

11209

74
20j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



CANCER DE TIROIDES

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA"

1990 - 1995

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO GENERAL

P R E S E N T A :

DR. SERGIO PINTOR CHACON

MARZO 1993

FEBRERO 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

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

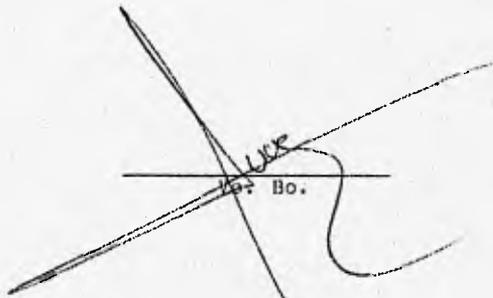
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL

"DR. MIGUEL SILVA" 1990-1995

A S E S O R :

DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ.

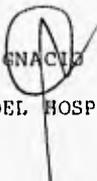
~~Bo.~~

A handwritten signature, possibly 'A. Valencia Ortiz', is written over a horizontal line. The text 'Bo.' is printed below the line and is crossed out with a large, bold 'X'.

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

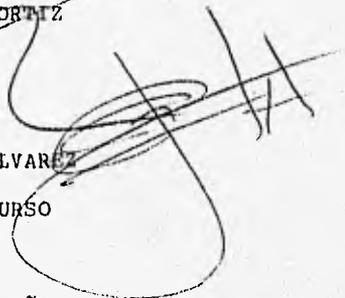
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL

"DR. MIGUEL SILVA" 1990-1995


DR. JUAN IGNACIO CARDENAS
DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. LUIS MIGUEL REBOLLO IZQUIERDO
JEFE DE ENSEÑANZA


DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ
ASESOR


DR. JUAN V. RANGEL ALVAREZ
PROFR. TITULAR DEL CURSO


DR. ANTONIO BARAJAS PEÑA
JEFE DEL SERVICIO .


DR. SERGIO PINTOR CHACON.



SERVICIOS COORDINADOS
- DE SALUD PUBLICA -
MEXICO
REPUBLICA MEXICANA
Exp. Gra. Miguel Silva
MORRELLA, MICH.



DEDICATORIA.

El presente trabajo, con todo mi cariño lo dedico para mi -- esposa, con la que hicimos posible nuestra convivencia juntos en la residencia y que supo comprender mis momentos dificiles. A -- quien sufrio las horas de ausencia de un padre, a mi hijo Julio-- Cesar. A quien siempre me han brindado su apoyo incondicionalmente a mis padres y mis hermanos.

A quien recordare con agradecimiento, a mis maestros del curso de especialidad;

Dr. Arturo Valencia Ortiz

Dr. Rene Andrade

Dr. Juan Rangel Alvarez

Dr. Mario Trigueros

Dr. Jorge Manzo Bedolla

Dr. Alfredo Villegas

Dr. Carlos Torres Vega

Dr. Hugo Ascencio

Dr. Raul Guzman Medina

Dr. Idelfonso Gaytan

Dr. Antonio Baras Peña

Dr. Gustavo Ibarra

Dr. Raul Treviño

Dr. Juan Montoya

Dr. Guillermo Romero

A mis compañeros de residencia con quien convivimos momentos de angustia y momentos de alegría.

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

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL

" DR. MIGUEL SILVA " 1990-1995

PRIMERA PARTE

REVISION MONOGRAFICA DE CANCER DE TIROIDES

DR. SERGIO PINTOR CHACON

DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ.

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

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL

"DR. NIGUEL SILVA" 1990-1995.

I N D I C E

P R I M E R A P A R T E

INTRODUCCION	1
GLANDULA TIROIDES	
HISTORIA.....	2
EMBRIOLOGIA	2
ANATOMIA	3
HISTOLOGIA	6
FISIOLOGIA	8
NODULO TIROIDEO	15
TUMORES MALIGNOS DE LA GLANDULA TIROIDES ...	17
CLASIFICACION	19
CARCINOMA PAPILAR	19
CARCINOMA FOLICULAR	22
NEOPLASIA DE CELULAS DE HURTHLE	24
CARCINOMA MEDULAR	26
CARCINOMA ANAPLASICO	29
LINFOMA DEL TIROIDES	30
CARCINOMA METASTASICO	31

S E G U N D A P A R T E

INTRODUCCION	32
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y METODOS	34
RESULTADOS	38
CONCLUSIONES	67
BIBLIOGRAFIA	72

INTRODUCCION:

El cáncer de tiroides es una de las neoplasias que en general tiene una mejor oportunidad de sobrevivir a largo plazo.

Se pretende que con la siguiente información se cuente con un diagnóstico a tiempo, adecuado, con la finalidad de proporcionar una terapéutica adecuada y aumentar el porcentaje de pacientes curados,

Los avances en el área de la medicina se encuentran en continua evolución, es por eso la necesidad de proporcionar una información completa y actualizada, en donde se revisan los datos de mayor importancia que se encuentran relacionados con éste padecimiento.

GLANDULA TIROIDES

HISTORIA:

Antes se llamaba glándula "Laringea" fué denominada así por Wharton en 1646, por su forma en escudo (Thyreos-escudo). Parry- en 1825, Graves en 1835 y von Basedow en 1840 presentaron las descripciones clásicas del hipertiroidismo y Curling en 1850 trata--ron con éxito el mixedema con extracto tiroideo.

Se considera que Theodor Kocher es el padre de la cirugía de tiroides. Hizo más de 2 000 tiroidectomias a fines de 1800 con -- solo 4.5% de mortalidad, por sus esfuerzos en el campo de la cirugía de tiroides, recibió el premio Nobel en 1909..

Payr publicó en 1906 el primer éxito en el trasplante de la tiroides. Kedall aislo en 1914 la hormona tiroxina.

EMBRIOLOGIA

La glándula tiroides aparece en la cuarta semana del desarrollo, en forma de proliferación epitelial del suelo del Intestino-Faríngeo, es un derivado de la hoja endodérmica, este intestino faríngeo origina cinco pares de bolsas faríngeas y cuatro hendidu--ras braquiales.

En el suelo de la faringe se origina la lengua, el tiroides-traquea, bronquios, alveolos. El primordio tiroideo atravieza el mesodermo y desciende por delante del intestino faríngeo, durante la migración la glándula sigue unida al suelo del intestino faringeo por virtud de un pequeño conducto tirogloso, que posterior--mente desaparece.

Hasta la 7a. semana alcanza su situación definitiva delante de la traquea.

El tiroides empieza a funcionar al final del 3er. mes, en -- que se observan los primeros folículos coloides.

ANATOMIA:

La glándula tiroides, es una glándula endócrina, impar y simétrica, situada en la parte anterior del conducto laringotraqueal.

SITUACION Y MEDIOS DE FIJACION:

El cuerpo tiroides está situado en la cara anterior del tercio inferior del cuello y abraza por su cara posterior a la traquea y a la union de la faringe con el esófago. Esta fija por una envoltura fibroconjuntiva o vaina tiroidea, cerrada por todas partes. Se adhiere por su cara posterior al cartilago cricoides y origina una cinta fibrosa que es el ligamento suspensor del tiroides o ligamento medio de Gruber. A los lados las caras profundas de los lóbulos tiroideos se fijan igualmente al cartilago cricoides y su envoltura fibrosa emite unas prolongaciones que van a fijarse a la vaina vascular carotidea, formando los ligamentos laterales externos de Sébileau.

COLOR Y CONSISTENCIA:

La glándula tiroides es de color gris rosado o amarillento según su estado de circulación, de una consistencia blanda que varía con la cantidad de líquido que contienen los folículos.

VOLUMEN Y PESO :

Es más voluminosa en la mujer que en el hombre, siendo esta diferencia más ostensible en la mujer embarazada. El volumen del cuerpo tiroides puede alcanzar grandes proporciones cuando se hipertrofia. Posee un peso medio de 25 a 30 grs. en el adulto.

CONFORMACION EXTERIOR Y RELACIONES:

Se halla formado por dos lóbulos laterales, unidos por un puente-transversal y estrecho que es el istmo. El istmo es aplanado de adelante a atrás, su cara anterior ligeramente convexa y la posterior cóncava, se halla en relación con el cartilago cricoides y con los dos primeros anillos traqueales, del borde superior se desprende una prolongación de forma más o menos cónica constituyendo la llamada piramide de Lalouet, en algunas ocasiones esta--

se encuentra separada y con el tipo que se le encuentra en los
morios, la pirámide de la base de la columna en la parte de
clientes en una operación y cada punto del que se trata de
lo flogioso.

Los lóbulos del cuerpo (lóbulo anterior y lóbulo posterior)
anterior, más grande, con el que se trata de la parte anterior
del sistema y la posterior, con el que se trata de la parte
posterior del sistema y el que se trata de la parte lateral
del sistema, con el que se trata de la parte lateral del sistema.

DESCRIPCIÓN:

El sistema se divide en tres partes: la anterior, la posterior y la lateral.
La anterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La posterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La lateral se divide en dos partes: la superior y la inferior.

Los lóbulos del cuerpo se dividen en tres partes: la anterior, la posterior y la lateral.
La anterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La posterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La lateral se divide en dos partes: la superior y la inferior.

El sistema se divide en tres partes: la anterior, la posterior y la lateral.
La anterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La posterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La lateral se divide en dos partes: la superior y la inferior.

Los lóbulos del cuerpo se dividen en tres partes: la anterior, la posterior y la lateral.
La anterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La posterior se divide en dos partes: la superior y la inferior.
La lateral se divide en dos partes: la superior y la inferior.

se encuentra separada y constituye uno de los tantos tiroides accesorios, la pirámide de Lalouet se encuentra en un 80% de los pacientes en una operación y esta puede ser un vestigio del conducto tirogloso.

Los lóbulos del cuerpo tiroideo son dos, uno derecho y otro izquierdo, más grueso abajo que arriba y posee una cara interna, una externa y una posterior, así como un borde anterior, posterior interno y posterior externo. La base es inferior, convexa y alcanza al quinto o sexto anillo de la traquea. El vértice dirigido hacia arriba, atrás y oblicuo.

RELACIONES:

El istmo está en relación por detrás con los anillos segundo y tercero de la traquea y con el cartilago cricoides, su borde inferior con el tercer anillo de la traquea, el borde superior con el primer anillo, con los ganglios prelaríngeos así como con la pirámide de Lalouet.

Los lóbulos por su cara externa a través de la aponeurosis de envoltura, con los músculos esternocleidohiideo y esternotiroideo - más superficialmente ésta cara del tiroides se encuentra en relación con la aponeurosis cervical superficial y con el esternocleidomastoideo.

La cara interna en su parte inferior se encuentra aplicada con la faringe y la laringe, en su parte superior con la traquea y el esófago.

La cara posterior está en relación con la carótida primitiva por dentro, y la yugular interna por fuera, el neumogástrico queda por atrás de éstos vasos y el asa del hipogloso y los nervios cardíacos superiores, por delante de ellos, también se relaciona esta cara con los ganglios tirocarotídeos.

El polo superior alcanza hasta la parte media del cartilago tiroides y el inferior hasta el quinto anillo traqueal.

Las relaciones intrínsecas del tiroides, se encuentran las ramas arteriales, el origen de la venas tiroideas y las paratiroides.

IRRIGACION:

Proviene de las arterias tiroideas superiores y éstas a su vez de las carótidas externas , se dirigen hacia los polos superiores , dividiéndose en tres ramas; la rama anterior, posterior y la externa , correspondiendo a cada lado. Las arterias inferiores que surgen de los troncos tirocervicales de las subclavias -- que penetran a la parte inferior de cada lóbulo tiroideo. Cerca de la glándula se trifurcan y se entrecruzan con el nervio recurrente pasando este por delante o por detras del tronco arterial. Suele tener otras arterias, la tiroidea media, que nace del cayado de la aorta.

Bajo la cápsula se forma un plexo venoso que contribuye a las confluencias que forman las venas tiroideas superiores en el polo -- respectivo, la vena tiroidea media en la mitad del lóbulo, ambas desembocan en la yugular interna. Del polo inferior surgen las venas tiroideas inferiores que drenan directamente en el tronco venoso braquicefálico .

LINFATICOS:

Nacen por redes intralobulillares aplicadas contra los folículos, de tal manera que la capa endotelial de los capilares se pone en contacto directo con el epitelio tiroideo, hecho que explica el paso de los productos de secreción tiroidea a la circulación linfática .

De las redes linfáticas, parten conductos que caminan entre los lobulillos en compañía de los vasos sanguíneos y que poco a poco a poco se van revistiendo de una pared propia que al salir de la glándula se anastomosa entre sí para formar la red peritiroidea - de la cual emanan troncos ascendentes , de estos los medios van a los ganglios cervicales laterales y prelaríngeos, y a los ganglios cervicales profundos . Los troncos descendentes pueden tambien ser medios, que van a los ganglios pretraqueales y laterales que se dirigen a los ganglios cervicales profundos.

INERVACION.

Recibe ramas simpáticas y parasimpáticas del Sistema Nervioso Autónomo. Las fibras simpáticas provienen del ganglio cervical y penetran con los vasos sanguíneos. Las fibras parasimpáticas derivan del vago y llegan a través de ramas de los nervios laríngeos .

El Nervio Laringeo Superior , que nace del extremo inferior del ganglio inferior del vago, se divide en una rama interna grande y una rama externa pequeña, ésta corre paralela a la superficie lateral del musculo constrictor inferior al que suministra una rama que acaba en el musculo cricotiroideo . La rama interna penetra la membrana tiroidea, se distribuyen varias ramas en la faringe y laringe, este nervio es facilmente dañable

El Nervio Laringeo Recurrente . El nervio del lado derecho a medida que cruza la arteria subclavia, se encuentra por atras de la subclavia, localizandose hacia arriba y medialmente en el compartimento visceral central del cuello, puede localizarse de forma muy lateral a la traquea y generalmente pasa entre las ramas de las divisiones terminales de la arteria inferior . El nervio laringeo recurrente penetra la laringe por detras de la articulación cricotiroidea. El recurrente del lado izquierdo pasa en frente del arco aortico, posteriormente por detras de la aorta y a nivel del ligamento arterioso pasa posteriormente de la forma medial junto a la traquea y el esófago . Ambos recurrentes cruzan las arterias tiroideas inferiores, ambos estan en estrecha relación con la parte posterior de la glandula tiroides. Desgraciadamente los nervios recurrentes no son constantes en su ubicación por ello se encuentran sometidos a riesgo de lesión durante las tiroidectomias.

HISTOLOGIA:

La glándula tiroides se compone principalmente de quistes -- denominados folículos , separados por escaso tejido conectivo interfolicular. Los folículos son la unidad funcional y estructu--

ral y estan formadas por epitelio simple cúbico que rodea a un espacio que contiene una sustancia viscosa, el coloide . Los folículos varian en tamaño desde aprox. 50 μ m hasta 1 mm de diámetro.- Estan rodeadas por una fina membrana basal y el tejido conectivo-interciticial forman un retículo que lo rodea.

El coloide es el producto de las células foliculares y éste es eosinófilo con la tinción de hematoxilina-eosina. Los folículos-tiroideos se componen de células foliculares y células C.

CELULAS FOLICULARES:

Son genralmente cúbicas pero varian en altura, dependiendo del estado funcional de la glándula , éstas limitan todas contra la luz y tñen un nucleo redondo bastante claro, el citoplasma es basófilo y contiene gotas apicales, que se colorean igual al coloide de la luz. El retículo endoplasmático rugoso bien desarrollado en dirección basal y lateral al nucleo .El aparato de Golgi se localiza por encima del nucleo y las mitocondrias estan dispersas por todo el citoplasma . En el citoplasma apical se observan tres tipos de gránulos o vesículas ; vesículas pequeñas, son gránulos de secreción que contienen tiroglobulina . vesículas más grandes, contienen coloide. vesículas más agrupadas que son los lisosomas primarios.

En el espacio interfolicular se observan fibroblastos dispersos - y finas fibras de colageno y además se observan numerosos capilares tipo fenestrado.

CELULAS C:

Estas se encuentran en menor número que las foliculares y estan caracteristicamente localizadas en dirección basal en el epitelio folicular, puesto que nunca entran en contacto con la luz. Aparecen aisladas o en pequeños grupos de 3-4 celulas y siempre estan ubicadas por dentro de la membrana basal. Las células C --- son ovaladas, de mayor tamaño y más claras que las foliculares , - con núcleos mayores.

El producto de secreción de las células C es la calcitonina.

FISIOLOGIA DE LA GLANDULA TIROIDES:

El tiroides tiene una importante función en la regulación del metabolismo celular a través de la síntesis y secreción de dos hormonas; la tetraiodotironina o tiroxina (T4) y la triiodotironina (T3). Ambas hormonas se sintetizan en el coloide por iodificación y condensación de moléculas de tirosina, la actividad biológica de T3 es de 5 veces mayor que la de T4, su vida media es de 24 hrs y la de T4 de 6-12 días.

Además de hormonas las células tiroideas producen una glicoproteína de alto peso molecular llamada tiroglobulina que constituye la mayor parte del coloide. La tiroglobulina aumenta en ciertas condiciones, tales como el embarazo, bocio dishormonogénico, endémico y tóxico difuso, hipertiroidismo, tiroiditis, neoplasia y después de cirugía y radiación de la glándula.

