

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**MODELO PARA PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**

**TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO
DE PUBLICACIONES REALIZADA POR:**

D. David López Bru

DIRIGIDA POR EL PROFESOR:

D. Vicente Francisco Gil Guillén

San Juan de Alicante, 2015

D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
“MODELO PARA PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES” realizado por D. David
López Bru bajo la dirección del Prof. D. Vicente Francisco Gil Guillén.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Uno de Junio de Dos Mil
Quince.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez
Director del Departamento de Medicina Clínica



D. Vicente Francisco Gil Guillén, como Director de Tesis Doctoral

CERTIFICA:

Que el trabajo “MODELO PARA PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES” realizado por D. David López Bru ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a Uno de Junio de Dos Mil Quince.

Prof. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Director de Tesis Doctoral



***A mi mujer Leonor, a mis hijos Irene y David y a mis padres,
por su constante apoyo y por su cariño.***

***A mi abuelo y a mi padre, porque me han transmitido como
médicos una admiración por la práctica de esta profesión.***





A mi primo Antonio Palazón Bru. Sin su ayuda, dedicación plena, preocupación y constancia nada hubiera sido posible.

Con especial agradecimiento al Profesor Vicente Francisco Gil Guillén por su paciencia y colaboración en la realización de esta tesis doctoral. Sin él este proyecto no habría visto la luz.

A David Manuel Folgado de la Rosa por su participación en la informatización de los modelos predictivos.

A Don Ian Johnstone por sus servicios de traducción del artículo científico de esta tesis doctoral.

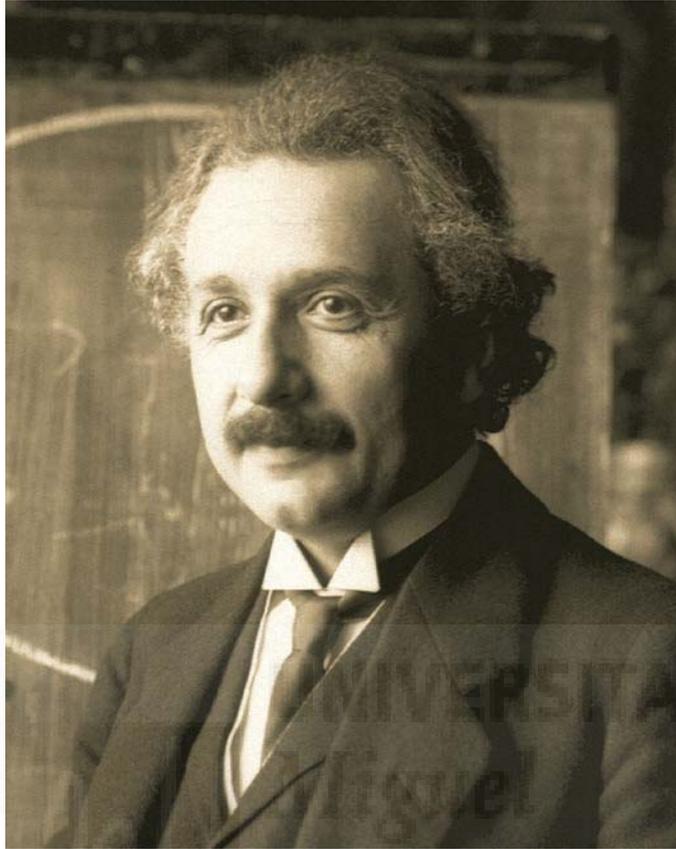
A José Luis Hurtado, del INE de Alicante, por la rápida facilitación de toda la información solicitada.

Una mención especial y agradecimiento a Eloy Infante Matarredona, jefe del servicio ORL del H.G.U.Elche. A su lado he dado mis primeros pasos en cirugía tiroidea. Con especial cariño para él.

A todos mis compañeros del servicio ORL del Hospital General Universitario de Elda, especialmente a Enrique Mares Arambul, compañero muy estimado para mi con el que he tenido la suerte de consolidarme como cirujano de la patología tiroidea, y a Jesús Bonnin Ota, jefe del servicio ORL. A ellos les agradezco por su desinteresada y constante ayuda en todo lo que se les solicita.

A todos los miembros del Comité de Tumores Endocrinos y Tiroides del Hospital General Universitario de Elda.





“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad”

Albert Einstein ¹

1 Esta imagen no tiene copyright.

(Fuente:<http://elrincondelacienciaytecnologia.blogspot.com.es/2011/10/el-mundo-como-lo-veo-por-albert.html>).



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	21
1.1. Embriología de la glándula tiroides.	23
1.1.1. Filogenia.	23
1.1.2. Ontogenia.	23
1.1.3. Histogenia.	26
1.2. Anatomía macroscópica de la glándula tiroides.	27
1.2.1. Forma.	27
1.2.2. Color, consistencia, volumen, peso, superficie externa, cápsula y sujeción.	28
1.2.3. Situación.	29
1.2.4. Vaina peritiroidea (cápsula quirúrgica).	29
1.2.5. Relaciones.	30
1.2.6. Vascularización e inervación de la glándula tiroides.	33
1.2.7. Tiroides accesorios y su clasificación.	40
1.3. Fisiología de la glándula tiroides.	42
1.3.1. Hormonas tiroideas.	42
1.3.2. Metabolismo del yodo.	42
1.3.3. Síntesis de las hormonas tiroideas.	42
1.3.4. Transporte de las hormonas tiroideas.	43
1.3.5. Metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.	44
1.3.6. Mecanismo de acción.	44
1.3.7. Regulación de la función tiroidea.	44
1.3.8. Acción de las hormonas tiroideas.	45
1.3.9. La calcitonina o tirocalcitonina.	46

1.4. Histología de la glándula tiroides.	47
1.4.1. Tumores tiroideos.	49
1.4.2. Clasificación histológica de los tumores tiroideos.	50
1.4.3. Etiopatogenia del cáncer de tiroides.	51
1.4.4. Histología del carcinoma papilar de tiroides.	52
1.4.4.1. Variantes de carcinoma papilar de tiroides.	54
1.4.4.1.1. Microcarcinoma papilar o tumor esclerosante oculto.	54
1.4.4.1.2. Variante encapsulada.	54
1.4.4.1.3. Variante folicular.	54
1.4.4.1.4. Variante esclerosante difusa.	54
1.4.4.1.5. Variante de células oncocíticas o células de Hürthle.	55
1.4.4.1.6. Variante de células altas.	55
1.4.4.1.7. Variante columnar.	56
1.4.4.1.8. Variante de células claras.	56
1.4.4.1.9. Otras variantes histológicas.	56
1.4.4.2. Histología y pronóstico del carcinoma papilar tiroideo.	57
1.4.5. Histología del carcinoma folicular de tiroides.	58
1.4.5.1. Carcinoma folicular mínimamente invasivo.	58
1.4.5.2. Carcinoma folicular ampliamente invasivo.	59
1.4.5.3. Variantes de carcinoma folicular de tiroides.	59
1.4.5.3.1. Carcinoma folicular de células oncocíticas o células de Hürthle.	59
1.4.5.3.2. Carcinoma folicular de células claras.	60
1.4.5.4. Diagnóstico diferencial del cáncer folicular tiroideo.	61
1.4.5.5. Extensión y metástasis del cáncer folicular tiroideo.	62
1.4.5.6. Histología y pronóstico del carcinoma folicular tiroideo.	62
1.5. Epidemiología del cáncer de tiroides.	63
1.5.1. Incidencia y prevalencia globales.	63

1.5.2. Edad.	63
1.5.3. Sexo.	63
1.5.4. Raza.	64
1.5.5. Zona geográfica.	64
1.5.6. Carcinoma tiroideo oculto.	64
1.5.7. Mortalidad por carcinoma de tiroides.	65
1.6. Etiología del cáncer de tiroides.	66
1.6.1. Factores familiares.	66
1.6.2. Factores hormonales.	66
1.6.3. Factores ambientales.	66
1.6.3.1. Dieta.	66
1.6.3.2. Exposición ocupacional.	67
1.6.3.3. Agentes químicos.	67
1.6.3.3. Radiación ionizante.	67
1.6.3.3.1. Radiación externa.	67
1.6.3.3.2. Yodo radiactivo.	68
1.6.4. Patología tiroidea previa.	68
1.7. Genética molecular del cáncer de tiroides.	69
1.7.1. Oncogenes con actividad tirosinaquinasa.	69
1.7.2. Oncogenes RAS.	70
1.7.3. Oncogen BRAF.	70
1.7.4. Reordenamiento PAX8-PPAR γ .	70
1.7.5. Gen p53.	70
1.7.6. Beta-catenina.	71
1.7.7. PTEN.	71
1.7.8. Patogénesis y genética molecular del cáncer tiroideo.	72

1.8. Estadificación de los tumores tiroideos: carcinomas diferenciados de tiroides (papilar y folicular).	73
1.9. Clínica del carcinoma diferenciado tiroideo (papilar y folicular).	75
1.9.1. Incidencia relativa.	75
1.9.2. Clínica del carcinoma papilar tiroideo.	76
1.9.3. Clínica del carcinoma folicular tiroideo.	79
1.10. Evaluación clínica y técnicas diagnósticas del carcinoma diferenciado de tiroides.	81
1.10.1. Exploración clínica.	81
1.10.2. Medicina nuclear.	81
1.10.3. Punción-Biopsia.	82
1.10.4. Diagnóstico de imagen.	82
1.10.5. Pruebas de laboratorio.	83
1.10.6. Biopsia intraoperatoria.	84
1.11. Estrategia terapéutica en el cáncer diferenciado tiroideo.	85
1.11.1. Actuación quirúrgica sobre la glándula tiroides.	85
1.11.2. Actuación quirúrgica sobre el cuello.	86
1.11.3. Técnica quirúrgica tiroidea básica.	87
1.11.4. Variantes quirúrgicas.	88
1.11.5. Cirugía endoscópica.	89
1.11.6. Cirugía ampliada.	90
1.11.6.1. Invasión de tráquea / laringe.	90
1.11.6.1.1. Tráquea.	90
1.11.6.1.2. Laringe.	90
1.11.6.2. Invasión del esófago.	91
1.11.6.3. Invasión del mediastino superior.	91

1.11.7. Cirugía de las recidivas.	92
1.11.8. Complicaciones de la cirugía tiroidea.	93
1.11.8.1. Hemorragia.	93
1.11.8.2. Parálisis recurrencial.	93
1.11.8.3. Parálisis del nervio laríngeo superior.	93
1.11.8.4. Hipoparatiroidismo.	94
1.11.8.5. Tormenta tiroidea.	94
1.11.8.6. Cicatriz.	94
1.11.9. Tratamiento del carcinoma diferenciado tiroideo con radioyodo y hormona tiroidea.	95
1.11.9.1. Objetivos de la utilización postoperatoria del radioyodo.	95
1.11.9.2. Indicaciones del tratamiento con radioyodo.	95
1.11.9.3. Gammagrafía diagnóstica postquirúrgica con radioyodo ¹³¹ I.	95
1.11.9.4. Tratamiento con radioyodo ¹³¹ I.	96
1.11.9.4.1. Características físicas del radioyodo ¹³¹ I.	96
1.11.9.4.2. Dosis terapéutica de radioyodo ¹³¹ I.	96
1.11.9.5. Gammagrafía tras dosis terapéutica de radioyodo ¹³¹ I.	96
1.11.9.6. Medidas que incrementan la captación de radioyodo ¹³¹ I.	97
1.11.9.7. Complicaciones agudas del tratamiento con radioyodo ¹³¹ I.	97
1.11.9.8. Complicaciones crónicas del tratamiento con radioyodo ¹³¹ I.	98
1.11.9.9. Tratamiento hormonal después del tratamiento con radioyodo ¹³¹ I.	99
1.11.9.9.1. Tratamiento hormonal TSH supresivo con L-tiroxina.	99
1.11.9.9.2. Tiroglobulina.	99
1.11.9.10. Tratamiento con radioyodo ¹³¹ I en pacientes con elevación de tiroglobulina y gammagrafía diagnóstica negativa.	100
1.12. Estrategia para el seguimiento del cáncer diferenciado tiroideo.	101

1.13. Evolución y factores pronósticos del carcinoma diferenciado tiroideo.	102
1.13.1. Tipo histológico.	102
1.13.1.1. Carcinoma papilar.	102
1.13.1.2. Carcinoma folicular.	103
1.13.1.3. Parámetros histopatológicos.	103
1.13.2. Edad y sexo.	103
1.13.3. Estadio tumoral.	104
1.13.4. Mortalidad en carcinoma diferenciado tiroideo.	105
1.13.4.1. Impacto del tratamiento sobre la supervivencia.	105
1.13.4.2. Índices pronósticos.	106
1.13.4.2.1. Índice de la EORTC.	106
1.13.4.2.2. Índice AMES.	107
1.13.4.2.3. Índices VAN y SAG.	107
1.13.4.2.4. Índices AGES y MACIS.	107
1.13.4.2.5. Ecuación de regresión logística.	108
1.13.4.3. Estudios de mortalidad en cáncer diferenciado tiroideo.	108
1.13.5. Recidivas y supervivencia.	117
1.13.5.1. Estudios de recidiva en cáncer diferenciado tiroideo.	117
1.13.6. Marcadores moleculares.	120
1.14. Comités multidisciplinares de tumores endocrinos.	122
1.15. Departamento de Salud de Elda.	123
2. RESUMEN GLOBAL DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.	125
2.1. Material y métodos.	127
2.2. Resultados.	129
2.3. Discusión.	131
2.4. Conclusión.	133

3. BIBLIOGRAFÍA. 135

4. ANEXOS. 159





1. INTRODUCCIÓN.





1.1. Embriología de la glándula tiroides.

1.1.1. Filogenia¹.

En los cordados primitivos anfioxus y en los tunicados existen en el suelo de la faringe unos tubos ciliados y glandulares denominados endostilum, que producen un moco rico en compuestos yodados, que se vierten a través de la faringe.

En los ciclostomos forman la glándula subfaríngea, situada entre la faringe y la aorta ventral. En las larvas de las lampreas o anocetas aparecen surcos ciliados muy parecidos a los ya descritos en el anfioxus como endostilum. En estas larvas el surco central termina hacia atrás en una bolsa profunda situada en el suelo de la faringe y en comunicación con la misma por donde vierte su secreción al aparato digestivo. La evidencia de la homología del endostilum con la glándula tiroides se hace muy evidente durante la metamorfosis de las larvas anocetas o lampreas adultas, pues se observa como el endostilum pierde su contacto con la faringe y evoluciona a la formación de nódulos aislados de estructura y morfología folicular típicamente tiroideas. Así pues, observamos que la glándula tiroides comienza siendo de extirpe exocrina para transformarse en endocrina, siendo interesante señalar que las hormonas tiroideas pueden absorberse por vía digestiva.

En los teleósteos los nódulos se sitúan de forma dispersa en el tejido conjuntivo subfaríngeo.

En los elasmobranquios los nódulos se condensan rodeándose de una cápsula envolvente.

En los anfibios los nódulos se conservan aislados debajo del suelo de la boca.

En los reptiles los nódulos adoptan una morfología laminar.

En las aves los nódulos ya aparecen como una formación doble situadas ventral a la tráquea al nivel de las clavículas.

En los mamíferos en algunas especies los lóbulos se unen mediante una formación ístmica, situándose en el cuello a nivel de los primeros anillos traqueales o de los cartílagos laríngeos.

1.1.2. Ontogenia¹.

La glándula tiroides junto con la adenohipófisis, representa el órgano de secreción interna cuyo esbozo es más precoz, haciendo su aparición en embriones de 13-20 somitos, horizontes XI-XII de Streeter (2.15 a 3.15 mm; 24-26 días), en forma de una invaginación en la línea media del epitelio endoblástico del suelo de la boca primitiva, en el límite con la faringe. A la altura de esta depresión las células del epitelio faríngeo son más altas que en las regiones vecinas y corresponde exactamente a la parte medioventral del

área mesobranquial, en la unión de los arcos viscerales II y III, región denominada cópula, que se localiza caudal al área deltoide, o de confluencia de los arcos I y II. En el adulto viene a corresponder este primer esbozo tiroideo al foramen caecum linguae.

Aunque esta descripción es válida para la mayoría de los casos, en algunas ocasiones el primer esbozo tiroideo se manifiesta como una evaginación en lugar de una depresión, el tuberculum thyreoideum. Éste se deprime progresivamente en el curso del desarrollo, siendo la forma de papila circunvalata que a veces se observa, llamada forma prepuccial, una fase en este proceso de inversión. Sin embargo, probablemente lo que ocurre es que la porción rostral al esbozo tiroideo forma una prominencia progresivamente mayor en el suelo de la boca primitiva por el incremento del mesenquima subyacente, que poco a poco entierra a aquel. Este esbozo, impar y medio, se adentra en el espesor del mesénquima mesobranquial en la inmediata vecindad del saco aórtico por rápida proliferación de sus células.

Al realizarse el descenso del corazón y saco aórtico, el esbozo tiroideo se desplaza junto con éste, alargándose. La porción distal de éste prolifera, transformándose en una vesícula, pero se conserva todavía la conexión al suelo de la boca, formándose el ductus thyreoglossus. Es posible que esta relación con el saco aórtico tenga gran importancia en la morfogenia de la vesícula tiroidea.

Hacia el final del horizonte XXII de Streeter la vesícula tiroidea, que ya presenta una forma bilobulada, lóbulos derecho e izquierdo, en los que se aprecia una activa proliferación celular, entra en contacto a ambos lados con los cuerpos ultimobranquiales, cuya contribución a la formación de la glándula tiroides ha sido muy discutida.

El cuerpo ultimobranquial se forma hacia el estadio de 6 mm del epitelio de las quintas bolsas faríngeas, rudimentarias, anexas prácticamente a las cuartas bolsas faríngeas, lo que explica que formará un complejo, complejo branquial IV, con la paratiroides superior o paratiroides IV, y que la emigración de estos dos esbozos será idéntica y simultánea hacia la cara dorsal de los lóbulos laterales de la tiroides mediana.

En el estadio de 10-11 mm el complejo branquial IV comienza su emigración hacia la tiroides media, situada ventralmente, y queda en conexión con la pared faríngea por un pedículo llamado canal faringobranquial IV y, ulteriormente, canal tirofaríngeo.

Posteriormente (16 mm) el complejo branquial IV se adosa a la cara dorsal de los lóbulos laterales en su región craneal y pierde entonces sus conexiones faríngeas, obliterándose el canal tirofaríngeo.

Para algunos, el tejido de la tiroides media tendría un papel inductor en la transformación del cuerpo ultimobranquial en tejido tiroideo. Cuando existe un defecto de emigración de la tiroides media, ocurriendo una ectopia lingual, se

nota la ausencia de toda la tiroides lateral, aunque las paratiroides estén presentes. Por otra parte, parece que el adosamiento del cuerpo ultimobranquial a los lóbulos laterales determina un impulso acelerador sobre el desarrollo de estos últimos.

Durante mucho tiempo se ha admitido que el cuerpo ultimobranquial participaba en la formación del tejido tiroideo, sin tener un papel ulterior diferente del que provenía del esbozo medio. Esta teoría inicial se ha revisado después del descubrimiento de un factor hormonal hipocalcemiante, la tirocalcitonina, cuya secreción proviene en el hombre del cuerpo ultimobranquial.

Generalmente se admite que del cuerpo ultimobranquial se originarían las células C o células claras o células parafoliculares de la tiroides, donde se localizaría la elaboración de la tirocalcitonina. Efectivamente, la hipofisectomía, que entraña una involución de las células tiroideas, no tiene efecto sobre las células claras y no interfiere la elaboración de dicha hormona hipocalcemiante.

Hacia la 7ª semana el esbozo tiroideo alcanza su localización pretraqueal definitiva, aun cuando el corazón continúa su descenso. Con el desarrollo del cuello embrionario, el corazón y los grandes vasos se separan de la tiroides, pero algunos pequeños islotes de tejido tiroideo pueden permanecer adheridos, a la aorta o a sus ramas, lo que explica la ocasional presencia de tejido tiroideo en la cavidad torácica.

Entre la 6ª y la 8ª semanas el conducto tireogloso se oblitera y rápidamente se fragmenta, con lo que el esbozo tiroideo, constituido ya por dos lóbulos fusionados por un istmo, se aísla del suelo faríngeo, donde se originó. Restos celulares de este conducto pueden conservarse y diferenciarse en tejido tiroideo, originándose de esta forma tiroides accesorias. Parte del extremo caudal del conducto suele persistir dando origen a una parte de la glándula con el nombre de lobus pyramidalis o pirámide.

La glándula tiroides aparece en forma de proliferación epitelial en el suelo de la faringe, entre el tubérculo impar y la cúpula o eminencia hipobranquial, en un sitio que en etapa ulterior corresponde al agujero ciego. Más tarde el tiroides desciende por delante del intestino faríngeo como divertículo bilobulado. Durante la migración la glándula sigue unida a la lengua por medio de un conducto de pequeño calibre, el conducto tirogloso, el cual con posterioridad se torna macizo y desaparece.

Al continuar el desarrollo la glándula tiroides desciende por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos. A la séptima semana alcanza su situación definitiva delante de la tráquea. Para entonces presenta un istmo estrecho en la parte media y dos lóbulos laterales²⁻⁴.

1.1.3. Histogenia¹.

En los embriones humanos de unos 20 mm la tiroides consiste en cordones epiteliales anastomosados entre sí, en los cuales aparecen más tarde unas cavidades a cuyo alrededor se disponen las células y que representan el primer indicio de los folículos.

El coloide aparece en estos folículos en fetos de unos 60 mm, y a partir de entonces, unos tres meses, parece que comienza la actividad funcional de la glándula.

La tiroides será capaz de sintetizar sustancias yodadas idénticas a las del adulto hacia la 9ª semana.

La formación de los folículos y del coloide depende de la estimulación ejercida por la hormona tirotrópica del propio feto, ya que la materna es incapaz de atravesar la placenta.

El tiroides comienza a funcionar aproximadamente hacia el final del tercer mes, momento en el cual pueden observarse los primeros folículos que contienen coloide.

Las células foliculares producen el coloide que dará origen a la tiroxina y la triiodotironina.

Las células parafoliculares o células C, derivadas del cuerpo ultimobranquial, originado en la quinta bolsa faríngea, sirven como fuente de calcitonina, hormona que interviene en la regulación de la concentración de calcio en la sangre²⁻⁴.

1.2. Anatomía macroscópica de la glándula tiroides.

En el adulto la glándula tiroides es un órgano impar y medio y de disposición muy frecuentemente asimétrica.

1.2.1. Forma¹.

Afecta a una disposición semianular de concavidad dorsal por la que rodea a la tráquea y en parte al esófago, hecho que es muy evidente en los cortes transversales.

En ella se pueden distinguir una porción media ventral, estrecha, en el istmo glandular (*isthmus glandulae thyroideae*), que une dos porciones laterales más voluminosas: lóbulos tiroideos (*lobus glandulae thyroideae*).

Estos lóbulos son más voluminosos en su parte caudal que en la craneal y en esta dirección sobrepasan ampliamente al istmo, mientras que caudalmente lo hacen en poca extensión, por lo que la forma de una H a la que se le ha comparado es sólo aproximada.

Del istmo se desprende en dirección ascendente una prolongación o lengüeta glandular de altura variable, situada más frecuentemente a la izquierda de la línea media, que citada hace ya mucho tiempo por Eustaquio, Bidloo y Morgagni fue analizada nuevamente por Lalouette en 1743, quien la denominó pirámide, por lo que actualmente se la conoce con el nombre de *lobus pyramidalis* o pirámide de Lalouette. Ésta, que representa la parte más inferior del conducto tirogloso, es muy variable en su forma (triangular, cilíndrica, acintada, ovalada, elíptica, etc.), tamaño (corta, larga), situación (en la línea media aproximadamente 8% de los casos; generalmente a la izquierda de la línea media), dirección (vertical u oblicua), número (puede ser doble, sobre todo cuando falta el istmo, o faltar en aproximadamente en el 8% de los casos).

La forma en H descrita en la glándula o tipo clásico, representado por una tiroides bilobular con un istmo largo y delgado, es la más frecuente en el adulto (aproximadamente 65% de los casos), pero existen otros tipos menos frecuentes que podemos resumir en tres grupos:

1. Tipo bilobular con istmo corto, alto y espeso.
2. Tipo bilobular fusionado o en V. Caracterizado por la fusión de los dos lóbulos en la línea media en su mitad inferior. En estos casos, prácticamente falta el istmo y la pirámide de Lalouette se desprende del borde interno de uno de los lóbulos (más frecuentemente el izquierdo), cerca del ángulo de apertura de los dos lóbulos; es el llamado tipo fetal, porque recuerda la forma que la glándula tiene en el feto.
3. Tipo bilobular sin istmo, caracterizado por la presencia de dos lóbulos independientes (derecho e izquierdo) en el que casi siempre predomina el volumen de uno sobre el otro (generalmente es el derecho el mayor); este tipo de tiroides con ausencia completa del istmo, que se encuentra en un 5-10% de los casos, es la disposición normal de muchos

vertebrados, como en las aves y marsupiales. En este tipo de tiroides a veces existen dos lobus pyramidalis paramedianos y paralelos entre ellos, que se desprenden del borde interno de cada lóbulo; en su parte inferior los dos lóbulos están unidos entre sí por una especie de ligamento llamado ligamento interlobar.

1.2.2. Color, consistencia, volumen, peso, superficie externa, cápsula y sujeción¹.

En el cadáver es blanca grisácea pero en el ser vivo es variable, dependiendo del estado de la circulación, oscilando de una coloración gris rosada con matices algo amarillentos a un color rojo azulado o marrón o incluso violáceo en casos de estasis sanguínea.

Su consistencia es blanda y friable, aunque en casos patológicos puede ser extraordinariamente dura. Se deja deprimir y desgarrar fácilmente. No es palpable en condiciones normales.

Sus dimensiones medias son aproximadamente de 5-7 cm de diámetro transversal, 4-5 cm de altura y 1.5-2 cm de espesor al nivel de la parte media de los lóbulos laterales.

Su peso medio es de 2-3 gramos en el recién nacido y alrededor de 30 gramos en el adulto, oscilando entre 20-60 gramos, lo que equivale aproximadamente al 0.04% del peso total corporal, proporción que se adquiere ya en el feto de 80 mm y permanece casi invariable hasta el adulto.

Tanto su volumen como su peso están sujetos a numerosas variaciones. Así, es mayor en la mujer que en el varón, y aunque esta diferencia es escasa, parece mayor debido al poco desarrollo que tiene en el sexo femenino el relieve anterior del cartílago tiroideo; esta diferencia sexual es más evidente durante la menstruación y la gestación. También existen grandes variaciones individuales y según las edades, aumentando en la pubertad y disminuyendo en el anciano.

Aunque es clásico decir que su superficie externa es lisa, en realidad es ligeramente mamelonada, estando recorrida por surcos poco acentuados. En ocasiones esos surcos están más desarrollados y ocasionan pequeños islotes de tejido tiroideo más o menos aislados de la superficie glandular, aunque unidos a ésta por un corto pedículo. Son los lóbulos adyacentes de Barraya. El volumen y aspecto de éstos es muy variable, oscilando su tamaño desde un pequeño grano de arroz al de un guisante. Su forma es redondeada u ovalada.

Por su implantación pueden ser sésiles o pediculados. Se les puede encontrar en cualquier zona de la superficie glandular, lo más frecuente en la cara posterior de los lóbulos laterales, pudiendo ser en ocasiones confundidos con una glándula paratiroides.

1.2.3. Situación¹.

Situada en el cavum viscerale del cuello, en la región infrahioidea, rodea a la laringe y parte superior de la tráquea, siendo aplicada a estos órganos por los músculos infrahioideos y aponeurosis cervicales. Lateralmente está bordeada por los dos músculos esternocleidomastoideos y posteriormente por los dos paquetes vasculonerviosos del cuello. Solidaria del aparato laringotraqueal, presenta una irrigación común con éste. De las arterias tiroideas se originan las arterias laríngeas, y las venas tiroideas ofrecen múltiples anastomosis con las venas del aparato respiratorio.

1.2.4. Vaina peritiroidea (cápsula quirúrgica)¹.

La glándula tiroides está rodeada completamente por una lámina conjuntivo-vascular que constituye la llamada vaina vascular peritiroidea, o más simplemente vaina peritiroidea o, aunque impropriamente, fascia peritiroidea. Espesa al nivel de los pedículos vasculares de la glándula y cara posterior del istmo, es relativamente delgada al nivel de su cara anteroexterna. Completamente distinta de la cápsula propia de la tiroides, que no puede ser desprendida de la glándula y envía tabiques a su interior, la vaina forma una hoja continua que cubre a dicha cápsula sin adherirse a ella más que muy débilmente, de tal forma que se origina un espacio virtual entre ambas, verdadero plano de clivaje, llamado espacio tiroideo de Cunneo y Lorin.

La vaina tiroidea no es una dependencia de las aponeurosis del cuello, como fue considerada clásicamente, sino que representa el espesamiento alrededor de la glándula del tejido conjuntivo-vascular, siendo comparable a todas las vainas vasculoviscerales.

A través de esta vaina la glándula se relaciona con órganos próximos, comportándose dicha vaina de modo diferente según los puntos examinados. Así, sobre la cara anterior, convexa, de la glándula, es relativamente lisa adhiriéndose a la vaina de los músculos esternotiroideos, pero no al resto de la aponeurosis cervical media, existiendo entre ellas, por fuera de estos dos músculos, un estrecho espacio virtual, verdadero espacio de deslizamiento y excelente plano de clivaje, utilizado ventajosamente en la tiroidectomía extracapsular, que es el espacio perivisceral del cuello.

Por detrás, la vaina peritiroidea se adhiere íntimamente en ciertos puntos a la tráquea, principalmente en la cara posterior del istmo y la cara interna de cada lóbulo, constituyendo el primero el ligamento mediano de Wenzel Gruber o ligamento suspensorio de la glándula tiroides de Wolffler y los segundos los ligamentos laterales internos de Gruber o ligamentos de Berry.

El ligamento mediano de Gruber es una lámina fibrosa corta, pero espesa, más en su parte media que en sus porciones laterales, que desde la vaina peritiroidea en la cara posterior y borde superior del istmo, se fija en los primeros anillos traqueales, en los ligamentos interanulares correspondientes,

ligamento cricotraqueal y en el tubérculo cricoideo entre las inserciones de los dos músculos cricotiroideos.

Los ligamentos laterales internos llamados también de Gruber, aunque ya habían sido descritos antes por Sappey, son muy cortos, pero espesos, y menos densos que el precedente y más variables en su aspecto y constitución. Representados unas veces por unas adherencias mal delimitadas de la vaina peritiroidea a la tráquea, bien individualizados otras veces, cada ligamento se hace sobre todo aparente cuando se le pone en tensión basculando el lóbulo lateral correspondiente de afuera hacia dentro y de atrás hacia delante. Estos ligamentos se originan del borde posterointerno de cada lóbulo en su tercio medio y se fijan sobre las partes laterales de los 3 ó 4 primeros anillos traqueales, llegando a veces hasta el 5º, sobre los ligamentos interanulares correspondientes y más raramente en el borde inferior del cartílago cricoideo. En su espesor caminan la rama interna de la arteria tiroidea inferior, los ramos traqueales y esofágicos de esta arteria, así como los ramos homónimos del nervio recurrente. Se puede considerar a este ligamento como la expansión traqueal de la vaina vascular tiroidea inferior, es decir, como si fuera la continuación hacia la tráquea de esta lámina, ya que su inserción traqueal contiene siempre en su espesor a la arteria laríngea inferior, rama colateral de la arteria tiroidea inferior y una o varias ramas traqueales nacidas de esta última, y a veces, incluso su ramo esofagoatraqueal. Algunas fibras de este ligamento se pierden hacia atrás sobre los lados del esófago, en los tabiques sagitales de Charpy.

Por último, también hay unas formaciones fibrosas que fueron descritas primero por Gerard-Marchant y luego por Sebileau con el nombre de ligamentos laterales externos, que desprendiéndose de la vaina peritiroidea en el borde externo de los lóbulos se dirigen hacia fuera para perderse en vaina del paquete vasculonervioso del cuello.

1.2.5. Relaciones¹.

En la glándula se pueden distinguir tres caras:

- 1- Cara ventrolateral, convexa, formada por el istmo y los lóbulos, que podemos llamar fascia superficialis.
- 2- Cara dorsomedial, cóncava, la fascia visceralis.
- 3- Cara dorsal, constituida exclusivamente por los lóbulos, la fascia vascularis o fascia vasculoparatiroidea.

Las relaciones de estas caras con los órganos vecinos se realizan necesariamente a través de la vaina peritiroidea.

La fascia superficialis está cubierta por los músculos infrahioideos rodeados de la fascia colli media, dispuestos en dos planos: el profundo, constituido por los músculos esternotiroideos, y el superficial, por los músculos esternocleidohioideos y omohioideos; más superficial aún se encuentra la

fascia colli superficialis, que envuelve a los músculos esternocleidomastoideos y una parte del platysma colli.

Entre los bordes mediales de ambos músculos esternotiroideos y esternocleidohioideos existe un rombo medio, a cuyo nivel la glándula sólo está cubierta por la fascia colli media y superficialis, adheridas entre sí en la línea media ventral, para formar la línea alba colli. Por el espesor de la aponeurosis descienden las venas yugulares anteriores. Los músculos esternotiroideos, que se insertan en la línea oblicua del cartílago tiroides, entran en relación con la parte craneal de los lóbulos e impiden su expansión hacia arriba. Entre los músculos esternocleidomastoideos y sus vainas, los músculos infrahioideos y la aponeurosis cervical media de una parte y el istmo glandular de otra, se encuentra un espacio virtual: el espacio perivisceral del cuello. El dedo introducido en este espacio peritiroideo puede rodear la glándula, explorarla y exteriorizarla; este plano extracapsular se continúa por detrás lateralmente con el tejido celulosolinfático del canal carotídeo. Por abajo comunica directamente por detrás del esternón con el tejido celular del mediastino anterior, donde ciertos bocios pueden descender y alojarse en esta región.

Naturalmente, las relaciones del tiroides con estos planos musculoaponeuróticos varían con la posición de la cabeza. La flexión de ésta, baja el conducto laringotraqueal y, por consiguiente, la tiroides; ésta tiende entonces a desaparecer detrás del esternón y entra en contacto con los grandes vasos de la base del cuello. Cuando la cabeza está en extensión, la glándula se sitúa a mitad de altura, en el intervalo esternomentoniano, considerablemente aumentado.

Sobre la cara anterior del istmo e incluidos en la vaina peritiroidea, a veces se encuentran uno o dos pequeños ganglios linfáticos, el grupo ganglionar pretiroideo o preístmico de Bourgery.

La cara dorsal o fascia visceralis del istmus glandulae thyroideae es cóncava, amoldándose a la convexidad de la cara anterior de la tráquea.

El istmo corresponde al 2º y 3º anillo traqueales, y con relativa frecuencia también al 4º. Generalmente deja libre el 1º anillo traqueal, pero algunas veces llega hasta el cricoides. En los casos en que el istmo está bastante aumentado merece el nombre de lóbulo medio.

En el niño el istmo presenta siempre una situación más alta que en el adulto, pudiendo recubrir en parte el primer anillo traqueal.

El istmo sólo se adhiere a la tráquea a la altura de la línea media, por intermedio del ligamento mediano de Gruber; a cada lado de esta zona de adherencia, la cara anterior de la tráquea está separada del istmo por la vaina peritiroidea y por un plexo venoso de mallas muy finas, el plexo retroístmico, plexo que generalmente se anastomosa por finas ramas perforantes con las venas traqueales.

El borde superior del istmo, cóncavo cranealmente, deja libre el primer anillo traqueal en el adulto, mientras que lo recubre en parte en el niño. Corresponde al arco de las arterias comunicantes superiores o anastomosis supraístmica, inconstante, entre las arterias tiroideas superiores, así como la vena comunicante satélite; el grupo de los ganglios linfáticos prelaríngeos se aloja en el espacio que lo separa del cricoides. También por encima de este borde supraístmico se encuentra el espacio intercricotiroideo, cubierto por los músculos cricotiroideos, en los cuales va a terminar la rama externa del nervio laríngeo superior correspondiente.

Por último, del borde superior del istmo se desprende el lobus pyramidalis de Lalouette, con las características y variaciones ya analizadas anteriormente. Su extremidad superior generalmente remonta el borde superior del cartílago tiroides; a veces es más baja y raramente más alta. Su base de implantación generalmente corresponde al primer anillo traqueal y recubre caudocranealmente el ligamento cricotraqueal, el cartílago cricoides y el músculo cricotiroideo que la separa de la membrana cricotiroidea. Su base está cubierta por el músculo esternocleidohioideo, pero más arriba se separa de este músculo cruzando su borde interno. El vértice de la pirámide está fijado al cuerpo del hueso hioides, por un cordón fibroso, aplanado ventrodorsalmente, que constituye el ligamento hiopiramidal o ligamento suspensor de la pirámide. A veces algunas fibras aberrantes del músculo tirohiodeo acompañan a este ligamento para perderse en el vértice de la pirámide, constituyendo el fascículo hiotiroideo de Soemmering o músculo levator glandulae thyroideae. Este ligamento hiopiramidal es considerado por muchos como un vestigio de la porción superior del ductus thyreoglossus, mientras que la porción inferior de éste estaría representada por la pirámide.

El borde inferior del istmo, menos regular que el superior, y generalmente cóncavo en dirección caudal, corresponde en el adulto al 3° ó 4° anillo traqueal, estando situado a unos 3 cm por encima del manubrio esternal, pero puede, en algunos casos, estar tan desarrollado que llegue hasta éste. Está recorrido por la anastomosis subístmica de las arterias tiroideas inferiores, por la terminación de la arteria tiroidea media de Neubauer, cuando existe, y por la partida de las venas tiroideas medianas (para Testut inferiores); finalmente este borde se relaciona con los ganglios linfáticos pretraqueales superiores.

La fascia visceralis o interna de los lóbulos es cóncava para amoldarse a la cara lateral convexa de la tráquea, de la que recubre los 5 ó 6 primeros anillos. Se relaciona además con el borde correspondiente del esófago, sobre todo con el izquierdo, ya que éste desborda lateralmente a la tráquea, mientras que el derecho queda a unos milímetros; con el cartílago cricoides, con el fascículo cricoideo del músculo constrictor inferior de la faringe, con la cara lateral del cartílago tiroides por debajo de su línea oblicua, con paratiroides aberrantes, cuando existen en su variedad intertraqueotiroidea y yuxtarrecurrencial; y con los nervios recurrentes y la cadena ganglionar recurrencial. Los nervios recurrentes suben en la unión de las caras interna y posterior de los lóbulos, teniendo importantes relaciones con la terminación de la arteria tiroidea inferior, y llegan al ángulo diedro traqueoesofágico, a la altura del ligamento lateral

interno de Gruber. El lóbulo tiroideo se encuentra fijado a la tráquea y el nervio se adhiere por tractos fibrosos a dicho ligamento y a la vaina pretiroidea. El nervio recurrente izquierdo está más cercano a la glándula que el derecho.

La fascia vascularis, que pertenece exclusivamente a los lóbulos, está orientada dorsalmente y se relaciona con el paquete vasculonervioso del cuello. Éste comprende la arteria carótida primitiva por dentro, que puede marcar un profundo surco en esta cara, la vena yugular por fuera y, por tanto, más distante de la glándula y el nervio vago en el ángulo diedro posterior. Estos elementos están rodeados por la fascia vascularis que se adhiere íntimamente a la vaina tiroidea por medio de tractos fibrosos y especialmente a la lámina vascular tiroidea lateral por delante del paquete vasculonervioso, y sobre la cara anterior de la arteria carótida primitiva, donde se aplica la rama descendente del nervio hipogloso, mientras que por detrás desciende el cordón del nervio simpático cervical, que a este nivel presenta inconstantemente su ganglio cervical medio o ganglio tiroideo de Haller.

Numerosos ganglios linfáticos cervicales satélites de los grandes vasos se escalonan a lo largo de la cara posterior. Algunos de ellos reciben directamente linfáticos de la glándula y están en íntimo contacto con ella, como los ganglios tirocarotídeos.

