

Carcinoma de tiroides

Dr. Fernando Botta¹

Resumen

Se hace referencia a la evaluación diagnóstica del nódulo de tiroides, reafirmando los conceptos de algoritmo de estudio, sensibilidad y especificidad de los procedimientos diagnósticos y costo-efectividad. Destacando una vez más el lugar de la citología y el concepto de selección de pacientes para cirugía, la táctica quirúrgica frente al nódulo tiroideo y la necesidad de la protocolización multidisciplinaria en el estudio y tratamiento de esta patología.

Se tratan brevemente los puntos más controvertidos del tratamiento de los carcinomas diferenciados del tiroides, la condición sine qua non del patólogo en sala de operaciones en cirugía tiroidea y el valor de la cuantificación del DNA nuclear en el diagnóstico y pronóstico de estos tumores.

Palabras clave: Tiroides. Neoplasias.

Summary

Reference is made to the diagnostic evaluation of thyroid nodules, reaffirming concepts of study algorithm, sensitivity and specificity of diagnostic procedures and cost-effectiveness. The author emphasizes the importance of cytology, patient selection for surgery, surgical tactics, and the need of multidisciplinary protocolization in the study and treatment of this pathology. The most controversial issues concerning treatment of differentiated carcinoma of the thyroid, the sine qua non condition of pathologist presence in the operating room in thyroid surgery and the value of nuclear DNA quantification in the diagnosis and prognosis of these tumors are briefly mentioned.

Introducción

El carcinoma de tiroides es el tumor maligno más frecuente del sistema endócrino pero sin embargo es una patología relativamente poco frecuente, ocupan-

do un pequeño porcentaje en las estadísticas de tumores malignos que afectan al ser humano y por ende en las causas de muerte en el mundo. No sólo el número de pacientes es pequeño, sino que además la sobrevida prolongada es común, aun en aquellos que terminan muriendo por la propia enfermedad. Más aún, dado que los tratamientos son a menudo exitosos, no puede argumentarse que el cáncer de tiroides sea un problema prioritario de la salud pública.

Sin embargo, lo que le otorga un aspecto destacado en la práctica clínica diaria a esta patología, es que, frente a una no poco frecuente tumoración tiroidea, existen ciertas posibilidades de tratarse de un carcinoma, posibilidad ésta que rige gran parte de los gestos diagnósticos y terapéuticos del clínico frente a dicha tumoración.

Indudablemente éste es un tema que apasiona, tanto más, cuanto más conocimiento y experiencia se pretende adquirir, debido quizás a las características particulares de estos tumores y a las controversias existentes sobre todos los aspectos relacionados a éstos.

Estas múltiples controversias llevan a una inagotable necesidad de información y discusión, siendo, quizás, las responsables del apasionamiento que caracteriza a aquellos que se dedican de una u otra forma a este tema.

Pretender hacer referencia a todos los aspectos del carcinoma de tiroides en este espacio es inimaginable, incluso sería difícil poder abarcar tan sólo uno de ellos con la profundidad necesaria. Por lo tanto se hará referencia a algunos de los aspectos que se consideró de interés para esta oportunidad, en una forma necesariamente breve:

- Evaluación diagnóstica del nódulo tiroideo
- Controversias en la táctica quirúrgica:
 - Extensión de la resección glandular
 - Consulta intraoperatoria con patólogo
 - Diagnóstico posoperatorio de cáncer
- Cuantificación de la ploidia del DNA

Trabajo de la Clínica Quirúrgica «F» (Director Profesor Dr. Bolívar Delgado). Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo.

1. Asistente de Clínica Quirúrgica
Presentado a la Sociedad de Cirugía el 11 de marzo de 1992

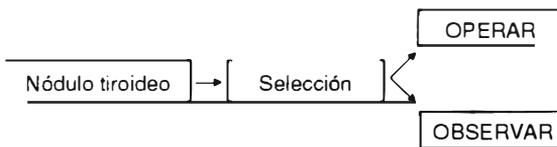
Correspondencia: Dr. Fernando Botta. Juan M. Pérez 2918 (903). CP 11300. Montevideo.

Evaluación diagnóstica del nódulo tiroideo

La finalidad de la utilización de los distintos procedimientos diagnósticos a los cuales puede recurrir el clínico frente a un nódulo tiroideo, es obtener con la mayor certeza posible, información sobre la patología subyacente en dicho nódulo, que le permita decidir en una selección los pacientes que deberán someterse a cirugía y aquellos que sólo requerirán observación.

Nódulo tiroideo:

- Adenoma
- Coloide
- Quiste
- Carcinoma
- Tiroiditis



La utilización de los procedimientos diagnósticos debe realizarse en una forma secuencial, racional, en base a la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos, teniendo en cuenta el concepto de costo-efectividad, concepto éste conocido como algoritmo o protocolo de estudio ⁽¹⁻¹²⁾.

El conocimiento de la sensibilidad y especificidad de los procedimientos diagnósticos con que se dispone en la institución donde se estudia este tipo de patología, no sólo es importante para la utilización de determinado algoritmo, incluyendo la costo-efectividad, sino que es esencial para poder tomar decisiones sobre operar u observar al paciente.

El procedimiento diagnóstico más eficaz en la selección y de primerísima línea en la evaluación diagnóstica del nódulo tiroideo es la citología por aspiración. No existe ningún procedimiento o combinación de ellos que alcance la sensibilidad y especificidad de la citología. Más aún, la citología es el único procedimiento capaz de dilucidar la patología subyacente en un nódulo tiroideo ⁽¹³⁻³⁴⁾.

Por estas razones se considera que la citología ha revolucionado el estudio del nódulo tiroideo, con un impacto tal que en ocasiones puede ser el único estudio necesario. Llevando a autores a afirmar que los demás procedimientos conocidos son arcaicos en la valoración diagnóstica de esta patología ^(35,36).

El redescubrimiento de la citología asociado a una amplia experiencia ha permitido aumentar significativamente el porcentaje de cáncer en las piezas de resección, lo que refleja un verdadero criterio selectivo, sometiendo a cirugía innecesaria un menor número de pacientes.

La más extensa y completa revisión de la citología es aportada por Ashcraft y Van Herle sobre 8 series

de 13.071 pacientes, todos los cuales fueron sometidos a cirugía: 848 con citología benigna, de los cuales 22 fueron carcinomas (falso negativo: 2,6%); de 484 casos con diagnóstico de sospecha y de cáncer, 246 resultaron ser carcinomas, con sólo 7% de falsos positivos. Una segunda revisión sobre 20 series que incluía más de 10.000 pacientes no todos de los cuales fueron operados, revela 2,4% de falsos negativos, y 3,3% de falsos positivos. Limitando el diagnóstico de positivo sólo a aquellos con diagnóstico de cáncer, la especificidad ascendió a 99% (casi ningún paciente con patología benigna sería operado), pero la sensibilidad descendió a 73%, perdiéndose 27% de carcinomas, la mayoría de los cuales se encuentra en el grupo con citología de sospecha de cáncer ^(37,38).

Referente a las limitaciones de este procedimiento diagnóstico, la más importante es que la certeza y por lo tanto su real utilidad es enteramente dependiente de la experiencia e interés del técnico que realiza este estudio. Esta es la razón por la cual en nuestro medio, salvo destacada excepción, carecemos de una citología confiable. La solución puede estar en una centralización de este estudio, con una estrecha relación con cirujanos y patólogos dedicados al tratamiento de esta patología, de forma tal de adquirir experiencia suficiente, conocer la sensibilidad y especificidad propias, junto a un cambio de actitud referente al informe citológico, pasando de ser una mera descripción semiológica del extendido a un informe con un diagnóstico según la terminología internacional ^(17,39,40).