Las células foliculares tienen las siguientes funciones primordiales ;

- Captar y transportar iodo.
- Sintetizar tiroglobulina y secretarla hacia el coloide.
- Separar las hormonas tiroideas de la molécula de tiroglobulina.
- Secretar las hormonas tiroideas a la circulación.

BIOSINTESIS DE HORMONAS TIROIDES:

El iodo es el elemento esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas; su fuente son los alimentos y el agua, la sal de mesa en general ha sido iodada con el fin de evitar carencia del elemento. Existe reutilización del iodo proveniente de degradación hormonal endógena. El requerimiento mínimo en adultos es de 150 microgramos al día.

El proceso de formación de hormonas tiroideas consta de los siguientes pasos;

- Captación de ioduro
- Oxidación
- Acoplamiento
- Secreción.

CAPTACION :

Através de difusión y de transporte activo que depende de -- TSH, Na, O₂ y ATPasa, la célula tiroidea incorpora al yodo extracelular por un gradiente electroquímico que depende del potencial de membrana.

En condiciones normales el tiroides mantiene una concentración intracelular de yoduro 20 a 50 veces superior a la del plasma . Los factores que estimulan ésta captación son ; TSH, AMPc y los mecanismos de regulación tiroidea . Este paso se inhibe por-- tiocinato, perclorato, dinitrofenol, puromicina, cianuro y glicósidos digitálicos como digoxina y ouabaina, así como en deficiencia congénita en el transporte de yoduros y en la hipoxia .

OXIDACION:

Una vez captado, el yoduro se transforma en yodo orgánico - por una enzima llamada tiroperoxidasa y se une a residuos de tirosina en una molécula de tiroglobulina para formar los precursores hormonales. La peroxidasa indispensable en este paso, requiere de la presencia de peróxido de hidrógeno, el cual es probablemente formado por autorregulación de enzimas mitocondriales como la NADPH-C reductasa.

La producción de peroxidasa se incrementa en la célula tiroi_{de}a por la estimulación de TSH, AMPc , prostaglandinas y adrenalina y disminuye por agentes antitiroideos , glutatión , ácido -- ascórbico, y el hipotiroidismo. En niños con bocio congénito se observa poca actividad de esta enzima.

ACOPLAMIENTO:

La union de las iodotirosinas , monoiodotirosina(MIT) , y diiodotirosina (DIT), para formar compuestos activos o iodotironi--nas como la triiodotironina(T3) y tetraiodotironina(T4) es un complejo mecanismo . La hipótesis más aceptada es que ocurren dos tipos de acoplamiento, el intermolecular y el intramolecular .

Entre 15 a 60 minutos después de la formación de iodotirosinas aparecen las hormonas activas T3 y T4 . La union de MIT más - DIT formará la T3 y DIT más DIT la T4 , interviniendo en éste caso un mecanismo de acoplamiento intramolecular.

El acoplamiento intermolecular se basa en que dos moléculas de DIT en presencia de un análogo del ácido pirúvico, el ácido -- diiodohidroxifenilpirúvico, forman rapidamente una molécula de T4

SECRECION:

Por estimulación de TSH y mediada por el AMPc como un segundo mensajero intracelular la iodotiroglobulina contenida en el coloide folicular es extraída al espacio intracelular por un proceso de endocitosis a nivel de la membrana apical. Sobre las vesículas secretadas actúan lisosomas con enzimas proteolíticas, que hidrolizan la iodotiroglobulina , dejando en libertad T3, T4, MIT-DIT y pequeñas cantidades de tiroglobulina después de éste proceso la T3 y T4 son expulsadas a la circulación por exocitosis a través de microtúbulos y microfilamentos de la célula. Sobre la mayor parte de MIT y DIT liberadas actua una enzima llamada deiodinasa microsomal de iodotirosina,, que ocasiona que el 74% de su iodo sea liberado y reutilizado en el proceso de biosíntesis hormonal, eliminándose el restante y la fracción de tiroglobulina al espacio extracelular .Diariamente se secretan entre 80 y 120 micrográmos de T4 y 26 a 36 micrográmos de T3 , en una proporción de - 4:1 . El agente farmacológico inhibidor más potente de la secreción tiroidea , es el iodo, el mecanismo de acción es bloqueo de los receptores de TSH, evitando la estimulación de la adenil ci--clasa.

TRANSPORTE METABOLISMO Y DEGRADACION HORMONAL

En la circulación, el 99.97% de las hormonas tiroideas está unido a ciertas proteínas plasmáticas lo que las hace biológicamente inactivas. El 0.03% restante libre , es el responsable de las propiedades biologicas de éstos compuestos .

Las proteínas plasmáticas capaces de unir hormonas tiroideas son: globulina fijadora de tiroxina (TBG), prealbúmina fijadora de tiroxina (BPA) y albúmina sérica (SA). De ellas, la de mayor afinidad es la TBG.

La T3 circulante libre es la fracción activa de la hormona y la encargada de la regulación de TSH. Respecto a la T3 se calcula que sólo el 20% proviene de el tiroides y que el 80% restante es producto de la transformación periférica de T4 por monodeiodación del anillo A en posición 3, resultando la 3,5,3'-triodotironina, o en el anillo B en posición 5, resultando la 3,3',5'-triodotironina o T3 reversa.

El principal medio de catabolismo de las hormonas tiroideas es la deiodación; ésto ocurre en tejidos como riñón, corazón, hígado y adenohipofisis. el iodo liberado se elimina por heces y orina. la T3 y la T4 se metabolizan por desaminación produciendose análogos del ácido pirúvico, como el ácido triiodotiropirúvico o por descarboxilación, dando lugar a análogos del ácido acético como el ácido tetraiodotiroacético, éstos metabolitos tienen cierta actividad biológica, disminuyendo los niveles séricos de colesterol.

MECANISMO DE ACCION CELULAR:

La T3 y la T4 penetran al citoplasma celular de sus tejidos blanco, en donde la mayor parte de T4 se deioda transformandose en T3. En el nucleo se unen a una proteína ácido no histona receptor que actúa sobre el DNA aumentando la síntesis de RNA mensajero y ribosomal. El RNA mensajero estimula la síntesis de proteínas de los ribosomas, que son los responsables de los efectos de las hormonas tiroideas.

EFFECTOS GENERALES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS:

su efecto principal es el aumento de el consumo de oxígeno en la mayoría de los tejidos, con excepción de testículo, cerebro gánглиos linfáticos, bazo y adenohipofisis.

ACCIONES GENERALES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

CALORIGENESIS:

- Aumento en el consumo de oxígeno
- Aumento en la producción de calor.

CRECIMIENTO:

- Aumento de el crecimiento somático.
- Diferenciación tisular.

METABOLISMO:

- Aumento de la absorción intestinal de glucosa.
- Aumento en la utilización tisular de glucosa.
- Aumento en la síntesis de glucógeno.
- Aumento en la glucogenólisis.
- Aumento en la glucosa sérica.
- Aumento en la gluconeogénesis.
- Aumento en el catabolismo proteico.
- Aumento en el balance negativo de P y K*
- Aumento en la excreción urinaria de Ca y P.

APARATOS Y SISTEMAS:

- Aumento en el gasto cardiaco†
- Aumento de la frecuencia cardiaca*
- Aumento en la presión diferencial*.
- Aumento en los receptores a catecolaminas.
- Aumento en la absorción intestinal.
- Aumento en la secreción de jugos gástricos.
- Aumento en la motilidad intestinal.
- Aumento en el desarrollo y maduración neuronal.
- Aumento en la hiperactividad muscular.
- Aumento en la síntesis de hemoglobina.
- Aumento en la síntesis de ácido fólico.
- Aumento en la síntesis de cianocobalamina.

* En hipertiroidismo.

D.- Determinación de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas.

1.- Tiroglobulina.

E.- Tiroglobulina.

II.- PRUEBAS QUE MIDEN LA ACUMULACION DE IODO POR EL TIROIDES

A.- Captación de I^{131} a las 24 horas.

B.- Captación de pertecnetato por el tiroides.

C.- Índice de depuración de Iodo por el tiroides.

D.- Excreción urinaria de Iodo.

E.- Prueba de descarga por perclorato o tiocinato.

III.- PRUEBAS QUE INFORMAN SOBRE LA MORFOLOGIA DE EL TIROIDES.

A.- Gamagrafia.

B.- Ecografia.

C.- Tomografía axial computada.

D.- Placa simple de cuello.

E.- Gamagrama fluorescente.

IV.- PRUEBAS QUE INFORMAN SOBRE LA RELACION HIPOFISIS TIROIDES.

A.- Tirotropina en sangre.

B.- Pruebas de estimulación con TRH.

C.- Prueba de inhibición con T3.

D.- Prueba de estimulación con TSH.

V.- PRUEBAS QUE MIDEN LOS EFECTOS PERIFERICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

1.- Metabolismo basal.

2.- Colesterol séric .

3.- Electrocardiograma.

4.- Edad ósea.

5.- Tendocinometría.

6.- Tirosina en sangre.

VI.- DIVERSOS.

1.- Biopsia de tiroides.

3.- Marcadores tumorales

2.- Anticuerpos antitiroideos

4.- Genéticos.

CALCITONINA:

La calcitonina se produce principalmente en las células parafoliculares de la glándula tiroides y se ha reportado síntesis en menor proporción en timo, pulmón, paratiroides e hipófisis.

En sangre se encuentra ligada a proteínas transportadoras - como la IgM, alfa 2-globulina, lipoproteínas y albúmina. Se inactiva en hígado, riñón, bazo y se elimina principalmente en riñón.

La hipercalcemia es un estímulo potente para la secreción de ésta hormona y trae como consecuencia un efecto inhibitorio en la osteólisis y liberación de calcio de el hueso. No obstante, su participación para evitar la hipercalcemia parece ser limitada y seguramente la regulación del calcio es función principal de la PTH. El valor sérico normal de calcitonina es de 10 a 50 pg/ml -- por RIA.

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO TIROIDEO:**I.- PRUEBAS QUE MIDEN LA CONCENTRACION Y UNION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN SANGRE.**

A.- Determinación de hormonas unidas a proteínas transportadoras.

- 1.- Iodo proteico.
- 2.- Iodo extraíble por butanol.
- 3.- Tiroxina total.
- 4.- Triiodotironina total.
- 5.- Triiodotironina de reserva.

B.- Determinación de la capacidad de saturación de las proteínas transportadoras.

- 1.- Captación de T3 por resinas.

C.- Determinación de hormona tiroidea libre.

- 1.- Tiroxina libre.
- 2.- Triiodotironina libre.
- 3.- Índice de T4 libre.

NODULO TIROIDEO SOLITARIO.

Se han encontrado clínicamente en un 4-6% de pacientes en E. U. Entre las muertes por cáncer, el de la tiroides ocupa el 35^o lugar. No todos los pacientes que tienen un nódulo tiroideo deben operarse, el médico debe seleccionar para cirugía a quienes tienen un riesgo más alto de cáncer de tiroides, éstos son: a) .- Personas que se han expuesto a dosis bajas de radiación en las regiones de la cabeza y cuello, 6.5 rads con una latencia desde unos 25 a 50 años, el tipo de cáncer más frecuente relacionado es el papilar. b).- Quien tiene un familiar con carcinoma papilar de la tiroides.

Existen varias modalidades diagnósticas que ayudan en ésta valoración como son:

- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| - Anamnesis | - TAC |
| - Exámen físico | - Resonancia magnética |
| - Pruebas de función tiroidea | - Estudios con isótopos |
| - Ultrasonido. | - Respuesta al tratamiento |
| - Biopsia con aguja fina. | con tiroxina. |

HISTORIA:

El hecho más importante es un antecedente de radiación externa en cabeza y cuello, ya que la posibilidad es de un 35 a 40%. Es importante el tiempo de inicio, ya que preocupa más el que ha crecido más rápidamente, es crítica también la edad y el sexo de el paciente ya que causan inquietud en un adolescente, en un varón mayor de 40 años y en una mujer mayor de 50 años. Los varones tienen mayor porcentaje de nódulos malignos. La voz ronca puede indicar deterioro de la función de el nervio laríngeo recurrente. La disnea y la disfagia puede deberse a compresión traqueal.

EXAMEN FISICO:

El nódulo solitario tiene mayor riesgo de ser canceroso que los múltiples, a excepción de los pacientes con radiación externa. Muchos cánceres son duros o sólidos a la palpación, el crecimiento de ganglios linfáticos en cuello sugiere la posibilidad de metástasis en pulmón en un enfermo con una masa tiroidea contribu-

ye a la sospecha de malignidad del nódulo.

PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA:

No son muy útiles como estudios diagnósticos, ya que la mayoría de pacientes con cáncer tiroideo son eutiroides.

GAMAGRAMA:

Los estudios con centello localizan el sitio de acumulación de yodo radiactivo o pertecnetato $99m\text{ Tc}$ de la glándula tiroidea o en tejido tiroideo ectópico. Los nódulos tiroideos pueden clasificarse como hiperfuncionantes o "calientes" es decir con mayor radiactividad de la usual con la tiroidea normal suprimida. Nódulos hipofuncionantes o nódulos "fríos" con menor actividad que el resto de la glándula. Casi todos los cánceres se presentan como nódulos fríos, sin embargo un 10% de los nódulos fríos son cáncer

ULTRASONIDO:

La ultrasonografía es un medio excelente para observar nódulos tiroideos a fin de establecer si la lesión es quística o sólida, casi todos los carcinomas son sólidos, pero algunos cánceres papilares son quísticos. También puede utilizarse ultrasonografía para valorar metástasis en ganglios linfáticos cervicales.

IMAGENES DE TOMOGRAFIA COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNETICA:

La mayoría de las veces se define con claridad la anatomía de la masa tiroidea, metástasis a ganglios linfáticos cervicales y definen muy bien la compresión traqueal. Estos estudios por cuestiones de costo suelen reservarse para lesiones grandes en particular difíciles.

BIOPSIA CON AGUJA FINA:

La mayoría de los endocrinólogos prefieren hoy en día la aspiración con aguja fina del nódulo para examen citológico. Se inserta en el nódulo una aguja número 18 a 22 con una jeringa y se

aspira tirando del émbolo, se pasa la aguja por varios sitios dentro del nódulo y se vierte el material aspirado en un portaobjetos para un frotis y exámen microscópico, éste estudio es rápido tiene pocos riesgos y puede repetirse con facilidad. En manos de un citólogo de tiroides es posible clasificar histológicamente de manera correcta 90% o más de los nódulos.

Todos los pacientes con citología maligna deben operarse. Quienes presentan hojas de células foliculares muestran la misma citología y no pueden diferenciar con esta técnica de los adenomas.

TUMORES MALIGNOS DE LA GLANDULA TIROIDES

El cáncer de tiroides ocupa más del 92% de los cánceres de las glándulas endocrinas, teniendo un alto porcentaje de supervivencia. En la mujer la incidencia de éste cáncer es doble o más, que en el hombre, la mayoría de casos aparece entre los 25 y 65 años de edad. La prevalencia del cáncer de tiroides en las autopsias de pacientes muertos por otras enfermedades ha sido aproximadamente de un 5.28% y ésta puede variar en diferentes áreas geográficas. En otros estudios se ha reportado hasta de un 0.45% a un 35%

La apreciación clínica de varios tipos de cánceres tiroideos es de que crecen muy lentamente y tienen un curso muy benigno. Existen varias lesiones que son microscópicamente idénticas a los adenomas benignos.

La localización multifocal del cáncer en el interior de la glándula tiroidea es muy común en los tumores malignos. Se ha documentado una multifocalidad en más del 80% de los casos cuando se realizan secciones múltiples de muestras en pacientes con cáncer papilar.

Dentro del estudio del cáncer de tiroides se han hecho estudios con marcadores tales como la tiroglobulina, S100, la enolasa específica, y los oncógenos (mutaciones), P53, Hras, cmyc, trk, hasta el momento con pobres resultados.

Sin embargo se han estudiado inmunohistoquímicamente los receptores estrogénicos y se han encontrado hasta en un 76% en los carcinomas papilares.

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS TIROIDEAS:

- BENIGNAS**
- A.) Adenomas
 - Follicular
 - Papilar
 - B.) De origen mesodérmico y mixto
 - Teratoma
 - Hamartoma cartilaginoso.
- MALIGNAS**
- A.) De origen follicular.
 - Papilar
 - Follicular
 - Anaplásico
 - B.) De origen parafofolicular.
 - Medular.
 - C.) De origen mesodermico y mixto
 - Linfoma
 - Fibrosarcoma
 - Osteogénico
 - Epidermoide.

Una observación clinicopatologica muy importante es la presencia de extensión directa a los tejidos vecinos del cuello que suelen tener un pronóstico más desfavorable que una metástasis ganglionar aislada. Por este problema no existen normas uniformes para aplicar en la clasificación por estadios del carcinoma tiroideo , una clasificación por estadios aceptable basada en la interpretación combinada quirúrgica e histopatologica , aparece la siguiente clasificación.

C L A S I F I C A C I O N

Estadio I	A.) Unilateral B.) Multifocal o bilateral
Estadio II	A.) Adenopatias unilaterales B.) Adenopatias bilaterales o mediastinales
Estadio III	A.) Invasión cervical local con adenopatias positivas o sin ellas.
Estadio IV	A.) Metastasis a distancia.