Más profundamente se encuentran los músculos prevertebrales, recubiertos por la aponeurosis prevertebral. Los lóbulos tiroideos corresponden a las apófisis costotransversas de la 5ª, 6ª y 7ª vértebras cervicales.

Finalmente, sobre esta cara, se aplican las glándulas paratiroides, situadas en el interior de la vaina peritiroidea, pero generalmente por fuera de su cápsula propia, lo que hace factible respetarlas en el curso de una tiroidectomía. En cuanto a su localización ésta es variable. Siempre conservan la irrigación procedente de su pedículo correspondiente.

1.2.6. Vascularización e inervación de la glándula tiroides¹.

La glándula tiroides posee una vascularización intensa que la convierte en la glándula endocrina con más activa y rica circulación sanguínea. Esta riquísima vascularización arterial es un hecho extraordinariamente llamativo. Compárese las cuatro voluminosas arterias para los 30 gramos de peso medio de la glándula, con la arteria hepática propia para los 1,500 gramos de hígado.

Por el origen, trayecto y dirección de sus arterias se pueden distinguir en la glándula tiroides dos sistemas principales:

- 1- Uno descendente de origen carotídeo.
- 2- Uno ascendente de origen subclavio.

En la vascularización arterial de la glándula se puede señalar la existencia de dos territorios netamente marcados, superior e inferior, los cuales están separados por un plano oblicuo hacia abajo y delante que corta la cara

posterior, alrededor de 1 cm por debajo del polo superior, y la cara anterior, 1 cm por encima del polo superior. Naturalmente, la posición de este plano puede variar dependiendo de la importancia de los dos sistemas arteriales tiroideos.

Los troncos arteriales de cada sistema presentan unas características comunes:

- 1- Nacimiento a distancia del órgano al que van destinados.
- 2- Disposición acodada y flexuosa, o reserva en longitud que representa una posibilidad de alargamiento ante la movilidad de la glándula, en los movimientos de deglución y desplazamiento de cabeza y cuello.
- 3- Abordamiento de la glándula por sus polos o muy cerca de ellos.
- 4- Situación de su división y sus ramos terminales en el espesor de un tejido conjuntivo-vascular o láminas vasculares tiroideas.
- 5- Los sistemas arteriales tiroideos derecho e izquierdo, superiores e inferiores, están comunicados por medio de anastomosis periféricas e intraglandulares.

Es interesante señalar también que así como la mayoría de los órganos tienen un hilio o porta, como hígado, bazo, riñón, pulmón, la glándula tiroidea carece de éste, poseyendo en cambio una serie de pedículos por los que entran o salen los vasos arteriales, venosos, linfáticos y sus nervios.

De estos pedículos, el único que prácticamente es completo es el superior, que aborda a la glándula por el polo superior de cada uno de los lóbulos laterales. Éste está compuesto por la arteria tiroidea superior (arteria thyroidea cranialis), su voluminosa vena concomitante (vena comitans o vena thyroidea cranialis), los troncos colectores linfáticos laterales superiores y los nervios periarteriales. Pero además, la porción más craneal del pedículo está en relación, integrando incluso parte de éste, con el nervus laringicus cranialis. En cambio en los demás pedículos existe un predominio de unos elementos sobre otros. Así, el pedículo inferior tiene una voluminosa arteria, la arteria thyroidea caudalis, que si bien generalmente es de mayor calibre que la craneal sus variaciones son más frecuentes que en aquella y puede faltar, mientras que la superior existe siempre.

La ausencia de la arteria tiroidea inferior es más frecuente en la mujer que en el varón, de manera que una de cada diez veces puede faltar una arteria tiroidea inferior en la mujer, cifra que debe recordar el cirujano en el curso de búsquedas infructuosas para la ligadura de dicha arteria. Sin embargo, es curioso que a pesar de ser este vaso mucho menos constante en su presencia y disposición que la arteria tiroidea craneal, en los casos de bocio aumenta mucho más que ésta.

El componente venoso de este pedículo inferior carece prácticamente de importancia.

Acompañando a estos vasos en el pedículo tiroideo inferior encontramos, además, los troncos colectores linfáticos laterales inferiores y nervios que,

siguiendo a la arteria, abordan a la glándula por el polo inferior. Pero el hecho de que la arteria de este pedículo sea más variable e inconstante que la superior y que la vena sea secundaria, no debe hacernos pensar que tiene poco interés, pues un elemento nervioso, el nervus laringicus caudalis o nervio recurrente, contenido en la misma lámina vascular que aquellas, por sus relaciones con la arteria tiroidea inferior o con sus ramas terminales, confiere a este pedículo una importancia práctica y quirúrgica de primera magnitud.

Finalmente, en los otros pedículos glandulares, el lateral y el mediano, este último impar, todavía más incompleto, hay un manifiesto predominio venoso, pues las venas voluminosas que fundamentalmente los constituyen solo están acompañadas por vasos linfáticos, mientras que el elemento arterial o no existe o es insignificante.

Se pueden describir los elementos vasculonerviosos, no independientemente, sino de una manera conjunta, por pedículos, lo cual proporciona una visión más topográfica de éstos y realza la importancia práctica de esta región eminentemente quirúrgica.

Estos pedículos están contenidos en el espesor de un tejido conjuntivo-vascular que constituyen las láminas vasculares tiroideas:

1 – La lámina vascular tiroidea superior: es una formación cónica que comprende en su espesor la ramificación de la arteria tiroidea superior, la vena homónima y los troncos colectores linfáticos laterales superiores; el vértice del cono corresponde a la llegada de los vasos y la base recubre el polo superior redondeado del lóbulo tiroideo.

2 – La lámina vascular tiroidea inferior: afecta a la misma disposición que la anterior, pero comprendiendo al polo inferior del lóbulo; sin embargo, es más larga, más espesa y más posterior que aquella. Por otra parte, de su vertiente posterior se desprende una expansión fibrosa que se fija en la cara lateral de la tráquea y es la expansión traqueal de esta lámina. Contiene en su espesor las ramas de división de las arterias y venas tiroideas inferiores, los troncos colectores linfáticos laterales inferiores y a veces también glándulas paratiroides aberrantes en su variedad subpolar. Está atravesada de abajo a arriba por el nervio recurrente.

3 – La lámina vascular tiroidea lateral: corresponde a la vena o venas tiroideas medias y linfáticos laterales medios. Une la parte media del borde externo del lóbulo tiroideo con la vaina vascular del cuello o yugulocarotídea.

En el borde externo de los lóbulos tiroideos las tres láminas vasculares parecen continuas, siendo el conjunto de estas láminas a lo que ciertos autores llaman ligamentos laterales externos, ya citados anteriormente.

4 – La lámina vascular tiroidea media o mediana: está situada por debajo del istmo y por delante de la tráquea y se le llama también lámina vascular tiroidea subistmica. Es una lámina fibrosa aplanada en sentido anteroposterior, ensanchada en sus extremidades, que se extiende entre el borde inferior del

istmo y el tronco venoso braquiocefálico. Es más manifiesta en el feto, donde se interpone entre la parte cervical del timo y la cara anterior de la tráquea. Contiene a la arteria tiroidea media de Neubauer, rama del cayado aórtico o del tronco braquiocefálico, las venas tiroideas medianas o yugulares profundas anteriores de Tillaux, y a veces glándulas paratiroides aberrantes en su variedad subístmica o paratraqueal. En su parte inferior rodea al tronco venoso braquiocefálico izquierdo, a cuyo nivel representa su vaina vascular, y después se continua caudalmente en el mediastino anterior, donde se pierde sobre la cara anterior de la parte superior del pericardio, formando esta lámina vascular en su conjunto el llamado ligamento o lámina tiropericárdica.

En el pedículo superior encontramos una arteria tiroidea superior, que nace de la arteria carótida externa, muy cerca de su origen o incluso de la misma bifurcación carotídea, entre el borde superior del cartílago tiroides y el asta mayor del hueso hioides. Primero se dirige transversalmente por debajo de esta última, aplicada a la membrana tiroidea. Después de dar el ramo laríngeo superior se acoda formando un cayado y se hace casi vertical, se desliza entre el músculo tiroideo por dentro y el vientre anterior del omohioideo por fuera, para llegar al polo superior del lóbulo tiroideo correspondiente, donde se trifurca en las ramas anterior o interna, posterior y externa.

La rama anterior desciende a lo largo del borde anterior del lóbulo tiroideo y suele dar 1 ó 2 ramos para la pirámide, se anastomosa con la rama opuesta a lo largo del borde superior del istmo, constituyendo la anastomosis supraístmica o arteria comunicante transversal supraístmica.

La rama posterior se distribuye por la cara posterior del lóbulo tiroideo, anastomosándose con una rama ascendente análoga, rama de la arteria tiroidea inferior, estableciendo así una vía anastomótica longitudinal posterior.

La rama externa, la más delgada de las tres, se distribuye por la cara anteroexterna del lóbulo lateral.

La vena tiroidea superior, voluminosa, provista de válvulas funcionantes, sigue gran parte del trayecto de la arteria tiroidea superior, para terminar en la vena yugular interna, bien directamente o, lo que es más frecuente, por medio del tronco venoso tirolofaringofacial, susceptible de numerosas variaciones.

Igualmente, acompañando a la arteria tiroidea superior, abordan a la glándula fibras nerviosas simpáticas que en conjunto forman el llamado por algunos autores nervio tiroideo superior, que proviene del inconstante ganglio cervical medio, del polo inferior del ganglio cervical superior o de un nervio cardiaco superior.

Igualmente llegan fibras nerviosas parasimpáticas desde el nervio laríngeo superior y plexus pharyngicus, por medio del cual el nervio glossofaríngeo puede intervenir en la inervación tiroidea.

El otro elemento del pedículo superior lo constituyen los troncos colectores linfáticos laterales superiores. Éstos, en número de dos o tres, provienen, al igual que el resto de los vasos linfáticos de la glándula tiroidea, de una red subcapsular situada en la superficie glandular, la red linfática peritiroidea. Acompañan a los vasos tiroideos superiores, en cuya lámina vascular van comprendidos y terminan finalmente en aquellos ganglios de la cadena yugular interna situados en la vecindad de la desembocadura del tronco tirolinguofaringofacial, pudiendo alcanzar algunos el ganglio de Kuttner, el mayor ganglio de la cadena yugular interna.

El pedículo inferior, en donde hay un gran predominio arterial, es fundamentalmente un pedículo arteriolinfático. La arteria de este pedículo, arteria tiroidea inferior o caudal, nace de la arteria subclavia, por medio del tronco arterial tiro-bicérvico-escapular de Farabeuf. Después de un corto trayecto ascendente se incurva hacia dentro formando un cayado de convexidad craneal situado un poco por debajo del tubérculo carotídeo de Chassaignac. Salmon describió una rama muscular de esta arteria destinada a los músculos prevertebrales y que según él podría ser el origen de este cayado, por lo que la denominó rama fijadora o arteria del cayado.

En este trayecto transversal la arteria tiroidea inferior pasa entre la arteria vertebralis, que está por detrás, y el paquete vasculonervioso del cuello, que queda por delante después de este cruzamiento. La arteria tiroidea inferior encuentra el cordón simpático cervical a la altura del inconstante ganglio cervical medio o ganglio tiroideo de Haller, estando casi siempre rodeada por un asa nerviosa de éste. Enseguida se incurva de nuevo en sentido inverso, describiendo un segundo cayado de convexidad inferior, que la lleva al polo inferior o a la vecindad del mismo lóbulo lateral del lado correspondiente, donde termina dividiéndose, poco antes de alcanzarlo, en tres ramas: inferior, posterior e interna.

Durante su trayecto la arteria tiroidea inferior da ramas colaterales musculares, esofágicas y traqueales, y la arteria laríngea inferior o posterior. Se han descrito hasta doce ramos viscerales dispuestos en escalera.

Al nivel de su segmento terminal, la arteria tiroidea inferior penetra en la lámina vascular correspondiente, representando éste el segmento móvil de su trayecto. Esta movilidad representa una necesidad fisiológica, ya que a este nivel es cuando contrae importantísimas relaciones con el nervio recurrente. Clásicamente se describe que el nervio recurrente derecho cruza el tronco de la arteria tiroidea inferior por delante, mientras que el nervio recurrente izquierdo cruza sus ramas terminales por detrás.

Sin embargo, algún estudio señala como el nervio recurrente puede pasar por detrás de la arteria tiroidea inferior, lo que es lo más frecuente (65%), por delante (26%), o entre sus ramas terminales (8.5%), sin diferencia notable entre los lados derecho e izquierdo.

El hecho de que estas posibles disposiciones vasculonerviosas sean muy numerosas, no resta en absoluto importancia a esta íntima relación entre la arteria tiroidea inferior y el nervio recurrente en el momento en que se precise hacer la ligadura del vaso.

La rama terminal inferior, generalmente delgada, sigue el borde inferior del istmo y se anastomosa con la del lado opuesto, constituyendo la anastomosis subistmica o arteria comunicante transversal inferior.

La rama terminal posterior, que es la más voluminosa, asciende por la cara posterior del lóbulo tiroideo y se anastomosa con la rama posterior descendente de la arteria tiroidea superior homolateral, formando la anastomosis longitudinal retrolobar o arcada marginal posterior de Halster y Evans.

La rama terminal interna se desliza entre la cara interna del lóbulo tiroideo por fuera y la tráquea y el esófago por dentro, distribuyéndose por estos tres órganos y dando generalmente un ramo a la glándula paratiroides inferior.

La vena tiroidea inferior, delgada, inconstante, acompaña a la arteria homónima, pero pronto la abandona para terminar en la vena yugular interna o en la vena subclavia.

Al igual que en el pedículo superior, existen fibras nerviosas simpáticas, que constituyen el nervio tiroideo inferior de Bülny, y alcanzan el polo inferior del lóbulo tiroideo acompañando a la arteria tiroidea inferior. Estas fibras proceden del ganglio cervical inferior o de la porción de la cadena simpática comprendida entre los ganglios cervicales medio e inferior o de los ramos cardíacos.

Las fibras nerviosas parasimpáticas de este pedículo inferior provienen fundamentalmente del nervio recurrente.

Los troncos colectores linfáticos laterales inferiores o descendentes acompañan durante parte de su trayecto a la arteria tiroidea inferior, para ir a los ganglios inferiores de la cadena yugular interna y a veces también a uno de los ganglios del grupo del ángulo venoso de Pirogoff, los ganglios de Troissier.

En los otros dos pedículos lateral y mediano, lo más llamativo es el gran calibre de las venas, sobre todo en este último, no existiendo más que algunas veces componente arterial, en cuyo caso, su importancia es siempre muy secundaria en relación con aquellas. Son, por tanto, pedículos venolinfáticos, fundamentalmente.

El pedículo lateral está constituido por una, a veces más, vena voluminosa muy corta, vena thyroideae medial, que emergiendo del borde externo del lóbulo desemboca pronto en la cara anterior o borde medial de la vena yugular interna. Esta vena va acompañada por los troncos colectores linfáticos laterales medios, que en número de 3 ó 4, e incluidos, al igual que la vena, en la lámina vascular correspondiente, terminan después de un corto trayecto,

durante el cual pasan unos por delante y otros por detrás de la arteria carótida primitiva, en los ganglios del grupo medio de la cadena yugular interna.

Con gran frecuencia se encuentra en este pedículo una, o a veces más, arterias muy delgadas que suelen proceder de la arteria carótida primitiva del lado correspondiente. No obstante su fino calibre, pueden dilatarse en ciertos casos de tal forma que muchas veces la ligadura de las cuatro arterias tiroideas no conlleva la necrosis glandular.

Generalmente las venas más voluminosas de la glándula tiroidea son las venas tiroideas medianas o caudales (*venae thyroideae caudales*) o yugulares anteriores profundas de Tillaux, las cuales, en número de cuatro o cinco, se desprenden del borde inferior del istmo y después de formar a veces un plexo se reúnen en tres gruesos troncos que desembocan en el tronco venoso braquiocefálico izquierdo. Su herida, traumática o quirúrgica, conlleva el peligro de una embolia gaseosa por aspiración de aire, hecho que no ocurre en las venas tiroideas superiores.

Alrededor de estas venas se disponen constantemente de dos a cuatro vasos linfáticos, los medianos descendentes, que van a los ganglios pretraqueales y de allí a los ganglios de las cadenas recurrenciales derecha e izquierda. A veces uno de los vasos colectores continúa más abajo y va a un ganglio situado en el ángulo de convergencia de los dos troncos venosos braquiocefálicos. Es el ganglio del ángulo innominado, sobre la cara anterior del origen de la vena cava superior, el ganglio de Bartels. A veces también, uno de los vasos colectores se interrumpe en uno o dos pequeños ganglios situados delante del istmo, cerca de su borde inferior, los ganglios preístmicos de Bourger.

Este pedículo mediano carece de representante arterial salvo los casos en que existe una delgada arteria, que descrita en el mismo año (1772) por Neubauer y Erdmann, recibe el nombre de arteria tiroidea media de Neubauer. Sólo se encuentra en el 9% de los casos y tiene un origen muy variable, pudiendo proceder del cayado aórtico, de una de las arterias subclavias o de las arterias carótidas primitivas o del tronco braquiocefálico, bien directamente o a través de la arteria tiroidea central de Latariet y Murard o media de Versari. También puede proceder de la arteria subescapular o de la arteria mamaria interna. La arteria tiroidea media de Neubauer alcanza el borde inferior del istmo, donde termina anastomosándose con la red arterial infraístmica, ya situada al igual que los otros elementos venolinfáticos, en el espesor de la lámina vascular tiroidea inferior o tiropericárdica.

Finalmente, del borde superior del istmo y sin formar parte de ningún pedículo, se desprenden tres o cuatro colectores linfáticos, los medianos ascendentes. Éstos, que no van acompañados por ningún otro elemento vasculonervioso, caminan en el espesor del ligamento mediano de Gruber y después de un corto trayecto terminan en el ganglio prelaríngeo de Poirier o cricoideo de Rouviere, situado delante de la membrana cricotiroidea entre ambos músculos cricotiroideos. Muchas veces uno de estos troncos, nacido en el borde anterior de uno de los lóbulos laterales, va a terminar a un ganglio de la cadena yugular

interna, situado en la vecindad de la desembocadura del tronco tirolinguofaringofacial.

1.2.7. Tiroides accesorios y su clasificación¹.

Son pequeñas masas glandulares de forma y dimensiones variables que se desarrollan en la proximidad de la glándula tiroides, y tienen la misma estructura fundamental que ésta. Se pueden encontrar en cualquier punto de los territorios derivados de los arcos branquiales.

Por su situación se los clasifica en tiroides medianos o paramedianos y laterales:

1–Tiroides medianos o paramedianos:

Derivan del tractus tiroglosus de His. Se sitúan habitualmente al nivel de un área triangular, llamada área tiroidea de Wofler, cuya base corresponde a la mandíbula y el vértice al cayado aórtico.

Pueden ser:

- a) Linguales.
- b) Suprahioideos o glándulas suprahioideas de Zuckerkandl: situadas por encima del cuerpo del hueso hioides en el intersticio entre los músculos genihioides. Son bastante frecuentes (27%) y son aproximadamente del tamaño de un grano de trigo.
- c) Prehioideos: son más escasos y pequeños que los anteriores. A veces son múltiples. Están situados por delante del cuerpo del hueso hioides.
- d) Intrahioideos: por inclusión del ductus tireoglosus en el esbozo del hueso hioides.
- e) Infrahioideos o prelaríngeos: son bastante frecuentes y están situados delante de la membrana tirohioidea o del cartílago tiroides. Frecuentemente son paramedianos izquierdos y reemplazan generalmente total o parcialmente a la pirámide de Lalouette, de la que suelen representar un segmento de su parte superior.

2–Tiroides laterales:

Son muy escasos, aunque más frecuentes en la mujer que en el varón. Por su situación se pueden llamar peri o retrotraqueoesofágicos. Se sitúan en la vecindad del esófago y de la tráquea en el cuello, y a veces en el mediastino.

Otra variedad de tiroides accesorios se origina por el hecho de que el istmo de la glándula tiroides está reemplazado por una pequeña masa mediana independiente de los lóbulos tiroideos.

Finalmente, pueden encontrarse otros tiroides accesorios por debajo de la glándula tiroides normal, como el descrito por Woelfler, situado un poco por encima del cayado aórtico, con el nombre de glándula supraaórtica.

También pueden encontrarse tiroides accesorios intralaríngeos, intratraqueales, tiroides ovárico, etc.

El tiroides ovárico, eventualidad muy escasa, puede pertenecer a tres variedades de tumores:

1. Bocio ovárico, formando parte de un teratoma más o menos diferenciado.
2. Bocio ovárico verdadero.
3. Adenoma tiroideo encapsulado en el tejido ovárico.



1.3. Fisiología de la glándula tiroides⁵.

La glándula tiroides presenta dos tipos de células especializadas y bien diferenciadas:

- Células foliculares, que forman el epitelio monoestratificado de revestimiento de los folículos llenos de coloide. Son capaces de captar yoduros de la sangre y sintetizar hormonas tiroideas que se almacenan en la glicoproteína tiroglobulina del coloide para finalmente ser vertidas a la sangre según las necesidades.
- Células C o parafoliculares, secretoras de calcitonina, una hormona polipeptídica que actúa en el metabolismo fosfocálcico.

1.3.1. Hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas son las únicas en el organismo que contienen yodo. Se sintetizan por yodación progresiva del anillo fenólico del aminoácido tirosina presente en la tiroglobulina.

Se distinguen la 3, 5, 3', 5' tetrayodotironina, T₄ ó tiroxina, que constituye el 93% de las hormonas tiroideas circulantes, y la 3, 5, 3' triyodotironina o T₃ que se secreta en cantidades mucho menores.

Existe además un producto secretado en cantidades insignificantes, la 3, 3', 5' triyodotironina, T₃ inversa o rT₃, que carece de acción hormonal. La yodación de la tirosina no produce directamente las hormonas tiroideas sino a sus precursores, la monoyodotirosina y diyodotirosina. Es el acoplamiento de estas dos moléculas el que origina la T₃ y T₄ definitivas.

1.3.2. Metabolismo del yodo.

El yodo es un micronutriente esencial para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Las necesidades de yodo varían según la edad y se considera que el aporte mínimo para cubrir las necesidades de una persona debe ser de 90 µgs a 150 µgs/día, salvo en embarazadas y mujeres lactantes que requieren de 230 µgs a 260 µgs/día.

El yodo es absorbido en el intestino delgado proximal pasando a yoduro por hidrólisis enzimática que se inicia a ese nivel para completarse en hígado y riñón. El yoduro del torrente sanguíneo es captado por tiroides, riñón, células gástricas y glándulas salivares aunque el de estos dos últimos es reabsorbido. El mayor pool de yodo en el organismo es el del tiroides y puede llegar a 8,000 µgs. Más del 95% del yodo es eliminado por el riñón y el resto en heces.

1.3.3. Síntesis de las hormonas tiroideas.

Es un complejo mecanismo que se realiza siguiendo unas fases principales hasta su secreción al torrente sanguíneo:

A) Captación del yodo plasmático por la célula tiroidea.

El yoduro es transportado activamente al interior del tirocito atravesando su membrana basal mediante un transportador Na^+/I^- presente en dicha membrana. Este proceso requiere energía procedente de fosforilación oxidativa ya que el movimiento del yoduro se realiza contra gradiente (se calcula que la relación yoduro tiroideo – yoduro plasmático oscila de 10:1 a 100:1). Es la conocida como bomba de yodo.

B) Oxidación del yoduro y yodinización del anillo fenol de la tirosina.

Una vez que el yoduro se encuentra dentro del tiroides es transportado al polo apical de la célula folicular. En la interfase célula coloide sufre oxidación por H_2O_2 , proceso catalizado por la tioperoxidasa. De esta forma el átomo de yodo se activa y se incorpora a residuos tirosilo de la tiroglobulina.

C) Acoplamiento de las moléculas de tirosina yodada para formar T_3 y T_4 .

En la tiroglobulina, las yodotirosinas se acoplan mediante un enlace éter gracias a otra reacción también mediada por la tioperoxidasa. Así, dos moles de diyodotirosina se unen para formar T_4 y un mol de diyodotirosina y otro de monoyodotirosina originan T_3 .

D) Proteólisis de la tiroglobulina.

La célula folicular capta gotitas de coloide mediante pinocitosis. Estas vesículas de coloide entran en contacto con lisosomas celulares cargados de enzimas proteolíticos encargados de la hidrólisis de la tiroglobulina, que conlleva la liberación de T_4 , T_3 , diyodotirosina y monoyodotirosina. Las hormonas se liberan a la sangre mientras que las yodotirosinas no acopladas se desyodizan por acción de la desiodasa con lo que el yodo puede ser reutilizado.

1.3.4. Transporte de las hormonas tiroideas.

El tiroides secreta al menos 20 veces más T_4 que T_3 . Ambas hormonas son transportadas en sangre por proteínas plasmáticas a las que se unen de forma reversible. Sólo alrededor de un 0.004% de T_4 y de un 0.4% de T_3 circulan en sangre sin unión a proteínas, pero son estas fracciones libres las que suministran la hormona activa a los tejidos.

La fracción unida a proteínas es la reserva de hormonas tiroideas y asegura el aporte de éstas durante unos 10-15 días aunque no haya síntesis tiroidea alguna. Las principales proteínas a las que se unen la T_3 y la T_4 son la globulina de unión a la tiroxina (TBG) que transporta el 80% de la hormona debido a su alta afinidad (aunque su concentración es baja), la transtiretina TBPA, TTR o prealbúmina que liga el 10%, y la albúmina (otro 10%) que tiene baja afinidad pero una elevada concentración.

1.3.5. Metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.

Diariamente se secretan unos 80 µgs de tiroxina. Una parte no se modifica pero la mayor parte de ella se convierte en la periferia en T_3 , considerada como la hormona activa y un pequeño porcentaje da lugar a rT_3 , hormonalmente inactiva. Estos procesos se realizan mediante las enzimas 5'-desyodinasa que actúa sobre el anillo externo de la T_4 , en el caso de la T_3 , y 5-desyodinasa que produce la desyodinización del anillo interno, en el caso de la rT_3 .

Sólo una pequeña parte de las hormonas tiroideas son eliminadas por heces y orina sin sufrir modificación. La mayor proporción, antes de su eliminación, es transformada mediante complejos procesos de conjugación fenólica, desaminación, transaminación y desyodación en derivados pirúvicos que en hígado y riñón son convertidos en ácidos yodotiroacéticos.

1.3.6. Mecanismo de acción.

La fracción libre de las hormonas tiroideas entra en el citoplasma celular por difusión pasiva o por transportadores específicos para pasar al núcleo en donde se unen a su correspondiente receptor.

En el interior de la célula, la T_4 se convierte en T_3 mediante la acción de dos isoenzimas: yodotirosina desyodasa tipo 1 principalmente en hígado y riñón, y yodotirosina desyodasa tipo 2, en cerebro, hipófisis y tejido adiposo.

Existen varios tipos de receptores nucleares:

- TR α_1 y TR β_1 presentes en la mayoría de los tejidos.
- TR α_2 en la hipófisis. Actúa en la regulación TSH (tirotropina, hormona estimulante de la tiroides u hormona tirotrópica) - hormonas tiroideas.
- TR β_2 inhibidor de acciones hormonales.

Tras la unión al receptor, las hormonas tiroideas ejercen sus acciones mediante la estimulación o la inhibición de múltiples genes.

1.3.7. Regulación de la función tiroidea.

La síntesis y secreción de hormonas tiroideas deben ser adecuadas en todo momento para mantener una actividad metabólica normal en el organismo. Para ello existen varios mecanismos que controlan el funcionamiento de la glándula tiroides:

- Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo:

La hormona TRH (thyrotropin-releasing hormona u hormona liberadora de tirotropina) del hipotálamo estimula la síntesis y secreción de TSH hipofisaria; ésta a su vez estimula el tropismo y la actividad de la glándula tiroidea.

- TRH: Se sintetiza en las células nerviosas del hipotálamo (núcleos ventromedial y paraventricular principalmente). Es transportada a través de los axones y posteriormente por los vasos del sistema portal hasta alcanzar la adenohipófisis donde se fija a receptores específicos, induce la producción de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) y, a través de éste, estimula la liberación de TSH.
- TSH: Ejerce su acción en las células foliculares tras unirse a receptores propios y también mediante la estimulación del AMPc. A nivel de la tiroides provoca liberación de hormonas contenidas en el coloide, aumento de captación y organificación del yodo, acoplamiento de yodotirosinas y transporte de yodotironinas al coloide.

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo está sujeto a un sistema de retroacción negativa para una correcta regulación.

- Autorregulación tiroidea:

Relacionada con la cantidad de yodo en el organismo. Cuanto mayor es el pool de yodo, menos es captado por la glándula. Al contrario, cuando el yodo disminuye, la captación tiroidea aumenta, pero también se incrementa la síntesis de T_3 (que requiere menos ión yoduro) en lugar de la T_4 .

Este sistema de autorregulación permite a la glándula adaptarse a las variaciones del suministro de yodo sin tener que depender del eje hipotálamo hipofisario.

- Regulación periférica:

En relación con las desyodinasas, por la conversión de T_4 en T_3 ó en rT_3 . En estados de malnutrición, enfermedad hepática, embarazo, etc., la conversión de T_4 se desplaza hacia la formación de más rT_3 que de T_3 lo que conlleva una disminución del metabolismo en los tejidos.

1.3.8. Acción de las hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas aumentan la actividad metabólica de prácticamente todos los tejidos del organismo. Las principales acciones sobre los distintos aparatos y sistemas se describen a continuación:

- Desarrollo fetal: favorecen el desarrollo óseo y del sistema nervioso central.
- Sistema nervioso central: favorecen su maduración.
- Sistema cardiovascular: aumentan el gasto y la frecuencia cardíacos así como el tono vascular por sus cualidades inotropa y cronotropa.
- Sistema nervioso simpático: aumentan la expresión de los receptores β adrenérgicos con respuesta exagerada a las catecolaminas.
- Hueso: incrementan tanto la formación como la resorción ósea.
- Músculo: aumentan el turnover de las proteínas musculares y la captación de glucosa a este nivel.

- Tejido adiposo: aumento de la lipólisis y de la captación de glucosa.
- Aparato digestivo: estímulo de la motilidad intestinal. En hígado aumentan la glucogénesis, síntesis de proteínas y el catabolismo de LDL (lipoproteínas de baja densidad = Low Density Lipoprotein).
- Sistema endocrino: en general, aumentan el catabolismo de casi todas las hormonas. Favorecen la secreción de hGH (hormona del crecimiento u hormona somatotrópica o somatotropina) y disminuyen la de TSH.
- Sistema hematopoyético: incremento de la eritropoyetina.
- Las hormonas tiroideas aumentan la termogénesis y el consumo de oxígeno en la mayoría de los tejidos.

1.3.9. La calcitonina o tirocalcitonina.

Es una hormona sintetizada en las células C o parafoliculares de la glándula tiroides. En la mayor parte de las especies, incluyendo al hombre, es un polipéptido compuesto por 32 aminoácidos y requiere de la estructura completa para desarrollar su actividad biológica.

La síntesis y liberación de calcitonina son estimuladas por niveles elevados de calcio ionizado en suero y su función es la reducción de dichos niveles. Para ello actúa de diferentes formas:

- Inhibición de la absorción intestinal de Ca^{2+} .
- Inhibición de la resorción ósea.
- Inhibición de la reabsorción de fosfatos en túbulos renales.
- Aumento de la excreción renal de Ca^{2+} y Mg^{2+} .

1.4. Histología de la glándula tiroides.

En la glándula tiroides existen dos componentes epiteliales: las células foliculares productoras de tiroglobulina y las células C productoras de calcitonina.

Los lóbulos tiroideos están conformados por lobulillos que contienen de 20 a 40 folículos rodeados de una rica red de capilares sanguíneos y linfáticos. El folículo es la unidad anatómica y funcional de la glándula. Su forma esférica u oval y tamaño medio de 200 μm varía dependiendo de su actividad. Asienta sobre una membrana basal que los rodea y está revestido por una sola capa de células foliculares, de altura variable según su estado funcional. Habitualmente, el citoplasma de las células foliculares es acidófilo, pálido. Cuando las células presentan un citoplasma marcadamente acidófilo granular se denominan células de Hürthle, de Askanazy, oncocíticas u oxífilas^{6,7}. Estos gránulos pueden ser detectados inmunohistoquímicamente con anticuerpos dirigidos contra las enzimas mitocondriales, los anticuerpos Ac 113-1.

Ultraestructuralmente, las células foliculares asientan sobre una membrana basal irregular. Poseen una membrana fundamental con microvellosidades apicales, interdigitaciones laterales y complejos de unión. El citoplasma contiene abundante retículo endoplásmico, aparato de Golgi^{6,8} bien desarrollado y numerosos lisosomas localizados en el polo apical de las células activas.

Histológicamente, la síntesis de tiroglobulina comienza en el retículo endoplásmico y continúa en el aparato de Golgi, donde son incorporados los carbohidratos. Una vez sintetizada se empaqueta en pequeñas vesículas que se unen a la membrana celular vertiendo su contenido en la luz del folículo. La reabsorción se efectúa por atrapamiento de una pequeña porción de coloide e incorporación al citoplasma celular, donde enzimas lisosomales llevan a cabo su digestión y fragmentación en T_3 y T_4 , que son liberadas a la sangre⁷.

Histoquímicamente, el coloide es pálido con un borde festoneado en su interfase con el folículo funcionante. El PAS (Periodic acid-Schiff o reactivo de Schiff) y el azul alciano son positivos dependiendo de la cantidad, tipo y componentes de los carbohidratos. A medida que aumenta la edad del paciente, pueden observarse cristales de oxalato cálcico, birrefringentes⁷.

Inmunohistoquímicamente, la tiroglobulina, la yodotironina T_3 y la tiroxina T_4 son positivas en el citoplasma de las células del epitelio folicular del tiroides y en el coloide. El anticuerpo monoclonal contra la tiroglobulina es el marcador por excelencia de las células foliculares del tiroides. Las citoqueratinas de bajo peso molecular, la vimentina y el antígeno de membrana epitelial (AME) son también positivos en las células foliculares no neoplásicas. El tiroides normal expresa las citoqueratinas 7, 8, 18 y 19 mientras que las citoqueratinas 1, 4, 5, 6, 7, 13 y 20 son negativas. Alrededor de los folículos tiroideos se pueden observar restos de membrana basal positivos para laminina⁷ y colágeno tipo IV.

Las células C, también conocidas como células parafoliculares, son el otro componente epitelial de la glándula tiroides. Anatómicamente, las células C se localizan en el tercio medio y posterior de los lóbulos laterales. En realidad, el término células parafoliculares no es apropiado, pues se ha demostrado ultraestructural e inmunohistoquímicamente que son intrafoliculares y no parafoliculares⁹.

Microscópicamente, las células C están intercaladas entre el epitelio folicular y la lámina basal que rodea al folículo. La cantidad de células C varía con la edad, siendo más abundantes en los extremos de la vida (neonatos y personas de edad avanzada). Después de los 50 años pueden formar pequeños agregados interfoliculares. Normalmente, el número de células C por campo de pequeño aumento es inferior a 10. En las tinciones con hematoxilina-eosina resultan difíciles de identificar. Su ubicación y características citológicas, con núcleo algo más grande que las células foliculares y citoplasma más pálido, permite intuir su presencia. Para resaltar su existencia se recurre a métodos histoquímicos e inmunohistoquímicos.

Histoquímicamente se utiliza la tinción con azul de toluidina y la reacción de Grimelius⁹ por la metacromasia celular y la argirofilia de los gránulos citoplasmáticos, respectivamente.

Inmunohistoquímicamente, el citoplasma de las células C expresa calcitonina, cromogranina A y B, sinaptofisina, enolasa neuronal específica (ENE), secretogranina II y catacalcina. El antígeno carcinoembrionario (ACE) y la proteína S-100 también son positivos⁷.

Estructuralmente, en el citoplasma de las células C se observan numerosos gránulos electrodensos de tipo neurosecretor, abundantes ribosomas libres y retículo endoplásmico liso⁸ dispuesto en láminas paralelas.

En aquellas áreas del tiroides con mayor densidad de células C encontramos unas estructuras que reciben el nombre de nidos celulares sólidos¹⁰. Se consideran remanentes del cuerpo último branquial. Se observan en un tercio de los tiroides neonatales y en un 3% de los tiroides procesados en la rutina diagnóstica. En muestreos exhaustivos del tiroides, su presencia aumenta al 61%. Miden aproximadamente 0.1-2 mm y están formados por células poligonales u ovals de citoplasma ocasionalmente claro. Se ha demostrado que algunas de esas células claras contienen calcitonina. Alrededor de estos nidos es frecuente encontrar un mayor número de células C, explicable por la procedencia de ambos tipos celulares del cuerpo último branquial. Es importante diferenciar estos nidos celulares sólidos de focos de hiperplasia de células C. Ocasionalmente, los nidos celulares sólidos se manifiestan como formaciones quísticas tapizadas por células epiteliales, con mucina⁶ en su interior.

1.4.1. Tumores tiroideos.

El cáncer de tiroides es relativamente raro, pero es la neoplasia endocrina maligna más frecuente de nuestro organismo. Representa aproximadamente el 1% de los carcinomas diagnosticados anualmente (aproximadamente 0.5% en hombres y 1.5% en mujeres). En Europa, cada año se detectan alrededor de 6,000 casos de cáncer de tiroides que ocasionan alrededor de 3,200 muertes. En América cerca de 26,000 casos con unos 2,400 muertos. En Estados Unidos, la incidencia anual se ha incrementado alrededor de un 50% en los últimos 25 años^{11,12}.

Estudios autopsícos exhaustivos muestran una incidencia de cáncer de tiroides oculto no relacionado con la causa de muerte del 5 al 10%, llegando al 28% en Japón⁶.



1.4.2. Clasificación histológica de los tumores tiroideos⁶.

Las clasificaciones histológicas propuestas por diferentes autores coinciden en agruparlos según la célula de origen y patrón morfológico de crecimiento.

La clasificación histológica internacional de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisada en 2004 es (Tabla 1)^{13,14}:

Tabla 1. Clasificación de los tumores tiroideos

Tumores primarios:

-Tumores epiteliales:

--Tumores derivados de las células foliculares:

Benignos:

Adenoma folicular

Variantes

Malignos:

Carcinoma papilar

Variantes

Carcinoma folicular

Variantes

Poco diferenciado

Carcinoma indiferenciado o anaplásico

--Tumores derivados de células C o parafoliculares:

Carcinoma medular o carcinoma de células C

Variantes

--Tumores mixtos de células foliculares y células C:

Carcinoma mixto medular folicular

Carcinoma mixto medular papilar

--Otros tumores poco frecuentes: células escamosas, mucinoso, mucoepidermoide, mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia, timoma ectópico, tumor fusocelular con diferenciación seudotímica (SETTLE), carcinoma con diferenciación tímica (CASTLE)

-Tumores no epiteliales:

Mesenquimales:

Benignos

Malignos: angiosarcoma y otros sarcomas

Hematolinfoides: linfomas, plasmocitomas, histiocitosis X

-Otros tumores no epiteliales:

Paragangliomas

Teratomas

Tumores secundarios o metastáticos

1.4.3. Etiopatogenia del cáncer de tiroides.

Durante muchos años se pensó que el factor predisponente del cáncer de tiroides era el bocio endémico; sin embargo, en los países donde se ha realizado la profilaxis con sal yodada, ha disminuido la incidencia del bocio, pero no la del cáncer de tiroides. La inclusión de sal yodada en la dieta parece asociarse con un cambio en la prevalencia de los diferentes histotipos. El exceso de yodo se relaciona con el carcinoma papilar y el déficit se relaciona con el carcinoma folicular¹⁵.

El riesgo de cáncer de tiroides se incrementa con la irradiación del cuello en edades tempranas. Una cuarta parte de los niños, que en el transcurso del tratamiento de otras neoplasias malignas reciben incidentalmente irradiación en el cuello, presentan neoplasias tiroideas al cabo de 20-25 años, y el tipo histológico más frecuente es el carcinoma papilar. Después de una exposición a dosis radioactivas muy altas, como la acontecida en el accidente nuclear de Chernóbil en 1986, el período de latencia se acorta mucho y la incidencia aumenta al 80-90%¹⁶.