Otras limitaciones se encuentran en lo referente al diagnóstico de carcinoma folicular, debido a que la invasión capsular/vascular son criterios histológicos, y el grupo de diagnóstico indeterminado por escaso material citológico.

Con referencia a aquellos nódulos catalogados como sospechosos de ser cáncer, Gharib ⁽⁴¹⁾ analiza una serie de 1.970 estudios en la Clínica Mayo hallando 17% de diagnósticos de sospecha, de los cuales 25% fueron malignos.

En este grupo de sospechosos, Gharib concluye que el *scanning* no fue de utilidad, dado el hecho que 83% presentó nódulos hipocaptantes (nódulo frío). Más aún, 2 carcinomas fueron hallados en pacientes con nódulos «calientes».

El dato más importante a conocer de la citología es el porcentaje de falsos negativos ⁽⁴²⁾, es decir el riesgo calculado de dejar carcinomas *in situ* cuando se realiza la selección de pacientes. El riesgo de diagnósticos falsos negativos es inherente a todo método de evaluación de nódulos tiroideos que deja gran parte de estas lesiones *in situ*. Sin embargo el concepto de cirugía selectiva es el aceptado hoy día, pudiéndose afirmar que no existe ningún autor que apoye la resección sistemática de todo nódulo tiroideo. Por lo tanto, la preocupación sobre los diagnósticos falsos negativos significaría en realidad, preocu-

pación que la reducción de la cirugía que la citología permite, lleve a un correspondiente descenso del número de carcinomas detectados, en comparación al número de carcinomas detectados cuando se utilizan criterios clínicos convencionales.

El porcentaje de cáncer en las piezas de resección presentado por distintos centros con una citología de elevada sensibilidad y especificidad y por lo tanto con una conducta selectiva demuestran lo contrario.

Hamburger compara una serie de 1.094 casos seleccionados para cirugía con los métodos clínicos convencionales, antes del uso de la citología, con 53% de lesiones reseçadas y 22% de cáncer en piezas de resección; con una serie de 888 casos sometidos a selección en base al estudio citológico, 18% de lesiones reseçadas, 45% de cáncer en las piezas de resección ⁽⁴³⁾.

En la serie de Gharib sobre 1.970 casos, reporta 18% de resecados y 43% de cáncer resecados, Norton 48%, Suen 47%, etc. ⁽⁴¹⁾.

Una cirugía menos selectiva, negaría el principal valor de la citología, evitar cirugía innecesaria. Obviamente, la citología es menos decisiva que la cirugía sistemática en la detección de todos los carcinomas.

Hawkins ⁽⁴⁴⁾, presenta un aumento del porcentaje de cáncer en piezas de resección en pacientes estudiados con citología, de 8,3% en 1981 a 37,3% en 1985. Este aumento de la certeza diagnóstica es debido a una disminución de la proporción de pacientes operados de 61% en 1981 a 14,9% en 1985; reducción ésta que corresponde a la reducción de cirugía en pacientes con patología benigna, ya que la proporción del número total de pacientes en quienes se detectó cáncer se mantuvo constante en forma anual.

Esta mayor selectividad se debió al incremento sostenido en la experiencia con la citología diagnóstica.

Parece oportuno recordar una afirmación de Vickery: «es increíble que haya tomado tanto tiempo el reconocimiento popular, para un método diagnóstico de probada validez y seguridad en uno de los problemas más prevalentes de la práctica clínica» ⁽⁴⁵⁾.

El ultrasonido es un método muy preciso en delinear la anatomía de la glándula tiroidea, las características físicas del nódulo en cuestión e incluso detectar otros nódulos no evidentes en la clínica. Los transductores de alta resolución permiten detectar lesiones menores de 2 mm.

Sin embargo el aporte de la ecografía en la decisión de observar u operar al paciente es poco significativo.

La ecografía no permite distinguir entre un nódulo benigno y maligno, ya que no existe ningún signo ecográfico diagnóstico de malignidad.

Las características físicas del nódulo tiroideo son aportadas por la punción-aspiración ⁽⁴⁶⁾.

La detección de otros nódulos no descubiertos clínicamente, no modifica la conducta frente a un nódulo clínicamente único, referente al riesgo de cáncer. La existencia de lesiones nodulares microscópicas detectadas no es de interés para el clínico ya que se desconoce su significado.

Por estas razones, la ecografía ha caído en desuso y no forma parte de los algoritmos o protocolos de estudio del nódulo tiroideo como examen de primera línea.

En un análisis de Van Herle de series publicadas sobre 700 pacientes, el ultrasonido brindó diagnóstico positivo de cáncer (sólido-mixto) con una sensibilidad de 90%, especificidad de 18% (más de 4 nódulos benignos resecados por cada carcinoma); limitado el diagnóstico positivo a los nódulos sólidos, la especificidad aumentó a 33% pero la sensibilidad disminuyó a 85%. Aquel repetido concepto referente a indicación quirúrgica en todo nódulo «sólido y frío», está basado en la falsa premisa que las lesiones quísticas no presentan riesgo de cáncer y por otro lado carece de selectividad en cuanto a que más de 80% de todos los nódulos tiroideos son «fríos».

El *scanning* radioisotópico sólo asigna probabilidad de malignidad sobre la base del estado funcional del nódulo tiroideo ^(47,48).

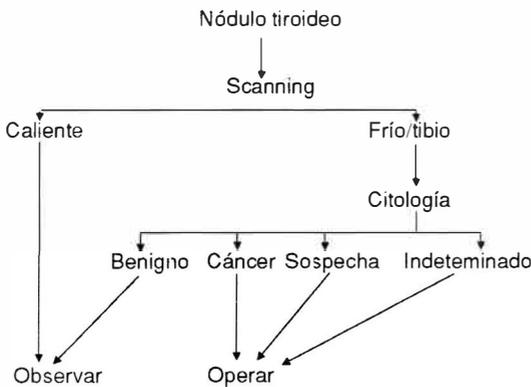
En la clásica revisión de 22 series de Van Herle ⁽³⁷⁾, de más de 5.000 pacientes, el 84% de los nódulos eran «fríos», 10,5% «tibios» y 5,5% «calientes»; encontrándose cáncer en 16%, 9% y 4% respectivamente. Es decir que el nódulo no captante tiene las mayores chances de malignidad, pero a su vez la mayoría de las veces corresponde a patología benigna.

Incluyendo como diagnóstico positivo de cáncer los nódulos acaptantes y aquellos que no se distinguen en el *scanning* (tibios), el *test* tiene una sensibilidad de 96%, pero una especificidad de 17%, es decir 5 nódulos benignos resecados por cada carcinoma.

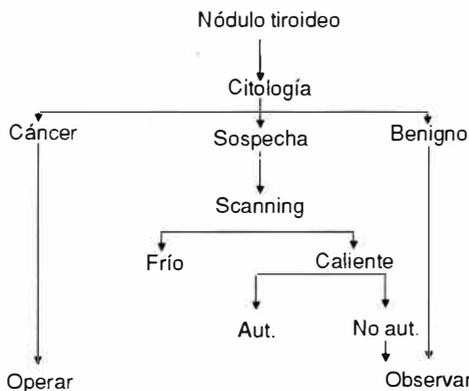
Limitando el criterio de positivo sólo a los nódulos «fríos», la especificidad aumenta a 30% (2 benignos por cáncer) pero la sensibilidad disminuye a 87%.

La frecuencia de cáncer en un nódulo frío oscila en 12%-35%, correspondiendo el resto a adenomas, tiroiditis, quistes, procesos degenerativos en adenomas, etc.

