-30.
6. Van Heerden JA: Editorial comment. Re: Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid. In: Common problems in Endocrine Surgery, JA van Heerden, editor. London, Year Book, 1989, p 88.
7. Demeter JG , De Jong SA , Lawrence AM Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991;100: 956-61.
8. Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW. Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1972; 30: 113-27.
9. Junor EJ, Paul J , Nicholas SR. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 83-8.
10. Tennvall J , Lundell G, Hallquist A, et al. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. *Cancer* 1994; 74: 1348-54.
11. Hermanek P, Sobin LH, editors. UICC TNM Classification of malignant tumours. 4th ed 2nd rev. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
12. Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Löwhagen T, Einhorn J. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1428-31.
13. Tallroth Ekman E, Lundell G, Tennvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *The Otolaryngologic Clinics of North America.* 1990; 23: 523-7.
14. Löwhagen T, Willems JS, Lundell G, Sundblad R, Granberg PO. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 61-73.
15. Åkerman M, Tennvall J, Biörklund A, Mårtensson H, Möller T. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 1985; 29: 850-5.
16. Lindahl F. Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1943-1968. *Dan Med Bull* 1976; 23: 120-128.
17. Proye C, Houcke M, Marmousez T, Berger M, Fossati P, Lefebvre J, Decoux M, Wemeau JL. Les cancers thyroïdiens anaplasiques. 50 observations en 20 ans-Réappréciation. *Chirurgie* 1985; 111: 627-631.
18. Tennvall J, Cavallin-Ståhl E, Åkerman M. Primary localized non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: a retrospective clinicopathological review. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 297-307.
19. Venkatesh YSS, Ordoñez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66: 321-30.
20. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, Couette JE, Droz JP. Combination Therapy for Anaplastic Giant Cell Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 564-6
21. Wendt TG, Chucholowski M, Hartensein R, Rohloff R, Willich N. Sequential chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 12: 397-9.
22. Poster DS, Bruno S, Penta K, Catane R. Current status of chemotherapy in the treatment of advanced carcinoma of the thyroid gland. *Cancer Clin Trials* 1981; 4: 301-7.
23. Benker G, Reinwein R, Windeck HG, Seber S. Experiences with chemotherapy in 52 patients with thyroid tumors. *Acta Endocrinol* 1983; 102: Suppl. 252 p.77.
24. Byfield JE , Lynch M, Kulhanian F, Chan PYM . Cellular effects of combined Adriamycin and X- irradiation in human tumor cells. *Int J Cancer* 1977; 19: 194-204.
25. Gonsalves M, Blanco M, Hunter J, Miko M, Chance D. Effect of anti-cancer agents on the respiration of isolated mitochondria and tumor cells. *Eur J Cancer* 1974; 10: 567-74.
26. Durand RE. Adriamycin: A possible indirect radiosensitizer of hypoxic tumor cells. *Radiology* 1976; 119: 217-22.
27. Teicher BA, Lazo JS, Sartorelli AC. Classification of antineoplastic agents by their selective toxicities toward oxygenated and hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1981; 41: 73-81.
28. Rosenthal CJ, Rotman M. The Development of chemotherapy drugs as radiosensitizers: an Overview . In: Rotman M, Rosenthal CJ. *Concomitant Continuous Infusion and Radiation.* Berlin: Springer Verlag 1991: 1-9.
29. Thames HD, Peters LJ, Rodney WH, Fletcher GH. Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 9: 127-38.
30. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985; 55: 2086-95.
31. Tennvall J, Andersson T, Biörklund A, Ingemansson S, Landberg T, Åkerman M. Undifferentiated giant and spindle cell carcinoma of the thyroid. Report on two combined treatment modalities. *Acta Radiol Oncol* 1979; 18: 408-16.
32. Wallgren A, Norin T. Combined chemotherapy and radiation therapy in spindle and giant cell carcinoma of the thyroid gland. Report of a case . *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1973; 12: 17-20.
33. Rogers JD, Lindberg RD, Hill CS Jr, Gehan EG. Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid: A different therapeutic approach. *Cancer* 1974; 34: 1328-32.
34. Simpson WJ. Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach. *Can J Surg* 1980; 23: 25-7
35. Kim JH, Leeper RD. Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination Adriamycin and radiation therapy. A new approach. *Cancer* 1983; 52: 954-7.
36. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid car-

- cinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372-5.
37. Andersson T, Biörklund A, Landberg T, Åkerman M, Aspegren K, Ingemansson S. Combined therapy for undifferentiated giant and spindle cell carcinoma of the thyroid. *Acta Otolaryngol.* 1977; 83: 372-7.
 38. Werner B, Abele J, Alveryd A, Biörklund A, Franzén S, Granberg PO, Landberg T, Lundell G, Löwhagen T, Sundblad R, Tennvall J: Multimodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *World J Surg* 1984; 8: 64-70.
 39. Shimaoka K, Schoenfeld DA, William DD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2155-2160.
 40. Tennvall J, Tallroth E, El Hassan A, Lundell G et al. Anaplastic giant cell carcinoma: Doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Acta Oncol.* 1990; 29: 1025-1028.
 41. Wong CS, Van Dyk J, Simpson J. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother. Oncol.* 1991; 20: 3-9.
 42. Dische S, Saunders MI. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). An interim report upon late morbidity. *Radiother. Oncol.* 1989; 6: 65-72.
 43. Ain KB Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998; 9: 715-26.
 44. Hama Y, Shimzu T, Hosaka S, Sugeno A, Usuda N. Therapeutic efficacy of angiogenesis inhibitor O-(chloroacetyl-carbamoyl) fumagillo (TNP-470;AGM-1470) for human anaplastic thyroid carcinoma in nude mice. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49: 239-47.
 45. Wynford-Thomas D: Molecular basis of epithelial tumorigenesis: the thyroid model. *Crit. Rev. Oncog.* 1993; 4:1-23.
 46. Dobashi Y, Sugimura H, Sakamoto A, Mernyei M, Mori M, Oyama T, Machinami R: Stepwise participation of p53 gene mutation during dedifferentiation of human thyroid carcinomas. *Diagn Mol Pathol.* 1994; 3: 9-14.