CARCINOMA PAPILAR:

Los canceres papilares y foliculares se denominan canceres--diferenciados de la tiroides. En los Estados Unidos constituye - 2/3 del total de los canceres tiroideos, 3/4 de los canceres ti - roideos de la niñez y 90% de todos los canceres que se encuentran en la glándula expuesta a bajas radiaciones externas del cuello . A menudo es una enfermedad de juvenens que se presenta entre la - 3a. y 4a. decada. La relación entre hombres y mujeres es de 3:1.-

Se han hecho estudios en donde se ha encontrado mutaciones - hasta en un 24% de los tumores tiroideos malignos (p53) en donde pueden ser influidos por factores genéticos o ambientales. Exis - ten otros estudios inmunohistoquímicos donde indican que los es - trogenos pueden afectar la proliferación del carcinoma del tiroi - des cuando hay receptores estrogénicos (Estos también se han i - dentificado en varios tumores, incluyendo cáncer gástrico, de co - lon, de vesícula, y otros) .

Los infiltrados linfocíticos son indicativos de tiroiditis - autoinmune y ésta está asociada significativamente en pacientes-- con cáncer papilar , principalmente en mujeres japonesas, así que se puede considerar como factor predisponente para el cáncer.

La mayoría de los pacientes son eutiroideos con una masa in - dolora que con frecuencia se acompaña con gánglios linfáticos.

Una forma de presentación de éste es el microcarcinoma papilar que son lesiones menores de 1 cm y que por fortuna cuando se detectan un 99% se encuentran en un estadio I , aunque éstas se detectan en un 69% en la cirugía primaria y en un 20% por biopsia. La mortalidad de éstas lesiones es de un 0.4% con una recurrencia de un 6% a 20 años .

PATOLOGIA.

En el estudio histológico se observan en cortes permanentes-estructuras papilares con núcleos apiñados de aspecto vesicular--(nucleos de Annie), suelen haber un estroma fibrovascular característico con depósitos de calcio denominados cuerpos de psammoma, los nucleos suelen ser de diferentes tamaños, contienen nucleolos y es común observar nucleos segmentados con frecuencia son multicentricos . Se diseminan primero a los ganglios linfáticos del compartimento central y también al mediastino superior, luego la diseminación es a los ganglios yugulares del angulo cervical lateral , y por ultimo el cáncer se disemina a pulmon, huesos y otras partes. El tumor también puede invadir traquea y esófago . El carcinoma papilar oculto se refiere a lesiones primarias menores de 1.5 cm.

El pronóstico del cancer papilar es el mejor de todos los cánceres de tiroides ya que el 8-12% muere por tumor a los 10 años . La mortalidad es más elevada en personas adultas, aunque existen muchas otras variantes en su pronóstico.

TRATAMIENTO:

Casi todos los carcinomas papilares no son mínimos ni ocultos. Se sabe que éstos tumores son multicentricos microscópicamente más de un 80% de los casos, es común que den metastasis a ganglios linfáticos y después a pulmon y otros tejidos, el tratamiento más adecuado es una tiroidectomía total, con disecciones apropiadas de cuello central y lateral cuando están invadidos los ganglios linfáticos. Cuando se encuentra neoplasia en el triangulo lateral debe hacerse una disección radical de cuello modificada. En el cáncer papilar de tiroides no deben hacerse disecciones pro

filacticas, solo se practica cuando se encuentran gánglios crecidos con el tumor, se recomienda la tiroidectomia total por la frecuencia de multicentricidad y bilateralidad de éstas lesiones y la recurrencia clínica conocida en el lado contralateral hasta de un 18% . Cuando se encuentran metástasis en gánglios linfáticos con invasión local no resecable o metástasis distantes, se recomienda la terapeutica con yodo radiactivo que captan la mayor parte de los canceres papilares metastásicos pero solo si se ha extirpado practicamente todo el tejido tiroideo normal, de manera que cuando se suspende la tiroxina se eleva TSH y puede utilizarse la tiroglobulina como marcador tumoral. Existen estudios que han comprobado que la cirugía curativa puede ser complementada con resección parcial de traquea cuando ésta se encuentra invadida.

PRONOSTICO:

Existen diversas investigaciones con respecto a los factores pronósticos que permitan determinar la agresividad potencial de un cáncer papilar.

MEDICIONES DEL DNA: Se ha demostrado que las mediciones del DNA de la ploidia nuclear tiene un gran valor pronóstico. La presencia de aneuploidía implica un pronóstico muy agresivo .(Sólo un 25% de todos los canceres papilares mortales muestran un patron nuclear aneuploide.)

ESCALA AGES: The Mayo Clinic Group desarrolló una escala pronóstica de riesgo de muerte por cáncer papilar utilizando los factores AGES (Age, pathologic, tumor, grade extent of disease, size of tumor) como lo indica la escala, el pronóstico es más malo -- cuando el paciente es de mayor edad al diagnosticarse, la lesión más indiferenciada, hay invasión local o metástasis a distancia y la masa tumoral es grande, este grupo contituye el 15% de los pacientes con una mortalidad de un 46%, en comparación de los de los de bajo riesgo 2%.

LA ESCALA AMES: La Lahey Clinic, elaboró la escala pronóstica AMES, como una modificación de la AGES. Sus factores importantes-

incluyen edad, metástasis, aparte de los ganglios linfáticos, extensión de la enfermedad local y tamaño, coisidiendo los porcentajes de mortalidad de pacientes de elevado riesgo comparado con la escala AGES.

CRITERIOS DE LA UNIVERSIDAD DE CHICAGO: Este considera los hallazgos quirúrgicos y todos los datos incluso gamagráma con yodo radiactivo de la totalidad del cuerpo que se lleva a cabo en el transcurso de 6 meses de la operación. La mortalidad total por cáncer papilar en ésta serie fué de 8.2% con vigilancia media de 12 años, cuando sólo existía una neoplasia intratiroidea fué de un 0.8% . Si los ganglios linfáticos incluyen tumor metastásico la mortalidad era de 3,5%. Si había invasión local del cuello que no pudo resecarse fué del 14% y cuando había metastásis a distancia llegó a un 70%.

CARCINOMA FOLICULAR:

Una 4a, parte o menos de los tumores malignos corresponden a cáncer folicular, tienden a ocurrir en los grupos de mayor edad es tres veces más común en mujeres . Se ha visto presentarse también después de radiación en un 2%.

PATOLOGIA: A simple vista el tumor puede aparecer encapsulado . Histologicamente tiene folículos pero las células están apiñadas y se reconoce como un adenocarcinoma, como características notables hay invasión capsular y vascular . Casi todos los cánceres foliculares son unicéntricos. Las metástasis a ganglios linfáticos son mucho menos comunes que en pacientes con cáncer papilar . Las metástasis son por vía hematógena de preferencia a sitios distantes como hueso pulmon e hígado.

MANIFESTACIONES CLINICAS: En muchos pacientes hay un antecedente prolongado de bocio con un cambio reciente de la glándula, como crecimiento difuso o desarrollo de un nódulo aislado , duro aunque por lo general solo existe un nódulo solitario. El dolor y la

invasión a estructuras adyacentes son manifestaciones tardías. - Son más frecuentes las metástasis a distancia siendo éstas a pulmón o hueso (osteolíticas) Las metástasis suelen tener la capacidad de concentrar yodo.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO. Existen diferencias de opiniones en --- cuanto al tratamiento quirúrgico óptimo. Algunos apoyan la hemitiroidectomía con extirpación del istmo, quizá sea satisfactorio en pacientes jóvenes cuyo tumor primario sólo muestre invasión --- capsular mínima, y cuando sea notable la invasión capsular o hay invasión vascular se propone tiroidectomía total, con la finalidad de facilitar el estudio ulterior del cuerpo mediante gammagrafía con yodo radiactivo y el tratamiento con I, si se encuentran metástasis. Si hay metástasis locales la disección incluye éstos - ganglios. Como la metástasis a ganglios linfáticos son más raras que en el cáncer papilar, suele estar menos indicada una disección radical.

Black y cols publicaron una supervivencia a 10 años del 72% y sin invasividad notable fué de un 86% y cuando era notable --- fué de un 44%.

Un estudio de la Mayo Clinic demostró que los pacientes cuyos tumores muestran invasión capsular tienen mucho mejor pronóstico que los que presentan invasión vascular. Otros tratamientos son la L-tiroxina después de la terapéutica quirúrgica, para suprimir los valores circulantes de TSH, ya que con experimentos se observa crecimiento del tumor con aumento de TSH.

Tratamiento con yodo radiactivo: Se tiene que suspender el tratamiento con L-tiroxina por lo general durante 4-6 semanas --- después de la tiroidectomía, se realiza gammagrafía, la terapéutica con 30mC de I eliminará la mayor parte de los remanentes pequeños de tiroides normal en cuello mientras que para enfermedad metastásica se utiliza dosis de 150mC o mayores y se repite en tanto se vuelva a captar el yodo.

RADIOTERAPIA: La terapéutica con radiación externa se utiliza principalmente cuando el cáncer tiroideo ha invadido la tráquea o el-

esófago y para tratar lesiones metastásicas que ya no captan yodo

QUIMIOTERAPIA: Las lesiones metastásicas diseminadas que ya no captan yodo radiactivo se han utilizado regímenes quimioterapéuticos sistémicos con un éxito moderado. El agente más eficaz ha sido la doxorubicina, sin embargo es muy poco probable que la enfermedad metastásica cure.

Se ha visto que el Tamoxifen inhibe el crecimiento, la migración e invasión del cáncer folicular del tiroides .

NEOPLASIAS DE CELULAS DE HURTHLE:

Las neoplasias de células de Hurthle sigue siendo tema de discusión. El curso clínico variable y poco previsible de éstas neoplasias varía desde la desaparición espontánea hasta las metastásis difusas a sistema nervioso central y hueso. Existen autores que consideran que éste tipo de lesiones son de naturaleza benigna sin embargo existen otros que consideran potencialmente malignas éstas lesiones por lo que aconsejan tratar en forma enérgica.

HISTORIA: Hurthle describió una célula interfolicular de la glándula tiroides descubierta en el perro normal, y reconoció que Baber previamente había descrito la misma célula en la glándula tiroides de diversos animales de laboratorio. En realidad Hurthle había descrito la célula C, parafolicular, no la célula generalmente asociada con su nombre. Más tarde Ewing describió la descripción original de éste tipo celular, llamando a la lesión "Tumor de células de Hurlthe" . Sin embargo el tumor descrito por Ewing previamente ya había sido observado por Langhans y estaba compuesto por una célula diferente de la descrita por Hurthle. Esta célula en un principio fué descrita por Askanazy., Por lo tanto , la neoplasia por células de Hurthle en realidad es un tumor de células de Askanazy o de Langhans.

DIAGNOSTICO: Esta neoplasia está formada por células voluminosas-frecuentemente poligonales, eosinófilas, que poseen abundantes citoplasma en granulaciones finas. La células es oxífila distintiva llena de mitocondrias citoplasmáticas, también es frecuente --

descubrirla en glándulas con tiroiditis, enfermedad de Graves, -
bocio nodular, y carcinomas bien diferenciados, La incidencia de -
metastásis es mayor que el tumor folicular y la capacidad para --
absorber yodo radiactivo es menor para éste mismo tumor.

Estas neoplasias comprenden aproximadamente 4.5 a 10% de to-
dos los tumores tiroideos epiteliales primarios. Por otra parte -
la incidencia señalada de carcinoma de células de Hurthle 0.4% a-
10% de todos los carcinomas tiroideos. En la actualidad no se dis-
pone de marcadores inmunohistoquímicos que diferencien entre célu-
las malignas y benignas.

CARACTERISTICAS CLINICAS:

Existe una predominancia de neoplasias de células de Hurthle
en varones que va de un 2:1 a 10:1. La edad de incidencia máxima-
está en los decenios quinto y sexto de la vida . La mayoría de -
enfermos (60%-100%) se presenta con una masa tiroidea solitaria, -
que casi siempre es afuncional.

En el 30% aproximadamente de los individuos con carcinoma de
células de Hurthle se comprueba que previamente , de manera simul-
tanea o más tarde sufren enfermedad tiroidea benigna, incluyendo-
bocio nódular no tóxico, enfermedad de Graves, nódulos tóxicos y-
tiroiditis subaguda . En un 7-39% dará un antecedente de irradia-
ción previa de cabeza y cuello . Practicamente se consideran a -
todas las lesiones mayores de 2 cm, como posibles malignas , se -
observan lesiones bilaterales en un 7-10%

TRATAMIENTO

Aconsejan la tiroidectomía total en todos los pacientes y a-
blación total de la tiroides, en todos los carcinomas obvios, tam-
en quien tiene antecedente de radiación previa o la lesión es ma-
yor de 2 cm y también cuando existe invasión a la cápsula. Cuan-
do estan afectados los ganglios se debe de hacer disección radi-
cal de cuello. El papel del yodo radiactivo y la quimioterapia ,
practicamente tienen un valor nulo.

CARCINOMA MEDULAR.

El carcinoma medular del tiroides le corresponde aproximadamente el 7% de los carcinomas del tiroides. En general éste proceso maligno no es tan agresivo como el carcinoma tiroideo anaplásico, pero pone más en peligro la vida que el carcinoma tiroideo bien diferenciado..

El carcinoma medular es un tumor de células C antes llamadas parafoliculares, éstas células son parte de la serie APUD, de las células que secretan polipéptidos.

PATOLOGIA

En 1959 Hazard y cols, clasificaron por primera vez al carcinoma medular como tumor separado, antes se agrupaba con los carcinomas anaplásicos.

Al microscopio se observan como agrupamientos de células separadas, poliédricas, similares a las células de tumores carcinoides. El diagnóstico se establece por la presencia de amiloide en el estroma de la neoplasia, se piensa que la hiperplasia de células C es un precursor franco del cáncer. En los casos familiares la regla es la multicentricidad bilateral, el tumor se disemina primero a pulmones, ganglios linfáticos, hígado, suprarrenales, hueso y en casos avanzados se observa invasión local de tráquea y esófago.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Al parecer éste cáncer tiene predilección en cuanto al sexo un 58% son mujeres, constituye el 3.5 a 11.9% de las afecciones malignas del tiroides, ocurre en personas de 2 años hasta gente de 80 años. El tipo familiar se hereda con carácter autosómico dominante y cabe esperar que un 50% de la descendencia tenga esta neoplasia. El gen de la neoplasia endocrina múltiple II se ha localizado en el cromosoma 10. El análisis de mutaciones del RET - protooncógeno, puede ser de mucha utilidad para identificar a personas de alto riesgo en el cáncer medular familiar y aún en el esporádico.

Puede presentarse un nódulo o múltiples en el tiroides, al momento de su diagnóstico un 15 a 20% tiene adenopatías cervicales. En el 10% hay disfagia o ronquera, la molestia más común es diarrea (30%) , puede haber rubor episódico. El carcinoma medular es el único tumor de la tiroides que se asocia a síndrome de Cushing, 2-4% tiene hiperplasia corticosuprarrenal con secreción excesiva de cortisol. En la mayoría de los enfermos se ha demostrado producción ectópica de ACTH, Otros pacientes pueden presentar cálculos renales y síntomas de feocromocitoma.

En el MEN 2-A Se ha observado agangliosis congénita o enfermedad de Hirschsprung. Otros autores han observado que éstos pacientes han cursado con colestasis e hipercoagulabilidad

SINDROME DE CARCINOMA MEDULAR FAMILIAR (Síndrome de Sipple)

Es adecuado subdividir en MEN 2-A y MEN 2-B , siendo más común el primero y consisten en ;

- | | |
|---------|---|
| MEN 2-A | <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma medular multicentrico - Feocromocitoma - Hiperplasia medular suprarrenal - Hiperparatiroidismo primario. |
| MEN 2-B | <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma medular - Feocromocitoma - Neuromas en mucosa de labios, lengua, y conjuntiva - Ganglioneuromas del intestino. va - Aspecto facial típico y hábito marfanoides. |

Este tiene mal pronóstico y pocos pacientes viven más de 30- a 40 años de edad. . El el 8-10% del total los feocromocitomas -- son bilaterales, puede haber hipertensión, sudación y palpitaciones, el 90% de éstos son benignos.

Existe un 20% de pacientes con MEN 2-A que tienen hipercalcemia - y en ocasiones ocurren cálculos renales , en un 45 a 90% están elevados los valores séricos de hormona paratiroidea.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORADICO:

Es otra forma de presentación de éste cáncer, presentandose principalmente en individuos ya mayores, en comparación con el -- familiar que es más en jóvenes. Se diagnostica generalmente por -- un nódulo tiroideo palpable o por metástasis, en cambio el fami- liar se puede identificar en personas con valores altos de calci- tonina sérica. El esporádico generalmente es unilateral, el otro- siempre bilateral. En el esporádico no existen lesiones endócrinas asociadas.

DIANOSTICO:

Un valor sérico elevado de calcitonina medido por radioinmu- novaloración en un paciente con una masa tiroidea es practicamen- te diagnóstico, aunque hay algunos que tienen valores basales -- normales. Los niños afectados de familias con con MEN II-B sue- le presentar metástasis en ganglios linfáticos a temprana edad --

En la mayoría de los enfermos con éste tumor también se en- cuentra elevado el antígeno carcinoembrionario. En todos los pa- cientes debe de estudiarse el calcio y las catecolaminas antes de la intervención.