Actualmente ningún *test* diagnóstico ha logrado 100% de sensibilidad y especificidad, pero la citología ha demostrado presentar la mayor especificidad y el *scann* el mayor grado de sensibilidad, por lo que el algoritmo de estudio que utiliza Wool en la Clínica Lahey y Hamburger en Michigan se inicia con el *scanning* ^(7,23). Referente a costo-efectividad estaría justificado por estos autores por su bajo costo en dicho país, a pesar de seleccionar un reducido número de pacientes que no tendrían indicación de cirugía, nódulos captantes.



Para un gran número de autores el primer gesto diagnóstico es la citología, indicándose el *scanning* para los casos con diagnóstico citológico de sospecha o probabilidad de cáncer, sometiendo a cirugía a los no captantes.



La pregunta que debe formularse es, si en términos de costo-efectividad es aplicable el *scanning* para apartar de un gran número de casos con nódulos no captantes que serán sometidos a cirugía, un pequeño grupo que demostrará captación y por lo tanto se evitaría la cirugía.

Teniendo en cuenta el concepto de costo-efectividad, la conducta sería someter directamente a aquellos con citología sospechosa a cirugía, aun a cuenta de operar a unos pocos que presentarían nódulos captantes con muy bajo riesgo de cáncer (2).

En aquellos centros que disponen una amplia experiencia en el diagnóstico citológico, no sólo utilizan este procedimiento en la selección de pacientes sino que además es utilizado, cuando se decidió cirugía, en planificar la táctica quirúrgica, a tal grado que algunos autores han encontrado que la consulta intraoperatoria

con patólogo no modificó el plan pre-operatorio realizado en base al diagnóstico citológico (43,49-52).

Indudablemente esto resulta de disponer de citopatólogos con especial interés y experiencia en citopatología tiroidea (53).

Un diagnóstico citológico de benigno no es garantía absoluta que dicho nódulo no sea un carcinoma. Con razonable experiencia, este diagnóstico puede alcanzar valores superiores a 95% de certeza en la exclusión de carcinoma (54,55).

De la misma manera que el juicio clínico es importante en el adecuado uso de la citología en el manejo de pacientes con nódulo tiroideo, también lo es en la indicación de cirugía. Fue mencionado al inicio que los diversos procedimientos diagnósticos, de los cuales la citología ocupa el primer lugar, colaboran con el clínico en decidir en la selección de pacientes y por lo tanto esta decisión no sólo se realiza en base a estos exámenes paraclínicos.

Como ejemplo, un nódulo de 40 mm que desplaza la tráquea, en paciente añoso, raramente responderá a la hormonosupresión que incluso puede ser mal tolerada, por lo que seguramente será sometido a cirugía a pesar del diagnóstico citológico de benignidad. Un paciente joven con un nódulo de 30 mm con citología de adenoma folicular, aun de adenoma macrofolicular, que no responde a la hormonosupresión, tiene indicación de cirugía, no porque se piense en la posibilidad de cáncer, sino en un seguimiento que puede llegar a ser mayor de 30 años con eventuales controles citológicos.

Parece de interés destacar conceptos de Cady B. (56), de una filosofía liberal referente a la indicación quirúrgica del nódulo tiroideo, pero conservadora en lo referente a extensión de resección. Afirmando que todo nódulo voluminoso que deforma el cuello o desplaza la tráquea tiene indicación quirúrgica, sin necesidad de ningún estudio preoperatorio, excepto la presencia del patólogo en sala de operaciones. Estimando que la máxima utilidad de la citología se encuentra en aquellos nódulos relativamente pequeños (20 mm), en los cuales se revela un proceso benigno, coloide, *pattern* macrofolicular o tiroiditis, en los cuales, claramente no existe indicación de cirugía, lo que se calcula en un 50% de los pacientes con este tipo de nódulos tiroideos.

Extensión de la resección glandular

Este aspecto de la táctica quirúrgica se circunscribe a los carcinomas diferenciados unilaterales, intratiroides, donde se centra la controversia actual, y que data desde hace más de dos décadas.

No es el caso de discusión aquellos tumores bilaterales, con extensión extratiroidea o metástasis a distancia al diagnóstico, por otra parte menos frecuentes, en los cuales la cirugía extensa está indica-

da⁽⁵⁷⁾. Hacer referencia a la extensión de resección glandular, ineludiblemente lleva a hacer mención de las conductas de tratamiento en un concepto global, es decir la utilización o no de la radioablación (RA) y modalidades de seguimiento; ya que la resección quirúrgica puede constituir el primer paso en el tratamiento, íntimamente vinculado a las eventuales conductas terapéuticas subsiguientes, de las cuales el cirujano en nuestro medio aún no participa, permitiendo que el anacrónico concepto que el cirujano es la «mano armada del endocrinólogo» (?) continúe en vigencia. Tampoco está en discusión que el procedimiento mínimo aceptado frente a un nódulo tiroideo es la lobectomía total + Istmectomía, concepto que data desde 1945.

Por lo tanto se pueden definir tres grandes tendencias terapéuticas:

- Tratamiento agresivo sistemático: Tiroidectomía total (TT) + RA.
- Tratamiento conservador: Lobectomía + Istmectomía + Hormonosupresión.
- Tratamiento selectivo: en base a cálculo de riesgo de recidiva y muerte, utilizando sistema de estadificación pronóstica, según los factores de riesgo considerados de mayor importancia:
 - Lobectomía + Istmectomía + Hormonosupresión.
 - Tiroidectomía casi total (TCT) + Hormonosupresión.
 - TCT o TT + RA + Hormonosupresión.

Cada una de estas propuestas está basada en análisis retrospectivos de grandes series, en las cuales se demuestran resultados superiores o no inferiores con una u otra modalidad terapéutica. Por su carácter retrospectivo, no randomizado, muchas son factibles de crítica en un análisis minucioso.

No existe disponible ningún análisis prospectivo que recomiende una conducta terapéutica en particular, por lo que los cirujanos endócrinos varían en sus interpretaciones de los datos retrospectivos disponibles^(45,58-78).

No parece vislumbrarse en un futuro próximo solución de esta controversia, a pesar de la extensa literatura publicada al respecto, dada la relativa poca frecuencia de esta patología, lo extenso del seguimiento que ameritan estos pacientes, lo que dificulta el estudio prospectivo. Situación bien definida por Khrishnamurphy y Blahd⁽⁷⁹⁾ al afirmar que no parece existir una sola opinión unificada en la comunidad médica sobre la mejor forma de tratamiento del carcinoma diferenciado del tiroides, influyendo en la selección del mismo, aspectos filosóficos, emocionales y los inherentes al ámbito de formación profesional. Concepto que es perfectamente aplicable a nuestro medio.

Si bien debemos acostumbrarnos a seguir trabajando en esta controversia surge con mayor énfasis la

necesidad de una protocolización multidisciplinaria, en la cual citopatólogo, patólogo, endocrinólogo y cirujano endócrino actúen en íntima coordinación⁽⁸⁰⁾.

Un cirujano que realiza cirugía conservadora, con buenos fundamentos y un endocrinólogo convencido de los beneficios potenciales, con buenas razones de la radioablación sistemática, es una asociación, a veces incluso sin conocer sus respectivas conductas, que no está en los mejores intereses del paciente.

Se resume brevemente algunos de los argumentos, conocidos desde hace muchos años y que siguen en vigencia, de los proponentes de cirugía agresiva y conservadora.