Cirugía del cáncer de tiroides

D. RODRÍGUEZ-PEÑA, C. CASTRO SAVOIE, M. DURÁN POVEDA

Departamento de Cirugía. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

El tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides parece *a priori* un tema en el que caben pocas discusiones y que está rodeado de no pocas ideas preconcebidas de aceptación cuasi universal, pero cuando se profundiza un poco nos encontramos con que nada está muy claro: tanto la indicación de la cirugía como la técnica a seguir en cada caso no están estandarizadas y se producen continuas dudas y dilemas que no siempre se ven aclaradas a la luz de lo que hay publicado en la literatura médica a este respecto.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y QUIRÚRGICAS

En el adulto normal el tiroides es una glándula endocrina impar y bilobulada localizada en la porción media del cuello, inmediatamente por delante de la tráquea y la laringe. Consta de dos lóbulos laterales y un istmo central, del cual se proyecta en el 40% de los individuos una estructura estrecha denominada lóbulo piramidal, que es un vestigio del conducto tirogloso. El istmo, por detrás, se corresponde con los dos primeros anillos traqueales, estando adosados los dos lóbulos laterales a la tráquea y a los cartílagos cricoides y tiroides. Por delante la glándula está cubierta por un plano musculoaponeurótico que debe separarse y escindirse durante la cirugía. Este plano está constituido fundamentalmente de la superficie a la profundidad por la fascia cervical superficial, los músculos homohioideos, la fascia cervical media y los músculos esternohioideo y esternotiroideo. En la línea media los vientres de estos dos músculos tienden a separarse de forma que a ese nivel únicamente se interponen entre la piel y el istmo la fascia cervical superficial y media, siendo este el lugar a través del que se aborda la exposición quirúrgica del tiroides.

Teniendo en cuenta que hay que abandonar las intervenciones quirúrgicas como las enucleaciones, rese-

ciones parciales o biopsias, que han perdido su utilidad tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, la cirugía del tiroides queda definida por la *hemitiroidectomía o lobectomía o tiroidectomía ipsilateral*, generalmente asociada a *istmectomía*, la *tiroidectomía subtotal bilateral* y la *tiroidectomía total bilateral*. Estas técnicas se podrán asociar a los distintos tipos de disecciones linfáticas, si es necesario.

Como hemos mencionado anteriormente la intervención mínima es la tiroidectomía ipsilateral con istmectomía; esto es así porque si el patólogo encuentra un carcinoma en el estudio definitivo de la pieza extirpada evitamos el riesgo elevado de lesión del nervio recurrente y de hipoparatiroidismo postquirúrgico que se asocia con la reoperación de una zona manipulada previamente. La asociación con istmectomía se debe a que si, por casualidad, coexiste carcinoma en el istmo este infiltrará la tráquea de forma precoz en su evolución y porque además si el istmo se hipertrofia de forma compensatoria tras la tiroidectomía esto puede ser bastante notorio estéticamente y además confundirse con un carcinoma recurrente (1).

Sin entrar a describir los sucesivos pasos que hay que seguir para realizar los distintos tipos de resección del tiroides, conviene recordar una serie de estructuras que están en contacto con la glándula y que toman importancia durante la cirugía ya que su lesión origina los mayores problemas que pueden surgir en el postoperatorio. Estas estructuras son el pedículo vascular superior e inferior, los nervios laríngeo inferior o recurrente y laríngeo superior y las glándulas paratiroides.

PEDÍCULO VASCULAR SUPERIOR Y NERVIO LARÍNGEO SUPERIOR

El pedículo vascular superior está constituido por la *arteria tiroidea superior*, primera rama colateral de la

arteria carótida externa, y las *ramas venosas satélites*, que desembocan a través del tronco tirolinguofaringofacial en la yugular profunda. La arteria tiroidea superior entabla relaciones de contiguidad con el *nervio laríngeo superior*, aunque este se suele colocar más profundo y medial por lo que su lesión al ligar la arteria es bastante improbable.

PEDÍCULO VASCULAR INFERIOR

Está constituido por la *arteria tiroidea inferior*, rama de la arteria subclavia, y las *venas tiroideas inferiores*, que desembocan en el tronco braquiocefálico izquierdo. Las venas inferiores en el 40% de los casos se acompañan de una arteria que es la *arteria tiroidea "ima"* que se distribuye por el parénquima glandular. Siempre que sea factible se debe ligar el tronco de la arteria tiroidea inferior, y no sus ramas, ya que se facilita la visión del nervio recurrente.

NERVIO LARÍNGEO INFERIOR O RECURRENTE

El *nervio recurrente* asciende verticalmente entre el esófago y la traquea, aplicado contra el margen posterior de la glándula. Es una estructura cordiforme de un milímetro de espesor sumergida en el tejido areolar de la región, junto a la pared traqueal. Penetra en la laringe a nivel del asta inferior del cartílago tiroideo y es a este nivel donde presenta un contacto más estrecho con la cápsula tiroidea, por lo que no es difícil seccionarlo si se desprende la glándula de una forma intempestiva.

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Estas glándulas, generalmente en número de cuatro, aunque pueden ser más, se relacionan íntimamente con el tiroideo por lo que pueden ser extirpadas en bloque junto con él si no se tiene el suficiente cuidado. Las *paratiroides superiores* descansan en la cara posterior del lóbulo un poco por debajo del polo superior y son más constantes en número y posición. Las *inferiores* están distribuidas entre las ramas de la arteria tiroidea inferior; a ellas se añaden muchas veces unas glándulas tiroideas accesorias que suelen encontrarse en el mediastino superior.

Fue Theodor Kocher, a finales del siglo pasado, quien dio impulso a la cirugía de las enfermedades tiroideas: desde 1901 practicó 2.000 cirugías tiroideas consiguiendo un descenso de la mortalidad del 50 al 4,5% (2). A partir de entonces se ha venido realizando con regularidad dicho tipo de cirugía aunque persisten numerosas controversias a cerca de la valoración preoperatoria y la extensión de la cirugía en los pacientes con cáncer de tiroides. En esta revisión intentaremos exponer las diferentes alternativas terapéuticas, desde el punto de vista quirúrgico, que se pueden seguir ante un caso de carcinoma tiroideo eligiendo aquella que pueda ser más razonable y abordando de forma individualiza-

da cada tipo específico de tumor. Primeramente esbozaremos la actitud a seguir ante la presencia de un nódulo tiroideo y cuando se debe indicar la cirugía por la sospecha de un eventual cáncer.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El cáncer de tiroides, aun siendo la patología maligna de origen endocrinológico de mayor incidencia, se presenta con una frecuencia relativamente baja en la población general, siendo el 1% de todos los carcinomas y apareciendo unos 4 nuevos casos por 100.000 habitantes al año en USA y con una mortalidad de 6 personas por millón de habitantes y año.