Otros factores implicados en la génesis del cáncer de tiroides son⁶:

- La herencia: el 20% de los carcinomas medulares del tiroides y un porcentaje indeterminado de los carcinomas papilares son familiares.
- Infiltración linfocitaria: la tiroiditis de Hashimoto parece asociarse a linfomas y a carcinomas papilares de tiroides. No está claro si constituye un evento reactivo o pretumorigénico.
- Factores hormonales: los cánceres de tiroides son más frecuentes en mujeres de 20-50 años, el receptor de estrógenos se expresa en las células foliculares y los estrógenos promueven la proliferación celular. Sin embargo, no se ha observado una relación causal entre cáncer de tiroides y gestación o consumo de anticonceptivos.
- La raza: en Hawai, donde hay gran variedad de etnias, en la etnia china es mucho más frecuente el carcinoma papilar de tiroides.

1.4.4. Histología del carcinoma papilar de tiroides⁶.

Tumor epitelial maligno con evidente diferenciación celular folicular y estructuras papilares y/o foliculares en diferente proporción revestidas por células con núcleos distintivos.

El carcinoma papilar es el más frecuente de los cánceres tiroideos (65-80%). La relación entre mujer y hombre es de 3:1. La edad de presentación es entre la tercera y quinta década de la vida, aproximadamente a los 45 años. En el niño representa el 90% de los carcinomas tiroideos. Un gran porcentaje metastatiza por vía linfática. Un 20% de los pacientes debuta con metástasis en los ganglios cervicales como única manifestación y en un 15% existe afectación simultánea de la glándula tiroides y ganglios cervicales. Las metástasis vía sanguínea son poco frecuentes.

Macroscópicamente es una neoplasia de márgenes infiltrativos, mal definidos, tamaño variable que puede oscilar entre unos milímetros y 2-4 cm de diámetro. El color es blanquecino, la consistencia firme y el aspecto granular por sus múltiples papilas. Existe una forma encapsulada con degeneración quística parcial o completa, de contenido frecuentemente hemorrágico, que plantea diagnóstico diferencial con un nódulo hiperplásico.

Microscópicamente, el patrón de crecimiento tumoral y los cambios nucleares son definitorios. La estructura de las papilas se caracteriza por en eje vasculoconectivo delgado, ramificado, orientado en todas las direcciones y revestido de una hilera de células cuboidales. El estroma de la papila puede tener linfocitos, macrófagos, hemosiderina o tejido adiposo. La cantidad de papilas varía mucho de un caso a otro. En un porcentaje elevado de casos nos encontramos con un patrón de crecimiento mixto, con folículos neoplásicos entremezclados con papilas, mostrando ambas estructuras los núcleos típicos del carcinoma papilar. Los tumores compuestos casi únicamente por folículos, con núcleos papilares, reciben el nombre de variantes foliculares de carcinoma papilar. Áreas con patrón de crecimiento sólido o trabecular están presentes en el 20% de los casos y zonas de metaplasia escamosa en un 20-40%.

La apariencia de los núcleos tiene una relevancia diagnóstica similar a la de las papilas. Los núcleos están aumentados de tamaño, son ovales y con frecuencia se superponen. Ópticamente son claros, vesiculares, de aspecto de vidrio esmerilado, con la cromatina rechazada hacia la membrana nuclear que aparece engrosada e irregular¹⁷. Esta imagen se observa solamente en las preparaciones obtenidas por inclusión en parafina de tejido previamente fijado en formol, pero no se observa en los cortes obtenidos por congelación, ni en material citológico. El contorno nuclear muestra irregularidades en forma de seudoinclusiones y hendiduras. Las seudoinclusiones representan invaginaciones citoplasmáticas, acidófilas. Se detectan en preparaciones obtenidas por inclusión en parafina, congelación y citología. Las hendiduras nucleares resultan de una invaginación de la membrana nuclear y son más frecuentes en células con núcleos ovoides o alargados en la dirección del eje

mayor. El nucleolo es pequeño y desplazado hacia la membrana nuclear. Estos cambios nucleares pueden ser focales.

En algunos casos de carcinomas papilares con núcleos esmerilados, se han observado microfilamentos nucleares. Las mitosis son escasas o están ausentes.

Otro hallazgo característico de los carcinomas papilares son los cuerpos de psamoma que se observan en el 50% de los casos. Su incidencia es mayor en pacientes menores de 20 años. Están formados por láminas concéntricas cálcicas, dispuestas como capas de cebolla. Se localizan en las papilas, en émbolos tumorales linfáticos, en el estroma fibroso o entremezclados con focos tumorales sólidos. Su aparición en otra patología tiroidea es tan excepcional que su presencia delata la existencia de un carcinoma papilar, que pudiera no ser aparente en esa sección histológica porque ha regresado o asienta a unas micras del cuerpo de psamoma.

La fibrosis estromal es común, sobre todo en el frente de invasión tumoral. En ocasiones aparece en forma de bandas hialinas delgadas que confieren un aspecto lobular al tumor. Cuando es muy celular se habla de reacción desmoplásica. Esta última es más prevalente en las variantes esclerosantes difusas y en microcarcinomas esclerosantes ocultos. La infiltración linfocitaria del estroma se ha observado, aproximadamente, en el 25% de los casos. Puede reflejar una reacción del órgano huésped al tumor o a una tiroiditis previa.

La multifocalidad es frecuente en los carcinomas papilares. Se debate sobre si los múltiples focos tumorales traducen permeaciones de vasos linfáticos intratiroideos o verdadera transformación multicéntrica del epitelio folicular del tiroides. Posiblemente intervienen ambos procesos¹⁸. La invasión de los vasos sanguíneos se encuentra en el 5% de los casos.

Ultraestructuralmente, lo más llamativo es la indentación de la membrana nuclear con seudoinclusiones y multilobulación. El citoplasma es rico en mitocondrias, lisosomas y filamentos intermedios. Estos últimos son particularmente visibles en los focos de metaplasia escamosa. La membrana apical presenta microvellosidades.

Inmunohistoquímicamente, la tiroglobulina es positiva (84%), ligeramente menos intensa que en los carcinomas foliculares. También expresan citoqueratinas de bajo peso molecular (presentes en el epitelio tiroideo normal) y de alto peso molecular (ausentes en el epitelio tiroideo normal). Estas últimas, preferentemente, en carcinomas con focos de metaplasia escamosa. La vimentina y el AME son positivos. Marcadores neuroendocrinos, como la calcitonina, la cromogranina y la sinaptofisina, son negativos. La ENE y la proteína S-100 son positivas¹⁹.

1.4.4.1. Variantes de carcinoma papilar de tiroides.

1.4.4.1.1. Microcarcinoma papilar o tumor esclerosante oculto.

Se define como un carcinoma papilar de menos de 1 cm de diámetro. Constituyen hallazgos incidentales de autopsia²⁰ o bien aparecen en estudios exhaustivos de glándulas tiroideas resecadas por otra patología.

Morfológicamente son carcinomas papilares convencionales, que asientan en un estroma escleroso denso. Aunque se asocian a metástasis ganglionares cervicales, no suelen dar metástasis a distancia y el pronóstico es excelente.

1.4.4.1.2. Variante encapsulada.

Suponen alrededor del 5-10% de los carcinomas papilares. A diferencia del carcinoma papilar convencional, de márgenes infiltrativos y carente de cápsula, esta variante está delimitada por una cápsula fibrosa. Su diagnóstico lleva implícito la existencia de cambios nucleares y patrón arquitectural típicos del carcinoma papilar. En un 25% de los casos se asocia con metástasis ganglionares. Las metástasis a distancia son raras. El diagnóstico diferencial se plantea con el adenoma folicular con hiperplasia papilar⁶.

1.4.4.1.3. Variante folicular.

Suponen también alrededor del 5-10% de los carcinomas papilares. Es un carcinoma papilar que adopta un patrón de crecimiento única o mayoritariamente folicular. Al igual que el carcinoma papilar convencional, es una neoplasia infiltrativa, con septos fibrosos y cuerpos de psamoma aislados. En los casos multifocales, algunos focos exhiben formaciones papilares. Los folículos son generalmente elongados, con coloide eosinófilo denso, de aspecto ondulado. El epitelio de revestimiento, ocasionalmente, evidencia papilas abortivas que sobresalen en la luz del folículo. En algunos tumores se observan folículos de gran tamaño que remedan los de la hiperplasia nodular. Estos casos se definen como variante macrofolicular de carcinoma papilar. Fenotípicamente, los núcleos son análogos a los del carcinoma papilar clásico. Las metástasis en ganglios linfáticos son muy frecuentes y en muchos casos adoptan un patrón de crecimiento papilar típico. Aunque la invasión vascular sanguínea es algo más común que en el carcinoma papilar convencional, la incidencia de metástasis a distancia es baja y el curso clínico muy similar al de los carcinomas papilares convencionales²¹.

1.4.4.1.4. Variante esclerosante difusa.

Son alrededor del 1-3% de los carcinomas papilares. Afecta difusamente a uno o ambos lóbulos tiroideos. Se caracteriza por formaciones papilares dentro de hendiduras que parecen corresponderse con vasos linfáticos, fibrosis extensa, abundantes cuerpos de psamoma, frecuente metaplasia escamosa e infiltrado linfocitario. Las metástasis en ganglios linfáticos y las metástasis pulmonares son más frecuentes que en el carcinoma papilar convencional. Aunque la probabilidad de recurrencia es alta, sin embargo, la mortalidad es muy baja.

Pudiera ser que su debut a edades tempranas contrarrestase el efecto adverso que pusieran tener sobre el pronóstico otros parámetros clinicopatológicos. El agrandamiento glandular difuso y la presencia de parcheados linfocitarios puede remedar una tiroiditis de Hashimoto de la que se diferencia por la pérdida de las células acidófilas en el epitelio de los folículos tiroideos y la extensa permeación papilar linfática⁶.

1.4.4.1.5. Variante de células oncocíticas o células de Hürthle.

Los carcinomas papilares de células oncocíticas pueden presentar tanto un patrón de crecimiento papilar como folicular:

- Carcinoma papilar clásico de células oncocíticas
- Variante folicular de células oncocíticas de carcinoma papilar

Los cambios nucleares típicos de los carcinomas papilares, ocasionalmente, pueden verse enmascarados por el pleomorfismo, hiperchromasia y nucleolo prominente asociados a la existencia de cambios oncocitoides²². Ello determina que el umbral diagnóstico varíe considerablemente de unos patólogos a otros. Mientras que para unos la mera presencia de núcleos de contorno irregular, que recuerdan un papel arrugado, es suficiente, otros requieren cambios nucleares más floridos. Las células, en general, son poligonales, grandes, con citoplasma voluminoso, eosinófilo y granular debido al empaquetamiento de mitocondrias. Las variantes foliculares pueden ser macrofoliculares y microfoliculares y muestran un coloide hiper-eosinofílico. La detección de alteraciones moleculares que son propias de los carcinomas papilares convencionales (reordenamientos del protooncogén RET/PTC, mutaciones de oncogén BRAF), tanto en la variante folicular como en la variante papilar de células oncocíticas, apoya su inclusión como variantes de carcinoma papilar²³. La historia natural de ambas variantes es análoga a la de sus homólogos no oncocíticos. En ocasiones, las papilas presentan un rico infiltrado linfocitario estromal que recuerda al tumor de Warthin de las glándulas salivales y su evolución benigna.

1.4.4.1.6. Variante de células altas.

Carcinoma conformado por papilas delgadas, revestidas por una sola capa de células altas, cuya altura es al menos dos veces el ancho celular. El diagnóstico de esta entidad lleva implícito el que las células altas estén presentes en más del 50% del tumor. En contraste con el carcinoma papilar convencional, las mitosis son frecuentes y el citoplasma es más acidófilo, casi oncocítico²³. En general, son tumores voluminosos, con frecuente afectación extratiroidea, que se presentan en personas de más edad que el carcinoma papilar convencional. Estos parámetros clinicopatológicos conllevan un peor pronóstico. La frecuente inmunorreactividad para AME y para el anticuerpo Leu-M₁ (CD15) se asocia con un comportamiento biológico más agresivo²⁴.

1.4.4.1.7. Variante columnar.

Se caracteriza por presentar papilas revestidas por células elongadas, más altas que las de la variante de células altas, con pseudoestratificación de los núcleos, hiper cromasia y citoplasma claro con vacuolas subnucleares. Pueden coexistir focos de apariencia papilar convencional, si bien el patrón predominante ha de ser el de células columnares. Los pocos casos documentados en la bibliografía han evolucionado desfavorablemente con metástasis pulmonares²⁵. El comportamiento agresivo de esta variante y de la de células altas determina que algunos autores los incluyan en el grupo de carcinomas pobremente diferenciados. Al converger en ambas variantes varios parámetros clinicopatológicos de mal pronóstico (edad avanzada, gran tamaño tumoral, extensión extratiroidea, metástasis a distancia y elevada actividad mitótica) que traducen estadios clínicos avanzados, resulta difícil establecer cuál es el grado de contribución del histotipo y de dichos factores clinicopatológicos en el pronóstico desfavorable. Inmunohistoquímicamente presenta positividad para las citoqueratinas de bajo peso molecular y vimentina. La reactividad para la tiroglobulina, AME, ACE y anticuerpo Leu-M₁ es variable. La calcitonina es negativa.

1.4.4.1.8. Variante de células claras.

Los carcinomas papilares de células claras pueden presentar tanto un patrón de crecimiento papilar como folicular. El citoplasma claro no tiene significación pronóstica por sí mismo. Se considera un evento morfológico secundario a la acumulación intracitoplasmática de vesículas ópticamente claras (mitocondrias, retículo endoplásmico o aparato de Golgi dilatados), glucógeno, lípidos, mucinas o tiroglobulina. La presencia de citoplasmas claros es algo más común en el patrón folicular que en el papilar clásico. Las características nucleares son las que definen el carcinoma papilar convencional, con escaso pleomorfismo y pocas mitosis. La historia natural de los carcinomas papilares de células claras es análoga a la de sus homólogos sin cambios de éstas⁶.

1.4.4.1.9. Otras variantes histológicas.

Existen otras variantes histológicas, poco frecuentes, de carcinoma papilar: trabecular (1%), papilar sólido, morular-cribiforme, con estroma fascitis-like, con componente insular focal, con carcinoma escamoso o mucoepidermoide, con carcinoma fusiforme o de células gigantes y carcinoma papilar-medular combinado¹³.

1.4.4.2. Histología y pronóstico del carcinoma papilar tiroideo.

Las expectativas de vida de los pacientes con carcinoma papilar son muy buenas, no hay grandes diferencias con la población general de la misma edad y sexo. La supervivencia a los 5 años es del 91%.

Estudios retrospectivos de series, que incluyen un gran número de pacientes, han identificado como factores asociados a un peor pronóstico los siguientes parámetros clinicopatológicos²⁶:

1. Edad: La mortalidad aumenta exponencialmente con cada década a partir de los 40 años.
2. Sexo: Se considera que las mujeres tienen mejor pronóstico que los hombres, aunque en algunas series no hay diferencias significativas.
3. Tamaño del tumor: Cuando el tumor sobrepasa los 5 cm de diámetro las probabilidades de recurrencia aumentan.
4. Multifocalidad: En los carcinomas multifocales son frecuentes las metástasis y disminuye el tiempo de supervivencia.
5. Extensión extratiroidea: De todos los parámetros asociados con curso clínico desfavorable, excepto la desdiferenciación, la extensión extratiroidea es el más deletéreo.
6. Las metástasis a distancia: Su efecto en la supervivencia depende del órgano en que asientan, del patrón nodular o miliar y de su capacidad para concentrar radioyodo I-¹³¹. Las metástasis óseas tienen el peor pronóstico.
7. Los carcinomas papilares con focos poco diferenciados, escamosos o anaplásicos tienen peor pronóstico.
8. La positividad para AME y anticuerpo Leu-M₁ asocian mayor agresividad.

Las diferentes variantes de carcinoma papilar pueden mostrar comportamientos diferentes en un contexto general de buen pronóstico. Los microcarcinomas, el carcinoma encapsulado-quístico y el carcinoma papilar macrofolicular se asocian con un curso clínico indolente. En los carcinomas de células oxifílicas, carcinoma encapsulado, carcinoma papilar folicular, carcinoma sólido/trabecular y carcinoma con estroma fascitis-like, el curso clínico varía dependiendo de los parámetros anteriormente mencionados. En el carcinoma papilar esclerosante difuso, el de células altas y el columnar el comportamiento es más agresivo que la media⁶.

1.4.5. Histología del carcinoma folicular de tiroides.

La OMS define este tipo tumoral como un tumor epitelial maligno con evidente diferenciación folicular sin las características diagnósticas del carcinoma papilar⁶.

El carcinoma folicular constituye el 10-15% de los cánceres de tiroides, ocupando el segundo lugar en frecuencia. El diagnóstico depende de la invasión capsular o de los vasos sanguíneos o del tiroides adyacente. Es más frecuente en mujeres que en hombres (3:1). Debuta en la quinta-sexta década de la vida. En algunos casos existe historia previa de bocio y, en menor medida, de adenoma. La escintigrafía es de un nódulo solitario, frío. Excepcionalmente cursa con hipertiroidismo. En algunos pacientes, la primera manifestación son las metástasis a distancia por vía sanguínea²⁷.

Microscópicamente es variable. Arquitectura folicular preservada, crecimiento sólido, cribiforme o trabecular. Estos patrones se muestran de forma difusa o combinada. Las células son de tamaño mediano. El núcleo central normocromático. El número de mitosis y atipias nucleares es variable. La vascularización es profusa de tipo sinusoidal. Inmunohistoquímicamente son positivas la tiroglobulina, citoqueratinas de bajo peso molecular 7, 8, 18 y 19. El AME, laminina y colágeno IV también son positivos.

Dependiendo del grado de invasión, se subdivide el carcinoma folicular en mínimamente invasivo y ampliamente invasivo⁶.

1.4.5.1. Carcinoma folicular mínimamente invasivo.

Macroscópicamente tiene un aspecto redondeado, encapsulado, que se confunde con un adenoma. La cápsula es más gruesa e irregular que la de los adenomas. El tamaño medio es de 2-4 cm. La consistencia carnosa y el color marrón. Puede presentar cambios degenerativos como hemorragia, quistificación y fibrosis central. El diagnóstico de malignidad depende de la invasión focal de la cápsula y/o de los vasos sanguíneos²⁸.

En la actualidad carecemos de herramientas que nos permitan establecer un diagnóstico preoperatorio de malignidad. Éste depende, únicamente, de criterios que aporta el examen microscópico metódico de un tumor en el que se ha realizado un muestreo exhaustivo.

Microscópicamente, la invasión de los vasos sanguíneos es difícil de objetivar y depende de la amplitud de muestreo de la tumoración. Los vasos deben ser de calibre venoso, estar localizados en o inmediatamente fuera de la cápsula, conteniendo uno o más grupos de células tumorales adheridas a la pared que sobresalen en la luz. A menudo, los émbolos tumorales aparecen revestidos de células endoteliales. Para visualizar mejor las embolizaciones tumorales se pueden utilizar tinciones para fibras elásticas, para músculo liso (actina), para células endoteliales (factor VIII) o para lectinas (aglutinina I de *Ulex europaeus*)⁶.

La penetración de la cápsula debe ser clara, destructiva y completa para poder calificarla como invasión capsular. Ni la presencia de grupos de células tumorales en la cápsula, ni su deformación por compresión tumoral se consideran invasión capsular. La zona de permeación capsular, con frecuencia, adopta una configuración de seta. Hay que distinguir la perforación producida por la punción aspiración con aguja fina de la verdadera invasión tumoral. En la primera hay focos de hemorragia reciente y cambios degenerativos estromales floridos⁶.

1.4.5.2. Carcinoma folicular ampliamente invasivo.

Morfológicamente, la masa tumoral apenas evidencia signos de una encapsulación preexistente. El tumor infiltra ampliamente el tiroides adyacente y los vasos sanguíneos. La tumoración es firme, de contorno irregular. Algunos autores consideran que un tumor encapsulado, con invasión extensa de los vasos sanguíneos, debiera diagnosticarse como un tumor ampliamente invasivo por evolución similar²⁸.

1.4.5.3. Variantes de carcinoma folicular de tiroides⁶.

Los carcinomas foliculares, según las características tintoriales del citoplasma de las células neoplásicas que responden a diferentes eventos intracitoplasmáticos, se subdividen en carcinomas foliculares de células de Hürthle y de células claras.

1.4.5.3.1. Carcinoma folicular de células oncocíticas o células de Hürthle.

Neoplasia epitelial maligna derivada del epitelio folicular, compuesta única o mayoritariamente (>75%) de células oncocíticas. Representan alrededor del 20% de los carcinomas foliculares. La edad media al diagnóstico es de 55 años y son más frecuentes en mujeres (2:1).

Macroscópicamente se presentan como nódulos de tamaño variable, coloración marronácea y consistencia sólida. En algunos casos, la presencia de múltiples nódulos, bien delimitados en el parénquima tiroideo circundante, puede inducir a confusión con multifocalidad, fenómeno raro en este tipo de neoplasia.

Microscópicamente pueden ser mínimamente invasivos con invasión focal de la cápsula o ampliamente invasivos sin evidencia de encapsulación. Adoptan una gran variedad de patrones arquitecturales: normofolicular, microfolicular, sólido y/o trabecular. El diagnóstico de malignidad, como en cualquier otra neoplasia folicular, se apoya en la invasión capsular y/o vascular. Los folículos, cuando son grandes, aparecen separados por delgados tabiques fibrovasculares. El coloide, en ocasiones, forma láminas concéntricas calcificadas que simulan los cuerpos de psamoma del carcinoma papilar. Las células son algo más pequeñas que las del adenoma folicular de células oncocíticas y la tasa núcleo/citoplasma más alta. El núcleo es habitualmente redondo con un nucleolo manifiesto. Aunque con menos frecuencia que en el adenoma de

células oncocíticas, también se observan núcleos abigarrados, hipercromáticos y dispersos. El citoplasma es acidófilo y granular.

No existe unanimidad de criterio en la atribución de mayor agresividad a las formas oncocíticas de carcinoma folicular que a los no oncocíticas, sin embargo, la extensión extratiroidea y recurrencias locales son más comunes que en sus homólogos no oncocíticos. La expansión tumoral metastásica por vía sanguínea es también más frecuente que en los carcinomas no oncocíticos, siendo pulmones y huesos la localización preferente. La eficiencia de captación de radioyodo ¹³¹I parece menor que en los carcinomas no oncocíticos.

Papotti y colaboradores diferencian dos grupos pronósticos en función del patrón de crecimiento: el patrón folicular con mejor pronóstico y el patrón trabecular o sólido con peor pronóstico. La tasa de mortalidad es del 30-70%²⁷.

Ultraestructuralmente, el citoplasma presenta numerosas mitocondrias, empaquetadas, de diferentes formas y tamaños, pocos lisosomas situados en el polo apical, un retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi poco desarrollado. Es importante diferenciarlos de otros tumores con células acidófilas ricas en ergatoplasma.

Inmunohistoquímicamente son positivos para la tiroglobulina, aunque menos intensamente que los carcinomas foliculares no oncocíticos. Se ha observado inmunorreactividad para el ACE, proteína S-100 y marcador HMB-45. Las citoqueratinas son también positivas, principalmente las de bajo peso molecular. Al valorar la expresión de proteínas citoplasmáticas, es preciso tener en cuenta que las células de Hürthle tienen tendencia, por la actividad peroxidasa de las mitocondrias, a mostrar intensa inmunorreactividad que no traduce el nivel real de la expresión de la proteína en cuestión.

1.4.5.3.2. Carcinoma folicular de células claras.

Es una variante rara del carcinoma folicular de tiroides. Como en cualquier otra neoplasia tiroidea de células claras, la apariencia citoplasmática se considera en evento morfológico secundario sin repercusión clínica. El diagnóstico de malignidad se apoya en la invasión capsular y/o vascular. La edad media al diagnóstico es de 54 años. Es más prevalente en mujeres (5.5:1).

Macroscópicamente aparece como una masa de color amarillo grisáceo con áreas focales blanquecinas. Puede ser mínimamente invasivo o ampliamente invasivo.

Microscópicamente, el patrón de crecimiento suele ser folicular, pero también sólido y/o trabecular. Las células muestran un núcleo central, redondo, con poco pleomorfismo, escasas mitosis y citoplasma amplio, poligonal, claro, en un porcentaje superior al 50%. El grado de diferenciación es variable: bien, moderadamente o poco diferenciado. En caso de duda respecto a la célula de origen, las células claras derivadas del epitelio folicular tiroideo reaccionan

focalmente con la tiroglobulina. Además, la tinción de PAS reacciona con el material coloide de los folículos.

Una variante peculiar de carcinoma folicular de células claras es el carcinoma folicular de células en anillo de sello. Como su homólogo benigno, se caracteriza por células con vacuolización citoplasmática que rechaza hacia uno de los polos celulares el núcleo, el cual adopta una configuración semilunar. Las vacuolas expresan tiroglobulina y mucosustancias neutras.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con los tumores metastáticos de células claras de otras localizaciones de la línea epitelial, germinal y linfoide. Especial interés tiene el diagnóstico diferencial con el carcinoma renal de células claras, ya que este puede debutar con una metástasis tiroidea permaneciendo silente el tumor primario hasta 22 años. En el diagnóstico del carcinoma renal puede ayudarnos la historia clínica, la disposición trabecular o en nidos de las células, la presencia de luces glandulares que remedan folículos con eritrocitos en su interior, la profusión de vasos congestivos, los focos de necrosis y de hemorragia. En el carcinoma renal, las tinciones de PAS y de tiroglobulina son negativas. La inmunorreactividad para filamentos intermedios, citoqueratinas 7, 8, 18 y 19 es habitual en los carcinomas de tiroides y no en el carcinoma renal.

Los tumores endocrinos de células claras de hipófisis, paratiroides, pancreáticos, suprarrenales y tímicos se diferencian de los carcinomas foliculares tiroideos de células claras por inmunorreactividad de estos últimos con la tiroglobulina.

1.4.5.4. Diagnóstico diferencial del cáncer folicular tiroideo⁶.

El diagnóstico diferencial, por excelencia, se establece con la variante folicular del carcinoma papilar tiroideo y con el adenoma folicular típico y atípico.

Una papila aislada o algunas estructuras de aspecto papilar, en una neoplasia poco desmoplásica con patrón cribiforme y vascularización sinusoidal, no justifica la denominación de variante folicular de carcinoma papilar si no existen los cambios nucleares típicos de carcinoma papilar y las células neoplásicas no se tiñen con queratinas de tipo epidérmico.

El carcinoma folicular también puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con tiroiditis de Hashimoto, proliferaciones intratiroides de paratiroides, carcinoma medular tiroideo, metástasis de otros carcinomas en la glándula tiroides, paragangliomas e incluso hiperplasias nodulares de tiroides.

1.4.5.5. Extensión y metástasis del cáncer folicular tiroideo.

Pocas veces metastatizan a los ganglios linfáticos regionales. Su presencia debiera plantear el diagnóstico diferencial con la variante folicular del carcinoma papilar.

Las metástasis son, generalmente, por vía sanguínea a pulmones y huesos. Las metástasis óseas tienen predilección por el hombro, esternón, cráneo y palas ilíacas. Una fractura patológica puede ser la primera manifestación de un carcinoma folicular silente. Un 29-66% de los carcinomas ampliamente invasivos se presentan con metástasis a distancia. El porcentaje de metástasis a distancia en los mínimamente invasivos, con invasión capsular exclusivamente, es inferior al 0.1%, y en aquellos con invasión vascular de alrededor de un 5%.

Las metástasis se tiñen inmunohistoquímicamente con el anticuerpo antitiroglobulina, pues las células están mejor diferenciadas que el tumor primario y ello facilita la captación de radioyodo²⁷.

1.4.5.6. Histología y pronóstico del carcinoma folicular tiroideo.

El pronóstico del carcinoma folicular está en relación con el grado de invasión de la cápsula. En los carcinomas mínimamente invasivos, cuando sólo hay invasión focal de la cápsula, sin invasión de los vasos, el pronóstico es excelente, similar al del carcinoma papilar convencional. Estudios retrospectivos de series amplias de carcinomas foliculares han identificado varios factores de curso clínico desfavorable: edad avanzada, sexo varón, tamaño tumoral mayor o igual a 6 cm, extensión extratiroidea, invasión vascular, patrón de crecimiento mayoritario trabecular o sólido y metástasis a distancia al diagnóstico (particularmente las óseas)²⁹.

La supervivencia a los 10 años de los pacientes con carcinoma folicular mínimamente invasivo es del 95-100%. En los pacientes con carcinomas ampliamente invasivos, la tasa de mortalidad oscila entre el 20 y el 50%.

1.5. Epidemiología del cáncer de tiroides.

1.5.1. Incidencia y prevalencia globales.

La incidencia global del carcinoma clínico de tiroides se encuentra entre 1-10 casos por 100,000 habitantes y por año en la mayoría de los países, constituyendo aproximadamente el 1% de todos los cánceres. De éstos, entre el 60 y el 90% corresponden a los carcinomas diferenciados (papilar y folicular). Esta incidencia ha variado con el tiempo, habiéndose incrementado 2-5 veces en los últimos 50 años, tal como demuestran estudios realizados en diferentes regiones. Este aumento de incidencia pudiera reflejar el incremento de la exposición a radiaciones, bien terapéuticas o bien consecuencia de accidentes radiactivos y pruebas de armas nucleares, aunque esto no basta para explicar los continuos incrementos en la incidencia³⁰⁻³².

1.5.2. Edad.

El cáncer de tiroides en los niños es mucho menos común que en los adultos, presentándose en la edad pediátrica sólo el 2.7% de los cánceres tiroideos³³. Aun así representan el 1.4% de los cánceres en los niños³¹. La mayoría de estos tumores son carcinomas papilares.

En los adultos, la edad a la que se presentan los carcinomas tiroideos tiene gran importancia debido a que el tipo histológico de cáncer tiroideo varía conforme se incrementa la edad. El carcinoma papilar se presenta a edades relativamente jóvenes (edades promedio de 34 a 40 años), mientras el folicular se suele diagnosticar en edades ligeramente mayores (edades promedio de 40 a 56 años)³⁴. El carcinoma medular se suele presentar en el quinto decenio de la vida en la forma esporádica, mientras que la forma familiar se presenta más comúnmente en la cuarta década³⁵. El anaplásico es el que más tardíamente se presenta, presentándose la mayor parte de los casos a partir de los 60 años³⁶.

Además, la edad es un factor pronóstico independiente para los cánceres tiroideos bien diferenciados.

1.5.3. Sexo.

Los carcinomas diferenciados son más frecuentes en mujeres en una proporción de 2:1 a 4:1, según estudios. No hay diferencias en la incidencia de los carcinomas medulares ni de los anaplásicos según el sexo³⁴⁻³⁶.

En los niños, mientras unos trabajos señalan una incidencia tres veces superior en niñas que en niños, otros describen una incidencia parecida, lo cual atribuyen a que generalmente son radioinducidos³⁷.

1.5.4. Raza.

Existen diferencias en la incidencia de carcinomas diferenciados según el grupo étnico, de tal forma que en Estados Unidos los chinos, filipinos y hawaianos presentan una incidencia superior a la de los caucasianos, mientras los afroamericanos y los puertorriqueños presentan tasas muy inferiores^{34,36}.

1.5.5. Zona geográfica.

Aunque la incidencia de los carcinomas de tiroides varía de 1 a 10 casos por 100,000 habitantes y año según el país que se considere, estas diferencias son sensiblemente inferiores a las que se producen en tumores de otras localizaciones^{31,32}.

Donde sí existen variaciones geográficas importantes es en la proporción relativa de carcinomas papilares y foliculares. Los carcinomas foliculares son más comunes en áreas con bocio endémico. Diversos estudios han demostrado que el principal causante de esta diferencia entre la proporción relativa de los dos tipos histológicos de carcinoma tiroideo diferenciado es el contenido de yodo en la dieta, favoreciendo su déficit a los carcinomas foliculares. Por lo tanto, no es sorprendente que la yodación de la sal en Europa haya alterado la presentación del carcinoma tiroideo, disminuyendo la proporción de carcinomas foliculares³⁸. Algunos han argumentado que la causa de la mayor proporción de carcinomas foliculares en zonas de bocio endémico son los niveles persistentemente elevados de TSH. Sin embargo, dado que el cáncer tiroideo en general no es más frecuente en sujetos hipotiroideos que eutiroideos, esto sugiere que es la deficiencia de yodo por sí misma la determinante de la proporción relativa de carcinomas papilares y foliculares. No es sorprendente que la yodación de la sal en Europa haya alterado la presentación del carcinoma tiroideo, disminuyendo la proporción de carcinomas foliculares³⁹.

1.5.6. Carcinoma tiroideo oculto.

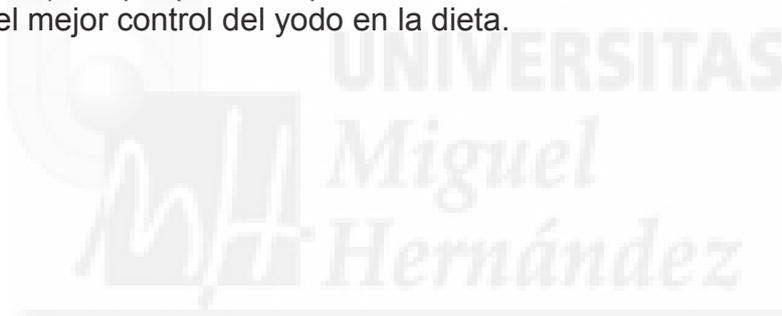
El término oculto referido al cáncer se define como no manifiesto o detectable sólo por métodos clínicos, es decir, no presente en proporciones macroscópicas. Son tumores no evidentes clínicamente, de menos de 1 cm de diámetro, descubiertos tras biopsia de un ganglio linfático o como un hallazgo quirúrgico casual⁴⁰. Se han realizado múltiples estudios en necropsias, que han revelado cáncer tiroideo oculto en tasas muy variables que van del 2 al 36% de las glándulas estudiadas⁴¹. Los estudios realizados en glándulas obtenidas mediante cirugía reproducen los datos obtenidos de las autopsias, hallando carcinomas ocultos entre el 9.2 y el 19% de estas glándulas⁴².

1.5.7. Mortalidad por carcinoma de tiroides.

Las tasas de mortalidad por carcinoma de tiroides ajustadas por edad se encuentran generalmente por debajo de 0.8 fallecimientos por 100,000 habitantes y año para las mujeres, y 0.5 fallecimientos por 100,000 habitantes y año para los hombres^{43,44}. La mortalidad se ve notablemente influenciada por la edad, existiendo un incremento constante de la mortalidad por cáncer de tiroides a medida que avanza la edad.

Durante las pasadas cuatro décadas, la mortalidad por este tipo de tumor se ha reducido en la mayor parte de los países europeos, especialmente en la población femenina, y sobre todo en los que presentaban las más altas tasas, como Suiza, Austria, Dinamarca y Noruega. Sin embargo, en otros países como Hungría, Grecia y España, la mortalidad se ha incrementado, siendo precisamente estos países los que partían de tasas de mortalidad más bajas, por lo que este incremento se atribuye a una mejor clasificación de las causas de muerte^{43,44}.

Los países con mayor mortalidad se localizan en las áreas con una dieta desequilibrada en yodo, bien por exceso (Islandia) o bien por defecto (el cinturón alpino), lo que puede explicar la disminución de la mortalidad en estas zonas tras el mejor control del yodo en la dieta.



1.6. Etiología del cáncer de tiroides.

Aunque cada vez se conocen mejor las causas del carcinoma tiroideo, habiendo cánceres tiroideos claramente relacionados con exposición a radiaciones ionizantes y otros asociados a síndromes genéticos y mutaciones específicas, sin embargo, la mayoría de los carcinomas de tiroides no pueden ser atribuidos a una etiología específica³⁰.

1.6.1. Factores familiares.

Con excepción del carcinoma medular hereditario, el carcinoma tiroideo familiar es muy infrecuente y, debido al escaso número de casos que sugieren enfermedad familiar, el factor familiar no se considera probado⁴⁵.

Sí se han relacionado los carcinomas diferenciados de tiroides con algunos síndromes hereditarios infrecuentes. El carcinoma papilar se presenta con excesiva frecuencia en el síndrome de Gardner (poliposis colónica familiar), y el carcinoma folicular se asocia al síndrome de Cowden (hamartomas cutáneos, neoplasias mamarias, pólipos intestinales y quistes ováricos)⁴⁶.

Los estudios de histocompatibilidad han demostrado correlación entre los tipos HLA-B7, DR1, Dw6 y DR-7 y los carcinomas diferenciados de tiroides, lo que indicaría un componente familiar, si bien, éste no ha podido ser probado^{31,32}.

1.6.2. Factores hormonales.

La mayor incidencia del cáncer de tiroides en las mujeres ha llevado a sospechar sobre la posible influencia de los estrógenos como factor de riesgo. Esta sospecha se ha visto reforzada al observar que el cáncer de mama y el de tiroides se producen en la misma paciente con más frecuencia de la que cabría atribuir a la casualidad. Además, se ha demostrado experimentalmente que los tirocitos expresan receptores de estrógenos, y que los estrógenos estimulan el crecimiento de los tirocitos⁴⁷.

Sin embargo, el papel de los estrógenos en el cáncer de tiroides se debe considerar por el momento sin resolver, aunque parece improbable una contribución significativa de éstos al desarrollo de los tumores³⁰.

1.6.3. Factores ambientales.

1.6.3.1. Dieta.

El déficit de yodo se relaciona con el desarrollo de carcinomas foliculares y anaplásicos, como quedó demostrado al disminuir la incidencia de estos carcinomas, y aumentar la de carcinomas papilares, tras la yodación de la sal en Europa³⁹. Por lo tanto, la incidencia global del cáncer tiroideo no se ve modificada por la variación del contenido de yodo en la dieta, aunque parece ser que la mortalidad es mayor en las zonas con dieta desequilibrada en yodo, como el cinturón alpino (por defecto) o Islandia (por exceso).

Por otra parte, no se han encontrado otros factores alimenticios que predispongan al cáncer de tiroides, aunque se han propuesto varios, como la ingestión elevada de marisco y de pescado, aunque otros han descrito justamente lo contrario⁴⁸.

1.6.3.2. Exposición ocupacional.

La exposición industrial a agentes impregnantes (clorofenol y creosota)⁴⁹ y a acrilamida⁵⁰ se vio asociada a un incremento de carcinomas papilares en hombres.

1.6.3.3. Agentes químicos.

Se han descrito aumentos en la incidencia de los carcinomas de tiroides tras la exposición a algunos agentes químicos. Por ejemplo, en el accidente de Seveso, Italia, en 1976, en el cual se liberó 2,3,7,8-tetraclorodibenceno-p-dioxina⁵¹, y en Flix, España, donde sus habitantes estuvieron durante décadas expuestos a las emisiones de hexaclorobenceno por una fábrica⁵².

1.6.3.3. Radiación ionizante.

1.6.3.3.1. Radiación externa.

En 1949, Quimby y Werner mostraron por primera vez un vínculo entre radiación ionizante y cáncer de tiroides. Al año siguiente, Duffy y Fitzgerald observaron un llamativo antecedente de radiación terapéutica en niños con cáncer de tiroides, habiendo sufrido la mayoría de aquellos pacientes las radiaciones por hipertrofia adenoamigdalar o por hipertrofia tímica. Desde entonces, la relación entre exposición a radiación y el cáncer de tiroides está plenamente demostrada y confirmada por otros estudios⁵³.

Pueden presentarse tumores en los primeros cinco años desde la exposición a la radiación, pero alcanzan su máximo entre los 10 y 20 años, aunque se han descrito períodos de latencia de hasta 40 años. La mayor parte de estos tumores son carcinomas papilares de tiroides, aunque algunos estudios sugieren que el tipo folicular también puede verse afectado⁵⁴.