- Tiroidectomía total:
 - Multicentricidad microscópica
 - Transformación anaplásica
 - Radioablación
 - *Follow up*: I^{131} – TG
 - Resultados superiores: sobrevida/recidiva
 - Evita reintervenciones (alto riesgo)
 - Mínimo de complicaciones
- Tiroidectomía menos que total:
 - Focos microscópicos = escasa significación
 - Transformación anaplásica = excepcional
 - Bajos porcentajes de recidiva en remanente
 - Resultados no inferiores. Sobrevida
 - No beneficios con RA y *follow up* con I^{131}
 - Excesividad morbilidad con TT

Al no existir estudios prospectivos de grupos comparables, las conductas son dispares en base a las interpretaciones particulares de los datos disponibles de estudios retrospectivos.

Se reportan cifras de 32–88% de focos microscópicos multicéntricos en piezas de resección de carcinomas papilares unilaterales, posible origen de recidiva y transformación anaplásica^(81,82). Sin embargo, varios análisis reportan porcentajes de recidiva en el lóbulo contralateral de 4, 6–8,3%, y un 1% de transformación anaplásica, otorgándole escasa significación clínica en comparación a los elevados porcentajes de focos microscópicos. A su vez, determinaría realizar vaciamientos radicales funcionales de cuello de índole profiláctico, dado los elevados porcentajes de compromiso microscópico ganglionar, concepto no universalmente aceptado y que aquellos proponentes de TT sistemática habitualmente no realizan^(28,83-91).

Respecto a resultados superiores con TT y no inferiores con cirugía menos extensa, son conceptos fundamentados en análisis retrospectivos, citados por unos u otros según su propuesta terapéutica.

Aquellos proponentes de TT reportan mínimos porcentajes de complicaciones, los que realizan cirugía conservadora citan cifras excesivamente altas. Extender o no la resección al lóbulo contralateral, y a parte o todo el lóbulo, es la base del debate actual, íntimamente relacionado en el contexto global de tratamiento referido al uso o no de la RA^(83,92-98). Pare-

cería existir cierta convergencia entre los proponentes de TT y TCT, sin dejar de lado los proponentes de lobectomía e istmectomía con bien fundados argumentos (45,99). Cabría preguntarse, entonces, si las discrepancias entre TT y TCT no serían más de índole académico. Sin embargo el punto crítico continúa siendo la morbilidad potencial de la TT, por el hecho que la TT no habría demostrado mejores resultados respecto a sobrevida que procedimientos menos extensos, es decir no es necesariamente superior. Por lo que cualquier morbilidad derivada de la misma sería un precio injustificado para un beneficio no claramente evidente.

Admitiendo que todo cirujano acepta y trabaja con un significativo riesgo de complicaciones, se considera por algunos autores inútil asumir éste, para un procedimiento no necesariamente superior respecto a los resultados (100).

Sin embargo, el importante número de autores que realizan TT, considera haber seleccionado una estrategia que brinda al paciente las mejores chances de curación con una mínima morbilidad (95,101-114).

Un aspecto fundamental en el estudio del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides son los factores pronósticos, motivo de extensos análisis en la literatura. No sólo por su enorme implicancia en el pronóstico y el análisis del impacto del tratamiento en grupos comparables de pacientes respecto a estos factores, sino en disponer de factores confiables en definir los pacientes con mínimo riesgo de muerte (la mayoría de los pacientes) y por lo tanto factibles de una terapéutica conservadora, evitando la morbilidad de una conducta agresiva y aquel grupo con alto riesgo de muerte y recidiva que se beneficiará de un tratamiento radical de inicio (115).

Referente al análisis de resultados de tratamiento, si se comparan dos series de pacientes que no son iguales referentes a las variables pronósticas, cualquier diferencia en los resultados puede ser erróneamente atribuida al tratamiento.

El otro aspecto esencial en el estudio de los factores pronósticos, como ya se mencionó, es la utilización de sistemas de estadificación de los pacientes en grupos de riesgo, permitiendo realizar un tratamiento selectivo, concepto que cada día parece aceptarse más y se aplica en destacados centros mundiales. Concepto que surge de innumerables análisis retrospectivos sobre los factores que más influyen en el pronóstico del paciente (116-123).

En el análisis de los factores pronósticos, la mayoría coincide en cuáles son los factores más importantes pero difiere en la importancia relativa de cada uno de ellos (124-129).

El instituto Gustave Roussy (130) en 546 casos analizados, encuentra la edad (131), la histología, referente al grado de diferenciación histológica, distinguiendo entre papilar y folicular bien diferenciado del folicular

moderadamente diferenciado, sexo y ganglios palpables.

Wanebo, de la Universidad de Virginia (86), la extensión tumoral (tamaño y extensión extratiroidea), edad e histología (folicular peor pronóstico). Tenvall J, Lund University de Suecia, reanalizando el sistema EORTC, Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer, Grupo Tiroides, concluye que solamente la edad, extensión local y metástasis son los factores más importantes (132,133).

Sakamoto A, del Cancer Institute of Tokyo (134), reafirma el concepto de grado de diferenciación histológica, independientemente del tipo histológico del tumor, encontrando en un análisis de 258 casos, de alto riesgo aquellos papilar o folicular pobremente diferenciados.

Lang W, de Hannover Medical School (135), distingue claramente la diferencia pronóstica entre los dos tipos de carcinoma folicular, encapsulado o mínimamente invasor y el extensamente invasor, como factor de riesgo más importante en los casos de este tipo histológico.

Simpson WJ (136) analizando 1.578 casos del Princess Margaret Hospital, University of Toronto y del Ontario Cancer Center, determinan distintos factores según la histología, para el papilar: la edad, extensión extratiroidea y grado de diferenciación histológica; para el folicular: la extensión extratiroidea, metástasis, tamaño (40 mm), ganglios y por último la edad.

En base a estos hallazgos, determinaron las pautas de un tratamiento selectivo o protocolo.

La Clínica Lahey (117), creó el denominado sistema AMES, edad, metástasis, extensión y tamaño:

- Grupo de bajo riesgo:
 - Menores de 41-51 (hombre-mujer) sin metástasis.
 - Mayores con papilar intratiroideo, folicular encapsulado
 - Tamaño menor de 50 mm.
- Grupo de alto riesgo:
 - Metástasis.
 - Menores de 41-51 con folicular invasor.
 - Mayores con papilar con extensión extratiroidea con folicular invasor.
 - Tamaño mayor de 50 mm.

Este sistema ejemplifica la importancia del análisis multivariable de los factores pronósticos. Un ejemplo se da cuando se analiza aisladamente un solo factor, determinando conclusiones erróneas; cuando se agrupan sólo por tipo histológico 940 carcinomas en la Clínica Lahey, se encontró cifras de recidiva y mortalidad para el carcinoma folicular que duplicaban a las correspondientes al papilar.

Este hecho no se explicaba por la histología, sino que la mayoría de los pacientes con tumores foliculares eran de edad avanzada, factor primordial en el pronóstico (137). Tal es así, que cuando se agrupan

solamente por edad, aquellos pacientes mayores de 40–50 años presentaban cifras de recidiva y mortalidad 3 a 4 veces superiores al grupo de menores⁽¹³⁸⁾.

La Clínica Mayo presenta un sistema similar pero más sofisticado, tipo multivariable, agrupando los pacientes en bajo y alto riesgo según un *score*. Es el sistema AGES: edad, grado histológico, extensión

Tabla 1. Agrupación de los porcentajes según riesgo.

AGES	Papilar	Mortalidad
Bajo riesgo (737)	86%	2%
Alto riesgo (121)	14%	46%
AMES	Papilar/Folicular	Mortalidad
Bajo riesgo (277)	89%	1.8%
Alto riesgo (33)	11%	46%

(local y a distancia) y tamaño^(120,139).

Un elemento a favor de la validez de estos siste-

Tabla 2. Mortalidad según causas en 20 años.

Bajo riesgo	1.1%	1%
Alto riesgo	40.8%	40.3%
	AGES	AMES

mas surge cuando se comparan ambos en su capacidad de agrupar los pacientes según riesgo (tabla 1).