El objetivo del médico que se encuentra ante un *nódulo tiroideo* debe ser el evitar someter a una cirugía innecesaria al mayor número posible de pacientes con lesiones que posteriormente resulten ser benignas, pero sin arriesgarse a dejar sin diagnosticar y tratar a enfermos que puedan tener un carcinoma, es decir, intentar seleccionar al máximo posible los casos de patología tiroidea que sea altamente sospechosa de malignidad.

La evaluación de una masa tiroidea debe iniciarse con una *historia clínica detallada*, que deberá valorar lo siguiente: antecedentes de radiación externa del cuello en la infancia o pubertad; antecedentes personales y familiares de carcinoma tiroideo o de otros carcinomas endocrinológicos; antecedentes de cirugía tiroidea previa; historia de poliposis familiar o síndrome de Cowden; procedencia de regiones bociógenas o antecedentes familiares de bocio; edad; sexo; tiempo de evolución de la lesión; síntomas de invasión local (disfagia, disfonía, disnea); existencia de síntomas de hipo o hiperfunción tiroidea. A la *exploración física* se destacará si el nódulo es único o múltiple (el nódulo solitario es maligno en el 15%), si es duro o fijo a estructuras profundas y la existencia de adenopatías. Con una anamnesis y exploración cuidadosa se puede encontrar bastantes datos que pueden ayudarnos a orientar el diagnóstico.

Una vez completada la historia clínica la prueba que se considera como la más útil para la valoración preoperatoria de un nódulo tiroideo es la *punción-aspiración con aguja fina (PAAF)*, que para algunos autores se considera la prueba de diagnóstico inicial (3). Hamberger y cols (4) publicaron que el uso del PAAF disminuía el porcentaje de pacientes sometidos a cirugía del 67 al 43%, mientras que el porcentaje de carcinomas intervenidos pasaba del 14 al 29%. Los resultados del PAAF pueden ser de benignidad (69%), sospechosos o indeterminados (10%), de malignidad (4%) o bien ser insatisfactorios o no diagnósticos (17%). La eficacia diagnóstica del PAAF va del 70 al 97%, con una tasa de falsos negativos del 0 al 4% y de falsos positivos del 0,3 al 9% (1). Los pacientes en los que el PAAF informa de carcinoma son dirigidos a cirugía ya que el 99% tendrán un carcinoma.

Cuando existen antecedentes de radiación el PAAF puede no ser de utilidad ya que con frecuencia puede tratarse de carcinomas multifocales con diseminación intratiroidea lo que lleva a bastantes autores a conside-

rar que la existencia de un nódulo en un paciente previamente radiado es indicación de cirugía y, en concreto, de tiroidectomía total o casi total ya que existe carcinoma en el 40% de los pacientes

La gammagrafía se deberá realizar cuando el resultado del PAAF sea sugerente de neoplasia folicular (sospechoso); si el nódulo es frío (84%) el 20% serán carcinomas; si el nódulo es templado (10,5%) el 5% serán malignos y si es caliente (5,5%) el 2% serán malignos; por este motivo si el PAAF es sospechoso y el nódulo es frío se indicará la cirugía y si es un nódulo funcionando se vigilará la evolución a la espera de cambios.

La ecografía es útil para detectar lesiones no palpables o cuestionables y para distinguir los nódulos sólidos de los quísticos. El uso del PAAF unido a la ecografía ayuda a localizar otros nódulos adyacentes, a definir el tamaño del tumor y valorar si hay adenopatías.

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER TIROIDEO (Tabla I)

El término cáncer de tiroides engloba una multitud de tipos de tumores que difieren bastante entre si y que deben abordarse desde el punto de vista terapéutico de una forma muy distinta, ya que además su evolución es bastante diferente. El 80% de los tumores son carcinomas tiroideos de tipo papilar. De estos el 30% son microcarcinomas papilares. Dentro de este tipo de tumor se encuadran varias formas con diferentes características histológicas y evolutivas.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES

Carcinoma papilar (80%)
1.- Carcinoma papilar normal (70%)
Carcinoma micropapilar (30%)
2.- Encapsulado (10%)
3.- Folículo-papilar (10%)
4.- De células altas (4%)
5.- Esclerosante difuso (3%)
6.- Oxifílico (2%)
7.- Otros (columnar, de células claras, insular, lipomatoso, trabecular) (1%)
Carcinoma folicular (10%)
1.- Mínimamente invasivo
2.- Ampliamente invasivo
Carcinoma de células de Hurthle (3%)
Carcinoma medular (5%)
1.- Esporádico (60%)
2.- Familiar (40%)
Carcinoma anaplásico (1%)
Otros (linfomas, teratocarcinomas, sarcomas, tumores de células escamosas, tumores metastásicos) (1%)

El 10% de los carcinomas de tiroides son de tipo folicular, describiéndose un tipo mínimamente invasivo y otro invasivo. El 3% son carcinomas de células de

Hurthle, que habitualmente se estudian junto a los carcinomas foliculares por su semejanza en cuanto a la evolución.

El 5% son tumores derivados de las células C del tiroides o carcinomas medulares y el 1% son tumores no diferenciados o anaplásicos.

El 1% restante está constituido por una miscelánea de tumores como son los linfomas, teratomas, sarcomas, tumores de células escamosas, tumores metastásicos, etc...

CARCINOMA PAPILAR

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Supone del 50 al 80% de los carcinoma tiroideos y el 90% de los inducidos por radiación. Aparece con una frecuencia máxima entre la 3ª y 4ª década de la vida y es de 3 a 4 veces más frecuente en mujeres. Su tasa de recidiva es máxima antes de los 20 años (40%) y tras los 59 años (30%), siendo de un 19% entre estas edades (5). Con frecuencia es bilateral (32%) y multicéntrico (50%). En los últimos 30 años se ha producido un incremento del número de casos en Estados Unidos, lo que parece relacionarse con un aumento de la ingesta de yodo.