El riesgo de sufrir cáncer tiroideo en relación a la exposición a radiación está en relación inversa con la edad, de forma que cuanto más temprana es la edad de exposición, mayor es el riesgo. Esta mayor sensibilidad de las glándulas infantiles, aunque ya era conocida desde los estudios en quienes sobrevivieron a Hiroshima y Nagashaki, se ha puesto notablemente de manifiesto tras el accidente nuclear de Chernóbil (1986). La incidencia de cáncer tiroideo en Bielorrusia aumentó casi cinco veces desde 1985 a 1993, siendo este aumento de 34 veces en los niños, y pareciendo existir una aceleración del crecimiento de la incidencia⁵⁵. Estas tasas tan elevadas de cáncer tiroideo en niños parecen deberse a la mayor sensibilidad de las glándulas tiroideas jóvenes, en oposición al menor potencial de crecimiento de las células foliculares adultas.

La mayoría de los carcinomas tiroideos en los niños de Bielorrusia son de tipo papilar⁵⁵.

Los carcinomas radioinducidos suelen presentar mayores tasas de multicentricidad y una mayor agresividad que los que no presentan antecedente de exposición a radiación. Así, en los carcinomas de los niños expuestos al accidente de Chernóbil, el 92% son multifocales, el 89% localmente invasivos y el 32% con invasión vascular⁵⁵.

1.6.3.3.2. Yodo radiactivo.

No existen evidencias de que el uso diagnóstico o terapéutico del radioyodo ¹³¹I, una forma de irradiación selectiva sobre el tiroides, aumente el riesgo de padecer cáncer de tiroides. Se han comunicado algunos casos de cáncer tiroideo varios años tras el uso del radioyodo ¹³¹I, pero al tratarse de casos aislados, probablemente sean coincidencias⁵⁶.

La ausencia de efecto carcinogénico del radioyodo ¹³¹I probablemente se deba a que la dosis de radiación recibida por las células tiroideas, especialmente cuando se usa con fines terapéuticos, es muy elevada, con lo que pierden la capacidad de dividirse³⁰.

1.6.4. Patología tiroidea previa.

La importancia de patologías tiroideas previas coexistentes y la ulterior aparición de malignidad se ha debatido mucho. Se ha relacionado el desarrollo de cánceres tiroideos con la enfermedad de Graves-Basedow y otros tipos de hipertiroidismo^{31,32}.

También se ha relacionado el cáncer de tiroides con la tiroiditis crónica, aunque hoy se piensa que la incidencia de cáncer de tiroides es igual en los pacientes con tiroiditis a la del resto de la población, si bien los focos de tiroiditis son más frecuentes en los pacientes con cáncer de tiroides, tal vez debido a una lesión local producida por el tumor⁵⁷.

Sí está bien establecida la asociación entre el linfoma de tiroides y la tiroiditis de Hashimoto, creyéndose en este caso que el linfoma se origina en la tiroiditis, y no que la tiroiditis es una respuesta al tumor⁵⁷.

1.7. Genética molecular del cáncer de tiroides.

Al igual que en otros tumores, el cáncer tiroideo es el resultado de la alteración de los genes implicados en el control de la proliferación y la diferenciación celular, los conocidos como oncogenes y genes supresores de tumores.

En los carcinomas diferenciados de tiroides se han encontrado implicados diferentes genes, pero parecen fundamentales en la transformación maligna las mutaciones o reordenamientos que afectan a los efectores de la vía de señalización de la MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Así, se han descrito eventos activantes en esta vía en un 70% de los casos^{46,58}.

1.7.1. Oncogenes con actividad tirosinaquinasa.

Las alteraciones de tres oncogenes con actividad tirosinaquinasa se han hallado relacionadas de forma específica con el carcinoma papilar de tiroides. Se trata de los reordenamientos del protooncogén RET (REarranged during Transfection) y el oncogén TRK (Tropomyosin Receptor Kinase o Tyrosine Receptor Kinase) y de la sobreexpresión del protooncogén MET (Mesenchymal Epithelial Transition factor)³⁰.

El carcinoma papilar de tiroides es el único tumor sólido que presenta la activación de genes con actividad tirosinaquinasa como resultado de reordenamientos cromosómicos.

Los reordenamientos del protooncogén RET son los mejor estudiados, habiéndose descrito tres reordenamientos diferentes afectando a este gen. Los genes híbridos resultantes se diferencian únicamente en el gen con el que se fusiona RET, ya que en los tres casos el gen RET se ve truncado por el mismo sitio⁵⁹. La frecuencia de la activación de RET en los carcinomas papilares muestra variación geográfica, encontrándose con más frecuencia en el mundo occidental (11-30%) y menos frecuentemente (2.5%) en otras poblaciones como Arabia Saudí y Japón^{46,58}. Estas diferencias podrían deberse a factores genéticos o ambientales, como la radiación ionizante, que podría ser la causante de estos reordenamientos. Por otra parte, parece que los carcinomas con reordenamientos de RET tienen un comportamiento más agresivo, con una mayor tasa de metástasis e invasión extratiroidea⁵⁸.

El oncogén TRK se crea por un reordenamiento específico que une el gen NTK1 a, al menos, tres posibles genes activadores, TPM3, TPR y TFG. El oncogén TRK se encuentra activado entre el 5-13% de los carcinomas papilares de tiroides⁴⁶.

El protooncogén MET codifica el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos HGFR (Hepatocyte Growth Factor Receptor), el cual es producido en el tiroides por las células parafoliculares, macrófagos y células estromales, pero no por los tirocitos⁴⁶. Hoy se sabe que la sobreexpresión de MET es específica de los carcinomas papilares (70-90%), incluso cuando se trata de microfocos, y que se relaciona con multicentricidad⁶⁰.

1.7.2. Oncogenes RAS (Retrovirus Associated Sequences).

Los tres genes de la familia RAS (K-RAS, N-RAS y H-RAS) se han visto afectados por mutaciones puntuales. Estas mutaciones ocurren principalmente en los adenomas y carcinomas foliculares, y son más frecuentes en las regiones con déficit de yodo⁴⁶. Las mismas mutaciones se producen en los carcinomas papilares (en su variante folicular), pero más tardíamente en la carcinogénesis⁵⁸.

1.7.3. Oncogén BRAF (gen que elabora la proteína B-RAF).

El descubrimiento más reciente e importante en el campo de la genética del cáncer de tiroides ha sido la identificación de las mutaciones activantes del oncogén BRAF como el defecto molecular más común en los carcinomas papilares de tiroides⁶¹. BRAF codifica una serina-treonina quinasa que es un componente clave de la vía de señalización de MAPK, con lo que la activación de este oncogen da lugar a la activación de esta vía. Se ha descrito esta mutación hasta en un 80% de los carcinomas papilares de tiroides. La alta frecuencia y especificidad de esta mutación sugiere que desempeña un papel fundamental en la iniciación de la tumorigénesis de estos carcinomas⁶¹. Por otra parte, esta mutación es una alternativa a los reordenamientos de RET para la activación de la vía de señalización de MAPK, pues no coinciden ambas alteraciones en un mismo caso.

1.7.4. Reordenamiento PAX8-PPAR γ .

El gen PAX8 codifica un factor de transcripción esencial en la génesis del parénquima folicular tiroideo y en la regulación de la expresión de genes específicos del tiroides. PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) codifica un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares que incluye receptores de hormona tiroidea, ácido retinoico, andrógenos y estrógenos. El reordenamiento PAX8-PPAR γ se ha encontrado con una frecuencia del 33% en el carcinoma folicular de tiroides y en la variante folicular del carcinoma papilar⁵⁸. También ha sido hallado en adenomas foliculares, por lo que no es específico de los carcinomas.

1.7.5. Gen p53.

Las mutaciones del gen p53 se han encontrado únicamente en los tumores malignos. La frecuencia de las mutaciones de p53 varía en función del tipo histológico; se han detectado mutaciones de p53 en el 0-12% de los carcinomas bien diferenciados, frente a un 80% de los casos invasivos y con metástasis ganglionares^{62,63}. Asimismo, hasta el 70% de los carcinomas anaplásicos presenta estas mutaciones. Esto sugiere que el gen p53 previene la desdiferenciación de los carcinomas tiroideos, y cuando se inactiva se favorece la evolución a carcinoma pobremente diferenciado y anaplásico.

1.7.6. Beta-catenina.

Es una proteína citoplasmática codificada por el gen CTNNB1, que desempeña un importante papel en la adhesión celular mediada por E-cadherina. Las mutaciones en el exón 3 estabilizan la proteína dando lugar a su acumulación y la activación constitutiva de sus genes diana, entre los que se encuentran ciclina D1, C-MYC y C-JUN. Se han hallado mutaciones en el exón 3 del gen CTNNB1 en hasta el 25% de los carcinomas pobremente diferenciados y el 66% de los carcinomas anaplásicos, pero no en los carcinomas bien diferenciados⁶⁴. Estos hallazgos sugieren que las mutaciones de la beta-catenina participan en la dediferenciación de los carcinomas de tiroides.

1.7.7. PTEN.

Las mutaciones del gen supresor tumoral PTEN (fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa) se han identificado en hasta el 25% de los adenomas y carcinomas foliculares, pero raramente en los carcinomas papilares⁵⁸.



1.7.8. Patogénesis y genética molecular del cáncer tiroideo³⁰.

No hay todavía una evidencia establecida del desarrollo de los carcinomas tiroideos, pero en los últimos años se sugiere una patogénesis en varios pasos. Ésta incluiría una progresión de adenoma a carcinoma, a través de la adquisición progresiva de determinadas anomalías genéticas. Los adenomas foliculares son, presumiblemente, el paso previo al desarrollo de carcinomas foliculares. El equivalente a los adenomas foliculares en el caso de los carcinomas papilares serían los microfocos de carcinoma oculto, de los cuales sólo una parte evoluciona a carcinoma.

En los carcinomas papilares, el paso inicial podría ser el reordenamiento del oncogen RET y la mutación de BRAF. Para que los microfocos así iniciados evolucionasen a carcinoma clínico sería precisa la contribución de otros genes aún por conocer.

La evolución adenoma-carcinoma es más evidente en los tumores foliculares. En primer lugar, la mayoría de los adenomas y carcinomas foliculares han demostrado ser de origen monoclonal. En segundo lugar, las mutaciones del oncogén RAS se encuentran tanto en adenomas como carcinomas foliculares, sugiriendo un papel inicial en la génesis de esos tumores. Y finalmente, en tercer lugar, algunas de las anomalías citogenéticas observadas en los carcinomas foliculares de tiroides (en especial deleciones de los cromosomas 3, 10 y 11) también se han hallado en los adenomas⁴⁶.

La secuencia de desarrollo de un carcinoma folicular sería: algunas células en los bocios multinodulares adquirirían ventaja en su crecimiento, probablemente por activación de RAS, lo cual daría lugar a una expansión clonal y la formación de un adenoma folicular. Este adenoma podría sufrir pérdida o inactivación de un gen supresor de tumores, lo que le conferiría aún mayor potencial de crecimiento incontrolado y produciría un subclón maligno. Más tarde en el desarrollo del ya carcinoma folicular, subsiguientes inactivaciones en genes supresores de tumores, como por ejemplo el p53, provocarían la desdiferenciación del tumor y un mayor comportamiento maligno.

La forma en que el déficit de yodo, el efecto de los estrógenos y otros factores de riesgo no identificados participan en esta patogénesis es desconocida, pero parece que, con la excepción de la radiación ionizante, que obviamente tiene un potencial mutagénico directo, el papel de estos factores debe ser permisivo o incrementador más que causal.

**1.8. Estadificación de los tumores tiroideos:
Carcinomas diferenciados de tiroides (papilar y folicular).**

La Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) han adoptado la misma base de clasificación según el estadio TNM [T = Tumor primario, N = Nodos, ganglios linfáticos, M = Metástasis a distancia] para los carcinomas de tiroides, difiriendo unos tipos de otros en el agrupamiento de los distintos componentes que determinan el estadio global.

En los carcinomas papilares y foliculares se introduce además el factor edad.

Aplicando este sistema a grupos de pacientes con carcinomas diferenciados se observaron supervivencias a los 20 años próximas al 100% en el estadio I y de alrededor del 25% en el estadio IV^{65,66}.

La última y séptima edición vigente de dicha clasificación ha sido publicada en el año 2010 (Tabla 2)^{30,67}.



Tabla 2. Estadificación de los tumores de tiroides			
<i>Estadio TNM clínico para carcinomas diferenciados de tiroides</i>			
T Tumor primario			
T _x Tumor primario que no puede ser evaluado			
T ₀ No hay evidencia de tumor primario			
T ₁ Tumor de 2 cm o menos, limitado al tiroides			
T _{1a} Tumor de 1 cm o menos, limitado al tiroides			
T _{1b} Tumor mayor de 1 cm pero no mayor de 2 cm, limitado al tiroides			
T ₂ Tumor mayor de 2 cm pero no mayor de 4 cm, limitado al tiroides			
T ₃ Tumor >4 cm limitado al tiroides o T1-T3 con extensión extratiroidea mínima			
T _{4a} Enfermedad moderadamente avanzada: tumor de cualquier tamaño, con extensión extracapsular reseccable. Invasión de tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente			
T _{4b} Enfermedad muy avanzada: tumor de cualquier tamaño, con extensión extracapsular irreseccable. Invasión de fascia prevertebral, vasos mediastínicos o arteria carótida			
N Ganglios linfáticos			
N _x La presencia de metástasis en ganglios linfáticos no puede ser evaluada			
N ₀ Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales			
N ₁ Metástasis en ganglios linfáticos regionales			
N _{1a} Metástasis en ganglios linfáticos en área VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos)			
N _{1b} Metástasis unilateral, bilateral o contralateral en ganglios linfáticos cervicales (áreas I, II, III, IV o V) o ganglios en retrofaringe o ganglios en mediastino superior (área VII)			
M Metástasis a distancia			
M ₀ Ausencia de metástasis a distancia			
M ₁ Metástasis a distancia			
<i>Estadio TNM global para carcinomas diferenciados de tiroides</i>			
Carcinoma papilar o folicular (diferenciado) en pacientes < 45 años			
Estadio I Cualquier T Cualquier N M ₀			
Estadio II Cualquier T Cualquier N M ₁			
Carcinoma papilar o folicular (diferenciado) en pacientes >= 45 años			
Estadio I	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio II	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio III	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁ -T ₃	N _{1a}	M ₀
Estadio IVA	T ₁ -T ₃	N _{1b}	M ₀
	T _{4a}	N ₀ ,N _{1a} ,N _{1b}	M ₀
Estadio IVB	T _{4b}	Cualquier N	M ₁
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

1.9. Clínica del carcinoma diferenciado tiroideo (papilar y folicular).

1.9.1. Incidencia relativa.

Existe una gran variabilidad en la incidencia de los distintos tipos de tumores malignos de tiroides entre las diversas series que han sido publicadas abarcando todos los tipos histológicos^{26,68-78}. Estas diferencias son debidas, por un lado, a factores geográficos, de forma que en las regiones deficitarias en yodo se observa un mayor peso relativo de los carcinomas foliculares y anaplásicos, ocurriendo lo contrario en los lugares donde hay un aporte abundante de yodo, en que la gran mayoría de los tumores son papilares. A esto cabe añadir los diferentes criterios de clasificación de los tumores en función del patólogo que la haga, no siendo raros los cambios de diagnóstico cuando un mismo patólogo hace una revisión posterior de todos los casos de un centro.



1.9.2. Clínica del carcinoma papilar tiroideo.

El carcinoma papilar es el más frecuente de todos los tumores malignos del tiroides, con una frecuencia de presentación entre el 30-80% de tumores del tiroides según la serie que se trate. En las últimas décadas se ha observado un aumento relativo de éstos a expensas de los carcinomas anaplásicos debido a la profilaxis del bocio endémico⁷⁰. En general, algo más de la mitad de los carcinomas papilares se diagnostica por debajo de los 40 años de edad^{70,75,79}, no siendo infrecuente su aparición en edad infantil o juvenil, lo que sucede en torno al 10% de todos los casos⁷⁰. Cuando se presenta un tumor maligno de tiroides en este grupo de edad, en el 90% de los casos se trata de un carcinoma papilar⁸⁰. Como ocurre en la mayor parte de los carcinomas tiroideos, la incidencia en las mujeres dobla o triplica la observada en los varones.

Una característica particular de los carcinomas papilares es su multicentricidad, presente en una proporción de casos que oscila entre el 21-82%, siendo más frecuente cuando hay antecedentes de irradiación^{65,66,81-84}. La multicentricidad puede ser unilateral o bilateral, habiéndose observado este último hecho en el 19-61% de los carcinomas papilares^{18,66}, e incluso se han descrito tres o más tumores simultáneos en el 14% de los pacientes⁷⁹. No se conoce bien la causa de esta multicentricidad, que puede ocurrir por una transformación neoplásica simultánea⁸⁵ o bien por difusión linfática intratiroidea¹⁸.

Ocasionalmente se pueden ver carcinomas papilares con asiento en quistes tiroglosos, ya que estos quistes se acompañan con bastante frecuencia de tejido tiroideo ectópico, representando alrededor del 1% de los carcinomas papilares.

El carcinoma papilar se manifiesta inicialmente en el 90% de los casos como una masa tiroidea de crecimiento lento, producida también en el 90% de las ocasiones por un nódulo único, mientras que en el resto puede haber un crecimiento difuso de la glándula o varios nódulos⁷⁵.

El tamaño del tumor es igualmente muy variable, desde poco más de 1 cm hasta tumores extraordinariamente voluminosos. En general, el tamaño medio no suele ser excesivamente grande, oscilando entre 2-3 cm de diámetro^{75,79}. Los carcinomas papilares suelen manifestar invasión de los órganos vecinos por crecimiento extratiroideo entre el 8-34% de los casos^{70,79,82,83,85-90}. En este caso puede haber disfonía por parálisis del nervio recurrente, lo que ocurre en el 1-5% de los carcinomas papilares, a lo que hay que añadir un porcentaje similar en que el nervio está infiltrado pero no se manifiesta aún la parálisis^{69,75}. También puede afectarse el esqueleto cartilaginoso de la tráquea y de la laringe en una proporción parecida, siendo mucho más infrecuente el crecimiento intraluminal del tumor, que produce disnea y ocasionalmente hemoptisis⁸⁶. Como también ocurre en los bocios, los tumores muy voluminosos, particularmente si tienen cierto componente intratorácico, pueden causar una disnea importante por compresión traqueal, así como disfonía

fluctuante o permanente por estiramiento del nervio recurrente. La disfagia por compresión del esófago es un síntoma muy poco frecuente, y mucho más aún por invasión, presentándose por regla general en las recidivas extensas.

La presencia de metástasis ganglionares es muy común en los carcinomas papilares, siendo clínicamente evidentes en el 30-65% de los casos, sin que en su desarrollo influya de forma determinante el tamaño del tumor^{66,70,75,77-79,83,85}. No obstante, la presencia de metástasis ocultas en los ganglios cervicales es mucho más alta, del orden del 70-90%, y tanto más cuanto más cortes se hagan en los ganglios⁷⁹, pudiendo en este caso ser contralaterales en torno al 25% de los pacientes. En aproximadamente un 10% de los casos, dichas metástasis son evidentes en ausencia de una masa tiroidea palpable y tienen un crecimiento muy lento, mostrando a veces contenido quístico, de forma que en algunas ocasiones se diagnostican muchos años después de que el paciente se apercibiera de su existencia. En esta situación, pese a la aparente normalidad del tiroides, la tiroidectomía pondrá de manifiesto un carcinoma primario oculto de un tamaño generalmente inferior a 0.5 cm⁷⁵.

El posible valor de estas metástasis es discutible, ya que a veces tienen una evolución de años antes de hacerse el tratamiento. El que este alto porcentaje de metástasis histológicas no se corresponda con su desarrollo clínico, al no hacerse actualmente vaciamientos profilácticos, significa que permanecen estacionarias de forma indefinida sin representar el peligro potencial que ofrecen en otro tipo de carcinomas. Las metástasis ganglionares son generalmente unilaterales, aunque en alrededor de un 15% son bilaterales, particularmente cuando el tumor afecta al istmo o tiene focos bilaterales, e incluso contralaterales en menos del 5% de los pacientes⁶⁹.

Son más frecuentes en edad infantil y juvenil, donde se han observado metástasis hasta en cerca del 90% de los casos⁸⁹. Los ganglios metastáticos se localizan fundamentalmente en la cadena yugular interna, tanto el ganglio subdigástrico como los de las partes media y baja, seguidos por los de la cadena paratraqueal⁶⁹.

Los carcinomas papilares dan metástasis a distancia en una proporción que oscila entre el 2-15%, lo que parece estar en función del tamaño del tumor y la invasión extratiroidea^{66,75,77,79,82,83,85,89,91,92}. En la infancia la tasa de metástasis a distancia se eleva considerablemente, con incidencias del 10-30%⁸⁹, localizadas casi siempre en el pulmón. Alrededor de un 50% de las metástasis se diagnostican antes de tratar el tumor primario, apareciendo el resto tiempo después, con un período de latencia medio superior a los cinco años^{89,92}. En los adultos el órgano más frecuentemente afectado también es el pulmón, seguido a gran distancia de los huesos y el cerebro^{85,90}.

Alrededor del 70% de los carcinomas papilares son del tipo habitual, pero existen variantes de éste en el resto de los casos.

Una variante es la de células altas, que representa un 5-10% del total de los carcinomas papilares y se caracteriza por aparecer a una edad

considerablemente más tardía, presentar un tamaño mayor en el momento del diagnóstico, una alta tasa de invasión extracapsular y un elevado número de metástasis a distancia, en torno al 20%⁹³.

El carcinoma insular de tiroides es una variedad rara que se puede presentar en forma aislada o asociada a un carcinoma papilar o folicular, ocurriendo en alrededor del 1% de éstos. Sus características clínicas en lo que concierne a edad de presentación, tamaño, invasión de órganos vecinos y metástasis a distancia no difieren de lo visto en los carcinomas de células altas^{93,94}.



1.9.3. Clínica del carcinoma folicular tiroideo.

Los carcinomas foliculares constituyen el 15-25% de todos los tumores malignos del tiroides. Su edad media de presentación oscila entre los 40-50 años y más aún en la variante de carcinoma de células de Hürthle³², si bien es también relativamente frecuente observarlos por debajo de los 40 años, aunque en menor medida que los carcinomas papilares^{70,79}. También pueden aparecer en edad infantil o juvenil, representando en este grupo de edad entre el 2-25% de todos los tumores malignos tiroideos^{70,80}. Igual que en el carcinoma papilar, la incidencia en las mujeres es al menos dos veces superior a la de los hombres.

Al contrario que los carcinomas papilares, es rara la multicentricidad y bilateralidad, a excepción de la variante de carcinoma de células de Hürthle. Éstos son alrededor del 5-25% de todos los tumores tiroideos y presentan una tasa más alta de recidivas que los carcinomas foliculares típicos^{73,95,96}. Los carcinomas de células de Hürthle se caracterizan por una mayor incidencia de metástasis ganglionares y pulmonares, captan mal el yodo radiactivo y tienen un mayor potencial de transformarse en un carcinoma anaplásico³⁴. Incluso se han referido casos diagnosticados inicialmente de adenomas de células de Hürthle que años después desarrollan metástasis a distancia, por lo que algunos autores no distinguen las formas benignas de las malignas y realizan una tiroidectomía total cuando un tumor de esta estirpe es mayor de 5 cm o hay un nódulo contralateral³⁴.

Habitualmente, los carcinomas foliculares se manifiestan por una masa tiroidea única, de consistencia dura y tamaño moderado, por debajo de 4 cm de diámetro en el 75% de los casos⁷⁰, que presenta un crecimiento más rápido que los carcinomas papilares. Los bocios multinodulares pueden contener un carcinoma folicular en el 3-10% de los casos operados. De hecho, la neoplasia más frecuentemente observada en los bocios es el carcinoma folicular. En contraposición con los carcinomas papilares, pueden tener un comportamiento localmente más agresivo, con invasión extratiroidea en el 12-32% de los casos^{79,88} y una tasa de parálisis recurrenciales en el momento de hacerse el diagnóstico entre 3-10%^{86,97}.

A diferencia de los carcinomas papilares es raro que una metástasis ganglionar cervical sea el primer signo de la enfermedad de un cáncer folicular de tiroides, situándose la incidencia de difusión por vía linfática entre el 5-28%^{32,70,77,79,88,97}. No obstante, se ha descrito la aparición de nuevas metástasis ganglionares cervicales después de un período de seguimiento de hasta 30 años, siendo mayor en los carcinomas de células de Hürthle que en los carcinomas foliculares no oxifílicos³².

Por el contrario, en el carcinoma folicular de tiroides son relativamente numerosas las metástasis a distancia, que generalmente ocurren cuando hay un crecimiento local agresivo, con invasión capsular y focos múltiples periféricos de invasión⁹⁸. Las metástasis a distancia pueden ocasionalmente ser el primer y único signo de la enfermedad, estando presentes en el 5-33%

de los pacientes en el momento de hacerse el diagnóstico^{32,77,79,84,88,91,92,95,97}. Se ha atribuido esta mayor frecuencia de metástasis a distancia al mayor tamaño de los carcinomas foliculares en el momento del diagnóstico, ya que a igualdad de tamaño el riesgo acumulado de metástasis es similar al de los carcinomas papilares, incrementándose progresivamente cuando el tumor supera los 2 cm⁸⁴. La localización de estas metástasis es igualmente frecuente en el pulmón y los huesos, con una incidencia en el cerebro cinco veces menor y aún más rara afectación de otros órganos^{92,99}.



1.10. Evaluación clínica y técnicas diagnósticas del carcinoma diferenciado de tiroides.

1.10.1. Exploración clínica.

Permite detectar anomalías en el tiroides, sobre todo cuando se hace deglutir al paciente, salvo en el caso de crecimiento exclusivamente intratorácico. Podemos conocer la localización del nódulo, su consistencia y tamaño, la fijación a estructuras vecinas, así como su carácter único o múltiple. Igualmente es de interés valorar la posible existencia y localización de adenopatías cervicales.

La laringoscopia nos dará información sobre la afectación del nervio recurrente, y en los casos raros de invasión intraluminal la fibroscopia permitirá su detección antes de realizar las pruebas de imagen. Una parálisis de cuerda vocal es un signo que generalmente indica malignidad del tumor, aunque en alrededor del 1% de los procesos benignos puede presentarse también por compresión y distensión del nervio⁸⁶.

1.10.2. Medicina nuclear.

El uso de isótopos radiactivos en la evaluación de los nódulos tiroideos ha experimentado un fuerte retroceso en las dos últimas décadas.

Los isótopos más utilizados en el estudio del tiroides son el ¹²³I, el ¹³¹I, que por sus ventajosas particularidades físicas es el más ampliamente utilizado en el diagnóstico y tratamiento, el ^{99m}Tc, el tecnecio sestamibi, el ²⁰¹Tl y el ⁶⁷Ga.

El tecnecio sestamibi tiene una especial utilidad en el seguimiento de los pacientes con carcinoma de células de Hürthle a la hora de detectar metástasis inadvertidas con los otros isótopos³⁰.

La gammagrafía tiroidea permite discernir si el nódulo es normofuncionante o existen nódulos fríos o calientes. La presencia de un nódulo caliente descarta casi con seguridad la presencia de un tumor maligno, que sólo se produce en el 0.5% de estos casos³⁴, mientras que en los nódulos fríos la posibilidad de un tumor maligno oscila entre el 10-35%, con un valor predictivo positivo de sólo el 10%^{71,100}. Por otra parte, con la edad se incrementan las posibilidades de malignidad de los nódulos fríos¹⁰⁰. La limitación obvia de esta prueba son los carcinomas ocultos con metástasis ganglionares. La escintigrafía puede tener interés cuando la punción aspiración con aguja fina informa de la presencia de una proliferación folicular, ya que en este caso si el nódulo fuera caliente, el riesgo de carcinoma sería despreciable¹⁰¹. Otra indicación es la detección de metástasis cervicales.

Otra de las utilidades de los isótopos es el seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer de tiroides. En este sentido las metástasis no captan el yodo tan bien como el tiroides, que debe ser extirpado para que se hagan visibles¹⁰². La captación del isótopo se incrementa con niveles elevados de TSH, para lo cual, en lugar de dejar de administrar la hormona tiroidea

sustitutiva desde seis semanas antes de realizar la exploración, como se realizaba hasta no hace mucho tiempo, se emplea TSH recombinante para evitar los efectos de la supresión de la hormona tiroidea, además de elevar los niveles de tiroglobulina cuando ésta es indetectable y por lo tanto establecer una firme sospecha de recidiva¹⁰³.

Pese a la alta especificidad de este estudio, puede haber falsos positivos en otras partes del cuerpo, como la rinofaringe, glándulas salivales, timo y otros³⁰.

1.10.3. Punción-Biopsia.

La punción aspiración con aguja fina es el estándar oro en la evaluación de los nódulos tiroideos, evitando en muchos casos una cirugía innecesaria, con el consiguiente descenso en el coste del tratamiento. Con la punción aspiración con aguja fina se han observado falsos negativos en una proporción del 2-15% y falsos positivos entre el 0-2%^{104,105}. Se ha observado una sensibilidad del 93% y una especificidad del 96%¹⁰⁶.

La punción aspiración con aguja fina permite el diagnóstico con bastante seguridad de los carcinomas papilares, medulares y anaplásicos, pero no ocurre lo mismo con los foliculares y su variante de células de Hürthle, donde existe una imposibilidad de diferenciar los adenomas de los carcinomas en torno al 50% de los casos³⁴, al no poder valorar la presencia de una invasión vascular o capsular¹⁰⁴.

1.10.4. Diagnóstico de imagen.

Las radiografías simples tienen un escaso valor en la evaluación de los tumores tiroideos, limitándose su utilidad a comprobar de forma poco precisa la progresión intratorácica del tumor, la compresión y desplazamiento traqueal y la existencia de metástasis pulmonares³⁰.

La ecografía permite detectar nódulos no palpables acompañantes de un nódulo aparentemente solitario, lo que en principio raramente se presenta en los tumores malignos. Si se detecta un nódulo quístico puro existe un riesgo muy bajo de tumor maligno (1-3%)¹⁰¹. Los nódulos malignos son a menudo hipoecoicos, carecen del halo que caracteriza a los benignos, tienen márgenes mal definidos, suelen presentar una estructura heterogénea y a veces son visibles calcificaciones y extensión extraglandular¹⁰¹. Su utilidad también se extiende a la detección de recidivas locorregionales no palpables, a la realización de punción aspiración con aguja fina guiada y al seguimiento de nódulos solitarios tratados médicamente o mediante observación.

La tomografía computerizada valora muy bien el tiroides debido a su alto contenido en yodo. No tiene utilidad alguna en el estudio de nódulos pequeños sin extensión extracapsular, pero resulta indispensable en el caso de tumores voluminosos con o sin fijación a estructuras adyacentes. En este caso permite la valoración de extensiones mediastínicas, así como detectar compresión o invasión de las vías aéreas superiores. También es importante en el

seguimiento postoperatorio, sobre todo en el caso de recidivas retroesternales o paratraqueales, así como en el estudio preciso de los nódulos metastáticos pulmonares³⁰.

La resonancia magnética tiene su principal indicación en la evaluación de las recidivas cuando hay una sospecha clínica, ya que distingue el tumor de la fibrosis postquirúrgica, que aparece con una señal hipointensa en T2, mientras que el tumor es hiperintenso. Además, detecta con claridad la invasión de los músculos y el gadolinio no interfiere con la utilización de isótopos del yodo³⁰.

1.10.5. Pruebas de laboratorio.

La determinación de las hormonas tiroideas T₃ y T₄, y sobre todo de TSH por ser altamente sensible, si bien habitual ante toda masa tiroidea, no aporta nada en relación al cáncer de tiroides, salvo en los raros casos de hiperfunción producida por un carcinoma folicular, generalmente con metástasis a distancia.

Ocasionalmente puede observarse una asociación no dependiente entre enfermedad de Graves y carcinoma en alrededor del 2% de los operados de la primera, y entre bocio multinodular no tóxico y carcinoma en el 3% de los pacientes¹⁰⁷.

También es preciso determinar el nivel de tiroglobulina, que puede estar alterado en múltiples circunstancias, entre otras por anticuerpos antitiroglobulina en el 10% de personas normales y el 15-30% de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y la práctica totalidad de las tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, por lo que éstos deben ser también estudiados¹⁰⁸.

Mucho mayor interés tiene la determinación de tiroglobulina en el postoperatorio. Es preferible realizar dicha determinación después de cesar la administración de tiroxina, o tras la administración de TSH recombinante, para que la elevación resultante de los valores de TSH pueda causar la secreción de tiroglobulina por posibles células tumorales. A la vez se debe realizar un estudio isotópico sin supresión de TSH, que facilita la captación del isótopo en caso de haber recidiva o metástasis y conduce a su localización³⁴.

También se ha observado que, en ausencia de hipertiroidismo, valores preoperatorios superiores en más de 10 veces las cifras normales de tiroglobulina son sospechosos de tumor maligno. No obstante, si se ha hecho una tiroidectomía total y se quiere evitar los problemas del rastreo con ¹³¹I (radiación y discontinuación de la administración de tiroxina), se puede hacer sólo la determinación de tiroglobulina, salvo que haya autoanticuerpos antitiroglobulina, lo que ocurre en el 25% de los pacientes.

1.10.6. Biopsia intraoperatoria.

Evita realizar una cirugía innecesariamente extensa en adenomas no diagnosticados como tales por punción aspiración con aguja fina. Para ello se requiere un patólogo entrenado, con lo que se puede obtener un diagnóstico de certeza hasta en el 90-95% de todos los tumores del tiroides^{69,109}. El carcinoma folicular es el que mayores dificultades plantea, con una tasa de falsos negativos en algunas series entre el 5-16%¹⁰⁹.



1.11. Estrategia terapéutica en el cáncer diferenciado tiroideo.

El tratamiento de los carcinomas diferenciados de tiroides, papilares y foliculares, es la cirugía con la ablación postquirúrgica de restos tiroideos con yodo radiactivo. Posteriormente deben tratarse médicamente con L-tiroxina para suprimir la TSH. Estos pacientes deben mantener una vigilancia con niveles de TSH y tiroglobulina, que son los mejores marcadores para detectar una recidiva¹¹⁰.

1.11.1. Actuación quirúrgica sobre la glándula tiroides.

En la actuación quirúrgica sobre la glándula tiroides en los carcinomas diferenciados, tanto papilares como foliculares, las opciones más aceptadas son¹¹⁰:

- Hemitiroidectomía con istmectomía: posible en caso de patología unilateral de bajo grado de malignidad.
- Tiroidectomía total: de elección en patología bilateral y/o de alto grado de malignidad.
- Tiroidectomía subtotal o casi total: posible en patología bilateral de bajo grado de malignidad.

En general, en los carcinomas diferenciados de tiroides está indicada la tiroidectomía total, si bien existe controversia al respecto^{31,32,34,66,83,89,111}.

Hay autores que en determinadas circunstancias recomiendan una hemitiroidectomía o una tiroidectomía casi total. Esta es la conducta que siguen en algunos centros cuando se trata de personas pertenecientes a grupos de bajo riesgo, como edad por debajo de los 40 años y tumores menores de 2 cm. Las razones para ello son la parecida supervivencia en estas condiciones, ya se haga una tiroidectomía total o un abordaje más conservador. Por otra parte, en las tiroidectomías totales existe mayor riesgo de parálisis recurrencial, al tenerse que disecar los dos nervios, y sobre todo de hipoparatiroidismo permanente. Estas complicaciones, en manos de cirujanos experimentados, no deben ser factores en los que basar el tipo de intervención, al estar en este caso por debajo del 0.5% y 2%, respectivamente¹¹².

Dejando al lado casos en que las circunstancias particulares en que concurren hagan aconsejable una hemitiroidectomía o una tiroidectomía subtotal (microtumor oculto en un paciente joven), la realización de la tiroidectomía total ofrece una serie de ventajas indudables¹¹²:

1- Aunque es discutible el impacto sobre la supervivencia, se ha documentado una menor tasa de recidivas contralaterales, ya que muy frecuentemente los carcinomas papilares tienen microfocos multicéntricos que en algunos casos pueden dar lugar al desarrollo de un nuevo tumor. Parecida situación se produce en los carcinomas de células de Hürthle, por lo que en ellos es preceptiva la tiroidectomía total⁷⁹.

2- La presencia de recidivas en personas de edad avanzada aumenta el riesgo de transformación anaplásica¹¹³.

3- El dejar un pequeño resto tiroideo en el lado contralateral del tumor no evita la necesidad de terapia sustitutiva, al ser insuficiente para mantener una función eutiroidea. Por otra parte, los pacientes intervenidos de carcinomas diferenciados deben recibir de forma permanente tiroxina a fin de frenar la producción de hormona tirotrópica TSH y con ello evitar estímulos que pudieran propiciar la aparición de recidivas.

4- La ausencia de hormona tiroidea circulante produce un aumento de la producción de TSH hipofisaria, por lo que en caso de existir alguna metástasis oculta, ésta se evidencia mejor al captar con mayor avidéz el radioyodo empleado en el rastreo postoperatorio.

5- La realización de una tiroidectomía total permite emplear una menor dosis de radioyodo ¹³¹I en los casos en que este indicado por tratarse de un paciente de un grupo de riesgo, o bien porque existan metástasis a distancia. En caso de haber hecho una tiroidectomía parcial parte de la dosis se emplearía en la ablación del resto tiroideo.

6- La tiroglobulina es un importante marcador que nos va a informar sobre la ausencia de recidiva tumoral local o a distancia, siempre que se descarte la presencia de anticuerpos antitiroglobulina. Para que la tiroglobulina sea negativa y, por tanto, una posible elevación de ésta indique la presencia de una recidiva, la resección del tiroides debe ser completa¹¹².

1.11.2. Actuación quirúrgica sobre el cuello.

En la actuación quirúrgica sobre el cuello en los carcinomas diferenciados las opciones más aceptadas son:

- Cuando en estos tumores se detectan ganglios en el estudio inicial o durante la cirugía, debe realizarse un vaciamiento bilateral del compartimento central del cuello¹¹⁰.
- Algunos autores recomiendan este vaciamiento bilateral del compartimento central del cuello como profiláctico¹⁶⁰, pero la mayor parte lo desaconseja.
- La extirpación de ganglios sueltos que nos parecen patológicos no es aconsejable porque se pueden dejar ganglios positivos y dificultar reintervenciones¹¹⁰.
- Los vaciamientos radicales no mejoran el pronóstico en ninguna estadística¹¹⁰.
- Vaciamiento cervical ganglionar funcional de los niveles II, III, IV y V¹¹⁵, si se detectan ganglios patológicos en el compartimento lateral del cuello.
- Cuando se confirma por la anatomía patológica la positividad de los ganglios cervicales extirpados, se recomienda terapia ablativa con yodo radiactivo y terapia supresiva con L-tiroxina¹¹⁶.

1.11.3. Técnica quirúrgica tiroidea básica¹¹⁰.

a) Posición del paciente en la mesa de operaciones: en decúbito supino con el cuello en hiperextensión.

b) Incisión: horizontal con curva cóncava hacia arriba a unos 2 cm por encima de la horquilla esternal.

c) Elevación del colgajo: piel, tejido celular subcutáneo y músculo cutáneo del cuello, respetando fascia que cubre músculos prelaríngeos.

d) Sección de músculos y fascias: sección en línea media de fascia superficial, separando bordes mediales de músculos esternohioideos. Ligamos venas comunicantes de ambas yugulares anteriores. Con disección roma se despega la cápsula glandular de los músculos prelaríngeos desde la línea media hacia atrás. Tunelizamos los músculos y los seccionamos. Una vez liberada la glándula, la movilizamos y sacamos de su lecho haciendo disección roma, y la debemos palpar e inspeccionar cuidadosamente.

e) Movilización de la glándula: el polo superior y su pedículo se disecan traccionando del lóbulo hacia abajo. Ligamos la arteria y las venas tiroideas superiores. Hay que evitar dañar la rama externa del nervio laríngeo superior, que inerva el músculo cricotiroideo, tensor de la cuerda vocal. Luego se libera la zona media lateral rechazando la glándula hacia la línea media y ligamos la vena tiroidea media. Después se disecciona el polo inferior traccionando hacia arriba de éste y ligando las venas tiroideas inferiores.

f) Búsqueda del nervio recurrente y de las glándulas paratiroides:

El nervio recurrente se busca en un triángulo de vértice inferior, limitado medialmente por la tráquea y el esófago y lateralmente por la arteria carótida común, rechazando hacia arriba y hacia el lado contralateral el lóbulo correspondiente. El nervio discurre normalmente por el surco traqueoesofágico. La mayor parte de las veces lo hallamos en su cruce con la arteria tiroidea inferior¹¹⁷.