Analizando la mortalidad según causa específica de muerte a 20 años (tabla 2).

Tabla 3. Estadificación de los tumores UICC/AJCC

Edad < 45 años

Estadio I: cualquier T, cualquier N, M₀

Estadio II: cualquier T, cualquier N, M₁

Edad > 45 años

Estadio I: T₁, N₀, M₀

Estadio II: T₂, N₀, M₀,

T₃, N₀, M₀

Estadio III: T₄, N₀, M₀

Cualquier T, N₁, M₀

Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M₁

T₁: 10 mm. T₂: 10–40 mm. T₃: 40 mm. T₄: extensión extratiroidea.

Por lo tanto la relación de chances de muerte son:

- Alto riesgo/bajo riesgo:

– AGES: 40/1.

– AMES: 37/1

Otro ejemplo de la importancia de la edad en pronóstico está determinado por el nuevo sistema TNM ajustado a la edad (tabla 3).

Se distingue en el primer grupo la independencia del tamaño y adenopatías referente al estadio I y la existencia de metástasis en un estadio II en el primero a un IV en el segundo grupo^(140–141).

Cuando se analizan resultados de tratamiento, no sólo debe tenerse en cuenta los datos de sobrevida, sino que además la potencial morbilidad de una reci-

Tabla 4. Riesgo relativo de recidiva a 30 años.

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Lobectomía	14%	59%
Resec. Bilateral	4%	26%
	(866)	(97)

diva.

La Clínica Mayo determinó los porcentajes de recidiva a 30 años en ambos grupos de riesgo para el carcinoma papilar (tabla 4).

Sin embargo no existieron diferencias en sobrevida entre los sometidos a lobectomía y aquellos a resección bilateral. Por lo tanto, no hubo muertes por recidiva. Tampoco existieron diferencias entre TCT y TT.

Por estos motivos la Clínica Mayo recomienda la TCT para evitar la morbilidad de la recidiva, pero no con intención de aumentar las chances de sobrevida del paciente. Aquellos proponentes de tratamiento conservador prefieren reintervenir en los casos de recidiva, en lugar de extender la resección en la cirugía inicial, reportando porcentajes de recidiva en el remanente, inferiores.

Respecto a mortalidad, reporta a los 25 años, en 734 casos catalogados de bajo riesgo, no diferencias entre lobectomía y resección bilateral y en el grupo de alto riesgo una diferencia pequeña pero significativa.

La radioablación (RA), es decir la destrucción de parénquima tiroideo remanente en anticipación ante un eventual uso del radioyodo en forma terapéutica, es utilizada según las tres grandes tendencias terapéuticas.

La tendencia conservadora, que realiza cirugía conservadora no realiza RA ni seguimiento con radioyodo. Utilizándolo cuando se evidencian clínicamente metástasis no considerando de beneficio la detección precoz de las mismas con *scanning* seriados. Crile, de Cleveland Clinic, considera que aquellas micrometástasis detectadas y tratables con I¹³¹, pueden serlo tan efectivamente con hormonosupresión⁽¹⁴²⁾.

Aquellos que aplican criterio selectivo, realizarán RA en aquel grupo de alto riesgo de recidiva y muerte (143-146) variando los criterios selectivos en distintos centros.

Aquellos que realizan TT sistemática, realizan la RA del mismo modo. No existe acuerdo unánime referente a la dosis de RA, en la necesidad de realizar *screening* periódico y por cuanto tiempo (147-154).

La eficacia del radioyodo en el tratamiento de las metástasis que lo captan a dosis terapéuticas, no ha sido aún establecido en un estudio controlado. Los pacientes con metástasis pulmonares tratados con radioyodo presentan una mayor supervivencia, sin embargo este mejor pronóstico puede ser debido a la aparente menor agresividad de los tumores que captan radioyodo (111,153,155). La interrogante de si aquellos pacientes sin evidencias macroscópicas de tumor residual deben recibir radioyodo a fin de lograr la ablación de parénquima remanente, permanece sin respuesta. Más aún, el número de pacientes y lo extenso del seguimiento requerido para proveer una respuesta definitiva hace poco probable que un estudio de estas características se realice en un futuro próximo (156).

Consulta intraoperatoria con patólogo (CIP)

La presencia del patólogo en sala de operaciones en el curso de cirugía tiroidea es esencial. Concepto compartido por la mayoría de los autores y promulgado desde hace años en nuestro medio por el Dr. Bolívar Delgado. (53, 157-159). Es justamente en nuestro medio donde su importancia adquiere mayor trascendencia, ya que la mayoría de las veces se desconoce la patología responsable de la tumoración tiroidea, ya que como se afirmó carecemos de una citología diagnóstica.

Por lo tanto la CIP permite que el cirujano que en principio está «operando un bulto en el tiroides» se convierta en la mayoría de las veces en una determinada patología, por lo cual podrá realizar la táctica quirúrgica adecuada a la misma. Es decir se evitarán resecciones innecesariamente extensas o inadecuadas a la patología existente.

El patólogo podrá diagnosticar carcinoma papilar, medular y folicular invasor. Confirmar la existencia de metástasis ganglionares en ganglios macroscópicamente sospechosos o en los casos de autores que realizan la biopsia sistemática, permitirá confirmar la desvascularización inadvertida de una paratiroides y por lo tanto su implantación muscular.

El aspecto más discutido y criticable del estudio por congelación, son las neoplasias foliculares. Son reconocidas las dificultades, no sólo intraoperatorias y los aspectos aún controvertidos en el diagnóstico de cáncer frente a una neoplasia folicular. Mientras algunos patólogos discrepan en definir la invasión

capsular, otros basan su diagnóstico en la angioinvasión (160,161).

Frente al diagnóstico citológico de neoplasia folicular, con elementos o no de sospecha de malignidad, hay autores que no realizan CIP, esperando el resultado definitivo en 48 horas luego de la lobectomía. En caso de tratarse de un carcinoma, reintervienen al paciente a fin de realizar la lobectomía contralateral, lógicamente proponentes de TT sistemática, aún siendo mínimamente invasor (109,110).

La propuesta de Block, de realizar una TCT en estos casos de nódulos con sospecha de cáncer sin confirmación anatomopatológica intraoperatoria para evitar una eventual reintervención, está determinando realizar en casi 90% de los casos resecciones innecesariamente extensas, conducta que parece estar más en los intereses del cirujano que del paciente (162,163).

Similar situación se denota en aquellos proponentes de extender la resección a gran parte del lóbulo contralateral sistemáticamente sin la presencia del patólogo en sala de operaciones frente a todo nódulo tiroideo (164). En determinados centros donde el diagnóstico citológico tiende a la excelencia, donde se identifican parámetros de mayor sospecha de cáncer en la neoplasia folicular, se plantea al paciente la opción de realizar una cirugía más extensa de inicio para evitar una posible reintervención, casos muy seleccionados, con estudios citológicos de citopatólogos de gran experiencia (43,77).

La utilidad de un procedimiento diagnóstico, es operador dependiente y al igual que en la citología, en la CIP es fundamental. Un ejemplo de ello es la casuística presentada por el Dr. Bolívar Delgado (159) sobre 158 nódulos operados, en los que hubo 85 neoplasias foliculares:

En 83 casos el patólogo expidió un diagnóstico (97,6%):

- 70 adenomas
- 13 carcinomas: 8 encapsulados, 5 invasores.

El estudio definitivo demostró que los 70 adenomas eran tales (no falsos negativos) y de los 8 carcinomas, 3 fueron adenomas (falso positivo: 3,6%). Por lo tanto una sensibilidad de 100%, especificidad de 95% y un valor predictivo positivo de 76,9%.