El carcinoma papilar se manifiesta generalmente como un nódulo tiroideo hipofuncionante que rara vez responde a la supresión tiroidea; el que se trate de un nódulo solitario, con posibles antecedentes personales de radiación o familiares de carcinoma tiroideo aumenta la probabilidad de que el nódulo sea maligno, aunque el diagnóstico generalmente se hace por PAAF, en el que se ponen en evidencia *cuerpos de psammoma* y *estructuras papilares*; en ocasiones se presentan patrones folículo-papilares que dificultan el diagnóstico.

Idealmente el tratamiento quirúrgico del carcinoma de tiroides debe realizarse a la luz del PAAF (6). Mediante una palpación cuidadosa ayudada por la medición ecográfica del tumor y valorando el estado de los ganglios se está en condiciones de saber la extensión de la cirugía tiroidea a realizar y la extensión de la disección linfática que la debe acompañar antes de proceder al tratamiento quirúrgico, en la mayoría de los casos.

EXTENSIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico va de la *lobectomía simple con istmectomía* (7,8) pasando por la *tiroidectomía total de un lado y subtotal del lado contralateral*, dejando un resto glandular de 1-2 gr cuando existe riesgo de lesión nerviosa o de hipoparatiroidismo (9) y llegando a la *tiroidectomía total* (10).

Debe realizarse siempre extirpación en bloque, junto con la pieza de tiroidectomía, de los ganglios peritroqueales; si estos son positivos o si existen ganglios palpables lo más aceptado es que se debe practicar *disección modificada o funcional de cuello ipsilateral*, respetando el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular profun-

da y el nervio accesorio del espinal. La disección radical de cuello se ha abandonado por su importante efecto sobre la estética y porque no aporta ventajas sobre la disección modificada. Todavía quedan algunos autores que, sin embargo, defienden la extirpación aislada de los ganglios afectados macroscópicamente, aunque parece que sus influencias sobre la evolución de la enfermedad no es igual al de la disección modificada (11).

Muchos autores recomiendan la tiroidectomía total en todos los casos por su mínima morbilidad mientras que otros autores abogan por la lobectomía o tiroidectomía ipsilateral con istmectomía en algunos casos de cáncer papilar que parece que evolucionan de una forma especialmente benigna independientemente de que el tratamiento sea más o menos radical. Desgraciadamente las recomendaciones en uno y otro sentido se basan en estudios retrospectivos de pacientes tratados de forma no controlada.

Los defensores de la *tiroidectomía total bilateral* se apoyan en los siguientes razonamientos:

1. La tiroidectomía total elimina la enfermedad local y los focos tumorales bilaterales multicéntricos, evitando la recidiva en el lóbulo contralateral (3).

2. Se impide la *transformación anaplásica* de un posible foco contralateral.

3. Se evitan los gastos y tiempo perdido en evaluaciones repetidas y la angustia del paciente ante el riesgo de una reoperación.

4. Se facilita la identificación y ablación de la enfermedad metastásica mediante tratamiento postoperatorio con *radioyodo*, con lo que se disminuyen las recidivas y se mejora la supervivencia (12). Este tratamiento con radioyodo tiene un efecto pronóstico independiente, según se ha señalado recientemente (5). Además los enfermos tratados con radioyodo tras la tiroidectomía total tuvieron una tasa de metástasis pulmonares del 1,3% en comparación con un 11% de los tratados sólo con tiroidectomía parcial. La mortalidad fue del 11% con tiroidectomía total más radioyodo frente al 30% de la tiroidectomía subtotal (13).

5. Se puede utilizar la *tiroglobulina* como marcador tumoral de las recidivas, ya que la existencia de tejido residual disminuye la sensibilidad de esta (14).

6. Se evitan o disminuyen las *complicaciones relacionadas con la reoperación*.

Como desventajas de la técnica hay que tener en cuenta que es conveniente que esta sea practicada por un cirujano experto, de forma que la tasa de complicaciones sea lo suficientemente baja (Tabla II): la tasa de *lesión permanente del nervio recurrente* va del 0 al 7,9%, según series (similar a la de la tiroidectomía subtotal), mientras que la del hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente es del 2 al 32% con la tiroidectomía total frente al 0 a 0,3% cuando se realiza la tiroidectomía subtotal (15,16). Cuando la tiroidectomía se asocia a linfadenectomía la hipocalcemia permanente aparece en el 3 a 15% (17). Además la tiroidectomía total debe evitarse en pacientes que no colaboran, deficientes mentales y que no garantizan el tomar el tratamiento de sustitución tiroidea (18).

Por otro lado, los partidarios de la *tiroidectomía subtotal* se apoyan en las siguientes justificaciones:

TABLA II
COMPLICACIONES DE LA TIROIDECTOMÍA TOTAL Y SUBTOTAL

Autor	N.º pacientes	Parálisis recurrente permanente (%)	Hipoparatiroidismo permanente (%)
<i>Tiroidectomía total</i>			
Thompson (1979)	184	4,8	5,4
Perik (1976)	216	5,5	2,8
Scanlan (1981)	245	0,4	0,8
Clark (1982)	82	0	1,2
<i>Toidectomía subtotal</i>			
Perzik (1976)	129	3,2	0
McConahey (1986)	722	1,9	0,3
Vickery (1987)	176	1,1	0,2

1. El aparente crecimiento indolente de este tipo de tumor.

2. El riesgo de lesión del nervio recurrente y las paratiroides es menor.

3. La tiroidectomía total no disminuye el número de recurrencias ni de muertes por la enfermedad (19).

4. En el caso de que se produzca una recurrencia contralateral esta es fácilmente extirpable (19,20).

5. Se ha sobrestimado el riesgo de transformación en anaplásico del carcinoma papilar tras la lobectomía (21,22).

6. Se piensa que el tratamiento mediante lobectomía de un tumor intratiroideo, dejando un lóbulo contralateral aparentemente normal y unos ganglios con enfermedad microscópica suele dar por resultado la curación a pesar de dejar estos focos minúsculos (20,23).

Los autores que realizan la *tiroidectomía subtotal* en algunos casos seleccionados, aconsejan que durante la cirugía se palpe el lóbulo contralateral y que se extirpe cualquier tejido sospechoso localizado en el seno de la glándula o a nivel de las cadenas ganglionares. Se postula que un cirujano con experiencia es capaz de detectar a la palpación intraoperatoria un 93% de las enfermedades diseminadas y es capaz de detectar en un 68% que el paciente tiene otro foco unilateral (24).