La glándula paratiroides inferior se identifica en este momento de la disección. Se encuentra en un plano ligeramente más superficial que el nervio, tiene un color marrón distinto a la grasa, por la que puede estar envuelta, y un tamaño aproximado de una lenteja. Hay que respetar su irrigación. Si se torna color oscuro terminada su disección y despegamiento de la glándula tiroidea, es que ha perdido su vascularización y entonces conviene reimplantarla cuanto antes en el músculo esternocleidomastoideo, después de haberla cortado en finas rodajas.

La glándula paratiroides superior se sitúa normalmente en el borde posterior de la glándula tiroidea. Facilitamos su búsqueda rotando el polo superior de ésta hacia abajo y hacia la tráquea.

Identificado el nervio recurrente y las paratiroides, ligamos las ramas de la arteria tiroidea inferior y seguimos el nervio recurrente hacia arriba, hasta su entrada en la laringe.

Hay que disecar ahora la adherencia de la glándula tiroidea al ligamento de Grüber¹¹⁸ o Berry. Es el punto anatómico de máxima incidencia de lesiones del nervio recurrente. Una vez disecado el ligamento y visto el nervio entrando en la laringe, se secciona el ligamento y se cortan las últimas adherencias a la tráquea y se extirpa la pieza quirúrgica de la hemiglándula tiroidea.

Lavamos con suero fisiológico templado y hacemos hemostasia con coagulación bipolar. Si sangra muy cerca del nervio es suficiente con presionar ligeramente durante unos minutos sobre una gasa húmeda para que ceda la hemorragia sin necesidad de coagular¹¹⁹.

Bien sedimentada la hemitiroidectomía, se puede realizar una tiroidectomía total, que no es más que la realización de dos hemitiroidectomías.

g) Reconstrucción y cierre: comprobada la hemostasia procedemos a la reconstrucción del plano muscular si había sido seccionado. Se puede colocar en cada lecho quirúrgico un drenaje aspirativo con un redón. Por último, se procede al cierre por planos de la incisión cervical.

1.11.4. Variantes quirúrgicas.

Son las tiroidectomías subtotales, cuando en un lóbulo dejamos un remanente de tejido tiroideo¹¹⁰. Esto se realiza por dos motivos:

1- Para respetar tejido tiroideo funcional y así no necesitar terapia sustitutiva en los tumores benignos. Aproximadamente se respeten unos 2 cm en uno o en ambos polos superiores.

2- Para evitar lesionar el nervio recurrente y las glándulas paratiroides en los tumores malignos de bajo riesgo. En éstos el resto tiroideo se anula con radioyodo ¹³¹I en el postoperatorio inmediato.

1.11.5. Cirugía endoscópica.

La cirugía mínimamente invasiva pretende el mismo objetivo que la tiroidectomía clásica, pero con el menor traumatismo quirúrgico posible. Las ventajas de este tipo de abordaje incluyen un mejor resultado estético, la disminución de las molestias postoperatorias y acortar la estancia hospitalaria.

Existen dos tipos de abordaje cervical mínimamente invasivo:

1- Videoasistido: cirugía mediante una incisión mínima cervical y con la ayuda de un endoscopio. Esta cirugía ha sido denominada MIVAT (Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy) por Miccoli¹²⁰⁻¹²² y VANS (Video-Assisted Neck Surgery) por Shimizu¹²³.

2- Endoscópico: Ha sido desarrollado por Ikeda¹²⁴, Yeung¹²⁵ y Park¹²⁶. Utiliza puertos de endoscopia similares a los de la técnica laparoscópica abdominal. Es necesaria la creación de un espacio mediante la insuflación de CO₂, que puede dar complicaciones como hipercapnia, acidosis respiratoria, enfisema subcutáneo y embolia gaseosa¹²⁷.

La cirugía videoasistida se indica en nódulos solitarios de volumen menor de 15-25 ml, lesiones con longitud craneocaudal menor de 7 cm, transversal menor de 3.5 cm e incluye carcinomas diferenciados menores de 2 cm sin afectación linfática. Se excluyen de forma absoluta cirugía cervical previa, tamaño de nódulo superior a los descritos y carcinoma medular, indiferenciado o con adenopatías. Son contraindicaciones relativas la radioterapia previa, la enfermedad de Graves-Basedow y la tiroiditis crónica¹²⁸.

El problema fundamental para el desarrollo de esta técnica es la larga curva de aprendizaje¹¹⁰.

1.11.6. Cirugía ampliada.

La invasión de órganos vecinos por carcinoma diferenciado de tiroides es rara, al contrario del carcinoma anaplásico que es la regla. En los carcinomas diferenciados la extirpación quirúrgica del órgano invadido, o parte de éste, aumenta la supervivencia¹²⁹.

1.11.6.1. Invasión de tráquea / laringe.

El carcinoma papilar invade el tracto aerodigestivo en el 2.2-8.1% de los pacientes¹³⁰. Los síntomas son disnea (35%), masa cervical (28%), disfonía (23%) y hemoptisis (23%).

1.11.6.1.1. Tráquea.

- Resección extramucosa limitada, en casos de adherencia simple a la pared traqueal. Se realiza una resección lateral o medial de los primeros anillos, sin abrir la mucosa.

- Si la extensión es inferior a 1 cm, se recomienda una resección parcial vertical con sutura inmediata con puntos que eviertan los bordes. Si la resección es más amplia pero no circular, puede rellenarse con injerto de fascia lata recubierta con músculo ECM (esternocleidomastoideo), hioides, cartílago tiroides, cartílago de la concha¹³¹ o cartílago septal¹¹⁰ para evitar el colapso de la vía aérea.

- Si la resección afecta a más de la mitad de la circunferencia de los anillos traqueales, unos autores proponen resección y traqueotomía provisional con reconstrucción posterior con colgajos cutáneos de los tejidos vecinos, y otros hoy día con los avances de la cirugía traqueal, una resección y anastomosis directamente^{110,132}.

1.11.6.1.2. Laringe¹³³.

En casos de sobrepasar la articulación cricotiroides y/o afectar a cartílago tiroides, la única solución es la laringectomía total.

Algunos autores si la afectación es puramente cricoidea, proponen la resección completa del cricoides y anastomosis traqueotiroides más radioterapia.

En caso de afectación cricoidea puramente anterior y sin afectación recurrential se realiza una resección submucosa parcial con un corte en sentido oblicuo de la parte superior y anterior a la posterior e inferior del cartílago.

1.11.6.2. Invasión del esófago.

En la mayoría de los casos la afectación es solo de la capa muscular. Si la mucosa esta integra, se reseca solo la capa muscular y se refuerza el defecto con musculatura cercana.

Si la luz esofágica está invadida (5% de los tumores malignos de tiroides)¹³⁴ hay que realizar una resección parcial con sutura directa de los bordes si es posible sin causar estenosis grave. Si no, hay que realizar un trasplante libre de yeyuno o ascender el estómago a la faringe¹¹⁰.

1.11.6.3. Invasión del mediastino superior.

La extensión al mediastino superior es rara (12.3%)¹³⁵.

La gran mayoría de los bocios y carcinomas retroesternales y de las adenopatías mediastínicas pueden ser extirpados vía cervical¹³⁶.

La esternotomía es necesaria para tumores extensos retrovasculares, así como para ciertos vaciamientos ganglionares¹¹⁰.



1.11.7. Cirugía de las recidivas.

El seguimiento del paciente para la detección de una recidiva se basa en dos pruebas: rastreo gammagráfico con radioyodo ¹³¹I y determinación de tiroglobulina sérica. La primera tiene el inconveniente de que no todas las metástasis captan el radioyodo ¹³¹I. La segunda que la presencia de anticuerpos antitiroglobulina artefactan los resultados, por lo que sólo es significativa en pacientes tiroidectomizados.

La utilización de la resonancia magnética para la detección de metástasis cervicales en pacientes operados de carcinomas diferenciados de tiroides ha dado buenos resultados, sobre todo para la detección de ganglios de pequeño tamaño¹³⁷.

Se puede realizar un seguimiento con tomografía computerizada anual, cuando el paciente no nota ningún crecimiento. Si aparecen adenopatías nuevas, aunque sean subcentimétricas, se recomienda su exéresis¹¹⁰.

Si las metástasis se detectan por medio de la gammagrafía, el tratamiento habitual es con radioyodo ¹³¹I y los resultados son satisfactorios. Por el contrario, la presencia de recidivas clínicamente evidentes precisa de un tratamiento quirúrgico agresivo, tanto las locales como las regionales, y las cifras de curación son más bajas¹³⁸⁻¹⁴⁰. Estas reintervenciones conllevan un mayor riesgo de complicaciones. Habitualmente la intervención consiste en revisar el lecho quirúrgico tiroideo y realizar un vaciamiento cervical de las áreas II, III, IV y V del cuello. El empleo de radioyodo ¹³¹I una vez que se ha hecho una cirugía de repesca no parece mejorar el pronóstico de supervivencia en estos pacientes¹³⁹.

1.11.8. Complicaciones de la cirugía tiroidea.

La cirugía de tiroides, en manos experimentadas, conlleva un bajo índice de complicaciones, pero no está exenta de ellas^{141,142}. Las mejoras en los procedimientos quirúrgicos y la preparación preoperatoria han conseguido reducir el índice de complicaciones al 2-3%.

Las complicaciones pueden ser quirúrgicas, neurológicas o metabólicas:

1.11.8.1. Hemorragia¹¹⁰.

Es la complicación más grave y habitualmente se presenta en el postoperatorio inmediato. Conlleva un alto riesgo para la vida del paciente y precisa de una rápida actuación por parte del equipo quirúrgico.

1.11.8.2. Parálisis recurrencial.

La lesión del nervio recurrente es la complicación más temida de cuantas pueden afectar a los pacientes sometidos a cirugía de tiroides o paratiroides. Se considera que su incidencia debe mantenerse alrededor del 1%^{142,143}. La cirugía de la glándula tiroides es una causa bien conocida de parálisis laríngeas, con una incidencia aproximada del 1-5%¹⁴⁴. Su incidencia es mayor en caso de lesiones neoplásicas, reintervenciones y bocios intratorácicos¹⁴¹. El paciente debe ser informado de que la parálisis puede ser una complicación de la cirugía, cuando aparece como una situación no esperada, o puede ser una secuela cuando el tratamiento exige una sección del nervio como parte del correcto tratamiento de la lesión que se trata.

En caso de parálisis bilaterales, si el paciente presenta dificultad respiratoria, la traqueotomía sería la intervención de elección, dado que actuaciones sobre la cuerda vocal (cordotomías o aritenoidectomías) condicionarían de forma irreversible la calidad de la voz en caso de que la motilidad de la cuerda se recuperase de forma espontánea.

Si no hay constancia de haber seccionado el nervio, es preciso esperar un mínimo de 12 meses, con el fin de ver si la motilidad de la cuerda vocal se recupera de forma espontánea¹¹⁰.

Si la parálisis se hace definitiva y con el paso del tiempo no hay una compensación de la parálisis de la cuerda vocal afecta mediante la oposición de la cuerda vocal contralateral, existen diferentes técnicas quirúrgicas de laringoplastias dirigidas a reducir la secuela fonatoria de la parálisis¹⁴⁵.

1.11.8.3. Parálisis del nervio laríngeo superior.

Para disminuir el riesgo de lesión de su rama externa motora, que inerva el músculo cricotiroideo y es tensor de la cuerda vocal, la ligadura del pedículo tiroideo superior ha de hacerse lo más cerca posible de la glándula. La lesión

del nervio incapacita al paciente para emitir tonos agudos. El tratamiento está encaminado fundamentalmente a la rehabilitación de la voz¹¹⁰.

1.11.8.4. Hipoparatiroidismo.

Es la complicación más habitual de la cirugía de tiroides y paratiroides. Si bien es una complicación fácilmente solucionable con tratamiento médico, el hipoparatiroidismo puede acarrear consecuencias importantes a largo plazo. La incidencia oscila entre el 1-10%^{141,142}, aumentando el riesgo en pacientes previamente intervenidos y en casos de resecciones amplias por procesos neoplásicos. La hipocalcemia postoperatoria puede ser pasajera o establecerse como definitiva. En el primer caso, la causa suele ser una manipulación excesiva de la paratiroides y/o su vascularización, que se recupera. En el segundo caso, suele ser la extirpación involuntaria de la paratiroides durante la cirugía.

La monitorización de la calcemia debe iniciarse a las 24 horas de la intervención o ante síntomas de parestesias, tetania, laringoespasma o convulsiones. Los síntomas suelen aparecer cuando los niveles de calcio sérico están por debajo de 7 mg/dl.

Puede realizarse un estudio postoperatorio de los niveles de PTH (parathyroid hormone o parathormona) a partir de los cuales detectar qué pacientes tienen un mayor riesgo de padecer una hipocalcemia¹⁴⁶.

1.11.8.5. Tormenta tiroidea.

Esta complicación es rara en la actualidad debido a los controles preoperatorios que deben pasar todos los pacientes antes de ser sometidos a cirugía de tiroides. En caso de pacientes hipertiroideos debe obtenerse un eutiroidismo clínico con antitiroideos antes de la cirugía¹¹⁰.

Cursa con hipertermia, taquicardia y arritmias cardíacas. Es una complicación grave que conlleva un alto riesgo de muerte para el paciente.

1.11.8.6. Cicatriz.

Es una secuela de la incisión para el abordaje del tiroides. Puede hacerse hipertrófica generando un queloide¹¹⁰.

1.11.9. Tratamiento del carcinoma diferenciado tiroideo con radioyodo y hormona tiroidea.

La glándula tiroidea es el único órgano corporal capaz de concentrar y usar yodo. Sus características biológicas facilitan su seguimiento, y su tratamiento con radioyodo ^{131}I , logrando disminuir la tasa de recurrencias, de metástasis a distancia y de muerte por cáncer tiroideo^{147,148}.

Se acepta de modo general que la tiroidectomía total, o casi total, es el tratamiento inicial adecuado, ya que permite estratificar el riesgo al proporcionar información sobre el tipo histológico de la lesión primaria, tamaño, presencia de invasión vascular, linfática o capsular, diseminación a ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia. Estos datos, junto a la edad y el sexo, son factores de gran valor pronóstico¹⁴⁹⁻¹⁵¹ y de orientación terapéutica.

El tratamiento postoperatorio de los carcinomas diferenciados de tiroides presenta actualmente algunas dudas^{79,152} en lo que se refiere al empleo terapéutico del radioyodo ^{131}I , pero es criterio general que todos los pacientes tras la tiroidectomía total, o casi total, son candidatos al tratamiento con radioyodo ^{131}I , con la excepción de un pequeño grupo de bajo riesgo en el que el tratamiento hormonal TSH supresivo con T_4 puede ser suficiente.

1.11.9.1. Objetivos^{153,154} de la utilización postoperatoria del radioyodo.

- 1- Destruir los focos de carcinoma microscópico dentro del remanente tiroideo o de restos metastásicos.
- 2- Reducir el riesgo de recidiva y prolongar la supervivencia.
- 3- Facilitar la interpretación de las mediciones periódicas de la tiroglobulina (paciente atiroideo).

1.11.9.2. Indicaciones¹⁵⁵ del tratamiento con radioyodo.

1. Presencia de remanente tiroideo postquirúrgico mayor del 0.5%.
2. Metástasis funcionantes.
3. Niveles altos de tiroglobulina y gammagrafía diagnóstica negativa.

1.11.9.3. Gammagrafía diagnóstica postquirúrgica con radioyodo ^{131}I

La ablación con radioyodo ^{131}I se realiza 4-5 semanas después de la cirugía, para permitir el descenso de los niveles de hormonas tiroideas con la consiguiente elevación de TSH.

Antes de la administración terapéutica de radioyodo, se realiza un estudio gammagráfico de cuerpo entero con dosis de 5-10 mCi de radioyodo ^{131}I para conocer y documentar la cuantía del remanente tiroideo, la existencia de metástasis y su capacidad para captar radioyodo^{151,153}.

1.11.9.4. Tratamiento con radioyodo ¹³¹I

1.11.9.4.1. Características físicas del radioyodo ¹³¹I.

Es un isótopo radiactivo obtenido por fisión en un reactor nuclear. Su vida media física es de 8.06 días. Sus características físicas lo hacen idóneo para la irradiación terapéutica de la glándula tiroidea. Tras su administración oral o intravenosa, se deposita fundamentalmente en el tejido tiroideo. También existen otros depósitos de menor entidad en el plexo coroideo, mucosa nasal y faríngea, glándulas salivales, timo, estómago, intestino, vejiga y mamas, así como en el tejido tiroideo ectópico (estruma ovárico), que pueden ocasionar errores en la interpretación de las gammagrafías diagnósticas. La excreción se produce fundamentalmente por vía renal y en menor cantidad en el sudor, heces y la saliva¹¹⁰.

1.11.9.4.2. Dosis terapéutica de radioyodo ¹³¹I.

La dosis de radioyodo ¹³¹I empleada en la ablación no está estandarizada^{79,156,157} y se fija en razón a factores pronósticos como cuantía del remanente, presencia de metástasis y masa corporal del paciente. Hay más captación en el tejido tiroideo normal que en el tejido tumoral.

Lo más habitual es utilizar una dosis fija basada en el tamaño y la localización de la lesión:

1. Los pacientes con enfermedad residual en el lecho tiroideo son tratados con 100 mCi^{155,158}.
2. Si existen metástasis ganglionares cervicales o si el cáncer invade la cápsula tiroidea y/o la exéresis no fue completa, la dosis habitual es de 150 mCi.
3. Si hay metástasis a distancia, óseas o pulmonares, la dosis se eleva a 200 mCi, reduciéndola a 150 mCi si las metástasis pulmonares son difusas y muy ávidas de radioyodo, con el fin de prevenir el desarrollo de fibrosis pulmonar.

1.11.9.5. Gammagrafía tras dosis terapéutica de radioyodo ¹³¹I.

A los 5-10 días después de administrada la dosis terapéutica, se realiza una gammagrafía de cuerpo entero. Es relativamente frecuente (15-25%) que las imágenes detecten tejido tiroideo tumoral residual o metastásico, no conocido previamente¹⁵⁹, particularmente cuando su localización es mediastínica o pulmonar^{153,156}, de ahí su interés clínico y terapéutico.

1.11.9.6. Medidas que incrementan la captación de radioyodo ¹³¹I.

El nivel sérico de TSH mayor de 30 µU/ml estimula la captación de yodo por el tejido tiroideo normal o tumoral. Para ello, hay que interrumpir el tratamiento TSH supresivo con hormonas tiroideas cuatro semanas antes¹⁶⁰. Una alternativa, que no requiere la interrupción del tratamiento hormonal, es la administración de dos dosis de TSH recombinante (rh-TSH) (Thyrogen®) intramuscular, que estimula la captación de radioyodo ¹³¹I y el nivel de tiroglobulina sérica, evitando el hipotiroidismo sintomático^{161,162}. Una elevación del nivel de tiroglobulina sérica mayor de 2 ng/ml, obtenido a las 72 horas tras la administración de la última inyección de rh-TSH, indica la presencia de tejido tiroideo o tejido tumoral, aunque no sea evidente en la gammagrafía de cuerpo entero.

1.11.9.7. Complicaciones agudas¹¹⁰ del tratamiento con radioyodo ¹³¹I.

1-Tiroiditis y edema de cuello: son las más frecuentes. Se tratan con corticoides.

2- Sialoadenitis (10%): desaparece a los pocos días.

3- Hipofunción ligera de la médula ósea: pancitopenia transitoria de expresión máxima a las seis semanas, que cede espontáneamente.

4- Neumonitis por radiación o fibrosis pulmonar: en pacientes con metástasis pulmonares difusas.

5- Dolor, hemorragia e inflamación o edema, en el caso de metástasis funcionantes: supone una grave complicación terapéutica, especialmente en metástasis cerebrales por el edema, por lo que es útil el uso preventivo de corticoides.

6- Amenorrea transitoria y fallo temporal ovárico: suele relacionarse con otros factores como hipotiroidismo y alteraciones del eje hipofisario-gonadal.

7- Disminución de la función testicular: asociado a daño transitorio de las células germinales testiculares y disminución de la motilidad espermática. Aparece en pacientes que reciben dosis acumuladas altas por grandes metástasis funcionantes de localización pélvica. La buena hidratación y el vaciado frecuente de la vejiga minimiza el daño testicular.

Teniendo en cuenta los dos últimos puntos, se recomienda que la mujer no quede embarazada¹⁶³ en los seis meses siguientes a la última dosis de radioyodo ¹³¹I, y que el hombre evite su contribución al embarazo durante un período de tres meses.

1.11.9.8. Complicaciones crónicas¹¹⁰ del tratamiento con radioyodo ¹³¹I.

1- No hay un incremento del riesgo de tumores tiroideos, ni evidencia de reducción de la fertilidad o de anomalías genéticas, en los descendientes de pacientes tratados con radioyodo ¹³¹I.

2- El riesgo de cáncer en glándulas salivales es muy escaso.

3- El riesgo de leucemia mieloide aguda está ligeramente aumentado¹⁶⁴ con respecto a la población general en pacientes de más de 50 años que recibieron dosis totales altas (500-800 mCi) en períodos cortos de tiempo de 6-12 meses. Su pico de máxima incidencia está entre los 2-10 años después del tratamiento. Para minimizar este riesgo se aconsejan intervalos de 6-12 meses entre dosis, y que la dosis total de radioyodo ¹³¹I no supere los 800 mCi.

4- Hay un ligero incremento en la incidencia de cáncer de vejiga y de mama, si la dosis total fue administrada en corto espacio de tiempo y excede de 1,000 mCi. Su período de latencia oscila entre 15-20 años.



1.11.9.9. Tratamiento hormonal después del tratamiento con radioyodo ¹³¹I

1.11.9.9.1. Tratamiento hormonal TSH supresivo con L-tiroxina.

La utilización terapéutica de hormona tiroidea L-tiroxina o T₄, a dosis suficientes para suprimir el estímulo de la TSH, disminuye el número de recidivas, de metástasis distantes y aumenta la supervivencia, ya que disminuye la mortalidad asociada a los carcinomas diferenciados de tiroides^{165,166}, en especial en los pacientes con gran carga tumoral, en los que la terapéutica inicial no logró su erradicación y precisan más tratamiento con radioyodo.

Después de cada tratamiento con radioyodo se reiniciará el tratamiento con medicación TSH supresiva a las 48 horas.

1.11.9.9.2. Tiroglobulina.

Es producida sólo por la glándula tiroidea. La medida de sus niveles séricos es el medio más eficaz para detectar tejido tiroideo, ya que están elevados antes de la cirugía en la mayor parte de los pacientes con carcinomas bien diferenciados de tiroides^{167,168} y en otras enfermedades tiroideas benignas. Los pacientes atiroideos no tienen tiroglobulina circulante.

Tasas altas de tiroglobulina en pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides, después de la tiroidectomía, indican recurrencia o tumor residual, en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina, ya que su presencia anula el valor de esta elevación.

Los niveles de tiroglobulina no se alteran significativamente por la utilización de tratamiento hormonal supresivo, por lo que durante el seguimiento pueden ser medidos periódicamente sin necesidad de interrumpirlo, pero se alcanza mayor sensibilidad y especificidad con la estimulación tiroidea lograda tras la interrupción de la medicación TSH supresiva, o tras estímulo con rh-TSH¹⁶⁹.

Los pacientes con metástasis óseas o pulmonares presentan habitualmente niveles más altos de tiroglobulina que los que tienen metástasis ganglionares.

La combinación de tiroglobulina sérica y gammagrafía es la prueba más sensible (100%) y más específica (98%) para detectar tumor residual o metástasis¹⁶⁷.

1.11.9.10. Tratamiento con radioyodo ¹³¹I en pacientes con elevación de tiroglobulina y gammagrafía diagnóstica negativa.

En ocasiones, la gammagrafía realizada después del tratamiento con radioyodo localiza tumor no detectado previamente en la gammagrafía diagnóstica, ni en estudios con otras técnicas de imagen como la tomografía computerizada y la resonancia magnética.

La TEP (Tomografía por Emisión de Positrones) utilizando ¹⁸F-FDG (FluroDesoxiGlucosa) tiene una sensibilidad del 75-80% y rinde además otro valor pronóstico, al correlacionar inversamente la supervivencia con el volumen de depósito tumoral. Un estudio FDG-TEP positivo conduciría a la consideración de otras opciones, como cirugía o radioterapia externa¹⁷⁰ y/o quimioterapia¹⁷¹, ya que las posibilidades de destruir el tumor usando sólo radioyodo son escasas^{172,173}.

La utilización de dosis de 100 mCi obtiene, en estos casos, una respuesta parcial en relación con la disminución del tamaño tumoral, pero sin prolongación del tiempo de supervivencia libre de enfermedad.



1.12. Estrategia para el seguimiento del cáncer diferenciado tiroideo¹¹⁰.

El seguimiento de estos pacientes, tras la cirugía y ablación inicial con radioyodo ¹³¹I, se basa en la cuantificación periódica de la tiroglobulina sérica y la realización de gammagrafías de cuerpo entero con ¹³¹I radioyodo^{148,153,174,175}.

La secuencia temporal aconsejable de estas dos pruebas diagnósticas, en el seguimiento de los carcinomas diferenciados de tiroides, es la siguiente:

1- Tras la cirugía tiroidea, ablación del remanente o depósitos metastásicos, con una dosis de 100 mCi de radioyodo ¹³¹I administrada preferentemente a las 3-5 semanas tras la tiroidectomía.

2- A los 6 meses, cuantificación de la tiroglobulina sérica y anticuerpos antitiroglobulina, sin interrumpir la administración del tratamiento hormonal. A partir de los 12 meses, si no hay evidencia de enfermedad, realizar las determinaciones anualmente.

3- A los 6 meses, gammagrafía de cuerpo entero con radioyodo ¹³¹I, hasta que sea negativa, usando como estímulo la interrupción del tratamiento hormonal o la inyección de rh-TSH (máxima estimulación TSH y máxima restricción en la ingesta de yodo).

3.1- Si la gammagrafía detecta algún remanente, se administrará una nueva dosis terapéutica de 100-150 mCi de radioyodo ¹³¹I.

3.2- Si hay elevación en el nivel de tiroglobulina (10 ng/ml, o incremento mayor de 2-5 ng/ml para el caso de tiroglobulina estimulada), estudio gammagráfico negativo y la TSH sérica es superior a 35 µU/ml, se intentará la localización tumoral con la ayuda de otros medios diagnósticos (ecografía, tomografía computerizada, resonancia magnética, FDG-TEP) y, en caso de que no se logre, se administrará una dosis terapéutica de 100 mCi de radioyodo ¹³¹I, que conseguirá detectar, y tratará, hasta un 6-7% de localizaciones metastásicas sospechadas a partir de la elevación de tiroglobulina.

4- Control anual de los niveles de tiroglobulina, sin interrupción del tratamiento hormonal.

4.1- Si nivel de tiroglobulina es inferior a 10 ng/ml, se mantendrá el control anual.

4.2- Si nivel de tiroglobulina es igual o superior a 10 ng/ml, o la elevación es mayor de 2-5 ng/ml para el caso de tiroglobulina estimulada (interrupción del tratamiento hormonal o estímulo con rh-TSH), se seguirá la pauta indicada en el apartado 3.

1.13. Evolución y factores pronósticos del carcinoma diferenciado tiroideo.

1.13.1. Tipo histológico.

1.13.1.1. Carcinoma papilar.

Los carcinomas papilares muestran una supervivencia mejor que la de los foliculares, habiendo series en las que la mortalidad por el tumor es del 1 al 3%^{26,75,79,176}, sin diferencias apreciables a los 10 años con las curvas de supervivencia de una población de control de edad similar. En otras series, la mortalidad es superior, con una tasa de supervivencia a los 10 años del 80-90%^{70,73,74,76,77,177}. Una particularidad de los carcinomas diferenciados de tiroides, tanto papilares como foliculares, es que la curva de mortalidad prosigue un aumento lento y gradual después de los 10 años del tratamiento, ocurriendo alrededor de un 10% del total de las muertes por tumor después de 25-30 años de su tratamiento^{79,178}.

Dentro de los distintos subtipos de carcinoma papilar, son muy raras la mortalidad y las recidivas en los microcarcinomas, limitándose a aquellos casos que presentan extensas metástasis ganglionares¹⁷⁹.

La variante de carcinoma papilar encapsulado tiene un mejor pronóstico que los carcinomas papilares normales, siendo la mortalidad por el tumor extremadamente rara⁸⁵.

Por el contrario, la variante de células altas tiene un curso inusualmente agresivo, independiente del tamaño del tumor, con una mortalidad a los 5 años entre el 20-40%³¹. Si bien antes de los 50 años de edad parece evolucionar de forma similar a los carcinomas papilares normales, a partir de dicha edad su evolución viene marcada por una más alta mortalidad, fundamentalmente a expensas de metástasis a distancia⁹³.

La variante esclerosante difusa muestra en algunos estudios similar curso evolutivo que los carcinomas papilares habituales, aunque en otros se ha observado una menor supervivencia.

La variante insular presenta unas características evolutivas similares en agresividad a la variante de células altas, con una mortalidad por tumor estimada entre 18-61%^{93,94,180}, debida a una mayor tasa de recidivas locales y metástasis a distancia, que en el momento del diagnóstico se sitúan en torno al 25% de los casos^{93,94}, alcanzando hasta el 85% en el curso evolutivo de la enfermedad¹⁸⁰.

Finalmente, las variantes trabecular y folicular no parecen diferenciarse del pronóstico habitual de los carcinomas papilares³¹.

1.13.1.2. Carcinoma folicular.

Los carcinomas foliculares tienen un pronóstico algo menos favorable, con una supervivencia a los 10 años entre el 60-90%^{26,70,73,74,77,79,96,176,177,181,182}. Se pueden generalizar los resultados de las series que los comparan con los carcinomas papilares diciendo que de forma aproximada tienen una supervivencia un 5-10% inferior a la de éstos, posiblemente ligado a su mayor tasa de metástasis a distancia. El grado de diferenciación tiene también una repercusión pronóstica, con una mayor supervivencia en los bien diferenciados¹⁷⁷. Se ha correlacionado una invasión capsular importante con mala supervivencia¹⁷⁶. No existe consenso sobre si los carcinomas de células de Hürthle tienen connotaciones pronósticas negativas. Aunque por lo general se observa una menor supervivencia⁹⁶, otros autores no aprecian diferencias con el resto de los carcinomas foliculares^{73,95}. Por otra parte, la multicentricidad, tanto en los carcinomas de células de Hürthle como en los carcinomas foliculares típicos, se ha relacionado con un curso más agresivo⁷⁹. Para algún autor, son factores que influyen el mal pronóstico en los carcinomas de células de Hürthle, la invasión extratiroidea y la difusión ganglionar¹⁸³.

1.13.1.3. Parámetros histopatológicos.

El grado de diferenciación convencionalmente evaluado es en algunas series un indicador pronóstico independiente en los carcinomas papilares, teniendo los bien diferenciados menor mortalidad por el cáncer^{26,88,184}. El estudio de la ploidía mediante citometría de flujo ha aportado una cuantificación más objetiva del grado de diferenciación, habiéndose observado aneuploidía del ADN (Ácido Desoxirribonucleico) en el 25-50% de los carcinomas papilares de curso fatal, mientras que los carcinomas con buena evolución tienen un contenido diploide¹⁸⁵. Por otra parte, la necrosis intratumoral y más de tres mitosis por campo se han correlacionado con un mal pronóstico¹⁸⁶.

Existe un consenso casi general sobre la gran relevancia de la invasión intravascular como factor histológico de riesgo en los carcinomas foliculares, seguida de la afectación capsular^{88,97,187-189}.

1.13.2. Edad y sexo.

Numerosos estudios realizados con análisis multivariante muestran que la edad es el factor pronóstico más importante dentro de los carcinomas diferenciados, ya sean papilares o foliculares^{70,88,96,103,189-192}, hasta el punto de que cualquiera que sea el grado de afectación es infrecuente que un paciente con menos de 40 años de edad fallezca a consecuencia del tumor^{26,70,77,79,80,177,190}, al menos dentro del período habitual de 10 años de seguimiento. Esto se observa sobre todo en los pacientes de menos de 20 años de edad, en los que las metástasis pulmonares son relativamente frecuentes^{70,80}, siendo la mortalidad por el tumor del 2-10% en este grupo de edad¹⁹³. Por el contrario, a partir de los 40-50 años, punto de corte variable según diferentes autores, la curva de supervivencia

desciende de forma notable, particularmente cuando hay invasión extratiroidea y metástasis ganglionares o a distancia^{65,66,70,79,83,178,194}.

El sexo tiene una importancia relativa para algunos autores, que no aprecian influencia pronóstica^{75,96,190,191}, mientras que la mayor parte encuentran una menor supervivencia en los varones^{26,70,72,77,79,88,177}, incluso como factor pronóstico independiente en análisis multivariantes^{26,66,178,185,192,195,196}.

1.13.3. Estadio tumoral.

El estadio local tiene una clara influencia sobre el pronóstico, independientemente del tipo histológico^{72,75,79,87,177,185,191,195}, con un descenso apreciable en la supervivencia según se pasa del estadio T₁ al T₄^{66,88,177,189}.

Se ha apreciado una correlación entre el tamaño del tumor y la invasión de órganos vecinos, aparición de metástasis ganglionares y metástasis a distancia, siendo este riesgo significativamente mayor en los carcinomas papilares que en los foliculares⁸⁴.

La invasión de otros órganos vecinos no siempre guarda relación con el tamaño del tumor, correlacionándose con una mortalidad hasta 10 veces superior cuando el tumor es extratiroideo, generalmente por metástasis a distancia, que puede cifrarse en alrededor de un 40% a los 10 años^{85,90}. Parecida tendencia se observa en los carcinomas foliculares^{96,190}, si bien por el hecho de las más frecuentes metástasis a distancia, incluso en tumores sin crecimiento extratiroideo, no aparece tan clara esta relación^{70,188}.

Las metástasis ganglionares representan un papel relativamente controvertido. En numerosas publicaciones no tienen una repercusión negativa sobre la supervivencia^{66,72,73,79,96,176,191,194,196}, excepto para algunos autores en los carcinomas foliculares^{79,88,190,197}, mientras que otros las relacionan con una mayor tasa de recidivas locales o ganglionares^{197,198}, correspondiéndose las localizaciones en el mediastino y las bilaterales con un curso más agresivo de la enfermedad^{79,194}. Aunque son mucho más frecuentes, tanto en porcentaje de pacientes afectados como en número de ganglios invadidos, las metástasis ganglionares no causan en las personas muy jóvenes mortalidad alguna¹⁸⁹, mientras que por encima de los 40 años la mortalidad aumenta en parecida medida haya o no extensión ganglionar^{70,198}, a excepción del estadio N_{1b}, en que aumenta considerablemente¹⁸⁹. En consecuencia, las metástasis ganglionares afectan la supervivencia, si bien de forma limitada.

Las metástasis a distancia de los carcinomas papilares no tienen las mismas connotaciones que las originadas en otros tumores de cabeza y cuello, aunque son el más importante factor pronóstico de evolución desfavorable, incrementando el riesgo de muerte en tres-siete veces respecto a la afectación local^{26,182}. Cuando aparecen en niños o adultos jóvenes, no suelen ser causa de muerte, que sólo se produce en alrededor del 10% de los pacientes⁸⁹, localizándose generalmente en el pulmón en forma miliar o micronodular⁶⁸. El pronóstico es más favorable cuando las metástasis captan el radioyodo ¹³¹I, lo

que ocurre en la mitad de los casos, y cuando se localizan en el pulmón de forma micronodular^{75,91,92}.

Las metástasis a distancia de los carcinomas foliculares tienen peor pronóstico que las de los papilares⁸⁸, aumentando el riesgo de muerte en más de seis veces el observado en los estadios locales²⁶. También en ellas es mejor el pronóstico de los pacientes jóvenes, ya que suelen captar mejor el radioyodo que los de más edad.

Signos de mal pronóstico en las metástasis de los carcinomas diferenciados son las grandes masas, la no captación de radioyodo, la edad avanzada, los tumores poco diferenciados o de células de Hürthle, la presencia de sintomatología derivada de las metástasis, la presencia simultánea en varias localizaciones o en otra distinta al hueso y pulmón^{92,99,199}. En general, se han publicado cifras de supervivencia superior a los 10 años entre el 30-60% de los pacientes, sin diferencias importantes entre los carcinomas papilares y foliculares a igualdad de edad^{26,89,91,96,99,190}, aunque otros aprecian mayor mortalidad en los foliculares⁷⁷. Las metástasis pulmonares que aparecen en el curso evolutivo de la enfermedad parecen acompañarse de un peor pronóstico que aquellas que se manifiestan en el momento del diagnóstico cuando se trata de pacientes menores de 45 años, no pareciendo haber diferencias después de dicha edad o cuando se trata de metástasis óseas⁹⁹.

La edad tiene una influencia determinante, de forma que la supervivencia media de los pacientes por debajo de los 40 años es muy superior que la de los que superan dicha edad⁹⁹, que en un estudio son del 60% y del 8%, respectivamente²⁰⁰.

1.13.4. Mortalidad en carcinoma diferenciado tiroideo.

1.13.4.1. Impacto del tratamiento sobre la supervivencia.

No existen estudios prospectivos aleatorios que documenten fehacientemente el efecto positivo de realizar una tiroidectomía total en cuanto a recidivas y supervivencia se refiere. No obstante, de los estudios retrospectivos realizados parece desprenderse, al menos, una mayor cantidad de recidivas contralaterales cuando se ha hecho una lobectomía^{98,178,179,188,201}, que en algunas series muestran una repercusión significativa, si bien ligera, sobre la supervivencia^{65,79,202}. Por otra parte, una de las variables significativas de mejor supervivencia en un estudio multivariante en carcinomas diferenciados¹⁸⁹, fue la tiroidectomía total o casi total frente a la hemitiroidectomía.

Se han documentado similares cifras de recidiva en caso de hemitiroidectomía seguida de una dosis ablativa de radioyodo ¹³¹I que con la tiroidectomía total, en dos grupos de similares características²⁰³.

La terapéutica posquirúrgica asociada es de suma importancia para reducir las recidivas y la mortalidad por el cáncer. Así, el uso de hormona tiroidea a dosis supresoras de la producción de TSH redujo la mortalidad por cáncer del 14% al

6% en una serie de carcinomas papilares⁷⁰, siendo también significativo su efecto en lo que respecta a las recidivas^{98,195,200}.

El radioyodo ¹³¹I postoperatorio reduce notablemente las recidivas y la mortalidad por cáncer, siendo máximo su efecto cuando se asocia a tiroxina^{65,79,188,195}, sin que parezca mejorar los resultados en los pacientes jóvenes ni en los tumores menores de 1.5 cm y en general en estadio I, dado el buen pronóstico en estas situaciones^{81,189,204}. Los resultados obtenidos con el radioyodo en pacientes con metástasis son altamente dependientes del grado de captación del isótopo que muestre el tumor.

La radioterapia tiene una dudosa eficacia en mejorar la supervivencia de pacientes con tumor extraglandular remanente^{70,98}, si bien algunos autores observan un efecto positivo cuando hay tumor residual no sensible al radioyodo ¹³¹I, estando los resultados en función del tipo histológico, el tamaño del resto tumoral y la dosis administrada²⁰⁵.

1.13.4.2. Índices pronósticos.