En otro reporte del mismo autor (158) sobre la utilidad de la CIP en 163 nódulos tiroideos, se determina una sensibilidad de 89,6%, especificidad de 95,8% y una certeza de 94,8%.

Rosen Y, en 504 casos reporta una sensibilidad de 53%, especificidad de 100% y certeza de 97,9%.

Attie JN, en 732 estudios, reporta 16,2% de falsos negativos (165).

Siguiendo la consulta generalmente aceptada de dar por finalizada la intervención quirúrgica con la lobectomía-istmectomía, con el diagnóstico de benignidad del patólogo (101), la conducta en caso de surgir el diagnóstico posoperatorio de carcinoma folicular

mínimamente invasor dependerá de las diversas conductas terapéuticas. Aquellos que realizan TT, reintervendrán, los proponentes del tratamiento conservador simplemente realizarán seguimiento, y los que aplican un criterio selectivo actuarán en base a la valoración de riesgo. Otros, conducta muy discutida, intentarán la RA del lóbulo remanente. En suma, el último paso en la evaluación de un nódulo tiroideo, y en nuestro medio, muchas veces el primero, es la lobectomía diagnóstica con el patólogo en sala de operaciones, para determinar el diagnóstico, la extensión de resección glandular y evaluar el territorio ganglionar.

Cuantificación de la ploidia del ADN

A pesar de los considerables progresos que han sido hechos recientemente en definir los factores que específicamente influyen en la mortalidad del carcinoma diferenciado de tiroides, permitiendo una conducta selectiva de tratamiento, una de las causas de que aún hoy no exista un tratamiento de aceptación unánime, es la dificultad en definir con total certeza el potencial maligno de un determinado tumor.

Los dos aspectos de mayor interés en la cuantificación de la ploidia del ADN son su capacidad diagnóstica frente a la neoplasia folicular, concepto que desató particular interés ante las dificultades existentes en el diagnóstico conocidas y por su factibilidad de acceso por medio de la citología; y lo referente a su valor pronóstico en los carcinomas diferenciados.

El análisis de la ploidia del ADN está basado en el hecho que las células normales presentan valores diploides de ADN y las células tumorales valores euploides (di-tetraploides) y aneuploides. Se asume en general que el contenido de ADN de una neoplasia está elevado, con un alto índice mitótico. No estando claro aún, si esto es la causa o el efecto de la transformación neoplásica⁽¹⁶⁶⁾.

Grant CS, recientemente agrupó los numerosos reportes sobre la cuantificación del ADN, encontrándose diversas conclusiones, desde que la aneuploidia indica malignidad, reclasificando los adenomas como carcinomas no invasivos o lesiones de potencial maligno. Sin embargo que la aneuploidia en el adenoma folicular es un factor de potencial malignidad es difícil de verificar o refutar, ya que en conjunto estos reportes no demuestran una nítida distinción en la ploidia del ADN entre adenoma y carcinoma folicular⁽¹⁶⁷⁻¹⁷¹⁾.

Las conclusiones hasta la fecha de centros como Karolinska, Mayo, Harvard, Michigan son que el análisis de la ploidia no es parámetro certero en distinguir entre benignidad y malignidad en la neoplasia folicular; luego de realizado el diagnóstico histológico de carcinoma, este análisis es útil porque se correlaciona muy bien con el pronóstico del paciente⁽¹⁷²⁻¹⁷⁷⁾.

Parece estar demostrado que carcinomas aneuploides, presentan mayor porcentaje de recidiva, metástasis y muerte comparado a aquellos carcinomas con un *pattern* diploide. La diploidia implicaría una larga sobrevida, mientras que la aneuploidia está asociada a un pronóstico variable. Independientemente del tip histológico, las lesiones fatales son invariablemente neuploides, mientras que las asociadas a pronóstico favorable son diploides o aneuploides.

La aneuploidia se encuentra con más frecuencia en pacientes añosos, con extensión extratiroidea y tumores con menor grado de diferenciación histológica.

El valor exacto como factor pronóstico en relación a los demás factores analizados, aún no está determinado, pero como parece vislumbrarse de los trabajos en la Clínica Mayo, se constituirá en un relevante factor pronóstico y en un integrante más en los sistemas de estadificación pronóstica hoy vigentes.

La estandarización y popularización de los métodos de análisis del ADN nuclear permitirá definir con mayor certeza su aporte a los datos ya disponibles en definir el riesgo de recidiva y muerte en pacientes afectados por carcinomas diferenciados de tiroides.

Bibliografía

1. **Delgado B, Ciuzet O, Yametti L.** Estudio comparativo de la gamagrafía y la ecografía en la determinación de riesgo de cáncer en el nódulo tiroideo. *Cir Uruguay* (en prensa).
2. **Delgado B, Yametti L.** Costo efectividad de los estudios secuenciales en el diagnóstico del carcinoma tiroideo. *Cir Uruguay* 1985; 55: 215-22.
3. **Greenspan FS.** The problem of the nodular goiter. *Med Clin North Am* 75: 1991; 195-210.
4. **Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, Goellner JR, Zinsmeister AR.** Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. impact of thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73: 381-4.
5. **Harvey HK.** Diagnosis and management of the thyroid nodule: An overview. *Clin Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 303-8.
6. **ReMine WH, McConahey WM.** Management of thyroid nodules. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 523-32.
7. **Wool MS.** Evaluation of thyroid nodules. In Cady B, Rossi RL, *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3ª ed Philadelphia: Saunders 1991.
8. **Delgado B, Yametti L, Croci F, Lanza M, Gastambide C.** Conducta frente al nódulo tiroideo. *Cir Uruguay* 1982; 52: 337.
9. **Liechty RD, Stoffel PT, Zimmerman DE, Silverberg SG.** Solitary thyroid nodules. *Arch Surg* 1977; 112: 59-61.
10. **Mazzaferrri EL et al.** Nódulo tiroideo solitario: Diagnóstico y tratamiento. *Clin Med Norte Am* 1989; 1253-90.
11. **Rojeski MY, Gharib H.** Nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 7: 428-36.
12. **Van Herle AJ, Rich P, Ljung BME, Ashcraft MW, Solomon DH, Keeler EB.** The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96: 221-32.
13. **Anderson JB, Webb AJ.** Fine-needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. *Br J Surg* 1987; 74: 292.
14. **Blum M.** The diagnosis of the thyroid nodule using aspiration biopsy and cytology. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1140-2.
15. **Blum M.** Managing the solitary thyroid nodule: Role of needle biopsy. *Ann Intern Med* 1977; 87: 375-7.
16. **Bottles K, Miller TR, Cohen MB, Ljung B.** Fine needle aspiration biopsy. *Am J Med* 1985; 81: 525-31.
17. **Delgado B, Yametti L, Berazategui R.** Valor del estudio citológico de los nódulos tiroideos. *Cir Uruguay* 1982; 52: 572-6.
18. **Dugan JM.** Cystopathology of fine needle aspiration of thyroid