Esta tiroidectomía subtotal se indicará fundamentalmente en 2 casos: en el carcinoma papilar incidental en el paciente de bajo riesgo y en el microcarcinoma papilar. El *carcinoma incidental* es aquel que se encuentra en el estudio anatomopatológico de una pieza de tiroidectomía practicada por otro motivo; si el tratamiento seguido es la lobectomía, y el tumor está limitado a la cápsula tiroidea, en principio no es necesaria la tiroidectomía contralateral y únicamente se instaura tratamiento supresor y se vigila estrechamente al paciente.

El *microcarcinoma papilar* es un tipo especial de tumor que por sus características evolutivas merece una mención aparte, constituyendo el 30% de los tumores papilares. Este se trata de un tumor papilar de menos de un centímetro de diámetro; se corresponde con el que antes se denominaba carcinoma papilar oculto, ya que no es evidente macroscópicamente. A diferencia del carcinoma papilar tradicional, no presenta predilección

por ningún sexo en concreto y no está en absoluto claro el que un microcarcinoma papilar pueda transformarse a largo plazo en un carcinoma papilar, a juzgar por los datos de frecuencia y crecimiento de los casos encontrados por autopsia, lo que nos hace pensar que su comportamiento es totalmente distinto al del carcinoma papilar tradicional. En el 13% de los casos el diagnóstico es accidental, mientras que en el 69% de diagnóstica en el momento de la cirugía tiroidea y en el 20% tras una biopsia ganglionar. Con frecuencia se trata de tumores multifocales (26 a 85% según series) y hacen metástasis a los ganglios cervicales (40%), aunque es raro que un paciente muera por un microcarcinoma papilar (25). Hay (9) estudió 535 pacientes en la Clínica Mayo que presentaban un microcarcinoma papilar (20% de ellos multifocales) y los siguió durante 17,5 años. No hubo muertes en los pacientes sin metástasis y sólo un 1% de recurrencias locales o regionales. Los 2 pacientes que murieron tenían metástasis regionales y la tasa de recurrencias en los pacientes con este tipo de afectación metastásica fue del 18% a los 20 años. Las diseminaciones regionales se registran con más frecuencia en los enfermos con tumores multifocales.

En opinión de Ain (6) un microcarcinoma papilar unifocal, intratiroideo, no metastásico en un paciente sin exposición previa a la radiación puede ser tratado con seguridad mediante la tiroidectomía subtotal. El resto deberían ser tratados mediante tiroidectomía total o casi total. Los microcarcinomas multifocales o con metástasis ganglionares deben ser tratadas con tiroidectomía total por la necesidad de practicar gammagrafía postoperatoria con Yodo¹³¹, para localizar la enfermedad residual y tratarla posteriormente mediante ablación con radioyodo. El curso agresivo de los tumores que invaden la cápsula tiroidea o los vasos justifica también la tiroidectomía total en estos casos.

Como se ha mencionado más arriba es aconsejable que cualquier tratamiento menos radical que la tiroidectomía total o casi total del carcinoma papilar de tiroides tenga en cuenta el que el paciente al que se le vaya a aplicar pertenezca a los llamados "grupos de bajo riesgo". Se considera que los pacientes de bajo riesgo constituyen el 90% de los pacientes y en ellos hay quien propugna la tiroidectomía bilateral no total (26).

GRUPOS DE RIESGO

Se han ideado varios sistemas para definir cuales son los pacientes cuya evolución se presupone va a ser benigna, es decir los pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo, y cuales son los pacientes en los que el tumor evolucionará de una forma especialmente agresiva y que se agrupan bajo el epígrafe de alto riesgo.

Los dos sistemas que se han utilizado en mayores grupos de población son el sistema *AGES* (edad-grado histológico-extensión-tamaño), utilizado en la Clínica Mayo (27) y el sistema *AMES* (edad-metástasis-extensión-tamaño), utilizado en la Clínica Lahey (26). Las puntuaciones asignadas por ambos sistemas encuentran

una mortalidad del 2% en los grupos de bajo riesgo y del 40% en los grupos de alto riesgo.

La *edad* es el factor que más estrechamente se ha conseguido relacionar con el pronóstico: la mortalidad es del 2% en las personas menores de 40 años, mientras que los varones mayores de 40 años y las mujeres mayores de 50 años tienen el peor pronóstico. En los niños y personas menores de 18 años, a pesar de que es más frecuente la existencia de metástasis ganglionares y la extensión extratiroidea, la mortalidad relacionada con el cáncer tiroideo es menor y la respuesta al tratamiento es mejor (6). El *sexo* es, para algunos otro factor pronóstico, siendo este peor en el varón (¿relación con la existencia de receptores estrogénicos en el carcinoma papilar?).

La *extensión* extratiroidea se asocia con más frecuencia con las metástasis ganglionares, la recurrencia local de la enfermedad y las metástasis a distancia. De 262 pacientes tratados en la Clínica Mayo, por carcinoma papilar invasivo, 22% invadían sólo el músculo, 37% la traquea, 47% el nervio recurrente, 21% el esófago, 11% la laringe y 29% los grandes vasos cervicales (28).

En cuanto al *tamaño* del tumor, la mortalidad a 20 años de los tumores entre 2 y 3,9 cm. es del 6% y es del 50% en tumores mayores de 7 cm. En general se puede considerar que a partir de un diámetro de 4 cm el pronóstico empeora.

El sistema *AMES* se ha venido generalizando en su uso a bastantes centros, ya que su puesta en práctica es más sencilla y porque se puede utilizar de forma intraoperatoria sin necesidad de esperar al estudio anatómopatológico, a diferencia del sistema *AGES*, en el que la valoración del grado histológico dificulta la toma de decisiones durante la cirugía.

Actualmente se está asociando a los distintos factores estudiados por estos sistemas, la presencia de *aneuploidía* que también se considera como de mal pronóstico. Se ve aneuploidía en el 25 a 50% de los cánceres papilares que conducen a la muerte por la enfermedad (29).