Existen estudios que han probado que la estimulación con pen- tagastrina y que muestran cifras elevadas de calcitonina entre 30 a 100 ng, han tenido una alta correlación con el cáncer medular -- de tiroides. La combinación de administración de calcio con penta- gastrina puede ser más útil todavía para diagnóstico temprano pre- clínico.

TRATAMIENTO:

Como los cánceres medulares son tumores de células C, no res- ponden al tratamiento con L-tiroxina y no concentra yodo radiac- tivo, son relativamente insensibles a la radiación externa. En -- consecuencia la cirugía ofrece la mejor posibilidad de curación -- Debe practicarse una tiroidectomía total, por la frecuencia de -- multicentricidad, se ha observado recurrencias si se deja tejido- tiroideo, y se hacen disección radicales cuando estan afectados -- los ganglios.

En ocasiones es útil el gammagrama con talio o con ^{131}I MIBG para localizar áreas de metástasis. En afección avanzada la tumorectomías puede mejorar el rubor, la diarrea, o la enfermedad de Cushing.

La quimioterapia con doxorubicina sola o regímenes de múltiples fármacos han proporcionado ciertas remisiones (ésta se debe intentar cuando la afección metastásica es progresiva.) En estudios se ha visto que la ciclofosfamida, vincristina, y dacarbazina es moderadamente activa y bien tolerada en pacientes con cáncer medular del tiroides avanzado. Antes de la tiroidectomía es necesario operar los feocromocitomas. Si hay hipercalcemia se hace paratiroidectomía.

PRONOSTICO:

En una revisión de la Mayo Clinic, la supervivencia total -- fué de 80% a los 5 años y 57% a los 10 años en pacientes con metástasis ganglionares, y en los que no tenían fué de 68% a 10 años.

La selección de familiares permitió claramente el diagnóstico de carcinoma medular en una etapa más temprana, y en éstos pacientes como ideal cuando hay hiperplasia de células D, debería hacerse la tiroidectomía antes de que se desarrolle el cáncer medular.

CARCINOMA ANAPLASICO.

Constituye el 10% de los tumores malignos de la tiroides, -- suele ocurrir después de los 50 años de edad. En algún caso la lesión representa la transformación de una neoplasia diferenciada -- de bajo grado.

La citología varía de células fusiformes a gigantes multinucleadas, hay múltiples mitosis. En algunos casos puede haber áreas de carcinoma folicular o papilar. Con anterioridad el carcinoma anaplásico se dividía en "tipo células pequeñas y tipo células grandes", hoy se sabe que casi todos carcinomas anaplásicos -- de células pequeñas son en realidad linfomas.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Los pacientes suelen presentar un crecimiento doloroso de la tiroides, y el tumor fijo. Es frecuente que existan ganglios regionales y son comun los signos y síntomas por presión. Es más -- frecuente las metástasis a pulmon que a hueso.

El diagnóstico puede establecerse mediante la biopsia por aguja fina.

TRATAMIENTO:

En algunos casos sólo puede extirparse un poco de tejido para asegurar las vías respiratorias adecuadas o hacer una traqueotomía.

La radioterapia externa puede proporcionar paliación para el dolor. El yodo radiactivo es ineficaz ya que no lo concentra. En ocasiones ha sido útil la quimioterapia con doxorubicina combinado con vincristina o doxorubicina y clorambucil.

PRONOSTICO:

En el 75% ocurrió mortalidad a 1 año , en otras series todos los pacientes fallecieron a los 2 años.

LINFOMA DEL TIROIDES:

Es más frecuente en mujeres en edad madura a avanzada, la mayoría coexiste con tiroiditis de Hashimoto.

La supervivencia total a 5 años de 103 pacientes atendidos en la Mayo Clinic fué de 50%. La diseminación más allá de los límites de la cápsula tiroidea fué de un 38% en contraste con 86% en quienes el tumor aún se encontraba limitado a la tiroides.

TRATAMIENTO

Hoy en día la mayoría de los autores acepta que no se obtiene ninguna ventaja importante en la supervivencia con la combinación de resección quirúrgica y radioterapia en el tratamiento del linfoma . Se debe de clasificar la etapa clínica para descartar invasión local, metástasis regionales a distancia y a continua -- ción se trata con radioterapia cuando la enfermedad está limitada a la tiroides.

Con frecuencia se utilizan regimenes de quimioterapia combinada y radioterapia para la diseminación local y regional, y en casos raros de metástasis distantes se usa quimioterapia.

CARCINOMA METASTASICO:

En la tiroides se encuentra metastasis en un 2 a 4% de los - pacientes que mueren de una afección maligna . Los cánceres bronco - génicos causan el 20%, otros tumores son los hipernefomas, lipomixosarcomas.

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

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL

" DR. MIGUEL SILVA" 1990-1995 .

SEGUNDA PARTE

DR. SERGIO PINTOR CHACON

DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ.

INTRODUCCION

En el Hospital General "Dr. Miguel Silva " de la ciudad de Morelia Michoacán, el Cáncer de Tiroides, se encuentra entre los dos cánceres endócrinos más frecuentes.

No se cuenta en el hospital con información clínica ni estadística en los últimos años, que nos de información sobre el panorama clínico de éstos pacientes.

El cáncer de tiroides representa el 15o. lugar de mortalidad de los cánceres en general. ésto basado en información estadística de éste hospital, correspondiente al año de 1995.

Los pacientes con éste tipo de neoplasia, en un gran porcentaje se somete a cirugía sin diagnóstico de certeza, contribuyendo varios factores de los cuales se pretende identificar en el -- presente trabajo.

La conducta terapeutica que con anterioridad se aplicaba no seguía un mismo criterio protocolizado y por consiguiente condicionaba en parte a un mal manejo del paciente y por resultado un peor pronóstico del paciente. Por tal motivo se pretende realizar un protocolo de estudio para éste tipo de pacientes así mismo, manejar un mismo criterio unificado en su tratamiento, con la finalidad de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

La presente información es un estudio de revisión retrospectiva de pacientes con cáncer de tiroides, del Hospital General -- "Dr. Miguel Silva " de Morelia Mich., de la cual obtendremos información clínica, epidemiológica y actualizada, en los pacientes de éste Hospital.

OBJETIVOS

- 1.- Revisar la epidemiología del cáncer de Tiroides en el Hospital General "Dr. Miguel Silva", de la ciudad de Morelia Michoacán.
- 2.- Proponer una base normativa en el Diagnóstico y Tratamiento del cáncer de tiroides.
- 3.- Evaluar motivos en el retraso diagnóstico y tratamiento de las neoplasias malignas de tiroides.
- 4.- Establecer una ruta logística, en donde se involucren distintas especialidades médicas como; Endocrinología, Cirugía, Oncología, Radioterapia, Anatomía Patológica, para que se contribuya a un manejo más adecuado de éstas neoplasias.
- 5.- Crear antecedente para la investigación clínica y epidemiológica del cáncer tiroideo en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS:

Se recopilaron los casos de pacientes con piezas quirúrgicas reportadas en el servicio de anatomía patológica como cáncer de tiroides, durante el periodo comprendido de Enero de 1990 a Diciembre de 1995 . (6 años).

Se excluyeron todas las patologías tumorales que no fueron cáncer, como bocio, tumores benignos, quistes, etc.

Se detectaron un total de 46 casos de cáncer y en el mismo tiempo 20 tumores de tiroides benignos. De los 46 casos de cáncer de tiroides solamente 20 casos (43%) estuvo disponible en el archivo clínico del hospital, reportandose como extraviados el resto, motivo suficiente para excluirlos del estudio. ver gráfica 1, 2 y 3 .

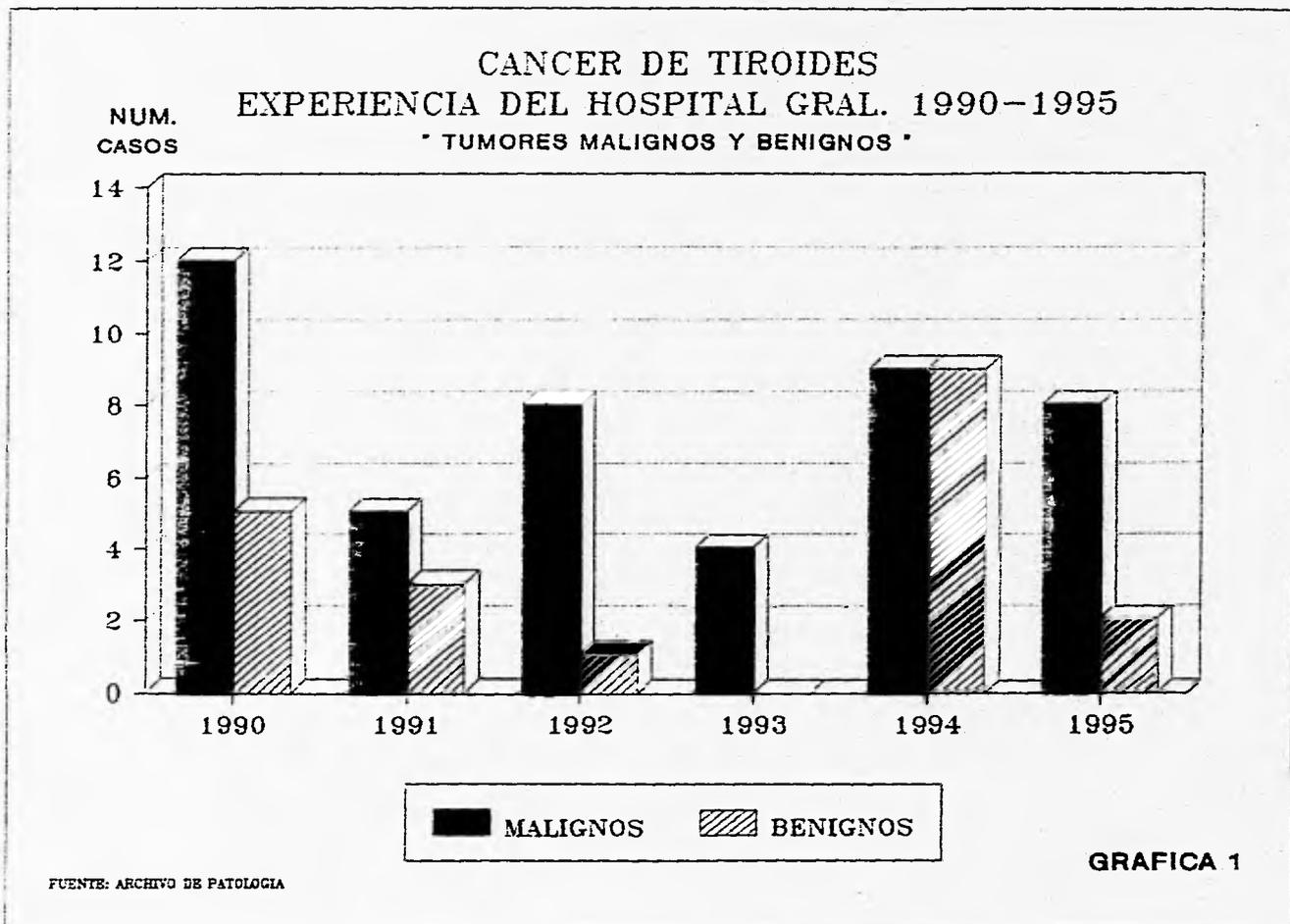
A éste total de casos se le estudio, edad, sexo, acupación-lugar de origen, antecedentes heredo-familiares, antecedentes personales patologicos, cuadro clínico, tiempo de evolución, variedad histologica, multicentricidad, diagnóstico por biopsia por aspiración con aguja fina, estudios de laboratorio y gabinete, estado clínico, tratamiento quirúrgico, tratamiento con yodo, con quimioterapia, así como complicaciones postquirúrgicas.

Como el estudio consiste en los aspectos clínicos del padecimiento, no se tomó en cuenta el número total de pacientes con cáncer de tiroides (46), sino el número de pacientes con cáncer de tiroides más expediente clínico disponible para obtener tal información (20).

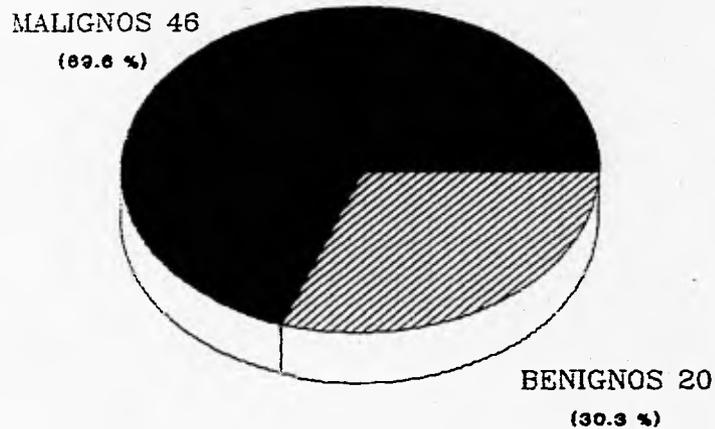
Unicamente para saber la relación entre los tumores malignos y benignos del tiroides, diremos nadamas el porcentaje de éstos - en el transcurso de los 6 años.;

- Malignos 69.6% *
= Benignos 30.3% *

* Revisión en el archivo de patología.

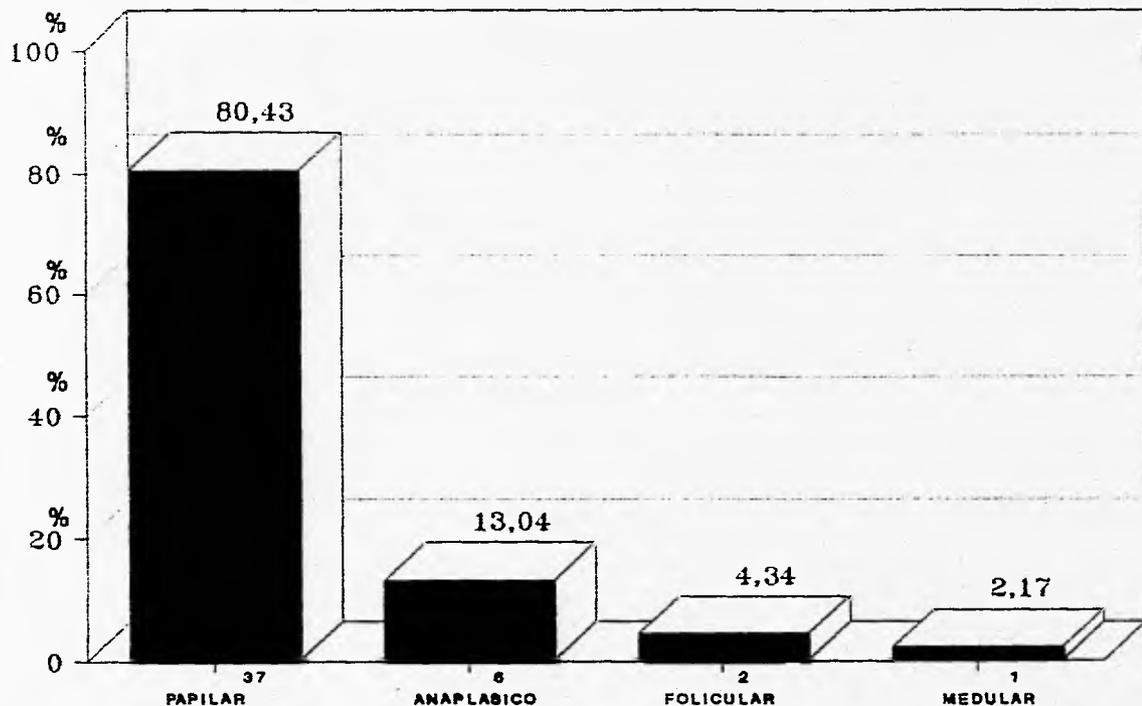


CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995



GRAFICA 2

CANCER DE TIROIDES EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995



FUENTE: ARCHIVO DE PATOLOGIA

GRAFICA 3

RESULTADOS:

La relación que existe entre tumores malignos y benignos de la glándula tiroides es de 2.3:1 respectivamente, en el Hospital General "Dr Miguel Silva" de la ciudad de Morelia Michoacán.

De los 20 casos de cáncer maligno del tiroides, que es el motivo de nuestra revisión, la relación que guarda con la edad es la siguiente: El paciente más joven que presentó cáncer de tiroides fué de 19 años de edad, y el más grande fué de 74 años. - La media fué de 44 años de edad, y la década en donde se observó mayor porcentaje fué en la 6a. década con un 30% (6 pacientes), - le siguió la 4a década con un 25% (5 pacientes), la década en donde no se presentó ningún caso de nuestra revisión fué en la 7a.-- Las décadas con menor incidencia fueron las 2a. 5a. y 8a. con un 10% cada una (2 casos). Ver gráfica 4.