- gland. In: Cady B, Rossi RL. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. 3ª ed Philadelphia: Saunders, 1991.
19. **Esseltyn CB, Crile G.** Evaluation of various types of needle biopsies of thyroid. *World J Surg* 1984; 8: 452-7.
 20. **Frable WJ.** The treatment of thyroid cancer: the role of fine-needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 1200.
 21. **Gershengorn MC et al.** Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1977; 87: 265.
 22. **Gobien RP.** Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule. *Radiol Clin North Am* 1979; 27: 543-54.
 23. **Hamburger JI, Husain M.** fine needle biopsy. In: Hamburger JI ed: Diagnostic methods in clinical thyroidology. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 211.
 24. **Hamburger JI.** Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1987; 147: 97-9.
 25. **Lowhagen T et al.** Aspiration cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 3-19.
 26. **Lowhagen T et al.** Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 71.
 27. **Miller JM, Hamburger JI, Kini S.** Diagnosis of thyroid nodules: Use of fine needle aspiration and needle biopsy. *JAMA* 1979; 241: 481.
 28. **Rosen IB, Wallace C, Walfish PG.** Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 90: 747.
 29. **Rosen I, Provias JP, Walfish PG.** Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. *Surgery* 1986; 100: 606-612.
 30. **Shapiro MJ, Batang ES.** Needle aspiration biopsy of the thyroid and parathyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 27-30.
 31. **Young JEM, Archibald SD, Shier KJ.** Needle aspiration cytologic biopsy in head and neck masses. *Am J Surg* 1981; 142: 484-9.
 32. **Paseyro P, Grosso OF.** Contribución de la citología obtenida por punción al diagnóstico de nódulo tiroideo clínicamente único. Congreso Nacional de Medicina Interna 5ª, Montevideo 1969.
 33. **Paseyro P.** Semiología celular de los bocios. *An Fac Med. Montevideo* 2ª época 1979;(2): 11-27.
 34. **Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu EW, Brennan MF, Robbins J.** Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1984; 144: 69-73.
 35. **Livolsi VA.** Surgical pathology of the thyroid. Major problems in pathology. In: Bennington JL. Philadelphia: Saunders, 1990: p. 22.
 36. **Silverman JF, West RL et al.** The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986; 57: 1164-70.
 37. **Ashcraft MW, Van Herle AJ.** Management of thyroid nodules: II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine-needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3: 297-322.
 38. **Ashcraft MW, Van Herle AJ.** Management of thyroid nodules: I. History and physical examination, blood tests, X-ray test and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981; 3: 216.
 39. **Delgado B.** Curso de actualización en cirugía tiroidea. Clínica Quirúrgica. Montevideo: Oficina del Libro AEM, 1989.
 40. **Delgado B, Yametti L, Farre I, Rissi L.** El informe citológico tiroideo «Nódulo coloido quístico». Su valor patológico. *Cir Uruguay* 1989; 59(1-2): 37-9.
 41. **Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA.** Fineneedle aspiration biopsy of the thyroid: The problem of suspicious cytologic finding. *Ann Intern Med* 1984; 101: 25-8.
 42. **Boey J, Hsu C, Colliins RJ.** False-negative errors in fine needle aspiration biopsy of dominant thyroid nodules: A prospective follow up study. *World J Surg* 1986; 10: 623-30.
 43. **Hamburger JI, Hamburger SW.** Use of needle biopsy data in diagnostic and management of thyroid nodules. In: Cady B, Rossi R ed. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. 3ª ed. Philadelphia: Saunders, 1991.
 44. **Hawkins F et al.** Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer* 1987; 59: 1206-9.
 45. **Vickery AL.** Needle biopsy pathology. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10: 275-292.
 46. **Sarda AK et al.** Diagnosis and treatment of cystic disease of the thyroid by aspiration. *Surgery* 1987; 103: 593-6.
 47. **Freitas JE.** Thyroid imaging: indications and limitations. In: Hamburger JI ed, Diagnostic Methods in clinical thyroidology. Berlin: Springer Verlag, 1989: 159.
 48. **Shulkin BL, Shapiro B.** The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 523-44.
 49. **Bugis SP, Young EM, Archibald SD, Chen VSM.** Diagnostic accuracy of fineneedle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg* 1986; 152: 411-6.
 50. **Hamburger JI, Husain M.** Contribution of intraoperative pathology evaluation to surgical management of thyroid nodules. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 509-22.
 51. **Keller MP, Crabbe MM, Norwood SH.** Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. *Surgery* 1987; 101: 632-5.
 52. **Kolendorf K, Hansen JB, Engberg L, Lindenberg J.** Fine needle and open biopsy in thyroid disorders. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 20-3.
 53. **Delgado B, Perrone L, Iraola ML, Salisbury S, Folle E, Rissi L, Chevalier N.** Estudio comparativo de la citología por punción y la biopsia extemporánea en el diagnóstico de los nódulos tiroideos. *Cir Uruguay* 1989; 59 (1): 24-7.
 54. **Miller JM, Hamburger JI, Kini S.** The needle biopsy diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1981; 48: 989-93.
 55. **Miller JM, Hamburger JI, Kini S.** The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy. *Cancer* 1985; 55: 2812-7.
 56. **Cady B.** Use of needle biopsy data in thyroid nodules, Hamburger JI. Commentary. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991: 118-20.
 57. **Cady HS, Shah JP.** Locally invasive, well differentiated thyroid cancer: Twenty-two years experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am J Surg* 1981; 142: 480-3.
 58. **Baldet L, Manderscheid JC.** The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 547.
 59. **Bell RM.** Thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 13-30.
 60. **Block MA.** Surgery of thyroid nodules and malignancy. *Curr Probl Surg* 1983; 20: 133-203.
 61. **Brooks JR, Starness FH, Brooks DC, Pelkey JN.** Surgical therapy for thyroid carcinoma: A review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 1988; 104: 940-5.
 62. **Buckwalter JA, Thomas CG Jr.** Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *Ann Surg* 1972; 176: 565-78.
 63. **Crile G Jr.** Changing end results in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132: 450-8.
 64. **Crile G Jr., Pontius KI, Hawk WA.** Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 409-13.
 65. **Edis AJ.** Surgical treatment for thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 533-43.
 66. **Farrar WB, Cooperman M, James AG.** Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1980; 192: 701-4.
 67. **Samaan NA, Naheshwari YK.** Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: An analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1131-8.
 68. **Rose RG, Kelsey MP, Russell WO, Ibáñez, Clark RL.** Follow up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy. *Am J Surg* 1963; 106: 494-500.
 69. **Schlumberg M, Tubiana M, De Valthaire F et al.** Long term results of treatment of 282 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 960-7.
 70. **Varma VM, Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Copp JE.** Treatment of thyroid cancer: Death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodide ¹³¹I. *JAMA* 1970; 214: 1437-42.
 71. **Cady B.** Surgery of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 3-14.
 72. **Delgado V, Farre I, Rissi L.** Cáncer diferenciado de la tiroides. *Cir Uruguay* 1989; 59 (5-6): 180-8.
 73. **Delgado B.** La extensión de la resección glandular en el carcinoma diferenciado del tiroides. *Cir Uruguay* 1990; 60 (1-3): 7.
 74. **Delgado B et al.** Carcinoma diferenciado del tiroides. Actual Cir Urug Montevideo: Librería Médica 1992; (2): 1.
 75. **Delgado B et al.** Carcinoma diferenciado del tiroides. Actual Cir Uruguay. Montevideo: Librería Médica. 1992 pt. 2 (en prensa).