Aunque no es algo aceptado por todos los autores, algunos de ellos consideran que la extensión de la cirugía también puede influir en el pronóstico, como Hay (27) que encuentra que la cirugía bilateral se asocia con una recurrencia locorregional del 5% en comparación con un 20% de los pacientes tratados con cirugía unilateral.

CARCINOMA FOLICULAR Y CARCINOMA DE CÉLULAS DE HURTHLE

CARCINOMA FOLICULAR

Las neoplasias foliculares son una causa frecuente de nódulos de tiroides; cuando se obtiene un PAAF de posible neoplasia folicular el 20% de los nódulos serán malignos y el 80% benignos. El carcinoma folicular tiende a aparecer en zonas bociógenas, probablemente en relación con la estimulación continuada de la TSH, y en personas mayores de 50 años. Generalmente aparece

como nódulo tiroideo unifocal en el 92% y viene a tener un diámetro medio de 4 cm, con una frecuencia de extensión extratiroidea y de afectación ganglionar del 8% y del 6%, respectivamente. Entre un 5 y un 40% de los pacientes tienen metástasis a distancia (hueso, pulmón, cerebro e hígado) en el curso de la enfermedad y de estos el 50% las tienen en el momento del diagnóstico.

Se reconocen dos subtipos: el *mínimamente invasor* y el *ampliamente invasor*.

No existe ninguna técnica diagnóstica que permita distinguir de forma preoperatoria y fiable el carcinoma folicular del adenoma folicular, ya que el diagnóstico de malignidad se basa en la invasión capsular y/o vascular y esto es muy difícil de verificar en el PAAF; si sólo existe invasión capsular pero no vascular el pronóstico es excelente. Tampoco el análisis de la ploidía es de utilidad para el diagnóstico, ya que existe un 45% de diploidía entre los carcinomas foliculares (30).

El tratamiento ideal del cáncer folicular es la *tiroidectomía total* o casi total bilateral (18), cuando no se pueden respetar los nervios recurrentes o al menos una glándula paratiroides, extirpando en bloque los ganglios peritraqueales y traqueoesofágicos junto con el tiroides. En casos de tumores mínimamente invasivos, en pacientes de bajo riesgo y sin metástasis a distancia, hay algunos partidarios de la tiroidectomía subtotal bilateral o lobectomía aunque no existen estudios comparativos de estas técnicas con la tiroidectomía total. Hay un factor a tener en cuenta cuando se hace una cirugía conservadora y es el que no se evita el "efecto vertedero" de la captación de yodo¹³¹, esto quiere decir que si persiste tejido tiroideo en el cuello no se puede realizar una gammagrafía total postoperatoria para detectar metástasis, sobre todo considerando que no es raro que la gammagrafía sea positiva en pacientes con Rx normal.

Aun en el caso de tumores irreseccables siempre es aconsejable la reducción de masa tumoral para evitar que estos pacientes sucumban por complicaciones de la vía aérea y vasculares. También tiene su papel la cirugía en las recurrencias locales y en las metástasis solitarias.

Se consideran factores de riesgo la edad mayor de 50 años, la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y la invasión vascular. Cuando no existen estos factores o sólo uno la mortalidad a 20 años es del 1 y 14%, respectivamente, y con dos o tres factores la mortalidad es del 53 y 92%. Brennan (30) en la Clínica Mayo encontró que los factores de mal pronóstico eran: metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, edad mayor de 50 años, tamaño tumoral mayor de 4 cm, marcada invasión vascular, alto grado histológico.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE HURTHLE

Se considera que las células de Hurthle son células foliculares modificadas, por lo que el diagnóstico del carcinoma de células de Hurthle es similar al del carcinoma folicular puro, pero a diferencia de este el carcinoma de células de Hurthle es más frecuentemente multifocal, bilateral, afecta con más frecuencia a ganglios

linfáticos (de forma similar al llamado carcinoma papilar de células de Hurthle, aunque este último se considera un subtipo del carcinoma papilar con comportamiento muy parecido al de este) y no capta yodo (sólo lo captan el 10%). La edad media de presentación también es diferente (62 años) mientras que su patrón de diseminación a distancia es similar al del carcinoma folicular.

Su tratamiento ideal es la tiroidectomía total, relacionándose su mortalidad muy estrechamente con la ploidía (31) (la mortalidad de los tumores no aneuploides es del 0%). La mayoría de los autores aconsejan asociar siempre disección linfática modificada ipsilateral, por la alta frecuencia de afectación linfática, sobretodo si los ganglios centrales (paratraqueales y traqueoesofágicos) son positivos (1).

CARCINOMA MEDULAR

CONSIDERACIONES GENERALES

El carcinoma medular de tiroides fue descrito en primer lugar por Hazard en 1959 (32). Se trata de un tumor derivado de las *células C* del tiroides, productoras de *calcitonina* y derivadas de la cresta neural (sistema APUD). Representan el 5% de los tumores tiroideos y puede presentarse de forma hereditaria o familiar (40%) o esporádica (60%), siendo un tumor más agresivo que el carcinoma papilar y folicular. Dentro de las formas hereditarias, pueden asociarse a otras manifestaciones de la neoplasia endocrina múltiple (*MEN 2*). Estas formas hereditarias se corresponden con una mutación del *proto-oncogén RET*, localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (33,34), dato que puede utilizarse como marcador de la enfermedad y para la detección precoz de esta patología en familiares de alto riesgo.

CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

En orden de frecuencia el carcinoma medular puede ser de los siguientes tipos:

1. Forma no hereditaria o esporádica: es la forma más frecuente. El tumor es unifocal, sin acompañarse de hiperplasia de células C, y afecta a la 5ª o 6ª década de la vida.
2. Forma asociada a MEN 2a:
 - feocromocitoma
 - hiperparatiroidismo
 - carcinoma medular
3. Forma asociada a MEN 2b:
 - carcinoma medular
 - feocromocitoma
 - ganglioneuromatosis
 - hábito marfanoide
4. Forma familiar del carcinoma medular: incluye niños con al menos 4 componentes familiares afectados de carcinoma medular, sin manifestaciones del MEN.

En las *formas hereditarias*, que se transmiten con un patrón *autosómico dominante*, el tumor suele ser multifocal y bilateral (90%). El 30 al 50% de los pacientes con MEN 2 desarrollan *feocromocitoma*, siendo este

usualmente bilateral y multicéntrico y maligno en menos del 10%. El *hiperparatiroidismo* se produce en el 10 a 20% de los MEN 2a, afectando habitualmente a más de una glándula. La ganglioneuromatosis afecta a labios, lengua, ojos y tracto gastrointestinal (a veces produce diarrea, dolor abdominal, megacolon y, en ocasiones, obstrucción).