En los últimos años se han elaborado una serie de índices pronósticos que combinan diversos factores con repercusión pronóstica según su peso específico valorado en los análisis de regresión. Todos ellos tienen gran utilidad para conocer el pronóstico de la enfermedad en el grupo en que se encuadra el paciente, pero no para predecir el devenir de cada paciente en concreto y, en función de éste, orientar el tratamiento³¹.

1.13.4.2.1. Índice de la EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer)²⁰⁶.

Su puntuación es: edad en años, +12 en hombres, +10 en carcinoma medular o folicular poco diferenciado, +45 en carcinoma anaplásico, +10 en T₃, +15 si hay metástasis a distancia en una localización, +15 si además de lo anterior hay metástasis a distancia en varias localizaciones.

Una vez hecha la suma se forman cinco grupos, correlacionándolos con las expectativas de supervivencia a los cinco años del tratamiento.

Aplicando este modelo a series concretas de carcinomas diferenciados se ha observado que, cuando el índice no superaba los 50 puntos, el 96% de los pacientes estaba con vida²⁰⁷, siendo un factor de predicción más exacto que la clasificación TNM¹⁸⁵.

Presenta el problema de mezclar carcinomas diferenciados e indiferenciados, así como no tomar en consideración las distintas variedades de carcinomas diferenciados³¹.

1.13.4.2.2. Índice AMES (Age, distant Metastases, Extent of primary cancer, Size).

Este sistema propuesto por Cady⁷⁰, agrupaba a los pacientes según el sexo, tipo histológico y edad, obteniendo dos grupos: uno de alto riesgo compuesto por mujeres de más de 50 años y hombres de más de 40 años y cualquier grupo histológico (folicular o papilar), y otro de bajo riesgo con el resto de los casos. En este último la mortalidad fue del 4% y las recidivas del 11%, mientras que en el de alto riesgo fueron del 27% y del 33% respectivamente. Posteriormente incorporó al grupo de alto riesgo de este sistema el crecimiento extratiroideo del tumor, los tumores de más de 5 cm de diámetro y las metástasis a distancia (índice AMES), con lo que la mortalidad del grupo de bajo riesgo fue del 2% y en el de alto riesgo del 46%¹⁸¹.

Al igual que el índice de la EORTC, el AMES ha mostrado ser un factor de predicción pronóstico altamente significativo en otras series^{96,185}.

1.13.4.2.3. Índices VAN (Vascular invasion, nuclear Atypia and tumor Necrosis) y SAG (Sex, Age and histologic Grade).

El índice VAN combina factores histológicos con repercusión pronóstica en el carcinoma papilar, como atipia nuclear, necrosis tumoral e invasión vascular, de forma que cuando ninguno de estos hechos está presente se cataloga como grado 1, pasando a grado 2 cuando se manifiestan una o más de estas características^{192,208}.

Añadiendo la edad y el sexo a los grados descritos se obtiene el índice SAG²⁰⁸. Para ello se concede la siguiente puntuación a los elementos constituyentes: grado histológico (grado 1, 0 puntos; grado 2, 1 punto), sexo (mujer, 0 puntos; varón, 1 punto), edad (<70 años, 0 puntos; >70 años, 1 punto).

Así, Akslen²⁰⁸ obtuvo grupos diferenciados según la puntuación, que se correlacionaron con el riesgo de muerte por el cáncer al aplicar este índice pronóstico a una serie de 173 pacientes: SAG I (0 puntos), 1% de mortalidad a los 10 años; SAG II (1 punto), 9% de mortalidad; SAG III (2-3 puntos), 51% de mortalidad²⁰⁸.

Sometiendo este índice a análisis multivariante junto con el TNM y los índices AGES y EORTC, se mostró como el más exacto factor de predicción pronóstico en la serie citada²⁰⁸.

1.13.4.2.4. Índices AGES (Age, histologic Grade, Extent of primary cancer and Size) y MACIS (distant Metastases, Age, Completeness of resection, local Invasion and Size).

Hay¹⁸⁴ ha propuesto un índice que combina edad, grado histológico, extensión extratiroidea y tamaño del tumor (AGES), pero debido a las dificultades de muchos patólogos para reconocer grados altos de malignidad en los carcinomas papilares, lo ha sustituido por el índice MACIS, que combina

metástasis a distancia, edad, si la resección ha sido o no completa, invasión extratiroidea y tamaño del tumor¹⁷⁸.

Basándose en el estudio por análisis de regresión de 1,779 pacientes tratados de carcinoma papilar, establece la siguiente puntuación: edad (<40 años, 3.1 puntos; >40 años, $3.1+0.08 \times \text{edad}$) más tamaño del tumor ($0.3 \times \text{diámetro en cm}$) más radicalidad de la operación (1 punto si es incompleta) más invasión extratiroidea (1 punto si existe) más metástasis a distancia (3 puntos si existen).

1.13.4.2.5. Ecuación de regresión logística.

Yildirim¹⁸⁹ ha identificado en los carcinomas diferenciados grupos de riesgo muy bajo, bajo, alto y muy alto mediante un modelo matemático, observando unas tasas de supervivencia global a los 10 años del 100% para los pacientes de muy bajo riesgo, del 88% para los de bajo riesgo, del 30% para los de alto riesgo y del 5% para los de muy alto riesgo.

En el carcinoma folicular se ha distinguido un grupo de bajo grado de malignidad y otro de alto grado, considerando como parámetros de mal pronóstico la presencia de metástasis a distancia, el tamaño superior a 4 cm, la invasión vascular marcada y la diferenciación pobre. Analizando una serie de tumores, Brennan y colaboradores observaron que cuando dos o más de estos factores estaban presentes la supervivencia a los 10 años era del 8%, mientras que cuando todos estaban ausentes ascendía al 86%¹¹¹.

Si bien cualquiera de estos índices puede diferenciar los grupos de bajo de los de alto riesgo, e incluso pueden ser simplificados, se ha realizado un estudio comparativo de los nueve diferentes índices pronósticos publicados aplicados a una serie de 440 carcinomas, observándose en el conjunto una mayor exactitud con el MACIS, seguido del EORTC y UICC-TNM. Separando los carcinomas papilares de los foliculares, en los primeros fue más exacto el MACIS y en los segundos los índices EORTC y UICC-TNM²⁰⁹.

1.13.4.3. Estudios de mortalidad en cáncer diferenciado tiroideo.

Se han realizado diversos trabajos que estudian y analizan la mortalidad en cohortes de pacientes con cáncer de tiroides (Tabla 3). En ellos se valoran la mortalidad por todas las causas y/o la mortalidad por cáncer de tiroides, así como sus factores asociados. Estos estudios fueron realizados con diferentes tiempos de seguimiento (oscilaron entre 3.0 y 28.7 años). La incidencia de mortalidad por todas las causas osciló entre 2.5 y 55.0 años, y por cáncer de tiroides entre 0.9 y 30.7. Los factores asociados analizados fueron muy variados.

Tabla 3: Estudios analizando mortalidad en cohortes de pacientes con cáncer tiroideo.

Autores	Pacientes	N	Tiempo de seguimiento medio (años)	Mortalidad por todas las causas (%)	Factores asociados: mortalidad por todas las causas	Mortalidad por cáncer de tiroides (%)	Factores asociados: mortalidad por cáncer de tiroides
Yang et al²¹⁰	Tratamiento quirúrgico por cáncer tiroideo	29,225	7.1	8.0*		2.7	Mayor edad, sexo masculino, tamaño tumor, extensión tumor, histología folicular, N1, radioterapia
Oyer et al²¹¹	Diagnosticados de cáncer papilar o folicular >18 años	42,209	8.8			3.8	Edad > 35 años e histología folicular
Huang et al²¹²	Tratamiento quirúrgico de cáncer papilar o folicular ≤ 20 años	116	11.1	2.6		1.7	Mayor edad
Huang et	Tratamiento quirúrgico de	1,759	8.0	7.7		4.2	Extensión extratiroidea,

al²¹³	cáncer papilar						N1 y grupos de riesgo intermedio-alto
Toniato et al²¹⁴	Tratamiento quirúrgico de cáncer papilar ≥ 75 años	117	10.0	28.2			
Toniato et al²¹⁴	Tratamiento quirúrgico de cáncer papilar ≥ 75 años	117	15.0	36.1			
Mendelsohn et al²¹⁵	Tratamiento quirúrgico de cáncer papilar > 18 años	22,724	9.1	9.4	Tamaño tumoral, extensión extratiroidea, N1, mayor edad, sexo masculino, radioterapia externa (vs. no radiación) y no radiación (vs. isótopos o implantes)	2.1	Tamaño tumoral, extensión extratiroidea, N1, mayor edad, radioterapia externa (vs. no radiación) y radioyodo (vs. no radiación)
Hay et al²¹⁶	Tratamiento	215	28.7	10.2		0.9	M1

quirúrgico de
 cáncer papilar <
 21 años

Vorburger et al²¹⁷	Tratamiento					
	quirúrgico de				Mayor edad	Mayor edad >
	cáncer tiroideo	166	27.2	55.0	> 60 años y	60 años e
	bien				sexo	histología
	diferenciado				masculino	folicular
	intraglandular					

Scheiden et al²¹⁸	Tratamiento			
	quirúrgico de	293	3.0	4.1
	cáncer papilar o			
	folicular			

Scheiden et al²¹⁸	Tratamiento			
	quirúrgico de	293	5.0	5.5
	cáncer papilar o			
	folicular			

Eustatia-Rutten et al²¹⁹	Tratamiento					
	quirúrgico y					
	con radioyodo	366	8.3	22.0	14.0	T4, M1 y edad
	de cáncer					> 55 años
	papilar o					
	folicular					

Links et al²²⁰	Cáncer tiroides				T4, N1, M1
	diferenciado	504	10.0	17.0	y subtipo
	tratado con				9.0
	cirugía y				histológico
					de células de

		radioyodo		Hürthle		
Cushing et al²²¹	Tratados de					Estadio
	cáncer tiroideo bien diferenciado	333	10.0	2.5	1.5	avanzado (III-IV) y edad \geq 60 años
Cushing et al²²¹	Tratados de					Estadio
	cáncer tiroideo bien diferenciado	333	20.0	11.6	6.7	avanzado (III-IV) y edad \geq 60 años
Eichhorn et al²²²	Cáncer tiroideo bien diferenciado	484	7.6	24.2	7.9	Papilar: edad \geq 45 años, M1 y niveles altos de tiroglobulina. Folicular: edad \geq 45 años, M1, niveles altos de tiroglobulina y sexo masculino.
	tratados					Edad \geq 45 años, M1 y niveles altos de tiroglobulina
Storm et al²²³	Niños (0-14 años) con cáncer tiroideo	165	5.0	3.6		
Ortiz Sebastian et	Cáncer papilar tratados con	200	8.0	12.5 [†]		Edad \geq 50 años, tamaño

al²²⁴	cirugía				tumoral > 4 cm, ciertos subtipos histologicos y extensión extratiroidea	
Noguchi et al²²⁵	Diagnosticados de cáncer diferenciado tiroideo	195	10.0-30.0		11.3	Sexo masculino, edad ≥ 50 años, tamaño tumoral extenso, cirugía no curativa e histología pobremente diferenciado Edad ≥ 40 años, retraso en el tratamiento > 12 meses, invasión tumoral local, N1, tamaño tumoral ≥ 1.5 cm, sexo masculino,
Mazzaferri et al⁷⁹	Cáncer papilar o folicular tratados	1,355	15.7	16.0	8.0	Mayor edad y sexo masculino

extensión de
tiroidectomía,
no tratar con
radioyodo

Todos los
tipos de
cáncer:
histología
indiferenciada.
Diferenciados:
edad > 70
años, sexo
masculino,
tamaño
tumoral > 3
cm, N1 y
tratamiento
paliativo.

Salvesen et al²²⁶	Cáncer tiroideo				Todos los tipos de cáncer		
	tratado con cirugía	211	10.0	18.5	diferenciado tiroideo	11.0	8.0

Papilar: sexo
masculino,
edad > 55
años y
estadio
avanzado.
Folicular:
mayor edad
y estadio

Papilar: edad
> 55 años,
estadio
avanzado e
interacción
edad-estadio.
Folicular:
mayor edad y
estadio

Akslen et al²²⁷	Diagnosticados			
	de cáncer diferenciado tiroideo	1,987	5.0	19.0

				avanzado.	avanzado
					Edad > 45 años, tamaño tumoral, invasión vascular, metástasis a distancia, tipo de tiroidectomía (total vs subtotal) y radioyodo adyuvante
Yildirim¹⁸⁹	Cáncer diferenciado tiroideo tras tiroidectomía	347	7.2	24.2	
					Mayor edad, sexo masculino, tipo histológico celular principal, extensión del tumor primario, número de sitios de metástasis a distancia
Byar et al²⁰⁶	Carcinoma tiroideo de todos los tipos	507	3.3	8.2 [‡]	

						Metástasis a distancia, edad, resección quirúrgica completa del tumor primario, invasión local extratiroidea, tamaño tumor
Hay et al¹⁷⁸	Carcinoma papilar tiroides tratados quirúrgicamente	1,779	12.7	26.0 [§]	4.7	
						Sexo, edad y grado histológico (invasión vascular, atipia nuclear y necrosis tumoral)
Akslen et al^{192,208}	Carcinoma papilar tiroides tratados quirúrgicamente	173	7.3	16.2 [§]	8.7	

*, Construyen un modelo predictivo de mortalidad por cáncer de tiroides en la forma de un nomograma; †, Construyen un modelo predictivo de mortalidad por todas las causas calculando el ratio de supervivencia según categorías de riesgo; ‡, Construyen un modelo predictivo de mortalidad por todas las causas en la forma de un scoring system; §, Construyen un modelo predictivo de mortalidad por cáncer de tiroides en la forma de un scoring system.

1.13.5. Recidivas y supervivencia.

Aproximadamente el 80% de las recidivas se producen en el cuello, siendo las demás metástasis a distancia^{79,193}. Dentro de las recidivas cervicales, más del 70% son ganglionares y el resto locales^{79,193}. Se ha estimado que la tasa de recidivas es de un 2% anual durante la primera década, para disminuir después⁷⁵, de forma que más del 80% de ellas lo hacen en ese período y el resto hasta 40 años después del tratamiento⁷⁹.

Los factores que condicionan la aparición de recidivas locorregionales y a distancia parecen diferir en cierta medida en los carcinomas papilares y foliculares. En un análisis se observó que en los carcinomas papilares, los factores que se correlacionan con la presencia de recidivas son, por orden, la edad, la afectación ganglionar y el tamaño del tumor. En los carcinomas foliculares estaban involucradas las metástasis, la edad, el tumor residual microscópico y el tamaño del tumor⁸⁸.

Las recidivas locales y ganglionares son controlables en una alta proporción de casos, con una supervivencia después de su aparición entre el 70-80% a los 10 años. En edad pediátrica se han citado tasas de recidiva superiores al 30% de los casos, sin que la mortalidad alcance el 2% en ninguna serie^{79,193}. Por el contrario, en edades superiores a los 55 años, las curvas de recidiva se corresponden con las de mortalidad⁷⁹.

La realización de una extirpación incompleta del tumor condiciona de una forma notablemente mayor la mortalidad en los carcinomas foliculares que en los papilares⁸⁸.

Los principales factores ligados a una menor supervivencia en caso de recidiva son la edad superior a los 45 años, el tipo histológico folicular, la invasión extratiroidea, la ausencia de ablación de restos con radioyodo ¹³¹I, la presencia previa de metástasis a distancia y la no captación de radioyodo ¹³¹I por parte de la recidiva²²⁸. En términos generales se ha cifrado en un 60% la reducción de las expectativas de vida en caso de enfermedad persistente²²⁰.

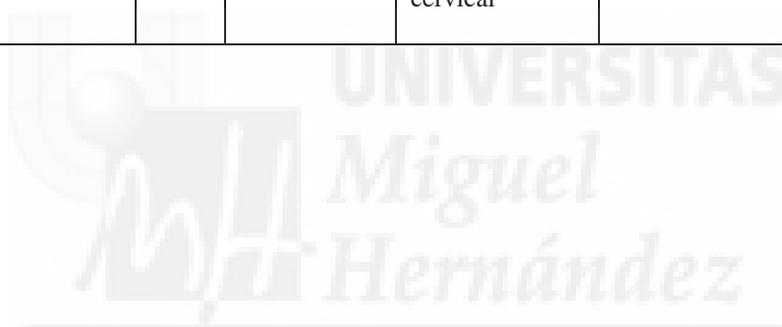
1.13.5.1. Estudios de recidiva en cáncer diferenciado tiroideo.

Se han realizado algunos trabajos que estudian y analizan la probabilidad de recurrencia, mediante un sistema de puntos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (Tabla 4). Estos modelos presentan diferentes variables a la hora de predecir recurrencia y se han construido con diferentes metodologías estadísticas.

Tabla 4: Autores que han construido un modelo predictivo de recurrencia de cáncer diferenciado de tiroides.

Autores	Pacientes	N	Tiempo de seguimiento medio (años)	Variables de los modelos predictivos	Bondad de ajuste de los modelos	Cuestiones críticas de los modelos
Welsch et al²²⁹	Carcinoma diferenciado con tratamiento quirúrgico	171	9.0	T, N, M y niveles de tiroglobulina	Sensibilidad, 87.5%; Especificidad, 77.0%	Introduce demasiadas variables explicativas, teniendo en cuenta que tiene un tamaño muestral pequeño, y esto podría diluir el efecto de estas variables sobre la recidiva
Buffet et al²³⁰	Microcarcinoma papilar diferenciado tratados	1,669	6.5	Sexo, multifocalidad y N	Predice probabilidades y gráficas de supervivencia entre grupos de riesgo	Ausencia de sensibilidad, especificidad, curva ROC y p-valor para la diferencia de las curvas de supervivencia
Kim et al²³¹	Operados de carcinoma papilar y sin	593	8.3	Edad, sexo, extensión tumoral	Log-rank test entre grupos de riesgo	Ausencia de sensibilidad, especificidad y

	metástasis a distancia al diagnóstico			extratiroidea		curva ROC
Mueller-Gaertner et al²³²	Carcinoma folicular tratados con cirugía tiroidea y radioyodo	140	7.1	Edad, histología tumoral diferenciada, disección cervical ganglionar y radioterapia percutánea cervical	Gráficas de supervivencia entre grupos de riesgo	Ausencia de sensibilidad, especificidad, curva ROC y p-valor para la diferencia de las curvas de supervivencia



1.13.6. Marcadores moleculares.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre marcadores moleculares que aportan una información interesante sobre los pacientes potencialmente con mal pronóstico o en riesgo de recidiva, a la vez que abren posibilidades de utilización como dianas terapéuticas.

Aparecen niveles séricos elevados de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) en pacientes con metástasis o enfermedad residual de carcinomas bien diferenciados, pero no en los curados o con tumores pobremente diferenciados²³³.

Se ha correlacionado una expresión reducida del gen supresor de metástasis nm23-H1 con altas posibilidades de metástasis en diferentes tipos de tumores, lo que también se ha observado en los carcinomas foliculares, tanto en lo que se refiere a metástasis como a supervivencia²³⁴.

En los tumores tiroideos de alto grado de agresividad existe un aumento de captación de glucosa por las células tumorales, visible en la FDG-TEP, mientras que en el resto no hay una captación reseñable del trazador. La expresión de los transportadores de glucosa en la membrana celular, como GLUT1, parece estar relacionada con el grado de malignidad, con altos niveles en los carcinomas anaplásicos y foliculares invasivos y metastáticos. Por ello, la FDG-TEP es una técnica útil en identificar los pacientes con mayor riesgo²³⁵.

El factor de crecimiento fibroblástico-2 y el gen PTTG (Pituitary Tumor Transforming Gene), que estimula su expresión, se encuentran sobreexpresados cinco y diez veces, respectivamente, en los carcinomas tiroideos en comparación con el tejido tiroideo normal, asociándose significativamente de forma independiente de otros parámetros con las metástasis regionales y a distancia en el momento de hacerse el diagnóstico del tumor y con las recidivas locales posteriores²³⁶.

El papel de la E-cadherina es bien conocido en los fenómenos de adhesión celular, por lo que su pérdida de expresión es un factor que incide en la progresión local y a distancia de numerosos tipos de tumores, no siendo los tumores tiroideos una excepción. Se ha asociado la pérdida de expresión de la E-cadherina con crecimientos locales agresivos de la vía aérea y una mayor frecuencia de metástasis a distancia en los tumores diferenciados de tiroides^{237,238}.

Se ha atribuido a la proteína maspina una función inhibidora de progresión tumoral, dependiendo su regulación de p53²³⁹.

La proteína valosina está involucrada en la vía de degradación ubiquitina / proteasoma y sus niveles de expresión se han correlacionado con factores clínicopatológicos en diversos tipos de tumores. Los pacientes con baja expresión de valosina muestran una más alta tasa de supervivencia, menor invasión extratiroidea y metástasis en los carcinomas foliculares que los que

presentan sobreexpresión, sin que estas correlaciones sean extensibles a los carcinomas papilares²⁴⁰.

También se han estudiado factores inmunológicos en relación al cáncer de tiroides, observándose que la infiltración del carcinoma por una proliferación de linfocitos se asocia con una mejor supervivencia. Los coactivadores de presentación de antígenos B7-1 y B7-2, que son importantes en enfermedades tiroideas inmunomediadas, parecen ser importantes en la infiltración linfocitaria²⁴¹. En este sentido, también parece que los pacientes con historia previa de enfermedad autoinmune tiroidea o con anticuerpos antitiroideos tienen mejores expectativas de curación en los carcinomas diferenciados, sugiriendo un efecto protector de la actividad autoinmune contra la glándula²⁴².



1.14. Comités multidisciplinares de tumores endocrinos²⁴³⁻²⁴⁵.

En el Hospital General Universitario de Elda, igual que en la Comunidad Autónoma Valenciana y en España, la patología tiroidea y paratiroidea subsidiaria de tratamiento quirúrgico, el cáncer tiroideo inclusive, se abordan a través de un Comité de Tumores Endocrinos y Tiroideos. En éste, se presentan los casos clínicos pertinentes, normalmente previo estudio médico del especialista en Endocrinología. Tras discusión de cada caso clínico en particular, se decide la mejor opción terapéutica personalizada para cada paciente, por todos los miembros de dicho comité.

El Comité de Tumores Endocrinos es un comité multidisciplinario, que en el Hospital General Universitario de Elda está integrado por miembros de los siguientes servicios médico-quirúrgicos: Endocrinología, Radiología, Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial-Cirugía de Cabeza y Cuello, Cirugía General y Anatomía Patológica.

En caso de decisión por los miembros del Comité de Tumores Endocrinos de un tratamiento quirúrgico como mejor opción terapéutica para un paciente, se discuten las posibles modalidades quirúrgicas, decidiéndose la mejor opción posible entre todos los miembros presentes, y decidiéndose, asimismo, qué servicio quirúrgico realizará dicha intervención, el servicio de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial-Cirugía de Cabeza y Cuello o el servicio de Cirugía General.

Dicho Comité de Tumores Endocrinos se reúne con una periodicidad de una sesión mensual.

1.15. Departamento de Salud de Elda²⁴⁶.

Al sureste de España se encuentra la Comunidad Valenciana, la cual tenía una población oscilante entre 3,722,362 habitantes en 1984 y 4,987,017 habitantes en el año 2013²⁴⁷.

El Departamento de Salud de Elda es un área de salud que cubre una zona industrial en la Comunidad Valenciana con un nivel económico y cultural medio-bajo. El número de habitantes de este Departamento presentó una oscilación entre 164,999 en 1984 y 193,588 en 2013²⁴⁷.

El Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud se encuentra situado en las lomas de la sierra de La Torreta y da servicio a las localidades de La Algueña, Benejama, Biar, Campo de Mirra, La Cañada, Elda, Monóvar, Novelda, Petrer, Pinoso, La Romana, Salinas, Sax y Villena. El número total de personas de estas localidades es de 194,481 a fecha 10 de febrero de 2014 (50.3% de mujeres y 49.7% de hombres).

Este hospital dispone de un total de 1,963 trabajadores, de los cuáles el 25.8% son facultativos y el 53.1% personal de enfermería. Respecto a sus recursos, posee un total de 478 camas (371 para hospitalizaciones), un total de 43 locales de consultas externas, 11 quirófanos (1 de urgencias), 24 salas de urgencias hospitalarias (22 de reconocimiento, 1 de curas y 1 de yesos) y 25 camas de observación de urgencias.

Desde el año 2005 la Unidad de Investigación del Departamento de Salud de Elda continúa desarrollando actividad para dicho departamento. Esta unidad está ubicada actualmente en la planta sótano del primer edificio del hospital.

En esta región española a través del análisis de los registros hospitalarios obtenidos en 30 años, se ha determinado la mortalidad por todas las causas de los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente de cáncer diferenciado de tiroides. Como novedad al trabajo de otros autores (Tabla 3), se ha construido un modelo capaz de predecir mortalidad por todas las causas en un periodo máximo de 20 años. Este modelo está basado en un sistema de puntos que ha sido implementado en una aplicación para teléfono móvil, que podría ser aplicado en la práctica clínica habitual para determinar de forma sencilla qué pacientes tienen mayor probabilidad de fallecer en este periodo de tiempo. De esta forma, podremos realizar un seguimiento más estricto en los pacientes que presenten una alta probabilidad de fallecimiento.



2. RESUMEN GLOBAL DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.





2.1. Material y métodos.

Población del estudio

Este estudio comprende a todos los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente de carcinoma diferenciado de tiroides en el Departamento de Salud de Elda. Esta área es una región industrial en la Comunidad Valenciana con un nivel económico y cultural medio-bajo. El número de habitantes de este Departamento presentó una oscilación entre 164,999 en 1984 y 193,588 en 2013²⁴⁷.

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte, en un periodo de 30 años (1984-2013), formada por todos los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente de cáncer diferenciado de tiroides. Se consideraba que un paciente presentaba dicha patología si su diagnóstico se basaba en una confirmación histológica. Se analizaron para determinar este diagnóstico todas las historias clínicas de los pacientes operados de patología tiroidea de cualquier índole y todas las bases de datos de los servicios médico-quirúrgicos que podían guardar alguna relación con los pacientes diagnosticados de cáncer diferenciado de tiroides (Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial-Cirugía de Cabeza y Cuello, Cirugía General, Oncología, Endocrinología, Anatomía Patológica, Radiología, Comité de Tumores Endocrinos y Tiroideos, Servicio de Documentación Clínica, Registro de Alta Hospitalaria). Se analizó el periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de cáncer diferenciado tiroideo y la fecha de mortalidad, o la fecha de finalización del estudio (31 de diciembre de 2013) o la fecha del último contacto clínico (en caso de que no supiéramos si el paciente había fallecido en el seguimiento).

Variables y medidas

La variable principal fue la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento. Ésta fue valorada analizando las bases de datos citadas en *Diseño del estudio y participantes* y en caso de duda se realizaron llamadas telefónicas a los números de teléfono registrados en las historias clínicas hospitalarias (teléfonos fijos y móviles).

Además, se registraron las siguientes variables secundarias al diagnóstico: edad, sexo, número de habitantes del municipio de residencia (\leq 10,000 habitantes)²⁴⁷, antecedentes familiares conocidos de cáncer de tiroides, tipo de cirugía de la glándula tiroidea (total 1-2 tiempos, parcial o ninguna), tipo de cirugía cervical ganglionar (central+lateral, central, lateral o ninguna), tipo de cáncer diferenciado (papilar o folicular), subtipos histológicos (buen o mal pronóstico)⁶, microcarcinoma papilar intraglandular solitario menor de 1 cm (sí o no), multicentricidad (solitario o multifocal), adenopatías con diagnóstico histopatológico (central+lateral, central, lateral o ninguna), AJCC (American Joint Committee on Cancer) sistema de estadiaje tumoral TNM⁶⁷, estadios diagnósticos (I, II, III, IVa, IVb o IVc), parálisis postquirúrgica permanente del nervio recurrential (sí o no), hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente (sí o

no), persistencia tumoral local (persistencia de tejido tiroideo patológico en el lecho quirúrgico tiroideo en pacientes que han recibido previamente tratamiento quirúrgico tiroideo primario) y persistencia regional ganglionar cervical (persistencia de adenopatías cervicales y/o mediastínicas patológicas a pesar de cirugía cervical ganglionar previa) (sí o no), metástasis a distancia (sí o no) y tratamiento con radioyodo (sí o no). Todas estas variables fueron obtenidas en las fuentes de información mencionadas previamente, a excepción de la población del municipio de residencia, que fue obtenida a través de datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística²⁴⁷ y el estadio tumoral, que fue obtenido a través de la clasificación de la AJCC de 2010 (7ª edición)⁶⁷, utilizando los parámetros T, N, M, tipo de cáncer y edad, que fueron obtenidos tal como se ha descrito anteriormente.

Tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue de 201 pacientes, de los cuales fallecieron 26, por lo que usando un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y esperando encontrar una ABC (área bajo la curva ROC = acrónimo de Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor) de 0.8, con el objetivo de contrastar una ABC diferente de 0.5, se obtuvo una potencia del 99.85%²⁴⁸.

Métodos Estadísticos

Se emplearon frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas fueron utilizadas medias y desviaciones estándar. Se construyó un modelo de regresión de Cox multivariante para determinar qué variables se asociaban a la mortalidad por todas las causas y se obtuvieron las razones de riesgo (HR = adjusted hazard ratios). Dado que teníamos pocos pacientes, seleccionamos un número máximo de variables explicativas en el modelo (una por cada 50 *no fallecimientos*). Para ello, se empleó un algoritmo por pasos para determinar aquéllas que pudieran predecir mejor la mortalidad. Para obtener las variables en el modelo analizamos todas las posibles combinaciones con un máximo de tres variables (4,525), calculando el valor del estadístico C en todas ellas. La combinación con el valor más alto fue la seleccionada. La bondad de ajuste del modelo se valoró mediante el score test. En base a los coeficientes β del modelo multivariante, se construyó una tabla de riesgo basada en la suma de puntos para estimar la probabilidad de fallecimiento²⁴⁹. Una vez calculados los puntos y su riesgo asociado, se calculó el ABC para esta escala de mortalidad y se eligieron los siguientes puntos de corte de la escala construida: 1) *Punto óptimo*: aquél que minimizara la raíz cuadrada de $(1-\text{Sensibilidad})^2 + (1-\text{Especificidad})^2$; 2) *Punto de confirmación*: el mínimo valor de puntuación que tuviera un cociente de probabilidades positivo (CPP) mayor o igual que 10; 3) *Punto de descarte*: el máximo valor de puntuación que tuviera un cociente de probabilidades negativo (CPN) menor que 0.1. Los puntos 2 y 3 fueron elegidos porque según la Escuela de Medicina Basada en la Evidencia, son aquéllos que permiten confirmar o descartar de forma concluyente la positividad de una prueba diagnóstica²⁵⁰. En base a estos puntos de corte, se calcularon los indicadores de validez (sensibilidad y especificidad), de rendimiento [valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)] y de utilidad

[cociente de probabilidades positivo (CPP) y cociente de probabilidades negativo (CPN)]. Además, se realizaron grupos de riesgo de mortalidad utilizando los puntos de corte obtenidos anteriormente: riesgo bajo (menor que el *punto de descarte*), riesgo medio (del *punto de descarte* al *punto óptimo*), riesgo alto (del *punto óptimo* al *punto de confirmación*) y riesgo muy alto (mayor o igual que el *punto de confirmación*).

Finalmente, se comparó la supervivencia de estos grupos utilizando la prueba log-rank. Se representaron las curvas de supervivencia utilizando la técnica de Kaplan-Meier. Todos los análisis fueron realizados con $\alpha=5\%$ y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado (IC).

Todos los análisis se llevaron a cabo con IBM SPSS Statistics 19.

Aplicación para teléfono móvil

El modelo se implementó en una aplicación para el teléfono móvil. Con esta herramienta, se puede calcular la probabilidad de mortalidad por todas las causas y sin necesidad de utilizar operaciones matemáticas. Esta aplicación está disponible para los siguientes sistemas operativos de telefonía móvil: Android y Apple.

Cuestiones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Salud de Elda. Dado que el estudio fue realizado sobre información con carácter retrospectivo, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes. El comité de ética aprobó este procedimiento.

2.2. Resultados.

Durante un seguimiento medio de 8.8 ± 6.7 años, de 201 pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides, 26 fallecieron (12.9%, IC 95%: 8.3-17.6%), lo que corresponde a una densidad de incidencia de 15 muertes por cada 1,000 personas-año (IC 95%: 10-22 muertes por cada 1,000 personas-año). Las causas de mortalidad fueron: cáncer de tiroides (7), otros cánceres (7), causa cardiovascular o respiratoria (8), problemas relacionados con la diabetes (1), y por causa desconocida que no tenía relación con el cáncer de tiroides (3).

Las características descriptivas y analíticas de la muestra analizada para predecir mortalidad en pacientes con cáncer diferenciado tiroideo, quedan reflejadas en la Tabla 1*. En ella observamos una edad media cercana a los 45 años de edad (46.6 años), una mayor proporción de mujeres (82.1%), más casos de cáncer papilar (86.6%), una prevalencia de persistencia tumoral local superior al 5% (6.0%) y una proporción del 1.5% de metástasis a distancia al diagnóstico. En lo que respecta al estadio tumoral, observamos que el más prevalente fue el I (69.2%), seguido de los estadios III (12.4%) y IVa (10.9%). Ninguno de nuestros pacientes perteneció al estadio tumoral IVb. Por otra parte, destacamos que más del 90% de los pacientes estaba tratado con radioyodo (91.5%).

En nuestro modelo predictivo de mortalidad obtenemos las siguientes variables independientes: mayor edad (HR=1.11, IC 95%: 1.07-1.15, $p<0.001$), persistencia tumoral local (HR=3.30, IC 95%: 1.21-9.01, $p=0.020$) y metástasis a distancia al diagnóstico (HR=114.32, IC 95%: 13.64-958.31, $p<0.001$).

A través del modelo multivariante de la Tabla 1*, fue obtenida la escala predictora de mortalidad por todas las causas en pacientes con cáncer diferenciado tiroideo, que podemos ver en la Figura 1*. En ella se detallan las puntuaciones con los grupos de riesgo para las variables predictoras de mortalidad. Este modelo predictivo tiene una ABC (Figura 2*) de 0.81 (IC 95%: 0.72-0.91, $p<0.001$). Los puntos de corte obtenidos con sus indicadores de validez, de rendimiento y de utilidad fueron (Tabla 2*): 1) Punto óptimo: valor, 9; sensibilidad, 0.69 (IC 95%: 0.48-0.85); especificidad, 0.83 (IC 95%: 0.77-0.88); VPP, 0.38 (IC 95%: 0.25-0.54); VPN, 0.95 (IC 95%: 0.90-0.98); CPP, 4.18 (IC 95%: 2.75-6.36); CPN, 0.37 (IC 95%: 0.21-0.66); $p<0.001$. 2) Punto de confirmación: valor, 11; sensibilidad, 0.46 (IC 95%: 0.27-0.66); especificidad, 0.97 (IC 95%: 0.92-0.99); VPP, 0.67 (IC 95%: 0.41-0.86); VPN, 0.92 (IC 95%: 0.87-0.96); CPP, 13.46 (IC 95%: 5.53-32.75); CPN, 0.56 (IC 95%: 0.39-0.80); $p<0.001$. 3) Punto de descartar: valor, 3; sensibilidad, 1.00 (IC 95%: 0.84-1.00); especificidad, 0.17 (IC 95%: 0.12-0.23); VPP, 0.15 (IC 95%: 0.10-0.22); VPN, 1.00 (IC 95%: 0.85-1.00); CPP, 1.20 (IC 95%: 1.12-1.28); CPN, 0.00 (IC 95%: 0.00- ∞); $p<0.001$.

En la Figura 3* podemos observar las diferencias en la supervivencia entre los diferentes grupos de riesgo ($p<0.001$). En ellas se observa cómo disminuye la supervivencia a medida que se incrementa el riesgo.

*Se corresponde a los anexos.

2.3. Discusión.

En el análisis de 30 años de todos los cánceres diferenciados de tiroides en nuestra área de salud, encontramos que una de cada ocho personas falleció durante un seguimiento medio de casi 9 años. En el análisis de la bibliografía encontramos estudios que valoraban la mortalidad por todas las causas en pacientes de este tipo. Estos trabajos fueron realizados con diferentes tiempos de seguimiento (oscilaron entre 3.0 y 28.7 años), por lo que es difícil comparar la magnitud de mortalidad encontrada en este estudio. Posiblemente, al tener nuestro estudio un tiempo medio de seguimiento dentro del rango obtenido por estos autores, nuestra magnitud de mortalidad se situó en el intervalo obtenido por los mismos (2.5-55.0)^{79,210,212-224,226,227}.

En nuestro modelo predictivo obtuvimos que un paciente con mayor edad, con persistencia tumoral local y metástasis a distancia al diagnóstico tenía mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Los otros estudios^{79,210,212-224,226,227} coincidieron tanto en la edad como en la metástasis. Además, encontraron una mayor mortalidad asociada con: mayor tamaño del tumor, extensión extratiroidea, adenopatías cervicales afectadas, sexo varón, radioterapia externa, radiyodo, niveles altos de tiroglobulina y algunos subtipos histológicos. Sin embargo, ninguno de estos autores valoró la persistencia tumoral local al diagnóstico. Nosotros, pensamos que los pacientes que presentan esta característica tienen una mayor mortalidad porque la realización de una extirpación incompleta del tejido tiroideo tumoral podría condicionar la mortalidad en los carcinomas diferenciados tiroideos.

Si hacemos un análisis global de los factores del modelo, vemos que la mayoría de ellos han sido hallados como factores de riesgo en la bibliografía^{79,210,212-224,226,227}. No obstante, nosotros estamos valorando el modelo de forma global, es decir, teniendo en cuenta los tres factores de forma conjunta (edad al diagnóstico, persistencia tumoral local y metástasis a distancia al diagnóstico). Por otra parte, la persistencia tumoral local fue un factor que tuvo un peso en la mortalidad equivalente a 10 años de edad, como se puede ver en la Figura 1*. En otras palabras, es el factor que menos peso tiene en el modelo predictivo. No obstante, la adición de los dos puntos que otorga este parámetro, podría significar un cambio en el grupo de riesgo, especialmente si el paciente se encuentra en el grupo de riesgo alto, ya que automáticamente si presenta persistencia tumoral local, su grupo pasará a ser el de riesgo muy alto.

*Se corresponde a los anexos.

Después de su validación, los resultados de este estudio aportarán a la práctica clínica diaria una herramienta capaz de predecir mortalidad por todas las causas en pacientes con carcinoma diferenciado tiroideo en 5, 10, 15 ó 20 años de forma sencilla y rápida (mediante una aplicación para teléfono móvil), con un alto poder discriminatorio. Además, epidemiológicamente, según los criterios de Medicina Basada en la Evidencia²⁵⁰, nos permite confirmar o descartar de forma concluyente la mortalidad en estos intervalos de tiempo. Así, si un paciente se encuentra en el grupo de riesgo bajo (CPN=0.00), podemos afirmar de forma concluyente que dicho paciente no fallecerá en el periodo de tiempo analizado. Por otro lado, si un paciente se encuentra en el grupo de riesgo muy alto, podremos confirmar de forma concluyente que tiene muy altas probabilidades de fallecer. Dado que no es posible modificar dicho riesgo, debemos incidir por su gran relevancia clínica en el pronóstico de nuestros pacientes, en la necesidad de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento quirúrgico radical (tiroidectomía total) precoz, con el fin de disminuir el riesgo que añade la edad y la persistencia tumoral local en nuestro modelo predictivo. Así, el paciente podría ser clasificado en una categoría de riesgo más baja y mejoraría su pronóstico, tal como se aprecia en la Figura 3*.