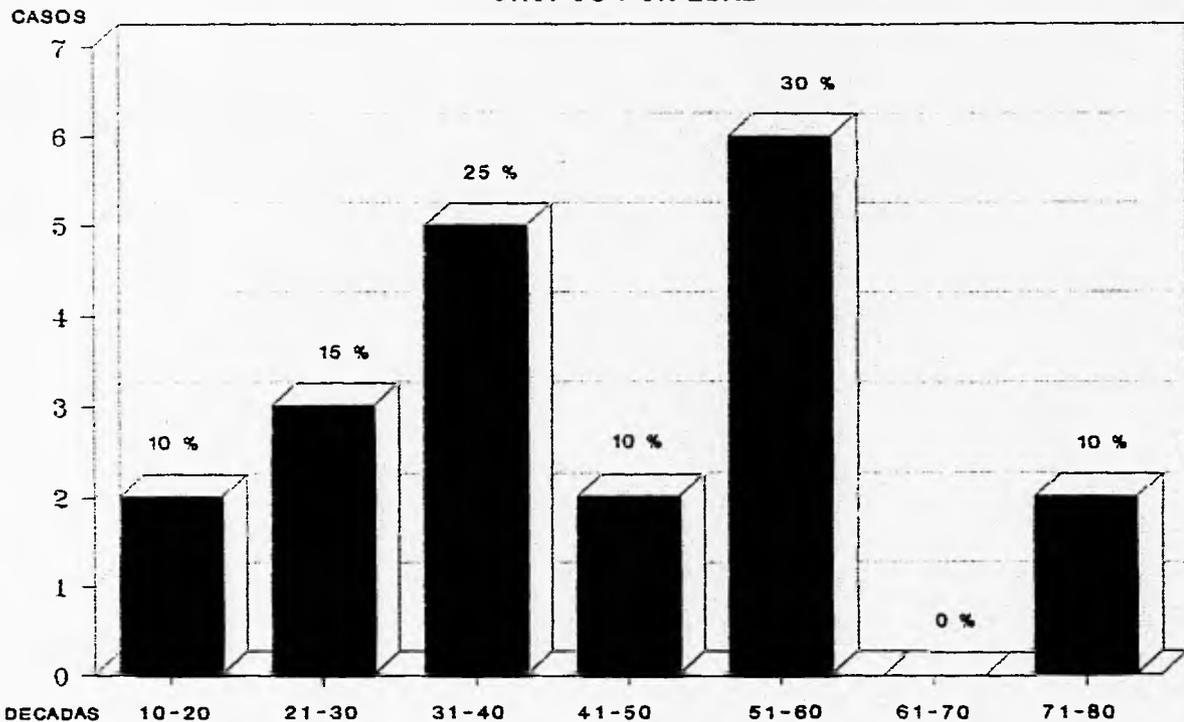
Los cánceres considerados más malignos se presentaron por arriba de los 55 años de edad (el medular) a los 59 años (folicular) y a los 73 años (anaplásico).

En relación al sexo, se observó que tuvo una relación de 2.3 :1, mujeres-hombres respectivamente. Lo que corresponde para el sexo femenino de un 70% y un 30% para el masculino, es decir - 14 mujeres y 6 hombres. ver gráfica 5.

Debe hacerse mención que las variedades más malignas (folicular, medular, y anaplásico) se presentaron en varones.

En cuanto a la actividad cotidiana que realizaban los pacientes con cáncer de tiroides se encontró lo siguiente: Como el porcentaje mayor fueron mujeres y por consiguiente la actividad cotidiana que con mayor porcentaje realiza nuestra población, un 65 por ciento se dedicaba a las actividades propias del hogar (13 pacientes) todas mujeres, un 20% se dedicaba a la agricultura (4 pacientes), un 5% se dedicaba a la albañilería (1 paciente), un 5% al comercio (1 paciente), y un 5% de chofer (1 paciente). éstos 3 últimos pacientes fueron varones. Ver gráfica 6.

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
" GRUPOS POR EDAD "

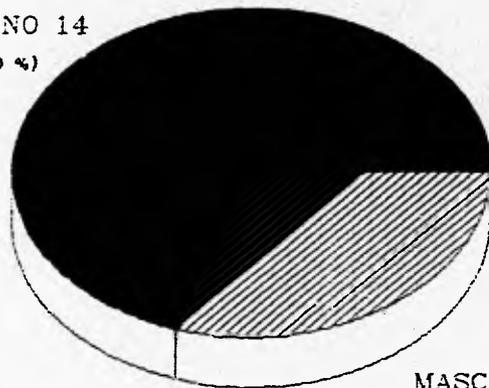


FUENTE: ARCHIVO CLINICO

GRAFICA 4

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995

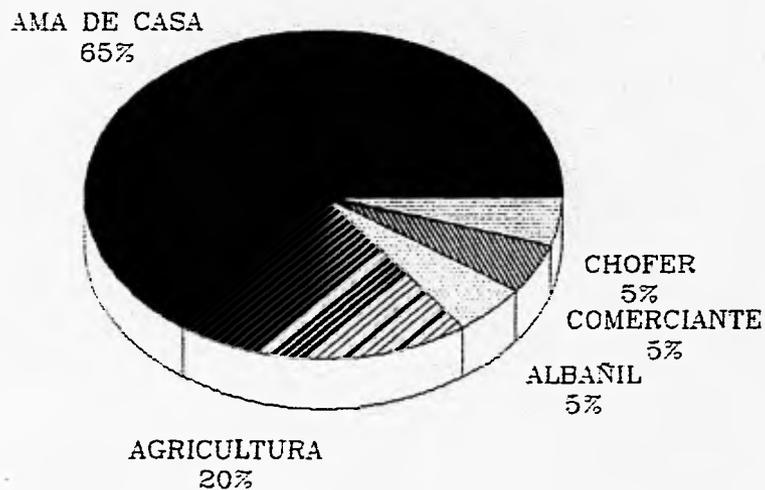
FEMENINO 14
(70.0 %)



MASCULINO 6
(30.0 %)

GRAFICA 5

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995



GRAFICA 6

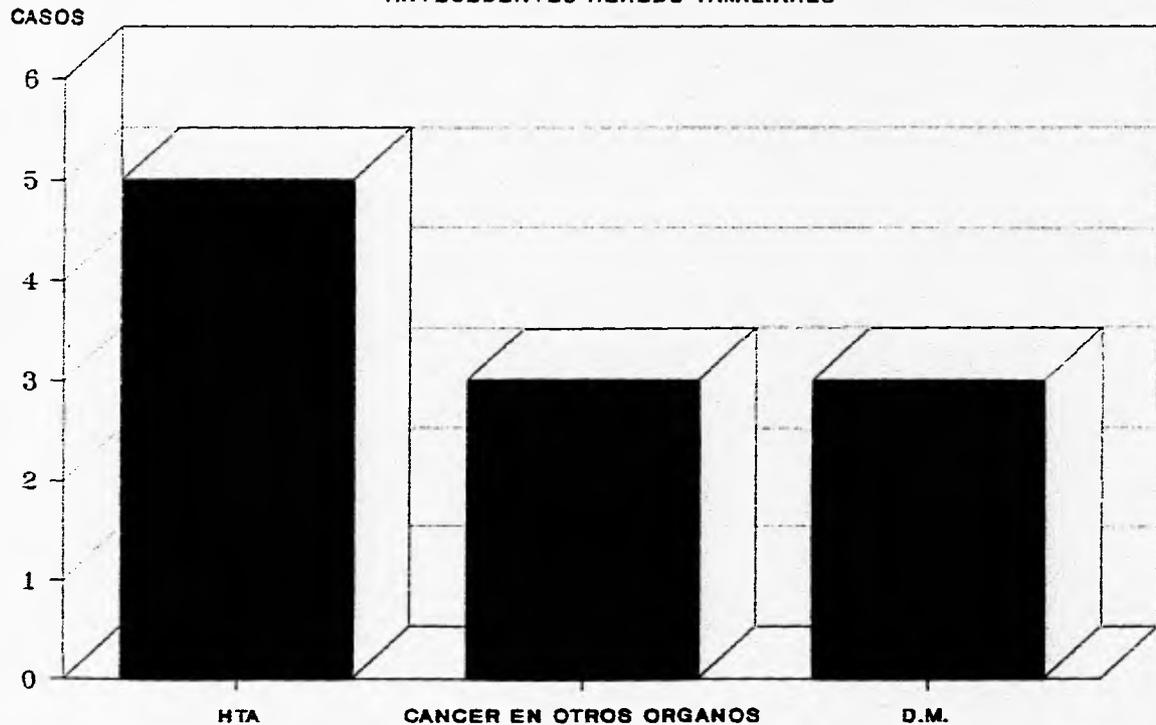
Lugar de origen. - Se investigó el lugar de origen, debido a que éste padecimiento es más frecuente en determinadas áreas geográficas, principalmente en aquellas áreas en donde existen accidentes relacionados a radioactividad, en el estudio de nuestros pacientes encontramos lo siguiente: En el área correspondiente a la ciudad de Morelia se detectaron 4 casos (20%) y fué el lugar en donde se presentaron más casos, ésto puede estar justificado tal vez por ser el lugar sede de la institución en donde se lleva a cabo dicho trabajo, sin embargo no detectamos más de 2 casos juntos en algún otra ciudad del estado, y la distribución del resto -- de casos fué uniforme en todo el estado, ya que encontramos casos de cáncer hacia el Sur (Aguililla), al Este (Buenavista), Norte (Pastor Ortiz y dos ciudades de Guanaguato) así como hacia el Oeste (Maravatio). Sólo haremos la siguiente observación; Las variedades de cáncer anaplásico y folicular, provienen del mismo -- rumbo del estado, Huetamo y Nocupetaro, respectivamente. La otra variedad más maligna, fué originario de la ciudad de Morelia (el medular). Ver gráfica 7.

Antecedentes Heredo Familiares Los antecedentes de cáncer de tiroides en familiares fueron negativos, lo que hace suponer que el caso de cáncer medular de tiroides es de tipo esporádico apoyado -- además en la edad de presentación del mismo que fué a los 55 años de edad. Hubo 3 casos con antecedente de cáncer no bien especificados, al parecer uno confinado al maxilar, otro al cuello y -- el último mal definido. De las variedades más malignas el que -- cuanta con antecedente de cáncer localizado a cuello es la variedad de tipo anaplásico.

Otras de las patologías que se presentaron como AHF, fueron -- 5 casos con Hipertensión Arterial Sistémica, 3 con Diabetes Mellitus. Ver gráfica 8 .

Antecedentes Personales Patologicos Se encontró que un 20% de -- los pacientes presentaron tumores benignos, entre éstos fueron: -- leiomiomas, polipo gástrico, lipoma y mixoma, éste último en el -- Ca. anaplásico.

**CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES**



FUENTE: ARCHIVO CLINICO

GRAFICA 8

Otros de los antecedentes personales patologicos encontrados fueron; el tabaquismo, en un 20% de los pacientes, todos éstos en pacientes masculinos, el alcoholismo se encontró en un sólo paciente. Ver gráfica 9.

En la fuente de datos, buscamos intencionadamente antecedentes de exposición a radiaciones externas localizadas a cabeza o cuello siendo éstas negativas.

Manifestaciones Clínicas La sintomatología de los pacientes con cáncer de tiroides fué la siguiente: Se encontraron 5 pacientes a sintomaticos (25%), y la manifestación clínica que mayor se encontró fué el DOLOR, el cual se encontró en 11 pacientes (55%), éste se localizó a cuello, siendo de leve a moderado, en comparación con la literatura, consideramos que fue significativamente alto--

El Hipertiroidismo, se presentó clínicamente en 3 pacientes - el cual fué leve y 2 de éstos se corroboró por pruebas de función tiroidea, el otro paciente mostró pruebas normales, los 3 -- pacientes correspondian a la variedad histologica papilar .

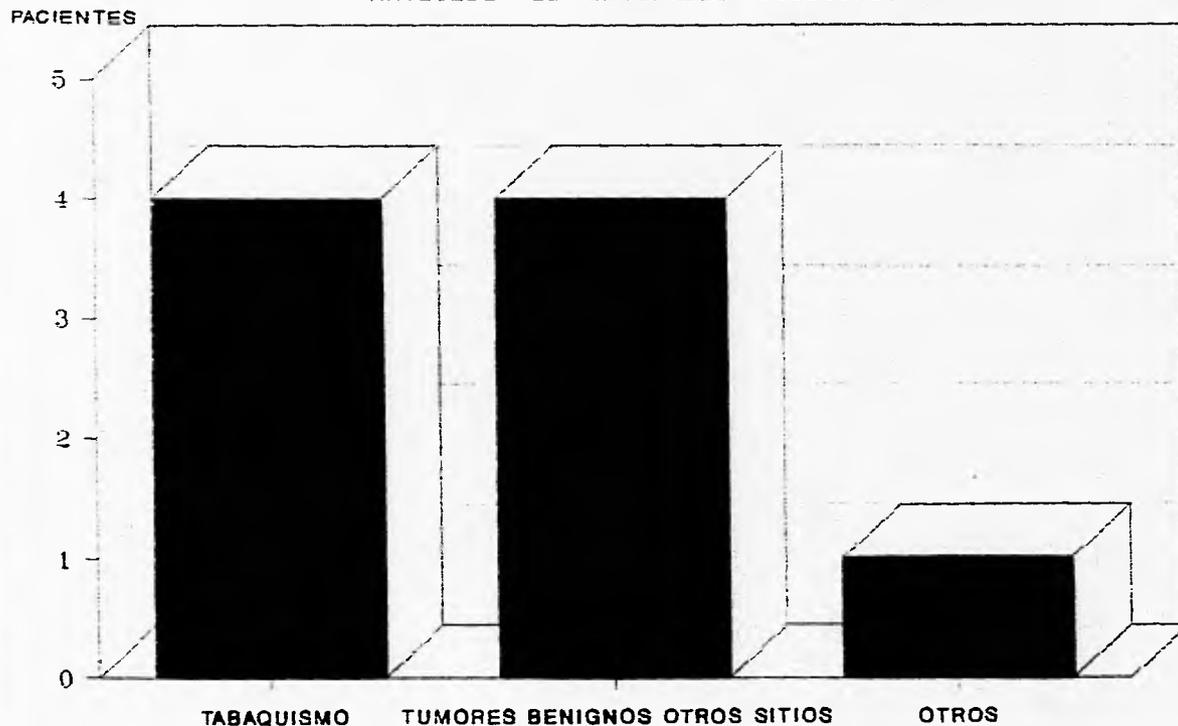
La Disfagia.- Se manifestó en 3 pacientes, la cual fué leve y los estadios en que se encontraban éstos pacientes eran E-I -- E-III y E-IV.

La Disfonia,- Fué referida en 2 pacientes los cuales se encontraban en E-IV, los 2 fueron de variedad papilar , uno de e -- llos se acompaño de disfagia y el otro de dolor. Lo anterior nos correlaciona la sintomatología con el estadio, según la literatura. No se reportó ninguna otra sintomatología en el resto de pacientes. En resumen, de nuestra serie el 75% presentó sintomatología y el 25% fué asintomatico. Ver gráfica 10.

Exploracion Fisica.- Se encontró que el 100% de los pacientes -- presentaron tumor visible y palpable en la glándula tiroides, sin embargo por una mala recopilación de datos al realizar la historia clínica, no fué posible saber el tamaño. Se detecto además en 11 pacientes (55%) ganglios palpables laterales al cuello y de éstos 8 fueron positivos a cáncer al momento de su diagnóstico - (40%), también por mala recopilación de datos en la H.C. no fué -- posible saber si estos eran uni o bilaterales. Ver gráfica 11.