Los carcinomas medulares producen una serie de sustancias que incluyen: calcitonina, péptido genéticamente relacionado con calcitonina (CGRP), CEA, amiloide, somatostatina, ACTH, VIP, prostaglandinas, serotonina, sustancia P, histaminasa, melanina. Algunas de estas sustancias se utilizan como marcadores de la enfermedad, fundamentalmente los niveles basales de calcitonina y niveles de calcitonina estimulada por pentagastrina y calcio.

Generalmente se realiza el diagnóstico mediante el PAAF, aunque a veces el diagnóstico de sospecha se relaciona con el screening en miembros de familias afectadas (niveles de calcitonina y detección de mutaciones genéticas).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El carcinoma medular es la primera causa de muerte en pacientes con síndrome MEN y formas familiares del cáncer medular, por lo que es especialmente importante hacer un diagnóstico y tratamiento precoz, siendo lo ideal hacer el diagnóstico en la fase de hiperplasia de células C, que es precursora del cáncer medular. A través de los tests genéticos se pueden detectar a aquellas personas predispuestas a tener la enfermedad y que pueden ser sometidas a tiroidectomía preventiva (se aconseja en niños de 5 a 10 años en el MEN 2a y formas familiares e incluso antes en el MEN 2b). Wells y cols. (34) operaron recientemente a 6 pacientes con síndrome MEN 2a, de entre 6 y 14 años, que tenían una mutación en el proto-oncogén RET y niveles normales de calcitonina estimulada. Se practicó *tiroidectomía total bilateral profiláctica*, encontrándose al estudio histológico de las piezas de resección 3 hiperplasias de células C, 2 carcinomas medulares microscópicos, y 1 carcinoma medular macroscópico. Todavía no está suficientemente demostrado que este tratamiento realmente cure el carcinoma medular, o reduzca la mortalidad por este a largo plazo, y que la tiroidectomía profiláctica tenga una morbimortalidad lo bastante baja como para que se imponga su práctica. La técnica de la tiroidectomía profiláctica en el carcinoma medular debe consistir en tiroidectomía total con disección ganglionar y eventualmente trasplante de paratiroides. Se deberá seguir la evolución durante al menos seis décadas para vigilar la existencia de recidivas antes de institucionalizar su uso.

En los pacientes con carcinoma medular evidente el tratamiento deberá ser la *tiroidectomía total bilateral*, tanto en las formas hereditarias, en las que el tumor suele ser multifocal y bilateral, como en las formas esporádicas, en las que la enfermedad será bilateral en el 20%. Conviene, además, tener en cuenta que el tumor medular no capta yodo, por lo que no se puede asociar

la ablación postoperatoria con radioyodo. Con frecuencia será necesario el sacrificio de las paratiroides, por lo que se deberá asociar un autotrasplante de estas (35) (el funcionamiento de estas paratiroides trasplantadas no es óptimo hasta las 4 a 6 semanas, momento en que se puede suspender el tratamiento suplementario con calcio). La extirpación del tiroides se debe acompañar de disección del compartimiento ganglionar central del cuello (ganglios del surco traqueoesofágico y del istmo), abarcando los nódulos linfáticos desde el hioides hasta el tronco braquiocefálico. Si estos ganglios están afectados, si existen ganglios palpables o si el tumor mide más de 2 cm. (36) (existe un 50% de afectación ganglionares en tumores mayores de este tamaño) habrá que asociar una disección modificada de cuello, respetando el músculo esternocleidomastoideo, vena yugular profunda y nervio accesorio del espinal. La afectación ganglionar es más frecuente en el síndrome MEN 2b (53%) y en formas esporádicas (54%).

Es importante verificar la existencia de feocromocitoma antes de proceder a la cirugía tiroidea, recurriéndose a los niveles urinarios de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanilmandélico. Si se diagnostica feocromocitoma se aconseja adrenalectomía bilateral, por la alta incidencia de bilateralidad, previo bloqueo alfa y beta-adrenérgico, antes de realizar la extirpación del tiroides.

En el caso de enfermedad recurrente y metastásica, sobre todo detectada con los niveles elevados de calcitonina, el tratamiento indicado, siempre que sea factible, será también la cirugía. Si no ha sido posible localizar la localización de la lesión se pueden seguir dos planteamientos:

1. Un abordaje agresivo, publicado inicialmente por Tisell (37), que abogan por una disección linfática extensa. Esta microdisección consigue normalizar los niveles de calcitonina en el 63% durante un seguimiento de 6 años, con un 30% de niveles indetectables.

2. El abordaje más conservador, seguido por Van Heerden (38), sólo recurre a la cirugía basándose en los hallazgos de la radiología. Aunque ninguno de sus pacientes consiguió la normalización de los niveles de calcitonina, sin embargo, la tasa de supervivencia a 10 años fue del 86%.

PRONÓSTICO

Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años han mejorado en los últimos años alcanzando cifras del 88% y 78%; esto se puede deber a que el diagnóstico se hace más precozmente en la evolución de la enfermedad y a que actualmente se sigue un tratamiento quirúrgico más agresivo.

Las metástasis a distancia se producen hacia hígado, pulmones y hueso (35), siendo la evolución del carcinoma medular distinta dependiendo de las características del tumor y su asociación a formas hereditarias o no. La tasa global de supervivencia a 10 años es del 65%. Los pacientes con síndrome MEN 2b tienen las formas más agresivas, con desarrollo precoz de metástasis y muerte por el tumor. Además, la forma esporádica es más agre-

siva que el MEN 2a y la forma más benigna es la familiar.

La existencia de niveles muy elevados de calcitonina y el aumento del CEA se relacionan con enfermedad agresiva, mientras que el incremento de somatostatina indica una mayor supervivencia. También se asocia con un peor pronóstico la aneuploidía tumoral.