Fortalezas y Limitaciones del estudio

La fortaleza principal de nuestro trabajo reside en la falta de otros modelos predictivos de mortalidad por todas las causas, aunque Sebastián y colaboradores construyeron un modelo de estas características clasificando a los pacientes en grupos de riesgo²²⁴. Sin embargo, la elección de estos grupos se basó en cuartiles de supervivencia (25%, 50% y 75%), en vez de en grupos de riesgo que pudieran confirmar o descartar de forma concluyente el fallecimiento de un paciente. Además, este modelo abarcó la mitad del tiempo de predicción que nuestro estudio para los pacientes de alto riesgo. Asimismo, nuestro modelo generó una ABC superior a 0.80 con una alta potencia estadística, a pesar de tener un tamaño muestral inferior al de otros autores^{210,215}, lo que le confiere un alto poder discriminante. Por otra parte, se detalla una metodología que podría ser aplicada para predecir mortalidad en otros tipos de cáncer.

*Se corresponde a los anexos.

Aunque una limitación importante de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra que era sólo de 201 pacientes, sin embargo, éste fue suficiente para los objetivos de este estudio, puesto que estábamos evaluando el modelo predictivo y su ABC asociada. El modelo fue muy significativo ($p < 0.001$) y la ABC muy alta ($> 80\%$). Además, el número de variables en el modelo fue seleccionado teniendo en cuenta nuestro número de fallecimientos y el total de pacientes y probando todas las posibles combinaciones. Sin embargo, al igual que sucede en el estudio Framingham, obtuvimos una HR significativa con un amplio IC. No obstante, como en el estudio Framingham, nosotros examinamos el modelo global y no cada variable individualmente²⁵¹⁻²⁵³. Por otra parte, si el estudio hubiera incluido más pacientes, podríamos haber introducido un mayor número de variables en el modelo y dividir la muestra del estudio en dos partes para realizar una validación interna del mismo²⁵⁴.

Finalmente, dado que utilizamos datos de un periodo de 30 años, podemos aceptar un sesgo de medición. Sin embargo, para minimizarlo, se revisaron de forma estricta y planificada todas las fuentes de información médica, tanto informatizadas como no informatizadas.

Así, después de una amplia validación, nuestro modelo podría utilizarse en la práctica clínica. Al igual que hicieron Hay y colaboradores después de su estudio²¹⁶, los autores del presente estudio animamos a otros investigadores a determinar la validez de nuestro sistema de puntos en otras poblaciones y entonces comparar su poder predictivo con el presente modelo.

2.4. Conclusión.

Este estudio aporta a la práctica clínica una herramienta que nos indica de forma sencilla y rápida (a través de una aplicación para teléfono móvil) qué pacientes diagnosticados de cáncer diferenciado de tiroides tienen riesgo de fallecer en un periodo de 5, 10, 15 ó 20 años. Además, dicha herramienta nos aporta información sobre dos grupos de riesgo en los que podemos confirmar o descartar la mortalidad por todas las causas de forma concluyente. Sin embargo, tenemos que ser cautos, ya que son necesarios otros estudios de validación que corroboren nuestros resultados.



3. BIBLIOGRAFÍA.





- 1 Puchades Orts A, Sánchez del Campo F. Anatomía de la glándula tiroidea y paratiroides. En: Infante Matarredona E, director-coordinador. Gavilán Bouzas J, Infante Matarredona E, Lallemand J, López Martínez R, Martínez Vidal J, Ortega del Álamo P, et al. Patología y tratamiento quirúrgico de las glándulas tiroideas y paratiroides. Barcelona: SCM, Sorpama; 2003. p. 5-28.
- 2 Moseley JM, Mathews EW, Breed RH, Galante E, Tse A, MacIntyre I. The ultimobranchial origin of calcitonin. *Lancet*. 1968; 1:108.
- 3 Shepard TH. Development of the thyroid gland. En: Gardner LI, editor. *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
- 4 Sadler TW. *Embriología Médica de Langman*. 6ª ed. Madrid: Panamericana; 1993.
- 5 Puente López G, Zaro Bastanzuri MJ, Keituqwa T. Embriología y Fisiología de Tiroidea y Paratiroides. En: López-Ríos Velasco J, coordinador. *Actualización en Cirugía Tiroidea*. Ponencia Oficial de la Sociedad Extremeña de ORL y Patología Cérvico-Facial 2012. Madrid: GSK; 2012. p. 30-45.
- 6 Herrero Zapatero, E. Patología de los tumores de tiroidea. Tumores de paratiroides. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, coordinadores. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello: vol. IV*. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2009. p. 3751-73.
- 7 Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis R. Tumors of the thyroid gland. En: *Atlas of Tumor Pathology: series 3, fascicle 5*. Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology; 1992. p. 1-14.
- 8 Klinck GH, Oertel JE, Winship T. Ultraestructure of normal human thyroid. *Lab Invest*. 1970; 22: 2-22.
- 9 Teitelbaum SL, Moore KE, Shieber W. Parafollicular cells in the normal human thyroid. *Nature*. 1971; 230: 334-45.
- 10 Harach HR. Solid cell nest in the thyroid. *J Pathol*. 1988; 155: 191-200.
- 11 Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998; 83: 2638-48.
- 12 Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164-7.

- 13 DeLellis RA, Lloid RV, Heitz PU, Eng C. Classification of Tumors Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. En: World Health Organization. Lyon: IARC; 2004.
- 14 LiVolsi VA. Surgical Pathology of the thyroid, vol. 22. Philadelphia (PA): WB Saunders; 1990.
- 15 Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner V, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid*. 1997; 7: 733-41.
- 16 Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Ovsy V, Epstein OV, Oliynyk V, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the chernobyl nuclear accident, statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer*. 1999; 86: 149-56.
- 17 Baloch ZW, LiVolsi VA. Etiology and significance of the "optically clear nucleus". *Endocr Pathol*. 2002; 13: 289-99.
- 18 Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Lida I, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 1992; 70: 1585-90.
- 19 McLaren KM, Cossar DW. The immunohistochemical localization of S-100 in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Human Pathol*. 1996; 27: 633-6.
- 20 Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol*. 1988; 90: 72-6.
- 21 Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1994; 73: 424-31.
- 22 Beckenr ME, Heffess CS, Oertel JE. Oxiphilic papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103: 280-7.
- 23 Asa SL. My approach to oncocytic tumors of the thyroid. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 225-32.
- 24 Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 964-74.

- 25 Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer*. 1998; 82: 740-53.
- 26 Guilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma a population based study of 15698 cases from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997; 79: 564-73.
- 27 Schlumberger MG. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998; 338: 297-306.
- 28 Collini P, Sampietro P, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology*. 2004; 44: 35-9.
- 29 Zidan J, Kassem S, Kuten A. Follicular carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors, treatment, and survival. *Am J Clin Oncol*. 2000; 23: 1-5.
- 30 Suárez Nieto C, Rodrigo Tapia JP. Características clínicas y evolutivas de los tumores de tiroides. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, coordinadores. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello: vol. IV. 2ª ed.* Madrid: Panamericana; 2009. p. 3775-806.
- 31 Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995; 24: 711-60.
- 32 Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995; 24: 761-801.
- 33 Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *Ca Cancer J Clin*. 1995; 45: 8-30.
- 34 Goldman ND, Coniglio JU, Falk SA. Thyroid cancers I. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996; 29: 593-609.
- 35 Randolph GW. Medullary carcinoma of the thyroid. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 5: 55-66.
- 36 Austin JR, El-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers II. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996; 29: 611-27.
- 37 Geiger JD, Thompson NW. Thyroid tumors in childhood. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996; 29: 711-9.

- 38 Langsteger W, Költringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G, et al. The impact of geographical, clinical, dietary and radiation-induced features in epidemiology of thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 1993; 29A: 1547-53.
- 39 Hofstadter F. Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine prophylaxis. *Virchows Arch*. 1980; 385: 263-74.
- 40 Vickery AL, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 1985; 2: 90-100.
- 41 Martínez FJ, Martínez R, Fernández J, Lasso C, Ballestin C. Occult carcinoma of the thyroid. *Cancer*. 1993; 71: 4022-9.
- 42 Sambade MC, Gonçalves VS, Dias M, Sobrinho-Simoes MA. High relative frequency of thyroid papillary carcinoma in Northern Portugal. *Cancer*. 1983; 51: 1754-9.
- 43 La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levy F. Trends of cancer mortality in Europe, 1995-1989: IV, urinary tract, eye, brain and nerves, and thyroid. *Eur J Cancer*. 1992; 28A: 1210-81.
- 44 Colonna M, Grande E, Jonasson JG. Eurocare Working Group. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (EUROCORE-3 study). *Eur J Cancer*. 2006; 42(15): 2598-608.
- 45 Lupoli G. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet*. 1999; 353: 637-9.
- 46 Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 292-306.
- 47 Lee ML, Chen GG, Vlantis AC, Tse GM, Leung BC, van Hasselt CA. Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with altered expression of BCL-xL. *Cancer J*. 2005; 11: 113-21.
- 48 Wingren G, Hastchek T, Axelson O. Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol*. 1993; 138: 482-91.
- 49 Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L. Occupational exposures and thyroid cancer. Results of a case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 1993; 2: 345-9.
- 50 Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Kant IJ, Swaen G. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: updated follow up. *J Occup Environ Med*. 2007; 49: 82-95.

- 51 Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, Zocchetti C, Fini A, Vertazzi PA. Cancer in a young population in a dioxin contaminated-area. *Int J Epidemiol.* 1993; 22: 1010-3.
- 52 Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V, Amaral OC, Sala M, Rosell A, et al. Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. *Int J Cancer.* 1994; 56: 200-3.
- 53 Ron E, Lubin JH, Shore RE, K, Modan B, Pottern LM, Schneider B, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995; 141: 259-77.
- 54 Sarne D, Schneider AB. External radiation and thyroid neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996; 25: 181-95.
- 55 Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl. *Endocr Pathol.* 2006; 17: 307-17.
- 56 Holm LE, Eklund G, Lundell G. Incidence of malignant thyroid tumors in humans after exposure to diagnostic doses of iodine 131. *J Natl Cancer Inst.* 1980; 65: 1221-4.
- 57 Hol LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med.* 1985; 312: 601-4.
- 58 Patel KN, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. *Cancer Control.* 2006; 13: 111-8.
- 59 Jhiang SM, Mazzaferri EL. The RET/PTC oncogene in papillary thyroid carcinoma. *J Lab Clin Med.* 1994; 123: 331-7.
- 60 Belfiore A, Gangemi P, Santonocito GM. Prognostic value of c-MET expression in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1995; 5 Suppl 1: 5-13.
- 61 Xing M. BRAF mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12: 245-62.
- 62 Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama T, et al. Stepwise participation of p53 gene mutation during dedifferentiation of human thyroid carcinomas. *Diagn Mol Pathol.* 1994; 3: 9-14.
- 63 Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest.* 1993; 91: 179-84.
- 64 García G, Camp RL, Herrero A, Carcangiu ML, Rimm DL, Tallini G. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant

- nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am J Pathol.* 2001; 158: 987-96.
- 65 DeGroot LJ, Kaplan EL, Mc Cormick M, Staus FH. Natural History, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 414-24.
- 66 Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1990; 19: 545-76.
- 67 AJCC. *AJCC Cancer Staging Manual.* 2^a ed. 2010.
- 68 Taylor S, Al-Wattar K. Surgical management . En: Duncan W, editor. *Thyroid cancer.* Berlin: Springer Verlag; 1980. p. 102-11.
- 69 Pech A, Cannoni M, Goubert J, Thomassin JM, Zanaret M. Notre attitude therapeutic dans les cancers diferencies du coros thyroide. En: Gandon J, Leroux-Robert J, editores. *Les cancers du corps thyroide.* Paris: Masson; 1985. p. 131-7.
- 70 Cady B. Thyroid neoplasms. En: Sedgwick C, editor. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 131-58.
- 71 Katz AD, Bronson D. Total thyroidectomy: the indications and results of 630 cases. *Am J Surg.* 1978; 136: 450-4.
- 72 Stauton MD, Skeet RG. Thyroid cancer: prognosis in 469 patients. *Br J Surg.* 1979; 66: 643-7.
- 73 Strong EW. The treatment of thyroid cancer. En: Chambers RG, editor. *Cancer of the head and neck.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1975. p. 235-44.
- 74 Howard R, Truels W. Thyroid cancer: 30 year review of 201 cases. *Am J Surg.* 1979; 138: 934-6.
- 75 Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine.* 1977; 56(3): 171-96.
- 76 Carreño JM, Suárez C, Llorente JL, Martínez JA, Álvarez MJ, Burón G. Cáncer de tiroides: aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1997; 48: 647-52.
- 77 Jensen MH, Davis RK, Derrick L. Thyroid cancer: a computer-assisted review of 5287 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 102: 51-65.

- 78 Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E. Incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1985. Population review on time trend, sex, age, histological type and tumour stage in 2625 cases. *APMIS*. 1990; 98: 549-58.
- 79 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 97: 418-28.
- 80 Goepfert H, Dichtel WJ, Samaan NA. Thyroid cancer in children and teenagers. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110: 72-5.
- 81 Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981; 70: 511-8.
- 82 Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol*. 1987; 14: 315-32.
- 83 McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden J, 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: 978-96.
- 84 Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 2269-73.
- 85 Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Ann*. 1985; 20: 1-44.
- 86 Suárez C, Martínez J, Gavilán J, Escudero J. Cirugía ampliada en los tumores de tiroides. En: Suárez C, Gavilán J, Martínez J, editores. *Patología Quirúrgica de las Glándulas Tiroides y Paratiroides*. Madrid: Garsi; 1987. p. 154-61.
- 87 Akslen LA, Myking AO. Differentiated thyroid carcinomas: the relevance of various pathological features in papillary thyroid carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat*. 1992; 421: 17-23.
- 88 Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gosporadowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med*. 1987; 83: 479-88.
- 89 Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988; 104: 1157-66.

- 90 McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck*. 1994; 16: 165-72.
- 91 Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Terahata S, Noguchi M, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: a clinical and pathological study. *Hum Pathol*. 1990; 21: 283-90.
- 92 Massin JP, Savoie JC, Garnier H. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma: study of 58 cases with implications of the primary tumor treatment. *Cancer*. 1984; 53: 982-92.
- 93 Burman KD, Ringel MD, Wartofsky L. Unusual types of thyroid neoplasms. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1996; 25: 49-68.
- 94 Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (insular) thyroid carcinoma: a reinterpretation Langhans Wuchernde Struma. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8: 655-68.
- 95 Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*. 1975; 130: 390-5.
- 96 Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group análisis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 1995; 118: 1131-8.
- 97 Emerick G, Duh QY, Siperstein A, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993; 72: 3287-95.
- 98 Mazzaferri EL, Oertel JE. The pathology and prognosis of thyroid cancer. En: Kaplan E, editor. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983. p. 18-39.
- 99 Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 197: 191-7.
- 100 Katz A, Zager W. Malignant cold nodule of the thyroid. *Am J Surg*. 1976; 132: 459-63.
- 101 Kim N, Lavertu P. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin N Am*. 2003; 36: 17-33.
- 102 Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: papillary and follicular. En: Mazzaferri EL, Samaan NA, editores. *Endocrine tumors*. Boston: Blackwell Scientific Pub; 1993.

- 103 Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer*. 2002; 9: 227-47.
- 104 Friedman M, Shimaoka K, Getaz P. Needle aspiration of 310 thyroid lesions. *Acta Cytol*. 1979; 23: 194-203.
- 105 Brauer RJ, Silver CE. Needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Laryngoscope*. 1984; 94: 38-41.
- 106 Amrikachi M, Ramzy I, Ruhinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine needle aspiration of thyroid: a review of 6226 cases and correlation with surgical or clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125: 484-8.
- 107 Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, Chen MJ. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Int Surg*. 1993; 78: 343-6.
- 108 Torrens JL, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement: utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2001; 30: 429-67.
- 109 Schmid KW, Ladurner D, Zechmann W, Feichtinger H. Clinicopathologic management of tumors of the thyroid gland in an endemic goiter area: combined use of preoperative fine needle aspiration biopsy and intraoperative frozen section. *Acta Cytol*. 1989; 33: 27-31.
- 110 Martínez Vidal J, Martínez Morán A, Herranz González-Botas J, Veiras Candal C. Tratamiento quirúrgico de los tumores de tiroides. Terapia médica y con radioisótopos. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, coordinadores. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello: vol. IV. 2ª ed.* Madrid: Panamericana; 2009. p. 3807-32.
- 111 Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clinic Proc*. 1991; 66: 11-22.
- 112 Suárez Nieto C. Indicaciones quirúrgicas en el cáncer de tiroides. En: Infante Matarredona E, director-coordinador. Gavilán Bouzas J, Infante Matarredona E, Lallemand J, López Martínez R, Martínez Vidal J, Ortega del Álamo P, et al, autores. *Patología y tratamiento quirúrgico de las glándulas tiroides y paratiroides*. Barcelona: SCM, Sorpama; 2003. p. 229-34.
- 113 Silver CE, Stern WB. Thyroid disease and Surgery. En: Bailey BJ, editor. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincot Co; 1993. p. 1229-46.

- 114 Vassilopoulou-Sellin R, Weber RS. Metastatic thyroid cancer as an incidental finding during neck dissection: Significance and management. *Head Neck*. 1992; 14: 459-63.
- 115 Goepfert H, Callender DL. Differentiated thyroid cancer-papillary and follicular carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 1994; 15: 167-79.
- 116 Sanders LE, Rossi RL. Occult well-differentiated carcinoma presenting as cervical node disease. *World J Surg*. 1995; 19: 642-7.
- 117 Flament JB, Delattre JF, Palot JP. Les pieges anatomiques de la dissection du nerf recurrent. *J Chir (Paris)*. 1983; 120: 329-33.
- 118 Guerrier Y. La chirurgie du corps thyroide. En: Portmann M, Guerrier I, editores. *Traité de technique chirurgicale ORL et cervicofaciale*. Paris: Masson; 1980. p. 125-97.
- 119 Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P. Total Thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg*. 1987; 206: 782-6.
- 120 Miccoli P, Berti P, Conte M, Bendinelli C, Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22: 849-51.
- 121 Miccoli P. Minimally invasive surgery for thyroid and parathyroid diseases. *Surg Endosc*. 2002; 16: 3-6.
- 122 Miccoli P, Bellantone R, Mourad M, Walz M, Raffaelli M, Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. *World J Surg*. 2002; 26: 972-5.
- 123 Shimizu K, Kitagawa W, Akasu H, Hatori N, Hirai K, Tanaka S. Video-assisted endoscopic thyroid and parathyroid surgery using a gasless method of anterior neck skin lifting: a review of 130 cases. *Surg*. 2002; 32: 862-8.
- 124 Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J. Endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Surg Endosc*. 2001; 15: 1362-4.
- 125 Yeung GH. Endoscopic surgery of the neck: a new frontier. *Surg Laparosc Endosc*. 1998; 8: 227-32.
- 126 Park YL, Han WK, Bae WG. 100 cases of endoscopic thyroidectomy: breast approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2003; 13: 20-5.

- 127 Ikeda YH, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic resection of thyroid tumors by the axillary approach. *J Cardiovasc Surg.* 2000; 41: 791-2.
- 128 Ruggieri M, Straniero A, Mascaro A, Genderini M, D'Armiento M, Gargiulo P, et al. The minimally invasive open video-assisted approach in surgical thyroid diseases. *BMC Surg.* 2005; 27: 5-9.
- 129 Ballantyne AJ. Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. *Am J Surg.* 1994; 168: 636-9.
- 130 Lipton RJ, McCaffrey TV, Van Heerden JA. Surgical treatment of invasion of the upper aerodigestive tract by well differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg.* 1987; 154: 363-7.
- 131 Sugeno A, Matsuo K, Asanuma K, Shingu K, Shimizu T, Masuda H, et al. Management of tracheal wall resection for thyroid carcinoma by tracheocutaneous fenestration and delayed closure using auricular cartilage. *Head and Neck.* 1995; 17: 339-47.
- 132 Ishiara T, Yamazaki S, Kobayashi K, Inoue H, Fukai S, Ito K, et al. Resection of the trachea infiltrated by thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 1982; 195: 496-500.
- 133 Tran Ba Huy P, Kania R. Tiroidectomía. En: *Enciclopedia Médico-quirúrgica. Cirugía Otorrinolaringológica y cervicofacial.* París: Elsevier; 2005. E-46-460.
- 134 Laccourreye H, Lacau J, Brasnu D, Popot B, Jaubert F. Carcinomes indifférenciés et lymphomes du corps thyroïde. A propos d'une série de 38 cas. *Ann Otolaryngol.* 1984; 101: 429-35.
- 135 Calcaterra T, Maceri D. Aerodigestive dysfunction secondary to thyroid tumors. *Laryngoscope.* 1981; 91: 701-7.
- 136 Sedwick CE. Surgical Technique. En: Sedwick CE, editor. *Surgery of the Thyroid Gland.* Philadelphia: WB Saunders; 1974. p. 170-201.
- 137 Wanebo HJ. Letter. *Ann Surg.* 1995; 222: 766-7.
- 138 Fredrickson JM, Paniello RC. Neoplasms of the thyroid. En: Cummings C, editor. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery Mosby Year Book.* 2^a ed. St. Louis: Mosby; 1993. p. 2436-55.
- 139 Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine ¹³¹I. *Ann Surg.* 1994; 219: 587-95.

- 140 Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N, Jinnouchi S, Hoshi H, Futami S, et al. Detection of recurrent thyroid cancer: MR versus thalium²⁰¹ scintigraphy. *Am J Neuroradiol.* 1993; 14: 1051-7.
- 141 Herranz J, Gavilán J, Martínez J, Gavilán C. Complications following thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991; 117: 516-8.
- 142 Sánchez JM, Recio G, Gómez D, Lozano M, Jurado R, Torres C. Influencia de la superespecialización en cirugía endocrinológica en los resultados de la tiroidectomía en un departamento de cirugía. *Cir Esp.* 2005; 78: 323-7.
- 143 Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: análisis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004; 28: 271-6.
- 144 Suárez C, Gavilán J, Martínez J, Florez F. Complicaciones de la cirugía del tiroides. En: Suárez, Martínez, Gavilán, editores. *Patología Quirúrgica de las Glándulas Tiroides y Paratiroides.* Madrid: Garsi; 1987. p. 182-9.
- 145 Milstein CF, Akst LM, Hicks MD, Abelson TI, Strome M. Long-term effects of micronized Alloderm injection for unilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope.* 2005; 115: 1691-6.
- 146 Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope.* 2005; 115: 2105-8.
- 147 Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 622.
- 148 Leibel SA, Phillips TL. *Textbook of Radiation Oncology.* 2^a ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 757-78.
- 149 Arad E, O'Mara RE, Wilson GA. Ablation of remaining functioning thyroid lobe with radioiodine after hemithyroidectomy for carcinoma. *Clin Nucl Med.* 1993; 18: 662-3.
- 150 Seierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Coop JE, Kubo A. "Survival time and cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases. Statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med.* 1982; 23: 561-8.

- 151 Fourquet A, Asselain S, Joly J. Cancer de la thyroïde. Analyse multidimensionnelle des facteurs pronostique. Annales d'Endocrinologie (Paris). 1983; 44: 121-6.
- 152 Staunton MD. Thyroid cancer: a multivariate analysis on influence of treatment on long-term survival. Eur J Surg Oncol. 1994; 20: 613-21.
- 153 European Association of Nuclear Medicine. Procedure Guideline for Therapy with Iodine¹³¹. 2002.
- 154 Maxon HR, Smith HS. Radioidine ¹³¹I in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990; 19: 685-718.
- 155 Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78: 629-34.
- 156 Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of ¹³¹I reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J Nucl Med. 1987; 28: 1888-91.
- 157 Maxon HR, Harry R. The role of ¹³¹I in the treatment of thyroid cancer. Thyroid Today. 1993; 16(2): 1-9.
- 158 International Commission on Radiological Protection. Discharge of patients following treatment with radionuclides. In: The handling storage, use, disposal of unsealed radionuclides in hospitals and medical research establishments. ICRP Publication 25. Oxford: Pergamon Press; 1976. p. 26.
- 159 Kuhel WI, Ward RF. Thyroid cancer in children. Lancet. 1995; 346: 719-20.
- 160 Goldman JM, Une BR, Aamonst RL, Robbins J. Influence of triiodothyronin withdrawal time on ¹³¹I uptake post-thyroidectomy for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50: 734-9.
- 161 Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1997; 337: 888-96.
- 162 Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and

- thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3877-85.
- 163 Casara D, Rubello D, Saladini G, Piotto A, Pelizzo MR, Girelli ME, et al. Pregnancy after high-therapeutics doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20: 192-4.
- 164 Hall P, Boice JD, Berg G, Bjelkengren G, Ericsson UB, Hallquist A, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet.* 1992; 340: 1-4.
- 165 Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998; 8: 737-44.
- 166 McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002; 34: 554-64.
- 167 Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1433-41.
- 168 Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery.* 1999; 126(1): 13-19.
- 169 Robbins RJ, Robbins AK. Clinical review 156: recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 1933-8.
- 170 Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer.* 1996; 77: 172-80.
- 171 Ekman ET, Lundell G, Tennvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990; 23: 523.
- 172 Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid.* 2001; 11: 1169-75.

- 173 Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. ¹³¹I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid*. 1997; 7(2): 273-6.
- 174 Pérez JL. Tratamiento del carcinoma de tiroides con radioyodo. En: Labanda JP, Secades I, Martínez JL, Sánchez A, editores. *Medicina Nuclear Clínica*. Madrid: Marbán; 1993. p. 127-37.
- 175 Tubiana M, Schlumberger M. Carcinoma of thyroid. En: Peckham M, Pineda HM, Veronesi U, editores. *Oxford Textbook of Oncology*. New York: Oxford University Press Inc; 1995. p. 2097-107.
- 176 Woolner LB. Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nucl Med*. 1971; 1: 481-502.
- 177 Halnan KE. Perspectives and prospects. En: Duncan W, editor. *Thyroid cancer*. Berlin: Springer Verlag; 1980. p. 129-39.
- 178 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold 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: 1050-8.
- 179 Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstrahl EJ. Papillary thyroid microcarcinoma. A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992; 112: 1139-47.
- 180 Pellegretti G, Giuffrida D, Scollo C, Vigneri R, Regalbuto C, Squatrito S, et al. Long-term outcome of patients with insular carcinoma of the thyroid: the insular histotype is an independent predictor of poor prognosis. *Cancer*. 2002; 95: 2076-85.
- 181 Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1998; 104: 947-53.
- 182 Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006; 106: 524-31.
- 183 Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Urist MJ, Spiro RH, Shah JP, et al. Hürthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2616-25.
- 184 Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobal resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987; 102: 1088-95.

- 185 Smith SA, Hay ID, Goellner JR, Ryan JJ, McConahey WM. Mortality from papillary thyroid carcinoma: a case-control study of 56 lethal cases. *Cancer*. 1988; 62: 1381-8.
- 186 Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer*. 2004; 100: 950-7.
- 187 Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstrahl EJ. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a non-threatening malignancy. *Surgery*. 1992; 112: 1130-6.
- 188 Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma. Impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med*. 1980; 21: 733-7.
- 189 Yildirim E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. *J Am Coll Surg*. 2005; 200: 378-92.
- 190 Rao RS, Parikh HK, Deshmene VH, Parikh DM, Shrikhande SS, Havaladar R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid: a study of 198 cases. *Head Neck*. 1996; 18: 118-26.
- 191 Yasumoto K, Miyagi C, Nakashima T, Baba H, Katsuta Y. Papillary and follicular thyroid carcinoma: the treatment results of 357 patients at the Nacional Kyushu Cancer Centre of Japan. *J Laryngol Otol*. 1996; 110: 657-62.
- 192 Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE. Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*. 1993; 29A: 44-51.
- 193 La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery*. 1988; 104: 1149-56.
- 194 Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg*. 1992; 164: 671-6.
- 195 Cunningham MP, Duda RB, Recant W, Chmiel JS, Sylvester J, Fremgen A. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1990; 160: 344-7.
- 196 Bhattacharyya N. A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 128: 115-23.

- 197 Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Roher HD. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg.* 2002; 26: 1017-22.
- 198 Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck.* 1996; 18: 127-32.
- 199 Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 87-93.
- 200 Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, ReMine SG, Hodge MB, et al. Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors and results of therapy. *Arch Surg.* 1988; 123: 569-74.
- 201 Lindahl F. Papillary thyroid cancer in Denmark 1943-1968. *Cancer.* 1975; 36: 540-53.
- 202 Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SØ, Glattre E. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer.* 1993; 53: 183-7.
- 203 Leblanc G, Tabah R, Liberman M, Sampalis J, Younan R, How J. Large remnant 131-I ablation as an alternative to completion/total thyroidectomy in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Surgery.* 2004; 136: 1275-80.
- 204 Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 418-27.
- 205 Simpson W, Carruthers J. Role of external radiation in management of papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Surg.* 1978; 136: 457-60.
- 206 Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1979; 15(8): 1033-41.
- 207 Chantrain G, Dor P. Epithélioma différencié de la glande thyroïde. Etendue de l'exérèse chirurgicale en fonction du pronostic de la maladie. En: Gandon J, Leroux-Robert J, editores. *Les cancers du corps thyroïde.* Paris: Masson; 1985. p. 138-45.
- 208 Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1993 Nov 1; 72(9): 2680-5.

- 209 Passler C, Prager G, Scheuba C, Kaserer K, Zetting G, Niederle B. Application of staging systems for differentiated thyroid carcinoma in an endemic goiter region with iodine substitution. *Ann Surg.* 2003; 327: 227-34.
- 210 Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(4): 468-74.
- 211 Oyer SL, Smith VA, Lentsch EJ. Reevaluating the prognostic significance of age in differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 147: 221-6.
- 212 Huang CH, Chao TC, Hseuh C, Lin KJ, Ho TY, Lin SF, et al. Therapeutic outcome and prognosis in young patients with papillary and follicular thyroid cancer. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28: 489-94.
- 213 Huang BY, Lin JD, Chao TC, Lin KJ, Hseuh C, Tsang NM. Therapeutic outcomes of papillary thyroid cancer patients in different risk groups. *Oncology.* 2011; 80: 123-9.
- 214 Toniato A, Bernardi C, Piotto A, Rubello D, Pelizzo MR. Features of papillary thyroid carcinoma in patients older than 75 years. *Updates Surg.* 2011; 63: 115-8.
- 215 Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 1055-61.
- 216 Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010; 34: 1192-202.
- 217 Vorburger SA, Übersax L, Schmid SW, Balli M, Candinas D, Seiler CA. Long-term follow-up after complete resection of well-differentiated cancer confined to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2862-74.
- 218 Scheiden R, Keipes M, Bock C, Dippel W, Kieffer N, Capesius C. Thyroid cancer in Luxembourg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC Cancer.* 2006; 6: 102.
- 219 Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 313-9.

- 220 Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 273-80.
- 221 Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2004; 114: 2110-5.
- 222 Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*. 2003; 13: 949-58.
- 223 Storm HH, Plesko I. Survival of children with thyroid cancer in Europe 1978-1989. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 775-9.
- 224 Ortiz Sebastian S, Rodríguez Gonzalez JM, Parilla Paricio P, Sola Perez J, Pérez Flores D, Piñero Madrona A, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg*. 2000; 135: 272-7.
- 225 Noguchi M, Yagi H, Earashi M, Kinoshita K, Miyazaki I, Mizukami Y. Recurrence and mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg*. 1995; 80: 162-6.
- 226 Salvesen H, Njølstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Viste A, Søreide O, et al. Thyroid carcinoma: results from surgical treatment in 211 consecutive patients. *Eur J Surg*. 1991; 157: 521-6.
- 227 Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SØ, Glattre E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res*. 1991; 51: 1234-41.
- 228 Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5362-8.
- 229 Welsch M, Abeln M, Zaplatnikov K, Menzel C, Ackermann H, Döbert N, et al. Multiparameter scoring system for the prognosis of differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin*. 2007; 46(6): 257-62.
- 230 Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Fédiaevsky LD, Fierrard H, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(2): 267-75.

- 231 Kim KM, Park JB, Bae KS, Kim CB, Kang DR, Kang SJ. Clinical prognostic index for recurrence of papillary thyroid carcinoma including intraoperative findings. *Endocr J.* 2013; 60(3): 291-7.
- 232 Mueller-Gaertner HW, Brzac HT, Rehpenning W. Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 1991; 67(7): 1903-11.
- 233 Tuttle RM, Fleisher M, Francis GL, Robbins RJ. Serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term TSH stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1737-42.
- 234 Zafon C, Obiols G, Castellvi J, Tallada N, Galofre P, Gemar E, et al. nm23-H1 immunoreactivity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3975-80.
- 235 Schonberger J, Ruschoff J, Grimm D, Marienhagen J, Rummele P, Meyringer R, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid.* 2002; 12: 747-54.
- 236 Boelaert K, McCabe CJ, Tannahill LA, Gittoes NJ, Holder RL, Watkinson JC, et al. Pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor-2 expression: potential prognosis indicators in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2341-7.
- 237 Brecelj E, Frkovic Grazio S, Auersperg M, Bracko M. Prognostic value of E-cadherin expression in thyroid follicular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31: 544-8.
- 238 McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope.* 2006; 116: 1-11.
- 239 Boltze C, Schneider-Stock R, Meyer F, Peters B, Quednow C, Hoang-Vu C, et al. Maspin in thyroid cancer: its relationship with p53 and clinical outcome. *Oncol Rep.* 2003; 10: 1783-7.
- 240 Yamamoto S, Tomita Y, Uruno T, Hoshida Y, Qiu Y, Lizuka N, et al. Increased expression of valosin-containing protein (p97) is correlated with disease recurrence in follicular thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12: 925-34.
- 241 Shah R, Banks K, Patel A, Dogra S, Terrel R, Powers PA, et al. Intense expression of the b7-2 antigen presentation coactivator is an unfavorable prognostic indicator for differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4391-7.

- 242 Souza SL, Montalli Da Assumpcao LV, Ward LS. Impact of previous thyroid autoimmune diseases on prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2003; 13: 491-5.
- 243 Prades J, Borrás JM. La organización de la atención multidisciplinar en cáncer. Colección de economía de la salud y gestión sanitaria. 2011; 978-84-458-2103-9.
- 244 Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Centro de Publicaciones; 2009.
- 245 Lamb BW, Sevdalis N, Taylor C. Multidisciplinary team working across different tumour types: analysis of a national survey. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1293-300.
- 246 Portal del Departamento de salud de Elda [acceso 10 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.elda.san.gva.es/WebBlanca/>
- 247 Instituto Nacional de Estadística; 2013. Disponible en: <http://www.ine.es>.
- 248 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143(1): 29-36.
- 249 Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004; 23(10): 1631-60.
- 250 Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MA, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract*. 2015; 69: 474-84.
- 251 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-47.
- 252 Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 739-45.
- 253 D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: 743-53.

254 Palazón-Bru A, Martínez-Orozco MJ, Perseguer-Torregrosa Z, Sepuhri A, Folgado-de la Rosa DM, Orozco-Beltran D, et al. Construction and validation of a model to predict nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet therapy to hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 2015. doi: 10.1185/03007995.2015.1030377.



4. ANEXOS.







Antonio Palazón Bru <antonio.pb23@gmail.com>

**Notification of Formal Acceptance for PONE-D-15-09536R1 -
[EMID:740726047784b3db]**

1 mensaje

PLOS ONE <em@editorialmanager.com>

11 de mayo de 2015, 20:41

Responder a: PLOS ONE <plosone@plos.org>

Para: Antonio Palazón-Bru <antonio.pb23@gmail.com>

CC: davidlobru@gmail.com, folgado.david@gmail.com, vte.gil@gmail.com

PONE-D-15-09536R1

Scoring system for mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow-up.

Dear Dr. Palazón-Bru:

I am pleased to inform you that your manuscript has been deemed suitable for publication in PLOS ONE. Congratulations! Your manuscript is now with our production department.

If you or your institution will be preparing press materials for this manuscript, you must inform our press team in advance. Your manuscript will remain under strict press embargo until 2 pm Eastern Time on the date of publication. For more information please contact onepress@plos.org.

For any other questions or concerns, please email plosone@plos.org.

Thank you for submitting your work to PLOS ONE.

With kind regards,

PLOS ONE Editorial Office Staff
on behalf of

Dr. Jung Weon Lee
Academic Editor
PLOS ONE

PLOS ONE

Scoring system for mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow-up.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-15-09536R1
Article Type:	Research Article
Full Title:	Scoring system for mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow-up.
Short Title:	Mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma.
Corresponding Author:	Antonio Palazón-Bru, PhD Miguel Hernández University San Juan de Alicante, Alicante SPAIN
Keywords:	Thyroid Neoplasms; Endocrine Gland Neoplasms; mortality; Models, Statistical.
Abstract:	<p>Background: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is associated with an increased mortality. Few studies have constructed predictive models of all-cause mortality with a high discriminating power for patients with this disease that would enable us to determine which patients are more likely to die.</p> <p>Objective: To construct a predictive model of all-cause mortality at 5, 10, 15 and 20 years for patients diagnosed with and treated surgically for DTC for use as a mobile application.</p> <p>Design: We undertook a retrospective cohort study using data from 1984 to 2013.</p> <p>Setting: All patients diagnosed with and treated surgically for DTC at a general university hospital covering a population of around 200,000 inhabitants in Spain.</p> <p>Participants: The study involved 201 patients diagnosed with and treated surgically for DTC (174, papillary; 27, follicular).</p> <p>Exposures: Age, gender, town, family history, type of surgery, type of cancer, histological subtype, microcarcinoma, multicentricity, TNM staging system, diagnostic stage, permanent post-operative complications, local and regional tumor persistence, distant metastasis, and radioiodine therapy.</p> <p>Main outcome measure: All-cause mortality.</p> <p>Methods: A Cox multivariate regression model was constructed to determine which variables at diagnosis were associated with mortality. Using the model a risk table was constructed based on the sum of all points to estimate the likelihood of death. This was then incorporated into a mobile application.</p> <p>Results: The mean follow-up was 8.8 ± 6.7 years. All-cause mortality was 12.9% (95% confidence interval [CI]: 8.3-17.6%). Predictive variables: older age, local tumor persistence and distant metastasis. The area under the ROC curve was 0.81 (95% CI: 0.72-0.91, $p < 0.001$).</p> <p>Conclusion: This study provides a practical clinical tool giving a simple and rapid indication (via a mobile application) of which patients with DTC are at risk of dying in 5, 10, 15 or 20 years. Nonetheless, caution should be exercised until validation studies have corroborated our results.</p>
Order of Authors:	David López-Bru Antonio Palazón-Bru, PhD David Manuel Folgado-de la Rosa Vicente Francisco Gil-Guillén
Opposed Reviewers:	
Response to Reviewers:	<p>Dear Dr Jung Weon Lee:</p> <p>Following the indications of the reviewers, we have adapted the paper in order to address the various comments and clarify the contents. We hope that the changes made are acceptable.</p> <p>Thanking you for the opportunity to resubmit a revised version, which we believe has considerably improved, we remain</p>

	<p>Yours, Prof. Antonio Palazón-Bru, PhD on behalf of all the co-authors.</p> <p>Reviewer #1: 1. What does N/M indicate in table 1? The original version included a footnote to the table, noting that N/M indicates: not in the multivariate model. 2. Result should be described more and better according to shown data. We have now provided a more detailed description of the results and have eliminated some variables from the table that do not provide much extra information to the outcome analyzed (Table 1). 3. Just like what the author mentioned, another validating dataset should be used to validate this model. We have introduced a comment about this in the section Strengths and limitations.</p> <p>Reviewer #2: The manuscript by Antonio Palazón-Bru et al., describing the scoring system for mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow-up, which is very interesting. This study explains how a simple clinical and practical tool could be used to predict the risk of dying in a period of time in a better way. There are a couple of minor issues with the manuscript as detailed below: 1- Whether this approach could be used for other types of cancer? We have included a comment about this suggestion in the section Strengths and limitations, noting that the methodology employed here could indeed be used for other types of cancer. 2- Sample size is small which requires more samples for a better outcome? We have introduced a comment about this in the section Strengths and limitations.</p> <p>Reviewer #3: In this manuscript entitled “Scoring System for the mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow up”, the authors proposed a scoring system for prediction of survival for thyroid carcinoma. This study is based on a sufficient size of cohort and a 20-year follow up. The authors found the sum of the scores for characteristics including age, local persistence and neoplasm metastasis is useful. 1. The conclusion of this study is meritorious, particularly in clinical impact. However, the novelty is concerned because age and metastasis has been well-elucidated to be involved in patient’s survival. See response to next comment 2. The authors proposed that local persistence is an important issue (2 points). However, 2 points of score seems not likely to significantly influence the sum of scoring (while compare with age, up to 12 and metastasis, 9 points). It would be nice if the authors make some further discussion regarding this issue in the Discussion. We have now included a new paragraph in the Discussion, commenting on both the above points. 3. I would suggest the authors to enrich the contents of Introduction and Discussion. We have made changes to both the Introduction and the Discussion that we believe enrich the contents of the paper.</p>
Additional Information:	
Question	Response
<p>Financial Disclosure</p> <p>Please describe all sources of funding that have supported your work. A complete funding statement should do the following:</p> <p>Include grant numbers and the URLs of any funder's website. Use the full name, not acronyms, of funding institutions, and</p>	<p>The authors received no specific funding for this work.</p>

use initials to identify authors who received the funding.
Describe the role of any sponsors or funders in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. If they had no role in any of the above, include this sentence at the end of your statement: "*The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*"

If the study was **unfunded**, provide a statement that clearly indicates this, for example: "*The author(s) received no specific funding for this work.*"

* typeset

Competing Interests

You are responsible for recognizing and disclosing on behalf of all authors any competing interest that could be perceived to bias their work, acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.