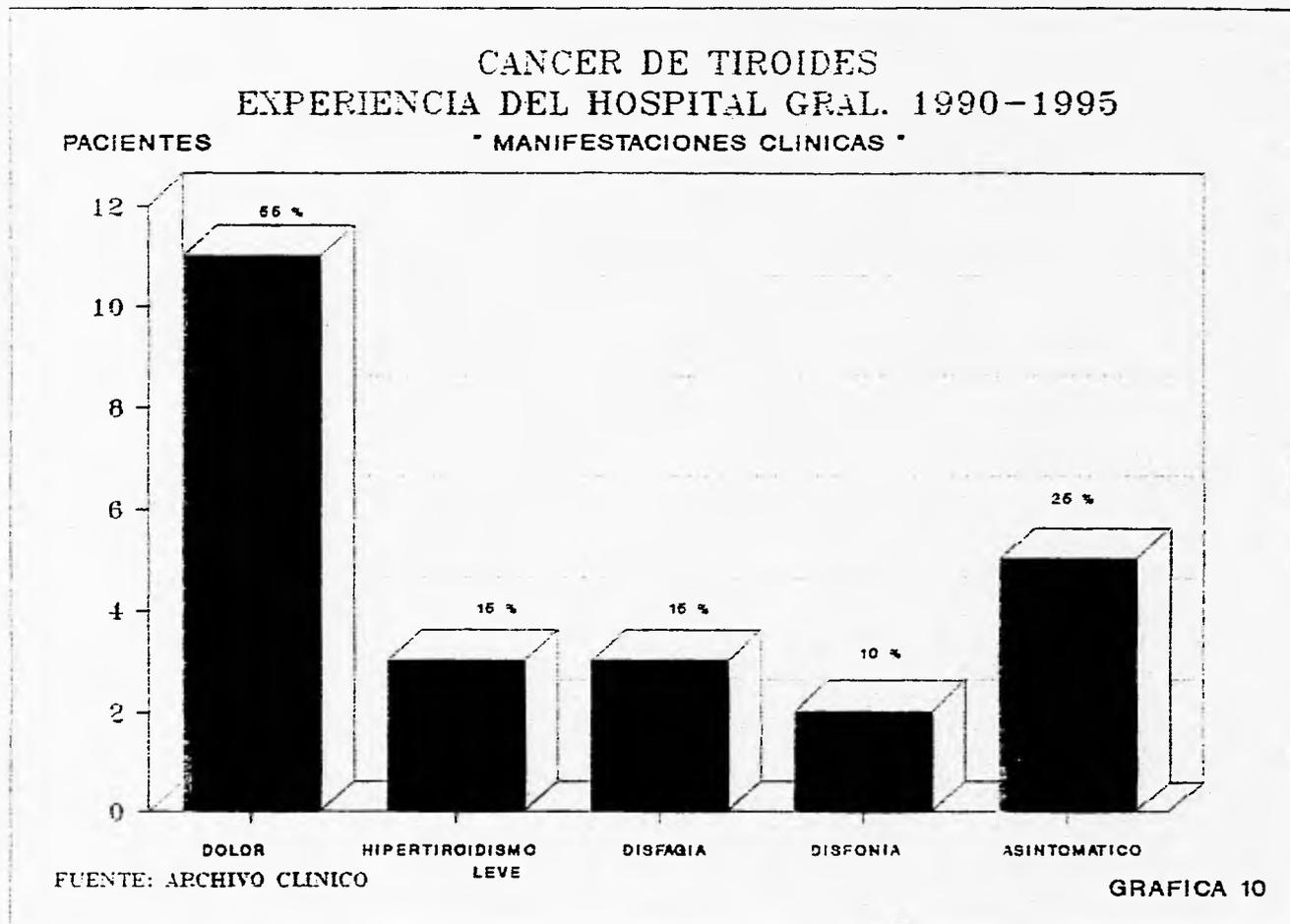
CANCER DE TIROIDES EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995

* ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS *



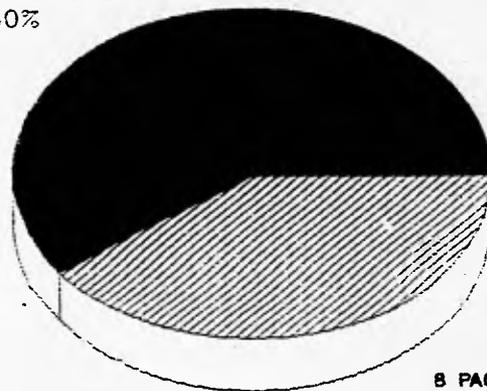
FUENTE: ARCHIVO CLINICO

GRAFICA 8



CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
GANGLIOS METASTICOS AL MOMENTO DE SU DIAGNOSTICO

12 PACIENTES
GANGLIOS NEGATIVOS
60%



8 PACIENTES
GANGLIOS POSITIVOS
40%

GRAFICA 11

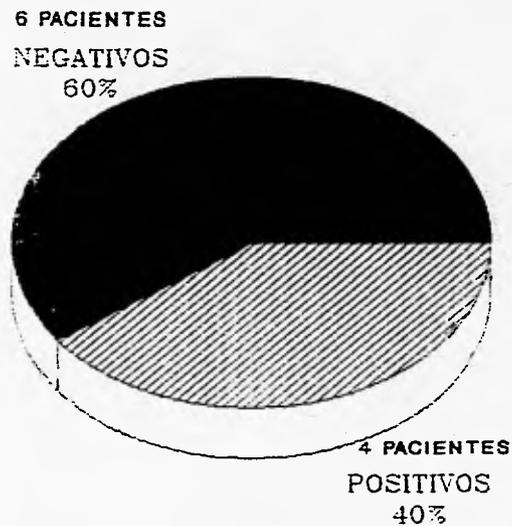
El tiempo transcurrido desde que notaron la lesión en cuello hasta el momento de su diagnóstico fué el siguiente: El paciente con menor tiempo fué de 1 año estando 5 pacientes en éste (25%) - el paciente que más duró fué de 25 años (5%), siendo éste de variedad papilar. La variedad histologica folicular tuvo un tiempo de evolución de 1 año, al igual que el anaplásico, el del medulla fué de 15 años de evolución.

En el tiempo en que más casos se presentaron fueron en el periodo de 1 a 5 años, teniendo en éste 14 pacientes (70%), le siguió de 6-10 años con 3 pacientes (15%), luego de 11-15 años con 2 pacientes (10%), y por último de 21-25 años en un paciente (5%) Cabe notar que nadie lo detectó antes de 1 año.

Biopsia por aspiración con aguja fina. - Este estudio se hizo preoperatoriamente en el 50% de los pacientes de nuestra serie, y de éstos 10 pacientes 4 resultaron positivas a cáncer, y las otras 6 se reportaron como negativas a cáncer siendo éstas positivas. De los que resultaron positivas, se diagnosticaron 2 variedades papilares, un folicular y un anaplásico. La siguiente revisión nos demuestra que éste tipo de estudio se realiza en un 50% y que lo podemos considerar en bajo porcentaje, ya que éste estudio, es fácil, sencillo, económico, lo único que requiere es un buen adiestramiento para llevar a cabo dicho procedimiento. Por otra parte en la literatura se ha reportado más del 90% de certeza en cuanto al diagnóstico por éste método, por citólogos expertos en la materia. Ver gráfica 12.

Estudios de Laboratorio .- Se les practicó a todos los pacientes estudios preoperatorios, tales como biometría hemática, química sanguínea, (glicemia, urea, creatinina), tiempos de coagulación, teniendo el siguiente resultado: En cuanto a las cifras de hemoglobina no se detectaron anomalías, las cifras de leucocitos estuvieron en parámetros normales, lo único que nos llamó la atención es que en 4 pacientes (20%) se observó elevación de linfocitos por arriba de 40%, siendo el más alto de 56%, esto sin causa aparente de otra patología. También encontramos que 4 pacientes -

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
BIOPSIA POR ASPIRACION



GRAFICA 12

presentaban cifras elevadas de bandas por arriba de 7%, con un máximo de 27% , siendo éstos pacientes diferentes a los que presentaron elevación de los linfocitos, lo anterior nos hace suponer - que muy probablemente éstos pacientes cursaban con otras patologías no diagnosticadas en ese momento.

Los valores séricos de urea , creatinina y glicemia se encontraron en parametros normales en todos los pacientes.(100%). igualmente sucedió lo mismo con los tiempos de cuagulación como -- son el TP y TPT.

Otros de los estudios que se practicó fué el Perfil Tiroideo, encontrandose documentado en 10 pacientes, (50%) , en donde encontramos 3 de éstos alterados con datos compatibles con hipertiroidismo, y dos de éstos coincidieron con hipertiroidismo clínico, sus cifras fueron T3= 5.1 y 5.4 (normal de .8 a 2), el otro paciente mostró cifra elevada de T4, siendo ésta de de 15 , (normal de 4-11), .

En la literatura se reporta con un muy bajo porcentaje -- la asociación de cáncer de tiroides e hipertiroidismo, sin embargo en nuestra serie se asocio en un 30% , tomando en cuenta unicamente de los pacientes con el estudio realizado.

Gamagrama.- Se practico a 13 pacientes , lo cual corresponde a un 65% de los pacientes estudiados, de los cuales 10 resultaron patologicos, que corresponde a un 76% de los gamagramas realizados. Estos 10 gamagramas presentabas nódulos hipocaptantes, hubo 2 en donde además de presentar el nódulo hipocaptante también presentaban un nódulo hipercaptante, estos últimos sin relacionarse con los pacientes que presentaron hipertiroidismo. Podemos comentar que el gamagrãma en más del 75%, se encuentra con alteraciones patologicas en los pacientes con cáncer.

Ultrasonido.- El estudio practicamente nos habla de lesiones quísticas y sólidas, unicamente fué practicado a un paciente, en donde se reportó datos de calcificaciones, y necrosis, la variedad histologica de éste paciente fué Ca papilar.

Rx. Tele de tórax Este estudio se les realizó a 13 pacientes - corresponde a un 65% de los pacientes estudiados, encontramos a 10 pacientes con tele de tórax normales, lo que corresponde a un 76% de los pacientes que se les realizó éste estudio, y a 3 pacientes que es el 23%, resultó con alteraciones, siendo éstas - compatibles con metástasis pulmonares, las 3 variedades histopatológicas fueron Ca papilar, no fué posible recabar número de nódulos metastásicos o algún otro dato relacionado con las metástasis.

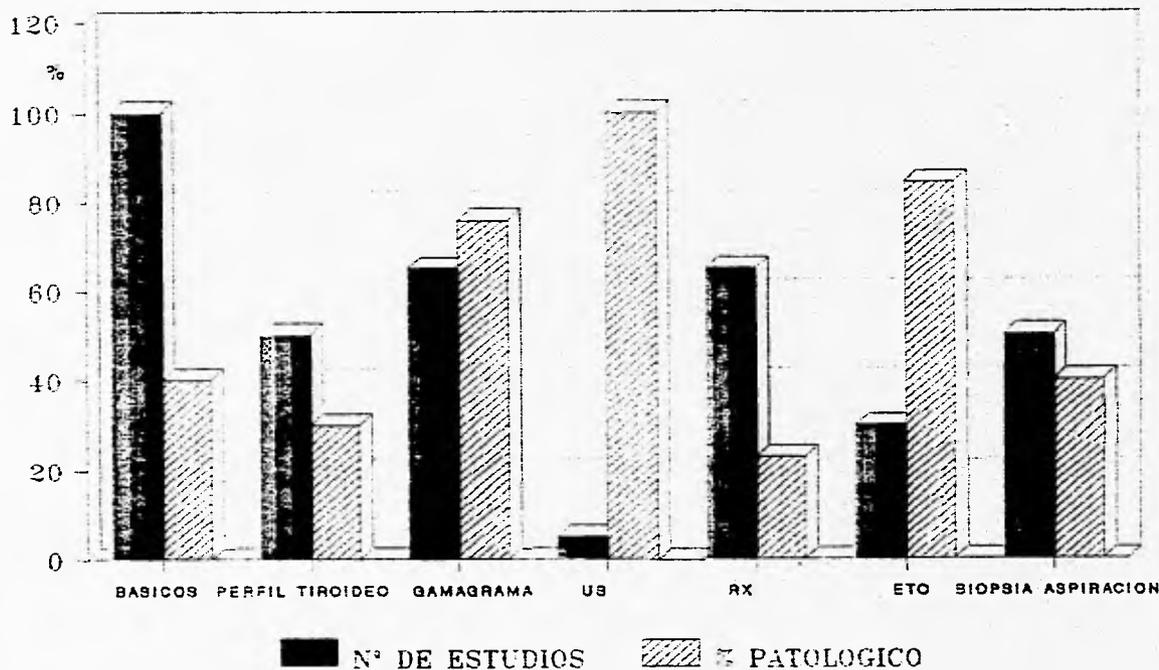
En el expediente clínico no encontramos datos de que se haya hecho algún otro estudio, tal como la TAC, resonancia magnética, marcadores tumorales, o algún otro tipo de estudio de inmunohistoquímica. Ver gráfica 13.

Diagnóstico preoperatorio.- Este fué confirmado con certeza únicamente en 4 pacientes que corresponde a un 20% de los pacientes, - el método con que se confirmó fué la biopsia por aspiración con - aguja fina, de la cual ya se hizo comentario en párrafos anteriores. Sin embargo por presunción se realizó en los 10 pacientes que se les practicó gamagráma y que éste resultó patológico. Por otra parte por medio de la exploración física el diagnóstico presuntivo fué en el 100%, ya que todos los pacientes presentaron - tumor palpable y visible en cuello. Podemos concluir que de nuestros pacientes un 80 % se sometio a cirugía sin diagnóstico - de certeza.

Estudio Transoperatorio .- Este tipo de estudio se practicó en 6 pacientes, corresponde a un 30% de los pacientes sometidos a cirugía, de éstos 6 estudios uno se reportó negativo a cáncer, corresponde a un 16.6% falso-positivo.

Consideramos que éste estudio se utilizó en un muy bajo porcentaje, ya que teniendo en cuenta también que el diagnóstico de certeza preoperatorio fué bajo, el ETO debió de haber estado presente en los pacientes que no contaban con éste diagnóstico de - certeza (80%).

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-199
 * EXAMENES REALIZADOS *



GRAFICA 13

REPORTE HISTOPATOLOGICO:

Este fué proporcionado por el departamento de Anatomía Patológica del Hospital, reportando las siguientes variedades;

- Cáncer papilar de tiroides17 casos - 85%
- Cáncer folicular de tiroides 1 caso - 5%
- Cáncer medular de tiroides 1 caso - 5%
- Cáncer anaplásico de tiroides 1 caso - 5%

Ver gráfica 14 .

En el reporte encontramos que la tiroiditis estaba asociada al cáncer en 2 pacientes (10%), siendo de la variedad papilar. -- El bocio coloide se encontró asociado en 6 casos (30%), estando--- presentes también en la variedad papilar, Dos casos más (10%), se asociaron con adenomas tiroideos.

Con lo anterior podemos concluir que un 50% de los pacientes con cáncer de tiroides se encuentran asociados con otras patolo-- gías confinadas a la misma glándula, en éste caso fueron de ori-- gen benignas.

INVASION A LA CAPSULA:

Fué reportada en 5 casos, siendo éste un 25% del total , 3 - de éstos fueron variedad papilar, uno folicular y el otro anaplá-- sico.

INVASION VASCULAR:

Se reportó en 3 casos, siendo ésta en la variedad papilar,-- uno folicular y el otro anaplásico, siendo éstos los mismos que -- presentaron la invasión cápsular.

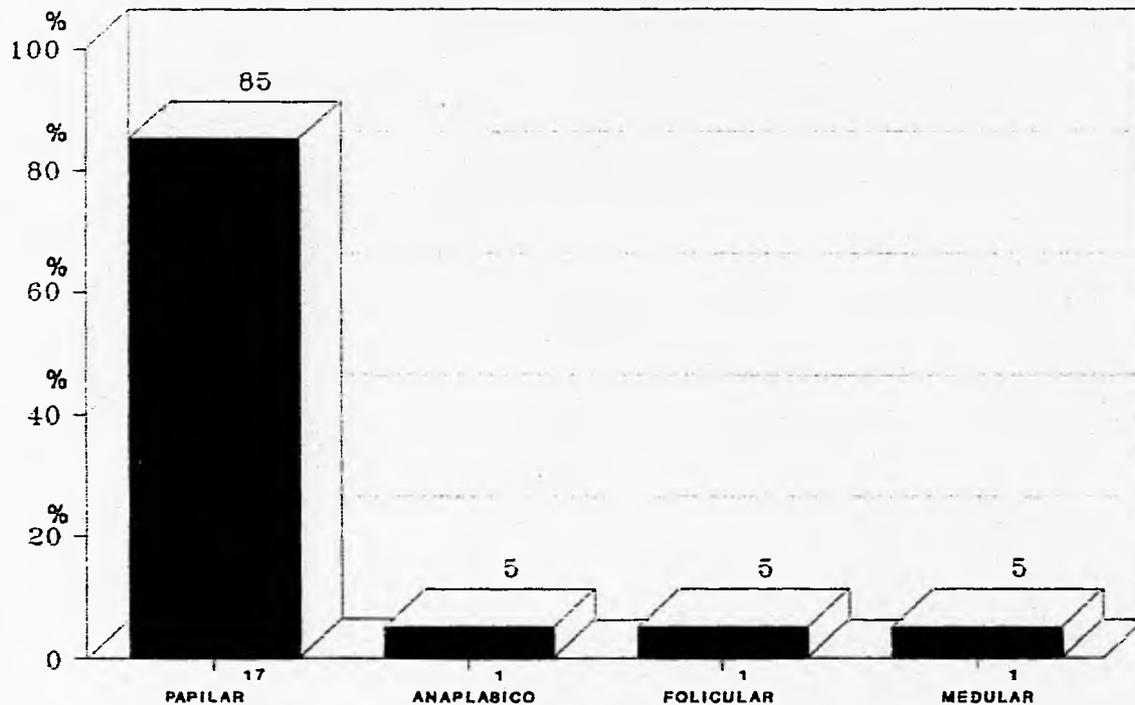
TAMAÑO DEL TUMOR:

Este fué reportado unicamente en 8 casos(40%), en donde se - detecto como el tumor más pequeño de 0.6 cm y el más grande de - 3.5 cm de radio, teniendo un promedio general de 2.4 cm de radio-- en general.

MULTICENTRICIDAD:

Como sabemos ésta la vamos a detectar dependiendo del número de cortes que se hagan a la glándula, en este estudio no fué posi-- ble recopilar el número de cortes hechos a la glándula, se mencio

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
TIPO HISTOLOGICO



FUENTE: ARCHIVO CLINICO

GRAFICA 14

na, unicamente que le fueron hechos varios cortes, y nos reportan a 3 casos en donde encontraron multicentricidad (15%), ocurriendo ésto en la variedad papilar, Ver gráfica 15

GANGLIOS METASTASICOS EN CUELLO:

Estos fueron reportados en 8 pacientes (40%) como positivos a cáncer, 5 en la variedad papilar, uno en la folicular y otro en la medular. Lo anterior nos habla que cerca del 50% de los pacientes se encuentran con estadios avanzados al momento de su diagnóstico.