CARCINOMA ANAPLÁSICO

Su media de supervivencia es de 6 meses, siendo más frecuente en zonas de bocio endémico (1) y apareciendo generalmente en personas de avanzada edad con antecedentes de un nódulo tiroideo preexistente, en el 50%. Con frecuencia (80%) en el estudio de las piezas reseca- das se encuentra un foco asociado de carcinoma tiroideo diferenciado, por lo que se postula que el carcinoma anaplásico pueda ser producto de la degeneración de este. En el momento del diagnóstico el paciente se encuentra en un estado avanzado en la mayoría de los casos, con extensión a las estructuras contiguas, afectación de los ganglios linfáticos e, incluso, metástasis pulmonares. Se sospechará la existencia de este tumor en personas de edad, con nódulos de crecimiento rápido, en algunos casos se podrá confirmar el diagnóstico por PAAF.

Estos enfermos siempre plantean una situación conflictiva para el cirujano. Cuando sea factible, se intentará la tiroidectomía total o por lo menos la reducción al máximo de la masa tumoral. Si el tumor no es resecable, también se puede seguir la pauta del Hospital Karolinska (38), que consiste en un tratamiento preoperatorio con radioterapia y quimioterapia, procediéndose posteriormente a la cirugía para la extirpación completa o la reducción de masa tumoral. Tras la cirugía se vuelve a

instaurar tratamiento radioterápico. La evolución con esta pauta es mortal en cualquier caso, pero se consigue prolongar la supervivencia en algunos enfermos y, además, se disminuyen las complicaciones locales, con lo que se mejora la calidad de vida.

LINFOMA DE TIROIDES

Se trata de un linfoma no Hodgkin, que aparece en una mujer de edad avanzada con enfermedad de Hashimoto de la glándula. El diagnóstico se hace por PAAF o mediante biopsia incisional.

Antes de instaurar el tratamiento, se debe completar un extenso estadiaje. Si el tumor esta confinado al tiroi- des el tratamiento puede ser la tiroidectomía total, que es curativa, siendo la supervivencia a 5 años en estos casos del 80%. Como generalmente el tumor no está tan limitado, se debe recurrir al tratamiento quimioterápico y radioterápico (1). Cuando existe afectación de gan- glios linfáticos la supervivencia desciende al 35% a los 5 años y en la enfermedad diseminada al 5% (18).

OTROS TUMORES

Tanto el carcinoma tiroideo de células altas o de células cilíndricas, los carcinomas poco diferenciados, carcinoma de células escamosas, teratocarcinoma, car- cinosarcoma angiosarcoma, plasmocitoma y fibrosarco- ma presentan un mal pronóstico con comportamientos, en algunos casos, similares al carcinoma indiferenciado y deben ser tratados de forma agresiva aunque general- mente se consiguen resultados muy pobres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Euy Young Soh Orlo H. Clark: Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 27:115-139.
2. Becker WP: Pioneers in the thyroid surgery. *Ann Surg* 1977; 185: 493-504.
3. Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559.
4. Hamberger B, Gharib H, Melton LS, et al.: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73: 381-384.
5. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 95: 418-428.
6. Ain KB: Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment and therapy. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1995; 24: 711-759.
7. Mazzaferri EL, Young RL: Papillary thyroid carcinoma: a 10-years follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70: 511-518.
8. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N et al. Small carcinomas of the thyroid- a long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 1996; 131: 187-91.
9. Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, et al: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50 year period. *Surgery* 1992; 112: 1139-1147.
10. Salvadori B, Del Bo R, Pilotti S, Grassi M, Cusumano F: "Occult" papillary carcinoma of the thyroid: a questionable entity. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1817-1820.
11. Patwardhan N, Cataldo T, Braverman LE: Tratamiento quirúrgico del paciente con cancer papilar. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 449-64.
12. De Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-424.
13. Massin n, Savoie JC, Garnier H, et al: Pulmonar, v metastasis in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 982-992.
14. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al: Serum thyroglobulin in the follow up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 98-103.
15. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 978-996.
16. Rustad WH, Lindsay S, Dailey MF: Comparison of the incidence of complications following total and subtotal thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 109-112.
17. Block MA: Surgical progress. Management of carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1977; 185: 133-144.
18. Clark OH, Duh QY: Thyroid cancer. *Med Clin North Am* 1991; 75: 211-234.

19. Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC, et al: Surgical therapy for thyroid carcinoma: A review of 1249 solitary nodules. *Surgery* 1988; 104: 940-946.
20. Farrar WB, Copperman M, James AG: Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1980; 192: 701-704.
21. Hoie J, Stenwig AE, Brennhovd IO: Surgery in papillary thyroid carcinoma: A review of 730 patients. *J Surg Oncol* 1988; 37: 147-151.
22. Schroder DM, Chambors A, France CJ: Operative strategy for thyroid cancer: is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986; 58: 2320-2328.
23. Vickery AL, Wang CA, Walker AM: Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1987; 60: 2587-2595.
24. Lo Gerfo P, Chabot J, Gazetas P: The intraoperative incidence of detectable bilateral and multicentric disease in papillary cancer of the thyroid. *Surgery* 1990; 108: 958-963.
25. Thompson NW, Nishiyama RH, Harness JK: Thyroid carcinoma. Current controversies. *Ann Probl Surg* 1979; 5: 5-67.
26. Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-953.
27. Hay ID, Bergstrahl EL, Goellner JR, Grant CS: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-1058.
28. McCaffrey TV, Bergstrahl EJ, Hay ID: Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck* 1994; 16: 165.
29. Smith SA, Hay ID, Goellner JR, et al: Mortality from papillary thyroid carcinoma: a case-control study of 56 letal cases. *Cancer* 1988; 62: 1381.
30. Brennan MD, Bergstrahl EJ, Van Heerden JA, et al: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 11.
31. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, et al: Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991; 68: 1944-1953.
32. Hazard J, Hawk W, Crile G: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid- A clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152.
33. Carlson K, Dou S, Chi D, et al: Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2b. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1579.
34. Wells SA, Chi D, Toshima K, et al: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2a. *Ann Surg* 1994; 220: 237-250.
35. Moley JF: cancer medular tiroideo. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 405-420.
36. Russell CF, Van Heerden JA, Sizemore GW, et al: The surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1983; 197: 42-48.
37. Tisell L, Hansson G, Jansson S, et al: Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1986; 99: 60.
38. Van Heerden J, Grant C, Gharib H, et al: Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 212: 395.
39. Werner B, Abele J, Alveryd A, et al: Multimodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *World J Surg* 1984; 8: 64-70.