Do any authors of this manuscript have competing interests (as described in the [PLOS Policy on Declaration and Evaluation of Competing Interests](#))?

If yes, please provide details about any and all competing interests in the box below. Your response should begin with this statement: *I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests:*

If no authors have any competing interests to declare, please enter this statement in the box: "*The authors have declared that no competing interests exist.*"

* typeset

Ethics Statement

The authors have declared that no competing interests exist.

This study was approved by the Ethics Committee of the Department of Health of Elda. Given that the study was undertaken using retrospective data, no informed consent was requested from the patients. The Ethics Committee approved this procedure.

You must provide an ethics statement if your study involved human participants, specimens or tissue samples, or vertebrate animals, embryos or tissues. All information entered here should **also be included in the Methods section** of your manuscript. Please write "N/A" if your study does not require an ethics statement.

Human Subject Research (involved human participants and/or tissue)

All research involving human participants must have been approved by the authors' Institutional Review Board (IRB) or an equivalent committee, and all clinical investigation must have been conducted according to the principles expressed in the [Declaration of Helsinki](#). Informed consent, written or oral, should also have been obtained from the participants. If no consent was given, the reason must be explained (e.g. the data were analyzed anonymously) and reported. The form of consent (written/oral), or reason for lack of consent, should be indicated in the Methods section of your manuscript.

Please enter the name of the IRB or Ethics Committee that approved this study in the space below. Include the approval number and/or a statement indicating approval of this research.

Animal Research (involved vertebrate animals, embryos or tissues)

All animal work must have been conducted according to relevant national and international guidelines. If your study involved non-human primates, you must provide details regarding animal welfare and steps taken to ameliorate suffering; this is in accordance with the recommendations of the Weatherall report, "[The use of non-human primates in research.](#)" The relevant guidelines followed and the committee that approved the study should be identified in the ethics statement.

If anesthesia, euthanasia or any kind of animal sacrifice is part of the study, please include briefly in your statement which substances and/or methods were



<p>applied.</p> <p>Please enter the name of your Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or other relevant ethics board, and indicate whether they approved this research or granted a formal waiver of ethical approval. Also include an approval number if one was obtained.</p> <p>Field Permit</p> <p>Please indicate the name of the institution or the relevant body that granted permission.</p>	
<p>Data Availability</p> <p>PLOS journals require authors to make all data underlying the findings described in their manuscript fully available, without restriction and from the time of publication, with only rare exceptions to address legal and ethical concerns (see the PLOS Data Policy and FAQ for further details). When submitting a manuscript, authors must provide a Data Availability Statement that describes where the data underlying their manuscript can be found.</p> <p>Your answers to the following constitute your statement about data availability and will be included with the article in the event of publication. Please note that simply stating 'data available on request from the author' is not acceptable. If, however, your data are only available upon request from the author(s), you must answer "No" to the first question below, and explain your exceptional situation in the text box provided.</p> <p>Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?</p>	<p>Yes - all data are fully available without restriction</p>
<p>Please describe where your data may be found, writing in full sentences. Your answers should be entered into the box below and will be published in the form you provide them, if your manuscript is accepted. If you are copying our sample text below, please ensure you replace any instances of XXX with the appropriate details.</p>	<p>All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.</p>

If your data are all contained within the paper and/or Supporting Information files, please state this in your answer below. For example, "All relevant data are within the paper and its Supporting Information files."

If your data are held or will be held in a public repository, include URLs, accession numbers or DOIs. For example, "All XXX files are available from the XXX database (accession number(s) XXX, XXX)." If this information will only be available after acceptance, please indicate this by ticking the box below.

If neither of these applies but you are able to provide details of access elsewhere, with or without limitations, please do so in the box below. For example:

"Data are available from the XXX Institutional Data Access / Ethics Committee for researchers who meet the criteria for access to confidential data."

"Data are from the XXX study whose authors may be contacted at XXX."

* typeset

Additional data availability information:



Dear editorial board:

PLOS ONE is a scientific journal focused on any scientific discipline, including the prediction for all-cause mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma. We present a paper and its associated mobile application enabling this prediction to be done using an innovative probabilistic model able to determine precisely the risk of a patient dying in 5, 10, 15 or 20 years.

Considering that patients with differentiated thyroid carcinoma experience higher mortality rates than in the general population (J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(1): 313-319), the model we have developed could help reduce this rate. As the model is based on complex mathematical formulae, we have designed a mobile application for two operating systems (Android and Apple) for the model to be used rapidly and simply in daily clinical practice.

A literature search revealed just one study that constructed a similar model to ours (Arch Surg. 2000; 135(3): 272-277). However, as this model is over 15 years old, our up-to-date and innovative model to predict mortality provides several improvements, among which are its high discriminating power, twice the follow-up period, and the ease of calculation using a mobile telephone application. This application is included in the supplementary material (for Android and Apple). More information about is included in the Mobile App Letter.

Furthermore, the authors certify: 1) The manuscript is a original research; 2) All the authors listed on the manuscript have contributed sufficiently to the project and have seen and agreed with the contents of the manuscript; 3) The submission is original work and is not under review at any other publication; 4) This study was approved by the Ethics Committee of the Department of Health of Elda. Given that the study was undertaken using retrospective data, no informed consent was requested from the patients. The Ethics Committee approved this procedure; 5) The authors do not have any conflict of interest; 6) This study received no external funding; 7) The following academic editor is suggested: Berthold Langguth, University of Regensburg, Berthold.Langguth@medbo.de; and 8) The following reviewer is suggested: Salvador Pita-Fernández, Chairman of the Biostatistics and Epidemiology Department at A Coruña University, salvadorpita@gmail.com.

We hope that the editorial board agrees about the interest of this study.

Sincerely yours,

Antonio Palazón-Bru on behalf of the authors.

Attachments: Main Document, Figures 1-3, Supplemental material about the mobile app (S1_Text.doc), Mobile App Letter and mobile App (Android).

Scoring system for mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow-up.

David López-Bru¹, Antonio Palazón-Bru^{2,3*}, David Manuel Folgado-de la Rosa², Vicente Francisco Gil-Guillén^{2,3}.

1. Department of Otorhinolaryngology, General University Hospital, Elda, Alicante, Spain.

2. Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain.

3. Research Unit, General University Hospital, Elda, Alicante, Spain.

* Corresponding author

E-mail: antonio.pb23@gmail.com (AP)

Abstract

Background: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is associated with an increased mortality. Few studies have constructed predictive models of all-cause mortality with a high discriminating power for patients with this disease that would enable us to determine which patients are more likely to die.

Objective: To construct a predictive model of all-cause mortality at 5, 10, 15 and 20 years for patients diagnosed with and treated surgically for DTC for use as a mobile application.

Design: We undertook a retrospective cohort study using data from 1984 to 2013.

Setting: All patients diagnosed with and treated surgically for DTC at a general university hospital covering a population of around 200,000 inhabitants in Spain.

Participants: The study involved 201 patients diagnosed with and treated surgically for DTC (174, papillary; 27, follicular).

Exposures: Age, gender, town, family history, type of surgery, type of cancer, histological subtype, microcarcinoma, multicentricity, TNM staging system, diagnostic stage, permanent post-operative complications, local and regional tumor persistence, distant metastasis, and radioiodine therapy.

Main outcome measure: All-cause mortality.

Methods: A Cox multivariate regression model was constructed to determine which variables at diagnosis were associated with mortality. Using the model a risk table was constructed based on the sum of all points to estimate the likelihood of death. This was then incorporated into a mobile application.

Results: The mean follow-up was 8.8 ± 6.7 years. All-cause mortality was 12.9% (95% confidence interval [CI]: 8.3-17.6%). Predictive variables: older age, local tumor persistence and distant metastasis. The area under the ROC curve was 0.81 (95% CI: 0.72-0.91, $p < 0.001$).

Conclusion: This study provides a practical clinical tool giving a simple and rapid indication (via a mobile application) of which patients with DTC are at risk of dying in 5, 10, 15 or 20 years. Nonetheless, caution should be exercised until validation studies have corroborated our results.



Introduction

Thyroid cancer is relatively uncommon, though it is still the most frequent malignant endocrine tumor in our organism [1,2]. Differentiated thyroid carcinoma involves papillary or follicular carcinoma. Papillary carcinoma is the most common of all malignant thyroid tumors, followed by follicular carcinoma [3,4]. In addition, differentiated thyroid carcinoma is associated with a significant increase in mortality [5]. This may explain why some authors have analyzed all-cause mortality in patients with this type of cancer, evaluating both the incidence of mortality and the various associated factors in cohorts of patients diagnosed with differentiated thyroid carcinoma [3,5-20].

In Spain, as in other countries, the incidence of differentiated thyroid carcinoma is rising, especially in men, although it is more frequent in women [21,22]. Situated in the southeast of Spain, the Valencian Community has a population that increased from 3,722,362 inhabitants in 1984 to 4,987,017 inhabitants in 2013 [23]. All the oncological services in this Community are free to access and free of charge for all residents. Thyroid cancer is dealt with via a Committee of Endocrine and Thyroid Tumors. The best therapeutic option is decided after discussion of each individual case [24].

Analysis of hospital registries in the Valencian Community recorded over 30 years has determined the all-cause mortality of patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma. Unlike other studies [3,5-20], which only addressed mortality incidence and its associated factors, this study constructed a model able to predict all-cause mortality up to a maximum period of 20 years. The model is based on a scoring system that has been

adapted for use as a mobile telephone application and which can be applied in daily clinical practice for the simple determination of which patients are more likely to die during this 20-year period. With this knowledge we can undertake a stricter follow-up of patients who have a higher likelihood of dying.

Methods

Study population

The study population comprised all patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma by the Department of Health in Elda. This area is an industrial zone in the Valencian Community with a medium-low economic and cultural level. The number of inhabitants in this Department ranged from 164,999 in 1984 to 193,588 in 2013 [23].

Study design and participants

This retrospective cohort study covered 30 years (1984-2013) and included all patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma. A patient was considered to have this disorder if the diagnosis was confirmed histologically. To determine this diagnosis, an examination was undertaken of all clinical records of patients who underwent surgery for any type of thyroid disorder. The records were examined in all the databases of any medical-surgical service possibly related with patients diagnosed with differentiated thyroid carcinoma (Otorhinolaryngology, General Surgery, Oncology, Endocrinology, Pathology, Radiology, Committee of Endocrine and Thyroid Tumors, Clinical Documentation, and Hospital Discharge Registry).

Information was obtained about the time between diagnosis of differentiated thyroid carcinoma and date of death, or date of end of study (December 31, 2013), or date of last clinical contact (in those cases where we were unaware of whether the patient had died during the follow-up).

Variables and measurements

The main outcome variable was all-cause mortality during the follow-up period. This was assessed by analyzing the databases mentioned above and in case of doubt by telephoning the number recorded on the hospital records (land line and mobile).

The following secondary variables were also recorded at diagnosis: age, gender, number of inhabitants in the town of residence (\leq 10,000 inhabitants) [23], known family history of thyroid cancer, type of thyroid surgery (total 1-2 stages, partial or none), type of cervical lymph node surgery (central+lateral, central, lateral, or none), type of differentiated cancer (papillary or follicular), histological subtypes (good or poor prognosis) [25], solitary papillary intraglandular microcarcinoma <1 cm (yes or no), multicentricity (solitary or multifocal), adenopathy with a histopathological diagnosis (central+lateral, central, lateral, or none), AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM staging system [26], diagnostic stage (I, II, III, IVa, IVb or IVc), permanent postoperative recurrent nerve paralysis (yes or no), permanent postoperative hypoparathyroidism (yes or no), local tumor persistence (persistence of diseased thyroid tissue in the surgical thyroid bed in patients who had previously received primary surgical treatment) and regional lymph node persistence (persistence of cervical and/or upper mediastinal lymph node

disease in patients who had previously been treated with cervical lymph node surgery) (yes or no), distant metastasis (yes or no), and radioiodine therapy (yes or no). These variables were all obtained from the sources of information mentioned above, except for the population of the town of residence, which was obtained from official data by the National Statistics Institute [23], and the stage, which was obtained from the 2010 AJCC classification (7th edition) [26], using the TNM parameters, type of cancer and age, obtained as described above.

Sample size

The sample comprised 201 patients, of whom 26 died. Thus, using a 95% confidence interval and with an expected area under the ROC curve (AUC) of 0.8, in order to contrast an AUC different to 0.5 the power obtained was 99.85% [27].

Statistical analysis

Absolute and relative frequencies were used to describe the qualitative variables, with means and standard deviations for the quantitative variables. A Cox multivariate regression model was constructed to determine which variables were associated with all-cause mortality and the adjusted hazard ratios (HR) were obtained. As we had few patients, we selected a maximum number of explanatory variables in the model (one for each 50 *non deaths*). For this we used a stepwise algorithm to determine those variables that might predict mortality better. To obtain the variables in the model we analyzed all the possible combinations with a maximum of 3 variables (4,525), calculating the value of the C-statistic in all of them. The combination with the highest value was then selected. The goodness of fit of the model was assessed by the score

test. From the β coefficients of the multivariate model a risk table was constructed based on the sum of the points to estimate the probability of death [28]. After calculating the points and their associated risk, the AUC was calculated for this mortality scale and the following cut points were selected on the scale constructed: 1) *Optimum*: that which minimized the square root of $(1 - \text{Sensitivity})^2 + (1 - \text{Specificity})^2$; 2) *Confirmation*: the minimum score that had a positive likelihood ratio (PLR) ≥ 10 ; 3) *Discard*: the maximum score that had a negative likelihood ratio (NLR) < 0.1 . Points 2 and 3 were chosen because, according to the Evidence Based Medicine School, they are those that permit the positivity of a diagnostic test to be confirmed or discarded conclusively [29]. Using these cut points, we calculated the indicators of validity (sensitivity and specificity), yield (positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV)) and usefulness (PLR and NLR). The risk groups for death were also designed using the cut points obtained previously: low risk (less than the *discard point*), medium risk (from the *discard point* to the *optimal point*), high risk (from the *optimal point* to the *confirmation point*), and very high risk (equal to or greater than the *confirmation point*). Finally, the survival of these groups was compared using the log-rank test. The survival curves were represented using the Kaplan-Meier technique. All the analyses were done with an $\alpha=5\%$ and the associated confidence interval (CI) was calculated for each relevant parameter. All the analyses were done with IBM SPSS Statistics 19.

Mobile Application

The model was implemented on a mobile telephone application (App) (see S1 Text). Using this tool the likelihood of all-cause death can be calculated without

the need for mathematical calculations. This App is available for the following mobile telephone operating systems: Android and Apple.

Ethical questions

This study was approved by the Ethics Committee of the Department of Health of Elda. Given that the study was undertaken using retrospective data, no informed consent was requested from the patients. The Ethics Committee approved this procedure.

Results

During a mean follow-up of 8.8 ± 6.7 years, of 201 patients with differentiated thyroid carcinoma, 26 died (12.9%, 95% CI: 8.3-17.6%). This corresponds to an incidence density of 15 deaths per 1,000 person-years (95% CI: 10-22 deaths per 1,000 person-years). The causes of death were: thyroid cancer (7), other cancers (7), cardiovascular or respiratory diseases (8), diabetes-related problems (1), and unknown but with no relation to the thyroid cancer (3).

Table 1 shows the descriptive and analytical characteristics of the study sample. Regarding the descriptive characteristics, the mean age was 46.6 years, there were more women (82.1%) and more cases of papillary carcinoma (86.6%). Furthermore, the prevalence of local tumor persistence was 6.0% and the proportion with distant metastasis at diagnosis was 1.5%. Concerning the tumor stage, the highest prevalence was stage I (69.2%), followed by stages III (12.4%) and IVa (10.9%). None of our patients had stage IVb cancer. Notably, over 90% of the patients were treated with radioiodine therapy (91.5%).

We obtained the following independent variables in our predictive model for death: older age (HR=1.11, 95% CI: 1.07-1.15, $p<0.001$), local tumor persistence (HR=3.30, 95% CI: 1.21-9.01, $p=0.020$) and distant metastasis (HR=114.32, 95% CI: 13.64-958.31, $p<0.001$).



Table 1: Descriptive characteristics and hazard ratios for predicting mortality in patients with differentiated thyroid cancer.

	Total		
	n=201	HR for all-cause mortality	
Variable	n(%) / $\bar{x}\pm s$	(95% CI)	p-value
Age (years)	46.6 \pm 15.0	1.11(1.07-1.15)	<0.001
Male gender	36(17.9)	N/M	N/M
Living in city	182(90.5)	N/M	N/M
Known family history of thyroid cancer	21(10.4)	N/M	N/M
Thyroid surgery:		N/M	N/M
Total (1 time)	162(80.6)		
Total (2 times)	31(15.4)		
Partial	8(4.0)		
Cervical lymph node surgery:		N/M	N/M
Central+Lateral	42(20.9)		
Central	62(30.8)		
Lateral	3(1.5)		
None	94(46.8)		
Papillary histology	174(86.6)	N/M	N/M
Histological subtype of favorable prognosis	166(82.6)	N/M	N/M
Solitary papillary intraglandular microcarcinoma <1 cm	47(23.4)	N/M	N/M
Solitary	120(59.7)	N/M	N/M
T:		N/M	N/M
T1	120(59.7)		
T2	42(20.9)		
T3	35(17.4)		
T4	4(2.0)		
N:		N/M	N/M
N0	133(66.2)		

N1a	28(13.9)		
N1b	40(19.9)		
M1	3(1.5)	114.32(13.64-958.31)	<0.001
Stage:		N/M	N/M
I	139(69.2)		
II	12(6.0)		
III	25(12.4)		
Iva	22(10.9)		
IVc	3(1.5)		
Permanent postoperative recurrent laryngeal nerve paralysis	9(4.5)	N/M	N/M
Permanent postoperative hypoparathyroidism:	23(11.4)	N/M	N/M
Local tumor persistence	12(6.0)	3.30 (1.21-9.01)	0.020
Lymph node persistence	12(6.0)	N/M	N/M
Radioiodine	184(91.5)	N/M	N/M

n(%), absolute frequency(relative frequency); $\bar{x}\pm s$, mean \pm standard deviation;

HR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; N/M, not in the multivariate model.

Goodness-of-fit of the model: $X^2=111.2$, $p<0.001$, C-statistics= 0.836 (standard error=0.065).

The multivariate model (Table 1) provided the predictive scale for mortality (Fig. 1); this figure shows the scoring system with the risk groups for predicting mortality. This predictive model has an AUC (Fig. 2) of 0.81 (95% CI: 0.72-0.91, $p < 0.001$). The cut points (optimum, 9; confirmation, 11; discard, 3) and their indicators of validity (sensitivity and specificity), yield (PPV and NPV) and usefulness (PLR and NLR) are shown in Table 2.

Fig. 1. Predictive model for all-cause mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma.

Fig. 2. Area under the ROC curve of the predictive model. ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

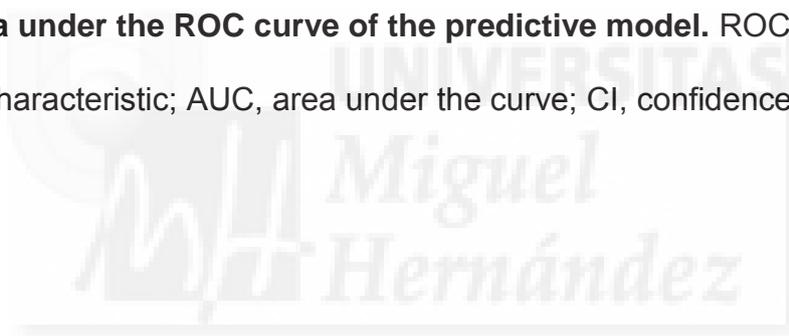


Table 2: Cut points of the predictive model and their indicators of validity, yield and usefulness.

Point	Value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)	p-value
Optimum	9	0.69 (0.48-0.85)	0.83 (0.77-0.88)	0.38 (0.25-0.54)	0.95 (0.90-0.98)	4.18 (2.75-6.36)	0.37 (0.21-0.66)	<0.001
Confirmation	11	0.46 (0.27-0.66)	0.97 (0.92-0.99)	0.67 (0.41-0.86)	0.92 (0.87-0.96)	13.46 (5.53-32.75)	0.56 (0.39-0.80)	<0.001
Discard	3	1.00 (0.84-1.00)	0.17 (0.12-0.23)	0.15 (0.10-0.22)	1.00 (0.85-1.00)	1.20 (1.12-1.28)	0.00 (0.00-∞)	<0.001

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio test; NLR, negative likelihood ratio test; CI, confidence interval.



Fig. 3 shows the differences in survival between the different risk groups ($p < 0.001$). The survival can be seen to fall as the risk increases.

Fig. 3. Survival of the different risk groups.

Discussion

This analysis of all cases of differentiated thyroid carcinoma over 30 years in our healthcare area found that one in every eight persons died during a mean follow-up of almost 9 years. Other studies examining all-cause mortality in this type of patients involved different follow-up periods (ranging from 3.0 to 28.7 years), which makes it difficult to compare the magnitude of mortality found in this study. Probably, as the mean follow-up period in our study was within the range noted above, our magnitude of mortality was also within the interval reported by these other authors (2.5-55.0) [3,5-20].

Our predictive model showed that a patient who was older, with local tumor persistence and distant metastasis at diagnosis had a greater likelihood of all-cause mortality. The other studies [3,5-20] coincide regarding both age and metastasis. In addition, they found greater mortality associated with larger tumor size, extrathyroid extension, lymph node involvement, male gender, external radiotherapy, iodine radioisotopes, high levels of thyroglobulin, and certain histological subtypes. However, none of these other studies evaluated local tumor persistence at diagnosis. We think that patients who present this feature experience greater mortality because performing an incomplete excision of the thyroid tissue could affect mortality in differentiated thyroid carcinomas.

An overall analysis of the factors in the model shows that most have already been found to be risk factors [3,5-20]. However, we evaluated the model globally; i.e., considering the three factors together (age, local tumor persistence and distant metastasis). Local tumor persistence was a factor with a weight in mortality equivalent to 10 years of age, as can be seen in Fig. 1. In other words, it is the factor with least weight in the predictive model. Nevertheless, the addition of the two points given by this parameter could mean a change in risk group, particularly if the patient is in the high-risk group, since if this patient has local tumor persistence he or she will automatically pass to the group with a very high risk.

After extensive validation, the results of this study provide daily clinical practice with a tool capable of predicting all-cause mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma over 5, 10, 15 or 20 years simply and rapidly (mobile App), with a high discriminatory power. In addition, epidemiologically, the Evidence Based Medicine criteria [29] enable us to confirm or discard mortality within these time intervals conclusively. Thus, if a patient is in the low-risk group (NLR=0.00), we can state confidently that this patient will not die during the period of time analyzed. On the other hand, if a patient is in the very high-risk group, we can confirm that this patient has a very high likelihood of dying. As it is not possible to modify this risk and given its great clinical relevance for the prognosis of our patients, we should stress the need to make an early diagnosis and perform radical surgery (total thyroidectomy) in order to reduce the added risk of age and local tumor persistence in our predictive model. This will enable the patient to be classified in a lower risk category, thereby improving the prognosis, as can be seen in Fig. 3.

Study Strengths and Limitations

The main strength of this study resides in the lack of other predictive models of all-cause mortality, although Sebastián et al. constructed a similar model classifying patients in risk groups [17]. However, the choice of these groups was based on survival quartiles (25%, 50% and 75%) rather than on risk groups that could conclusively confirm or discard the death of a patient. Furthermore, this model only encompassed half the prediction time of our study for high-risk patients. Likewise, our model generated an AUC above 0.80 with a high statistical power, despite involving a smaller sample size than that of other studies [3,9]. This confers our model with a high discriminating power. In addition, the methodology described herein could also be used to predict mortality in other types of cancer.

Although an important limitation of our study was that the sample size was just 201 patients, this was nevertheless sufficient for the aims of the study, as we were evaluating the predictive model and its associated AUC. The model was very significant ($p < 0.001$) and the AUC very high ($> 80\%$). Furthermore, the number of variables in the model was selected bearing in mind our number of deaths and total patients and testing all the possible combinations. However, as occurred in the Framingham study, we obtained significant HR with wide CI. Nevertheless, as in the Framingham study, we were examining the overall model and not each individual variable [30-32]. Nevertheless, if the study had included more patients we could have introduced a greater number of variables in the model and divided the study sample into two parts in order to perform internal validation [33].

As we used data for a 30-year period we must accept a certain degree of measurement bias. However, to minimize this degree, all the sources of medical information (both computerized and non computerized) were strictly checked in an orderly manner.

Thus, after extensive validation, our models could be implemented in clinical practice. As did Hay et al. after their study [10], the authors of the present study encourage other researchers to determine the validity of our scoring system in other populations and then compare their predictive power with the current models.

Conclusions

This study provides clinical practice with a tool giving simple rapid information (using a mobile application) about which patients with differentiated thyroid carcinoma are at risk of dying in 5, 10, 15 or 20 years. This tool also gives information about two risk groups for whom we can confirm or discard all-cause mortality conclusively. Nevertheless, we must be cautious as other studies are needed to validate and corroborate our results.

Acknowledgements

We thank Ian Johnstone for linguistic assistance with the final version of the manuscript; and all the departments of the Hospital General Universitario of Elda that participated in this project, especially the Otorhinolaryngology Service.

References

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998; 83: 2638-2648.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164-2167.
3. Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 468-474.
4. Colonna M, Grande E, Jónasson JG, Eurocare Working Group. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (EUROCare-3 study). *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2598-2608.
5. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 313-319.
6. Huang CH, Chao TC, Hseuh C, Lin KJ, Ho TY, Lin SF, et al. Therapeutic outcome and prognosis in young patients with papillary and follicular thyroid cancer. *Pediatr Surg Int*. 2012; 28: 489-494.
7. Huang BY, Lin JD, Chao TC, Lin KJ, Hseuh C, Tsang NM. Therapeutic outcomes of papillary thyroid cancer patients in different risk groups. *Oncology*. 2011; 80: 123-129.

8. Toniato A, Bernardi C, Piotto A, Rubello D, Pelizzo MR. Features of papillary thyroid carcinoma in patients older than 75 years. *Updates Surg.* 2011; 63: 115-118.
9. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 1055-1061.
10. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010; 34: 1192-1202.
11. Vorburger SA, Ubersax L, Schmid SW, Balli M, Candinas D, Seiler CA. Long-term follow-up after complete resection of well-differentiated cancer confined to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2862-2874.
12. Scheiden R, Keipes M, Bock C, Dippel W, Kieffer N, Capesius C. Thyroid cancer in Luxembourg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC Cancer.* 2006; 6: 102.
13. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12: 273-280.
14. Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2004; 114: 2110-2115.

15. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*. 2003; 13: 949-958.
16. Storm HH, Plesko I. Survival of children with thyroid cancer in Europe 1978-1989. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 775-779.
17. Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, Perez JS, Flores DP, Madrona AP, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg*. 2000; 135: 272-277.
18. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 97: 418-428.
19. Salvesen H, Njølstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Viste A, Søreide O, et al. Thyroid carcinoma: results from surgical treatment in 211 consecutive patients. *Eur J Surg*. 1991; 157: 521-526.
20. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res*. 1991; 51: 1234-1241.
21. Riego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009; 19: 333-340.

22. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 2006; 295: 2164-2167.
23. Instituto Nacional de Estadística. Available: <http://www.ine.es>. Accessed March 2013.
24. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
25. Herrero Zapatero E. Patología de los tumores de tiroides. Tumores de paratiroides. In: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, editors. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Editorial médica Panamericana SA; 2009. pp. 3751-3773.
26. AJCC. AJCC Cancer Staging Manual. 2nd ed. AJCC; 2010.
27. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology. 1982; 143: 29-36.
28. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. Stat Med. 2004; 23: 1631-1660. Review.
29. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MA, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. Int J Clin Pract. 2015; 69: 474-484.

30. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-1847.
31. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 739-745.
32. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: 743-753.
33. Palazón-Bru A, Martínez-Orozco MJ, Perseguer-Torregrosa Z, Sepehri A, Folgado-de la Rosa DM, Orozco-Beltran D, et al. Construction and validation of a model to predict nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet therapy to hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2015. doi: 10.1185/03007995.2015.1030377.

Supporting Information Captions

S1 Text. Information about the mobile application.

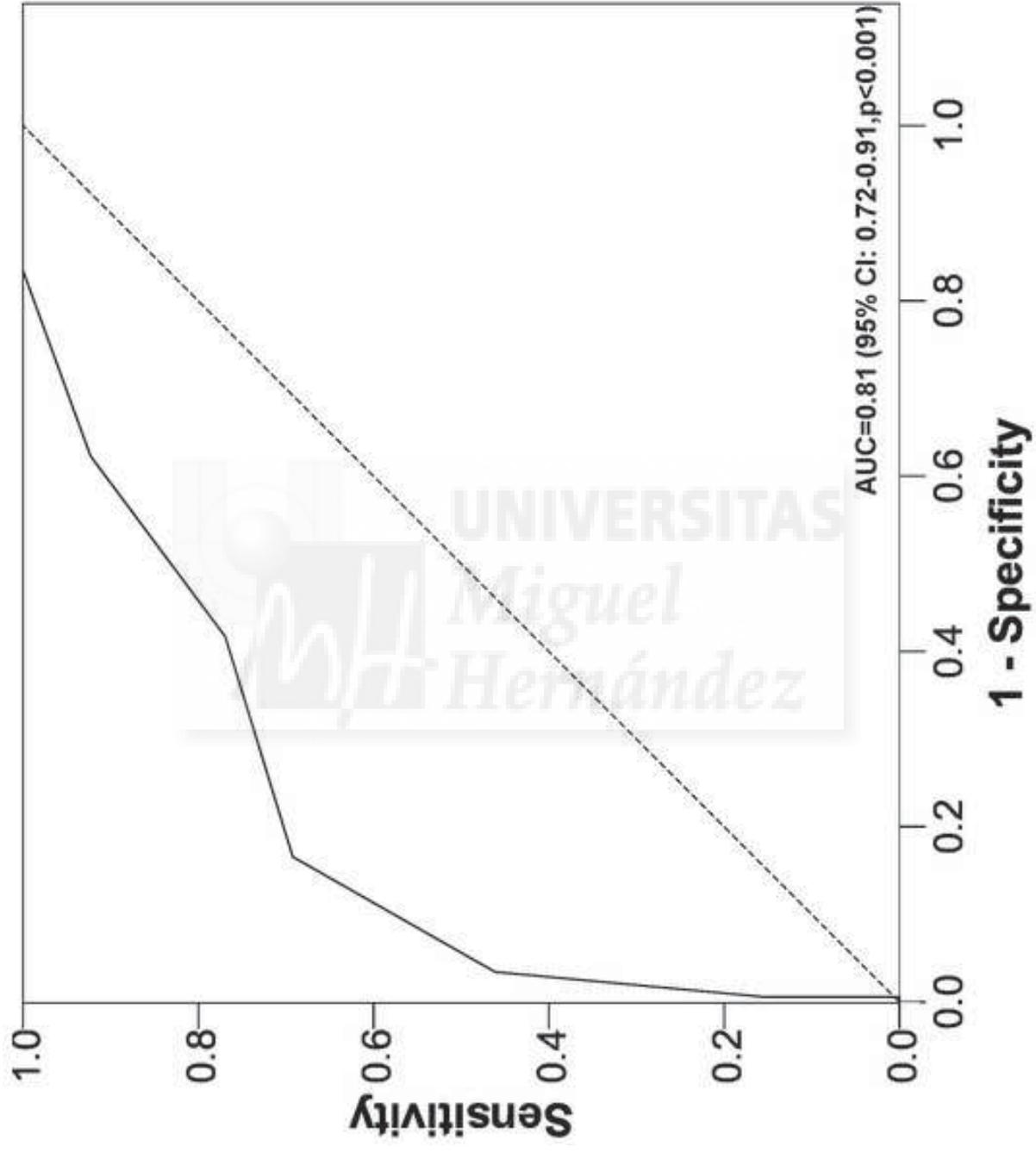
S2 Dataset. Database with the main parameters of the predictive model.

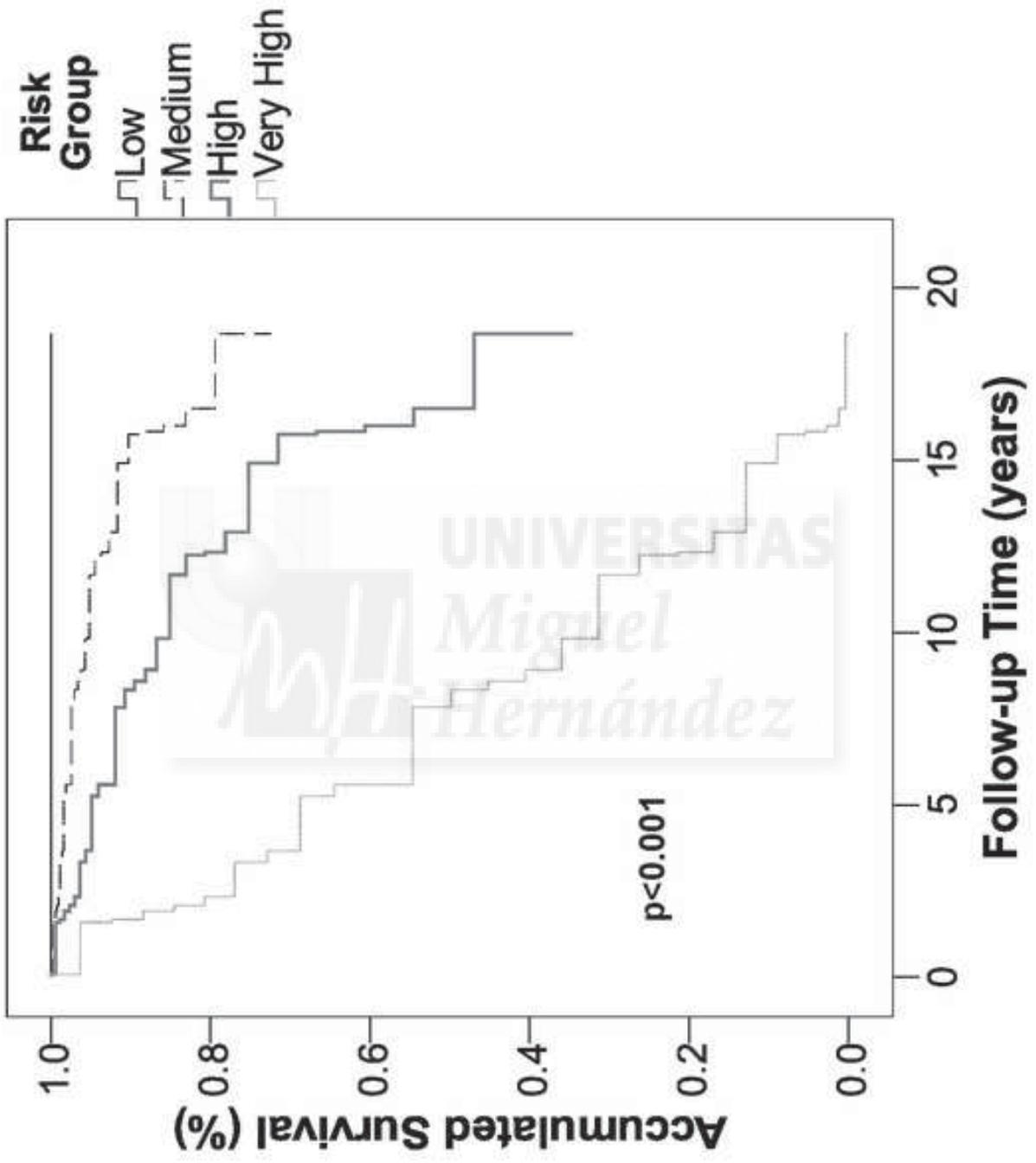


Age (years)	Points	Local Persistence	Points
10-19	0	Yes	2
20-29	2	No	0
30-39	4		
40-49	6		
50-59	8	Thyroid Neoplasm	Points
60-69	10	Metastasis	
≥70	12	Yes	9
		No	0

Years	Risk every 5 years (%)				Points Sum
	Low (<3)	Medium (3-8)	High (9-10)	Very High (≥11)	
5	<1.15	1.85-22.05	34.05-50.25	>68.90	
10	<1.90	3.05-33.85	49.90-68.65	>85.60	
15	<3.55	5.85-54.80	73.50-89.20	>97.55	
20	<3.65	6.00-55.85	74.55-89.90	>97.80	







[Click here to download Supporting Information: S1_Text.doc](#)



[Click here to download Supporting Information: S2_Dataset.xls](#)



Dear Dr Jung Weon Lee:

Following the indications of the reviewers, we have adapted the paper in order to address the various comments and clarify the contents. We hope that the changes made are acceptable.

Thanking you for the opportunity to resubmit a revised version, which we believe has considerably improved, we remain

Yours,

Prof. Antonio Palazón-Bru, PhD on behalf of all the co-authors.



Reviewer #1:

1. What does N/M indicate in table 1?

The original version included a footnote to the table, noting that N/M indicates: not in the multivariate model.

2. Result should be described more and better according to shown data.

We have now provided a more detailed description of the results and have eliminated some variables from the table that do not provide much extra information to the outcome analyzed (Table 1).

3. Just like what the author mentioned, another validating dataset should be used to validate this model.

We have introduced a comment about this in the section Strengths and limitations.

Reviewer #2: The manuscript by Antonio Palazón-Bru et al., describing the scoring system for mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow-up, which is very interesting. This study explains how a simple clinical and practical tool could be used to predict the risk of dying in a period of time in a better way. There are a couple of minor issues with the manuscript as detailed below:

1- Whether this approach could be used for other types of cancer?

We have included a comment about this suggestion in the section Strengths and limitations, noting that the methodology employed here could indeed be used for other types of cancer.

2- Sample size is small which requires more samples for a better outcome?

We have introduced a comment about this in the section Strengths and limitations.

Reviewer #3: In this manuscript entitled “Scoring System for the mortality in patients diagnosed with and treated surgically for differentiated thyroid carcinoma with a 20-year follow up”, the authors proposed a scoring system for prediction of survival for thyroid carcinoma. This study is based on a sufficient size of cohort and a 20-year follow up. The authors found the sum of the scores for characteristics including age, local persistence and neoplasm metastasis is useful.

1. The conclusion of this study is meritorious, particularly in clinical impact. However, the novelty is concerned because age and metastasis has been well-elucidated to be involved in patient’s survival.

See response to next comment

2. The authors proposed that local persistence is an important issue (2 points). However, 2 points of score seems not likely to significantly influence the sum of scoring (while compare with age, up to 12 and metastasis, 9 points). It would be nice if the authors make some further discussion regarding this issue in the Discussion.

We have now included a new paragraph in the Discussion, commenting on both the above points.

3. I would suggest the authors to enrich the contents of Introduction and Discussion.

We have made changes to both the Introduction and the Discussion that we believe enrich the contents of the paper.