En base a los hallazgos tanto como clínicos, de gabinete, así como del reporte de anatomía patológica, podemos clasificar a -- nuestros pacientes en los siguientes estadios.

ESTADIO I	10 pacientes	- 50%
ESTADIO II	3 pacientes	- 15%
ESTADIO III	4 pacientes	- 20%
ESTADIO IV	3 pacientes	- 15%

De los 10 pacientes en el estadio I, 9 correspondían a la variedad papilar, y uno al medular. Los 3 pacientes del estadio II, correspondían a la variedad papilar. De los 4 del estadio III, 2 pertenecían a la variedad papilar, uno folicular y el otro anaplásico. Los 3 pacientes del estadio IV corresponden a la variedad papilar, y éstos presentaban en la tórax nódulos--metastásicos a pulmon.

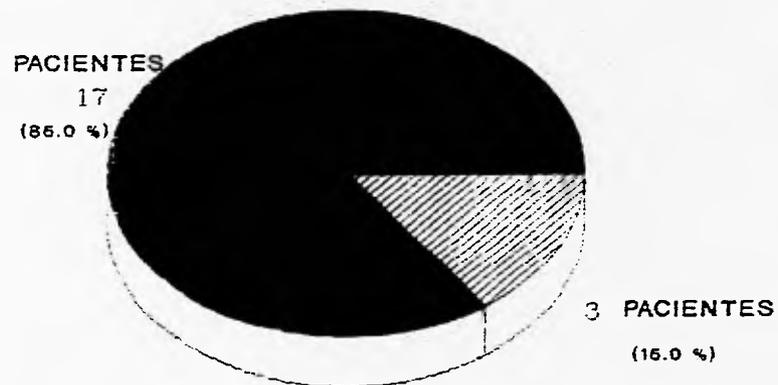
T R A T A M I E N T O

En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes de -- nuestra serie, haremos una revisión en cuanto a tratamiento --- preoperatorio, tratamiento quirúrgico, postquirúrgico, incluyendo en éste último al I¹³¹, radioterapia, quimioterapia y el trata -- miento sustitutivo.

TRATAMIENTO PREOPERATORIO :

Este se administró a 6 pacientes en total, que corresponde a un 30% del total, el tipo de tratamiento fué el siguiente.

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
" CANCER MULTICENTRICO "



GRAFICA 15

Supresivo ... 3 pacientes -15%
 Tapazol ... 3 pacientes -15%
 I¹³¹ ... 1 paciente - 5%

En el tratamiento supresivo haremos la siguiente observación de los 3 pacientes nadamas uno presentaba en el gamagráma un nódulo hipocaptante, en los otros 2 no existen datos, los 3 pacientes eran eutiroides tanto clinicamente como laboratorialmente. - Los 3 pacientes se encontraban en estadio I y correspondian a la variedad papilar.

El tratamiento preoperatorio a base de tapazol, unicamente - 2 de los 3 pacientes eran compatibles con hipertiroidismo laboratorial y uno de éstos se manifestaba clinicamente. En el gamagráma 2 presentaban nódulos hipocaptantes, y su estadio eran I, III- y IV .

El paciente que recibió I¹³¹ también recibió tratamiento supresivo. En el se había captado un nódulo hipercaptante y uno hipocaptante , éste tratamiento se dió por 3 meses antes de la cirugía, su estadio fué I , su variedad histologica papilar. Ver gráfica 16 .

TRATAMIENTO QUIRURGICO Y POSTQUIRURGICO.

El tratamiento quirúrgico se realizó a todos nuestros pacientes, siendo el siguiente;

TIROIDECTOMIA SUBTOTAL:

Se realizaron 4 procedimientos de éste tipo (20%) . Ninguno presentó biopsia por aspiración con aguja fina , a ninguno se le realizó estudio transoperatorio, esta cirugía fué hecha por médicos cirujanos generales. Los estadios en que se encontraban éstas lesiones eran ; 3 en E-I y uno en E-III. Todos fueron de variedad histológica papilar. A dos de éstos posteriormente se les continuo con tratamiento supresivo.

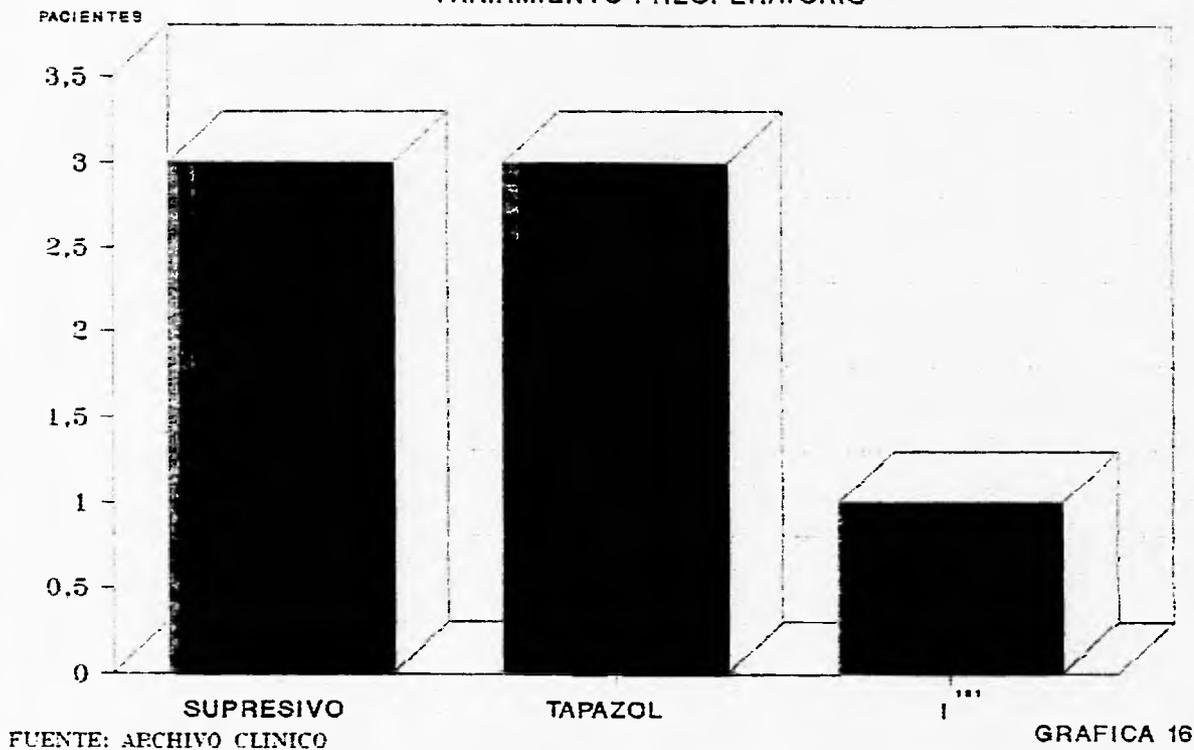
TIROIDECTOMIA TOTAL:

El procedimiento se realizó en 5 pacientes (25%) , 3 de los cuales presentaban nódulos hipocaptantes, uno con diagnóstico de-

CANCER DE TIROIDES

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995

* TRATAMIENTO PREOPERATORIO *



cáncer papilar de tiroides por biopsia por aspiración, al cual también se le realizó ETO. 3 pacientes fueron eutiroideos, 2 con hipertiroidismo clínico y laboratorialmente. Su estadio de los 5 pacientes fue E-I. La cirugía fue hecha por médicos cirujanos generales. A 3 de éstos pacientes se les continuo en el postquirúrgico con tratamiento sustitutivo, a 2 con I^{131} , a uno de ellos fue simultaneo, sustitutivo y I^{131} . Y solamente a un paciente no se le administró nada.

TIROIDECTOMIA TOTAL MAS DISECCION RADICAL DE CUELLO IPSILATERAL = CLASICA:

Se realizó en 7 pacientes, con un porcentaje del 35%, siendo la que en mayor porcentaje se realizó en general. 3 de éstos pacientes contaban con diagnóstico previo por biopsia por aspiración. 3 pacientes presentaban por gammagrama nódulos frios, a 2 se les practicó ETO. Los estadios en que se encontraban eran el siguiente. 1 en E-I, 2 en E-II, 3 en E-III y uno en E-IV. De los 7 nadamás uno presentó datos de hipertiroidismo. Las variedades histopatológicas correspondían a 4 casos de Ca papilar, uno foliular, uno medular y uno anaplásico.

Su tratamiento postquirúrgico fue el siguiente; a 3 pacientes se les continuo con I^{131} , a 4 con tratamiento sustitutivo, -- uno recibió quimioterapia ADM, radioterapia, y I^{131} , siendo de la variedad anaplásico, y encontrandose en E-III. En las 7 cirugías participaron los oncólogos quirúrgicos y en dos de éstas se acompañaron de cirujanos generales.

TIROIDECTOMIA TOTAL CON DISECCION RADICAL DE CUELLO IPSILATERAL - MODIFICADA:

Este procedimiento se realizó unicamente a un paciente, el cual se encontraba en E-II, no se le realizó biopsia por aspiración pero se sometió a cirugía con ETO. El gammagrama mostraba un nódulo hipocaptante, el paciente se encontraba eutiroideo, no recibió tratamiento postquirúrgico, y su variedad histológica fue papilar.

TIROIDECTOMIA TOTAL CON DISECCION BILATERAL RADICAL DE CUELLO CLASICA.

Se le realizó a un paciente el cual no contaba con biopsia por aspiración, tampoco tenia gamagrama, no se le practicó ETO -- se encontraba metabólicamente eutiroides, su estadio clínico era E-IV, con variedad histológica papilar,. Recibió tratamiento postquirúrgico a base de I^{131} , y tratamiento sustitutivo, esta cirugía fué hecha por el cirujano oncólogo.

TIROIDECTOMIA TOTAL CON DISECCION RADICAL DE CUELLO BILATERAL MODIFICADA:

Este procedimiento se le realizó a un paciente , el cual no tenia biopsia por aspiración preoperatoriamente, se encontraba eutiroides, en el gamagrama presentaba un nódulo hipo y uno hiper captante, se le realizó ETO, la variedad histologica era papilar y el cirujano fué oncólogo.

TIROIDECTOMIA TOTAL CON DISECCION RADICAL DE CUELLO BILATERAL CLASICA IPSILATERAL Y MODIFICADA CONTRALATERAL.

Se le realizó a un paciente que se encontraba en E-IV, no tenia biopsia por aspiración, ni ETO, su gamagrama presentaba un nódulo hipo y uno hiper captante, su histología fué papilar, recibió tratamiento postquirúrgico a base de I^{131} , y tratamiento sustitutivo, la cirugía la realizó el cirujano oncologo.

Podemos decir en general que se practicaron los siguientes tipos de cirugía ;

Tiroidectomia subtotal	... 4 pacientes
Tiroidectomia total	... 5 pacientes
Tiroidectomia total más radical ipsilateral..	8 pacientes
Tiroidectomia total más radical bilateral	... 3 pacientes
	total 20 pacientes

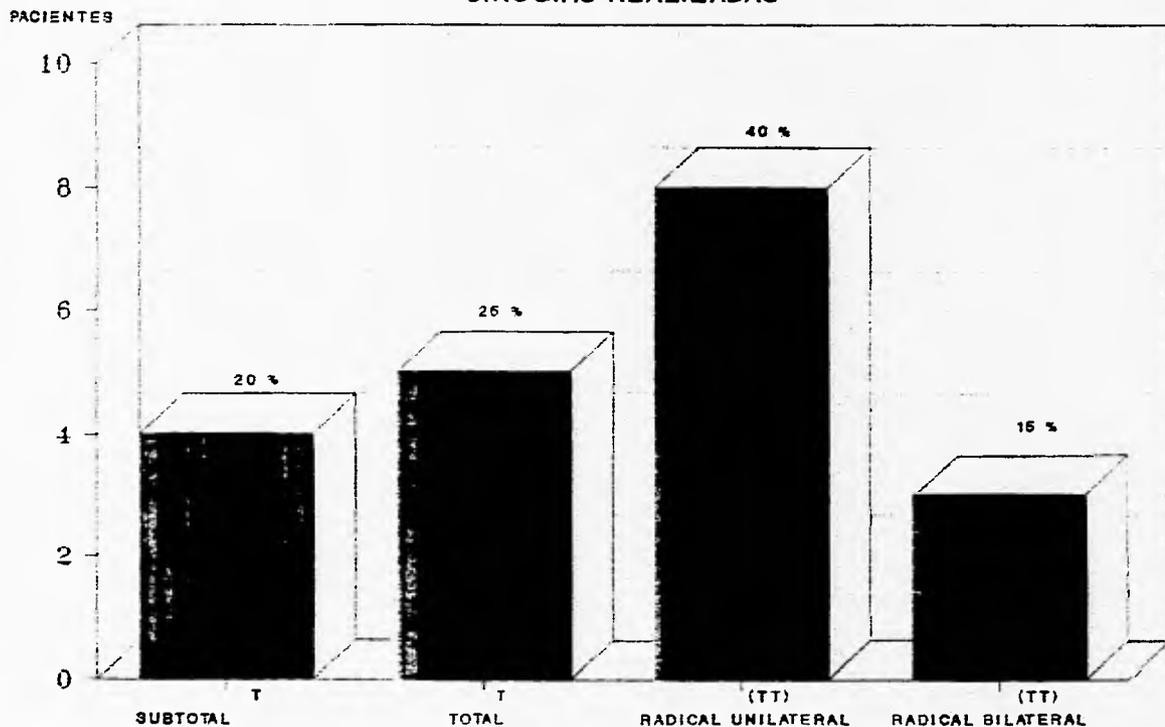
Ver gráfica 17.

En cuanto al tratamiento postquirúrgico hubo pacientes que recibieron hasta 3 tipos de tratamiento diferentes .

I^{131}	... 7 pacientes
Tx sustitutivo	...13 pacientes
Quimioterapia	... 1 paciente
Radioterapia	... 1 paciente.

Ver gráfica 18.

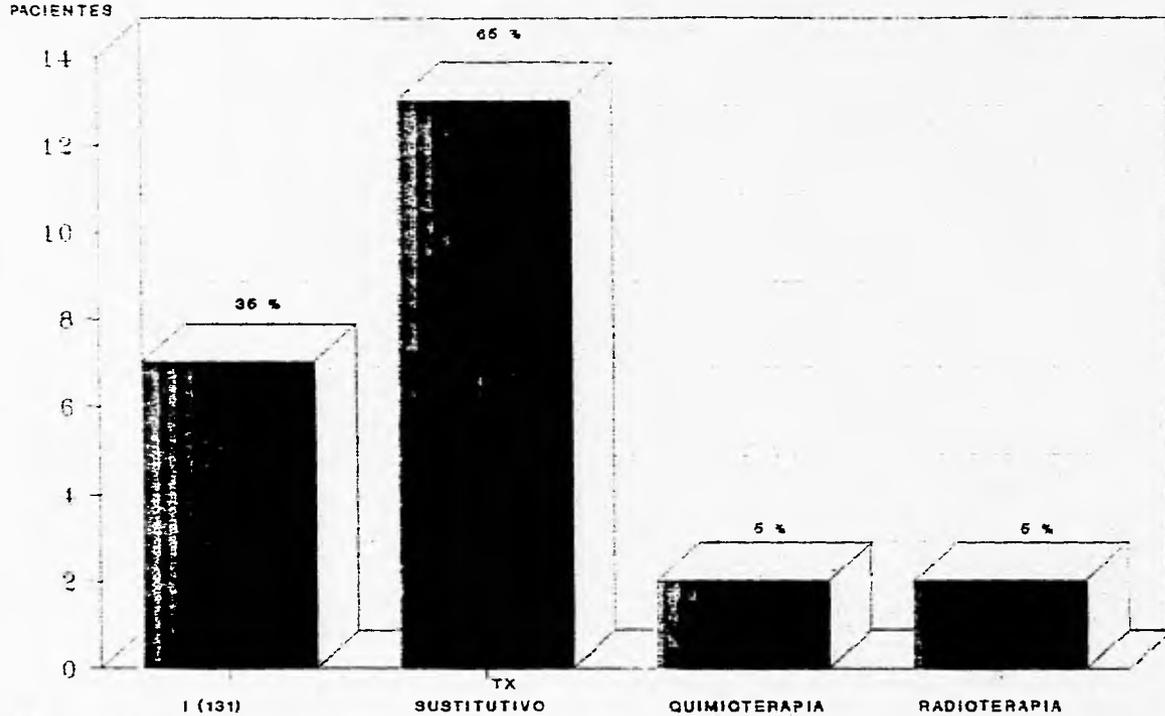
CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
* CIRUGIAS REALIZADAS *



FUENTE: ARCHIVO CLINICO

GRAFICA 17

CANCER DE TIROIDES
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995
" TRATAMIENTO POSTQUIRURGICO "



FUENTE: ARCHIVO CLINICO

GRAFICA 18

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS:

Estas ocurrieron en 15 pacientes, corresponde a un 75% del total de los pacientes, hubo pacientes que presentaron más de 2 complicaciones juntas, e incluso un paciente que se encontraba en E-IV, presentó 6 complicaciones siendo éstas, perforación de esófago, infección de la herida, hipocalcemia, lesión del recurrente, fistula traqueolaríngea, hipotiroidismo a éste paciente lo clasificaremos como otras complicaciones. A continuación mencionaremos las complicaciones presentadas y el número de pacientes que las presentó

Hipotiroidismo	10 pacientes
Hipocalcemis	9 pacientes
Dolor	2 pacientes
Infección de la herida quirúrgica		1 paciente
Disfonia	1 paciente
Neumonía	1 paciente
Paresias	1 paciente
Otras	1 paciente

Ver gráfica 19.

Haremos mención del tipo de cirugía que se realizó de acuerdo al tipo de complicación;

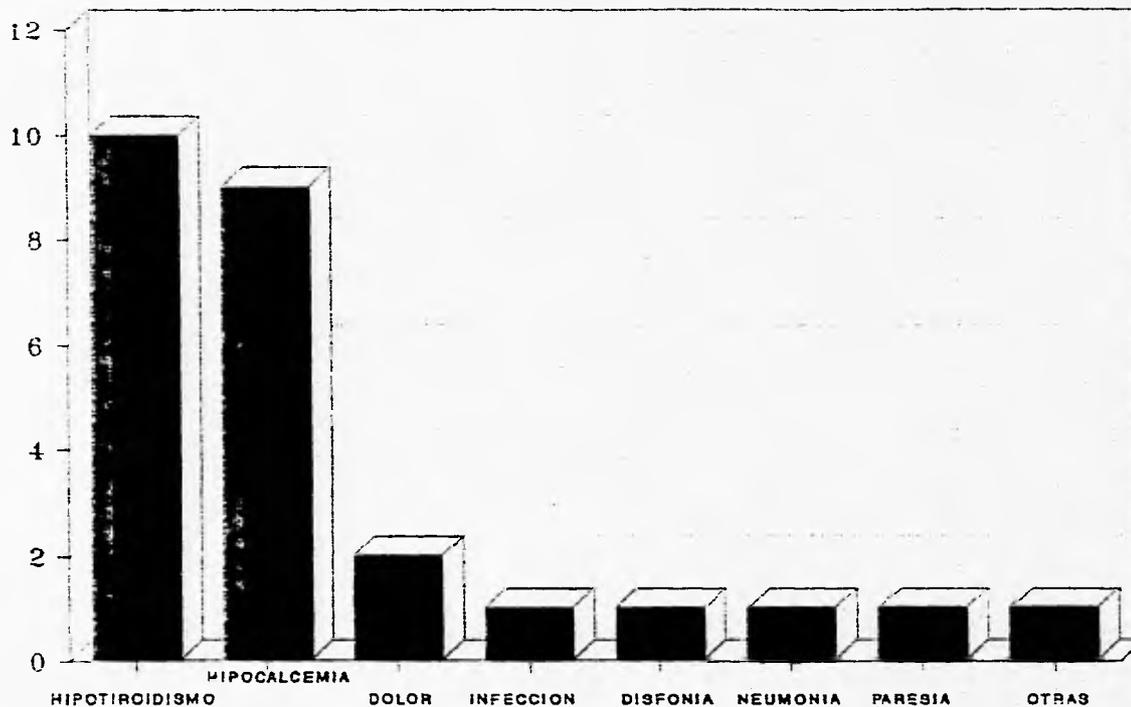
Hipotiroidismo	Tiroidectomía subtotal (TS)	1 pac.
	Tiroidectomía total (TT)	2
	TT + radical unilateral	4
	TT + radical bilateral	3
	Total	<u>10</u>
Hipocalcemia	TS	0
	TT	4
	TT + radical unilateral	3
	TT + radical bilateral	2
	total	<u>9</u>
Dolor	TT + radical unilateral	1
	TT + radical bilateral	<u>1</u>
	Total	<u>2</u>

CANCER DE TIROIDES

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GRAL. 1990-1995

* COMPLICACIONES QUIRURGICAS *

PACIENTES



GRAFICA 19

Infección	TT + radical bilateral	<u>1</u>
	Total	1
Disfonia	TT + radical bilateral	<u>1</u>
	Total	1
Neumonía	TT + radical unilateral	<u>1</u>
	Total	1
Paresias	TT + radical unilateral	<u>1</u>
	Total	1
Otras	TT + radical bilateral	<u>1</u>
	Total	1

MORTALIDAD

La mortalidad transoperatoria de éstos 20 pacientes fue de - 0%, así como de su postquirúrgico tardío.

SOBREVIDA

Durante éste periodo de revisión (6 años) no se documento - ninguna defunción, aunque es muy probable que ésta halla ocurrido principalmente en los pacientes que se encontraban en E-IV .

CONCLUSIONES

Una vez hecha nuestra revisión de casos llegamos a las siguientes conclusiones;

- 1.- En cuestiones practicas unicamente se cuenta con un 50% de expedientes clínicos disponibles para obtener información en nuestro hospital, el otro 50% lamentablemente se extravía.
- 2.- La variedad histologica más frecuente en nuestra revisión es el Ca papilar, la cual coincide con la reportada en la bibliografía .
- 3.- Es más frecuente en el sexo femenino en relación a un 2.3:1 - comparado con el masculino.
- 4.- Las variedades más malignas fueron más frecuentes en el sexo masculino. y ocurrieron en una edad más adulta. considerando estos factores de peor pronóstico.
- 5.- Este padecimiento no es de tipo ocupacional en nuestra población. Así como tambien no consideramos que existen áreas geográficas predisuestas para éste padecimiento.
- 6.- Encontramos que en un 20% de nuestros pacientes coincidieron con neoplasias benignas en otros órganos, ésto puede estar a favor de que existen factores genéticos que contribuyen a la predisposición del cáncer tiroideo.
- 7.- Los pacientes fueron sintomaticos en un 75% considerandolo al to comparado con la literatura. así como también fueron altos los porcentajes que se acompañaron de hipertiroidismo y Cáncer de Tiroides.
- 8.- La disfagia y disfonía estuvieron presentes en los pacientes con estadios avanzados
- 9.- Todos los pacientes presentaron tumor palpable y visible confinado a la glándula tiroides.

- 10.- Consideramos indispensable para abordar a un paciente que -- se sospecha Ca. de tiroides a los siguientes estudios; U.S.- gamagrama, perfil tiroideo , tele de torax, estudios básicos y ademas de los cuales no deben de tener justificación para no realizarse son la biopsia por aspiración con aguja fina-- y el ETO, debido al tipo de información que proporcionan así como tambien para decidir la pauta a seguir.
- 11.- Debemos solicitar al departamento de Anatomia Patologica en su momento, los datos como son: tamaño del tumor, tamaño de la glándula, número de tumores, número de cortes hechos a la glándula, multicentricidad, invasión a la cápsula, invasión-vascular, invasión a tejidos blandos, metastasis a ganglios- y porsupuesto su tipo histologico.
- 12.- El tratamiento quirúrgico siempre debe rejirse por un buen - estudio transoperatorio.
- 13.- Consideramos siempre esencial la presencia del cirujano oncologo o en su defecto un buen adiestramiento al cirujano ge neral en el manejo de una disección radical de cuello.
- 13.- Posterior al tratamiento se debe continuar con un seguimien- to multidisciplinario , en donde participe; la enfermera, el- patólogoel médico interno, el radiologo, el laboratorista, - el radioterapeuta, el endocrinólogo, el oncólogo médico, el- oncólogo quirúrgico, el cirujano general,el médico residente trabajo social, el anestesiolego, en sí una buena estructura calificada de personal.

Ponemos a consideración los siguientes algoritmos.;

NODULO TIROIDEO



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

NODULO TIROIDEO.

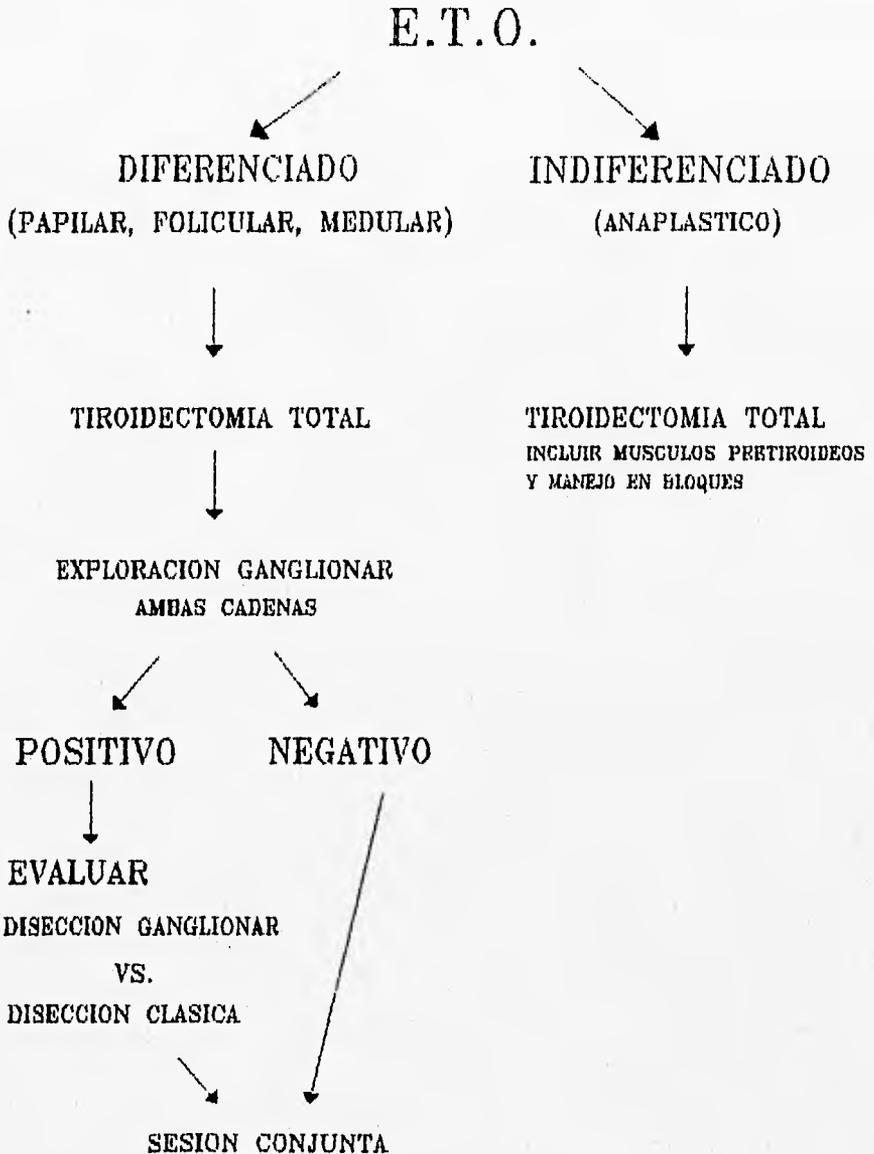
	BENIGNO	MALIGNO
SEXO	MUJERES	HOMBRES
EDAD	20 A 40 AÑOS	< 20: > 40 AÑOS
RADIACION PREVIA	-- NO	-- SI
DISFAGIA	-- NO	-- SI
DISFONIA	-- NO	-- SI
OBSTRUCCION AEREA	-- NO	-- SI

SIGNOS FISICOS.

CONSISTENCIA	-- QUISTICA	-- DURA
MASA EXTRATIROIDEA	-- NO	-- SI
FIJACION	-- NO	-- SI
PARALISIS DE CUERDA	-- NO	-- SI
DOLOR	-- SI	-- NO
HIPERTIROIDISMO	-- SI	-- NO
GAMAGRAMA	-- CALIENTE O TIBIO	-- FRIO
ULTRASONIDO	-- QUISTICO	-- NO QUISTICO

CANCER DE TIROIDES

TRATAMIENTO QUIRURGICO



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Akslen Lars A and cols, Association of Chronic Lymphocytic -- Thyroiditis and Thyroid Papillary Carcinoma. *CANCER*, November 1, 1995 , vol 76 , No. 9. 1643-1654.
- 2.- Azadian Abbas and cols, Management consideration in Hurthle -- cell carcinoma, *Surgery*, October 1995, 711-715.
- 3.- Barbot N. and cols, Pentagastrin Stimulation Test and Early - Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma Using Immunoradiometric Assay of calcitonin; Comparison with Genetic Screening in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma, *JCE M* 1994, vol 78 No. 1, 115-120.
- 4.- Coburn Michael and cols. Age Correlates, With Increased Frequency of High Risk Factors in Elderly Patients, with Thyroid Cancer. *The American Journal of Surgery*, vol 170, November 1995, 471-475.
- 5.- Correa Pelayo and col. Endocrine Gland Cancer. *CANCER*, January 1 1995, vol. 75, No.1, 338-352.
- 6.- Decker Ruth and cols. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia tipe 2 A; Is calcitonin testing obsolete?, *Surgery*, August, 1995, vol 118, No. 2, 257-264.
- 7.- Devita Vicent T , and cols. *Cancer. Principios y Practicas de Oncologia* , tomo II, 1984. Editorial Salvat.
- 8.- Fabien Nicole and cols. Description of a Human Papillary Thyroid Carcinoma Cell line. *CANCER*, April, 15, 1994. Vo. 73 -- No. 8 , 2206-2212.
- 9.- Flores Lozano Fernando. *Endocrinologia. Segunda edición. Editorial Mendez Cervantes. Edicci6n 1988. Cap. 18.*
- 10.- Harvey Hathaway K. *Clinicas Quir6rgicas de Otorrinolaringología. 3/1990. Editorial Interamericana.*
- 11.- Hay Ian D. and cols. Papillary thyroid microcarcinoma. A study of 535 casos observed in a 50 year period. *SURGERY*, December . 1992. Vo. 112. No. 6 . 1139-1147.
- 12.- Heerden Jon A. y cols . Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *SURGERY* . December. 1992. Vo. 112. No. 6 . 1131-1138.

- 13.- Hoelting Thomas and cols. Tamoxifen Inhibits Growth Migration, and Invasion of Human Follicular and, Papillary Thyroid Cancer Cell in Vitro and in Vivo. Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1995 . Vol. 80 No. 1
- 14.- Humphrey A. y cols. Predictive Value of Fine-Needle Aspiration of Follicular Lesions . CANCER. April 15, 1993. Vo.71 No. 8 . 2598-2603.
- 15.- Inoue Hiroyuki and cols. Immunohistochemical Study of Estrogen Receptors and the Responsiveness to Estrogen in Papillary Thyroid Carcinoma. CANCER. August 15. 1993. Vo. 72. No. 4 - 1364- 1368.
- 16.- Langman Jan. Embriología Médica. Editorial Interamericana. - 3a.Edición. Cap.13.
- 17.- Martínez Francisco J. and cols. Occult-Carcinoma of the Thyroid. CANCER.June 15 1993. Vol. 71. No. 12. 4022-4029.
- 18.- Nikiforov Yuri E. and cols. Characteristics of Follicular Tumors and Nonneoplastic Thyroid Lesions in Children and Adolescents Exposed to Radiation as a Result of the Chernobyl Disaster. CANCER. September 1. 1995. vol. 76. No. 5.
- 19.- Okayasu Isao and cols. Association of Chronic Lymphocytic Thyroiditis and Thyroid Papillary Carcinoma . CANCER. December 1 1995. Vol. 76. No. 11 2312-1318.
- 20.- Ozaki Osamu and cols. Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea circumferential sleeve resection followed by end to end anastomosis, . SURGERY Vo. 117 - No. 3 . 268-271.
- 21.- Quiroz G. Fernando. Anatomía Humana. Editorial Porrúa S.A. - Mexico. Veintésimo Novena Edición Tomo III. Cap.11.
- 22.- Schwartz Seymour I. Principios de Cirugía . 6a.Edición. Editorial Interamericana . Cap. 36.
- 23.- Tiede Daniel J. Paraneoplastic Cholestasis and Hypercoagulability Associated with Medullary Thyroid Carcinoma. CANCER - February 1 . 1994 vol. 73.No.3 . 703-705.
- 24.- Tielens Emile T Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. CANCER January 15 , Vol. 73. No. 2 . 424-431.

- 25.- Veronesi Umberto. Cirugia Oncologica, Editorial Panamericana Edición 1991.
- 26.- Wu Li-Teh, and cols. Treatment of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma with a Combination of Cyclophosphamide, Vincristine and Dacarbazine. *CANCER* , January 15. 1994. Vol. 73 No. 2 . 432-436.
- 27.- Yamakawa Mitsunuri and cols. Protection of Thyroid Cancer Cell by Complement - Regulatory factors. *CANCER*. June 1 . 1994. Vol.73. No. 11. 2808-2817.
- 28.- Zou Minjing and cols. The Expression of the MDM2 Gene, a p53 Binding Protein, in Thyroid Carcinogenesis. *CANCER*. July 15. 1995 . Vol. 76. No. 2 . 314.
- 29.- Zou Minjing and cols. Low Rate of ret Proto Oncogene Activation (PTC/ret^{Tpe}) in Papillary Thyroid Carcinomas from Saudi Arabia . *CANCER*. January 1 , 1994. Vol. 73. No. 1. 176-180.