76. **McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF.** Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestation pathologic finding, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 978-96.
77. **Ozaki O, Notsu T, Hirai K, Mori T.** Differentiated carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 1983; 7: 181-5.
78. **Vickery AL, Wang Ch, Walker A.** Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1987; 60: 2587-95.
79. **Krishnamurthy GI, Bland WH.** Radioiodine ¹³¹I therapy in the management of thyroid cancer. *Cancer* 1977; 40: 195-202.
80. **Giulani L, Calcaprina R, Ceragioli T, Colizzi C.** Chirurgia del cancro della tiroide. *Min Chir* 1984; 39: 431-7.
81. **Clark RL, White EC, Russell WO.** Total thyroidectomy for cancer of the thyroid: Significance of intraglandular dissemination. *Ann Surg* 1959; 149: 858-66.
82. **Russell WL, Ibañez ML, Clark RH.** Thyroid carcinoma: Classification intraglandular dissemination, and clinicopathologic study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer* 1963; 16: 1425-60.
83. **Grant CS, Hay ID, Gough IR, McConahey WM.** Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988; 104(6): 954-62.
84. **Iida F, Yonekura M, Miyakawa M.** Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer* 1969; 24: 764-71.
85. **Tollefsen HR, Shah JPL.** Papillary carcinoma of the thyroid: Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg* 1972; 124: 468-72.
86. **Wanebo HJ, Andrews W, Kaiser DL.** Thyroid Cancer: Some basic considerations. *Am J Surg* 1981; 142: 474-9.
87. **Silliphant WM, Klinck GH.** Thyroid carcinoma and death: A clinicopathological study of 193 autopsies. *Cancer* 1964; 17: 513-25.
88. **Starness HF, Brooks DC.** Surgery for thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 1376-1381.
89. **Suiffet W, Grosso O, Maggiolo J, Paseyro P, Traibel J.** Cáncer de tiroides. Congreso Uruguayo de Cirugía 18ª, 1967; 1: 80-96.
90. **Suiffet W.** Carcinoma tiroideo. Tratamiento quirúrgico. *Cir Uruguay* 1974; 44: 159-165.
91. **Thomas CG.** Discussion. *Ann Surg* 1982; 196: 368.
92. **Baker RR, Hyland J.** Papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 546-50.
93. **Friedman M, Pacella BL.** Total vs. subtotal thyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 413-28.
94. **Schmidt RJ, Wang Ch.** Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid. Diagnosis, treatment and results. *Surgery* 1980; 100: 1068-77.
95. **Harness JK, Fung L, Thompson NW, Burney RE, McLeod MK.** Total thyroidectomy: Complications and technique. *World J Surg* 1986; 10: 781-6.
96. **Howard R, Truels WP.** Thyroid cancer: 30 years review of 201 cases. *Am J Surg* 1979; 138: 934-8.
97. **Heitz P, Moser H, Staub JJ.** Thyroid cancer: A study of 573 thyroid tumors observed over a 30 years period. *Cancer* 1976; 37: 2337-9.
98. **Torres J, Volpato RD, Power EG et al.** Survival in 148 cases followed for 10 years or more. *Cancer* 1985; 56: 2298-302.
99. **Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rcsai J.** Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55: 805-28.
100. **Schroder DM, Chambers A, France CJ.** Operative Strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986; 58: 2320-8.
101. **Block BL, Spiegel JC, Chami RG.** The treatment of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 403-12.
102. **Clark OH.** Total thyroidectomy: The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982; 196: 361-70.
103. **Clark OH, Duh Q.** Thyroid cancer. *Med Clin North Am* 1991; 75: 211-34.
104. **Cooper DS, Schneyer CR.** Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 577-92.
105. **Demeure J, Clark OH.** Surgery in the treatment of thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 663-84.
106. **Harness KJ, McLeod MK, Thompson NW, Burney RE.** Deaths due to differentiated thyroid cancer: a 46 years perspective. *World J Surg* 1988; 12: 623-9.
107. **Harness JK, Thompson NW.** Follicular carcinoma of the thyroid gland: Trends and treatment. *Surgery* 1984; 96: 972-80.
108. **Harness JK, Thompson NW, Sisson JC, Beierwaltes WH.** Differentiated thyroid carcinoma. Treatment of distant metastases. *Arch Surg* 1974; 108: 410-9.
109. **Lennquist S.** The thyroid nodule: Diagnosis and surgical management. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 213-32.
110. **Lennquist S.** Surgical strategy in thyroid carcinoma: A clinical review. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 321-38.
111. **Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA.** Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma: Study of 58 cases with implication of the primary tumor treatment. *Cancer* 1984; 53: 982-92.
112. **Mazzaferri EL, Young RL.** Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977; 56: 171-96.
113. **Mazzaferri EL, Young RL.** Papillary thyroid carcinoma: A ten year follow up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70: 511-8.
114. **Thompson NW, Nishiyama RH, Harness JK.** Thyroid carcinoma: Current controversies. *Curr Probl Surg* 1978; 15: 1-67.
115. **Behrse OH.** Surgical treatment for thyroid cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 976-9.
116. **Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Werber J.** Changing clinical pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: 541-53.
117. **Cady B, Rossi R, Silverman M, Wool M.** Further evidence of the validity of risk group definition of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1985; 98: 1171-8.
118. **Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA et al.** Risk factor's analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979; 43: 810-20.
119. **Ross DS.** Long term management of differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 719-40.
120. **Hay ID.** Papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 545-76.
121. **Rossi RL, Nieroda C, Cady B, Wool MS.** Malignancies of the thyroid gland: The Lahey Clinic experience. *Surg Clin North Am* 1985; 65: 211-30.
122. **Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS.** Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986; 10: 612-22.
123. **Flynn SD, Forman BH, Stewart Af, Kinder BK.** Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: an aggressive subtype of differentiated thyroid neoplasm. *Surgery* 1988; 104: 963-9.
124. **Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Clark OH.** Do the prognoses of papillary and follicular carcinomas differ? *Am J Surg* 1984; 148: 168-73.
125. **Franssila KO.** Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 1975; 36: 1138.
126. **Franssila KO.** Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer* 1973; 32: 853-64.
127. **Hannequin P, Liehn JC, Disle MJ.** Multifactorial analysis of survival in thyroid cancer. *Cancer* 1986; 58: 1749-55.
128. **Ito J, Noguchi S, Murakami N, Nogucho A.** Factors affecting the prognosis of patients with carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 539-44.
129. **Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, McConahey WM, Keating FR.** Classification and prognosis of thyroid carcinoma: A study of 885 cases observed in a thirty year period. *Am J Surg* 1961; 102: 354-87.
130. **Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P.** Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 794-804.
131. **Delgado B, Yametti L, Iraola ML.** Nódulo tiroideo: su planteo quirúrgico. Actualizaciones Cirugía. Montevideo: Librería Médica 1986; (1): 117-70.
132. **Byar DP, Green SB, Dor P et al.** A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC thyroid cancer cooperative group. *Eur J Cancer* 1979; 15: 1033-41.
133. **Tenvall J, Biorklund A, Moller T et al.** Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? *Cancer* 1986; 57: 1405-14.
134. **Sakamoto A, Kasai N, Sugano H.** Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1983; 52: 1849-55.
135. **Lang W, Choritz H, Hundeshagen H.** Risk factors in follicular carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 246-55.
136. **Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Panzarella T.** Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987; 83: 479-88.
137. **Bacourt F, Asselain B, Savoie JC et al.** Multifactorial study of

- prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma and a reevaluation of the importance of age. *Br J Surg* 1986; 73: 274.
138. **Rossi RL, Cady B.** Differentiated carcinoma of thyroid gland. In Cady B and Rossi R. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed, Philadelphia: Saunders, 1991.
 139. **Hay ID, Grant CS, Silverman ML, McConahey W.** Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102(6): 1088-95.
 140. **Kukkonen ST, Haapiainen RK, Franssila KO, Sivula AH.** Papillary thyroid carcinoma: The new, age-related TNM classification system in a retrospective analysis of 199 patients. *World J Surg* 1990; 14: 837-42.
 141. **U.I.C.C.** International Union Against Cancer. *TNM Classification of malignant tumours*: 4th fully revised ed, Hermanek P, Sobin LH. Berlin: Springer Verlag, 1987.
 142. **Cribe G Jr et al.** The advantages of subtotal thyroidectomy and suppression of TSH in the primary treatment of papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1985; 55: 2691-7.
 143. **Simpson WJ.** Radiiodine and radiotherapy in the management of thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23f: 509-22.
 144. **Sisson JC.** Postoperative evaluation of thyroid cancer patients for adequacy of surgery and for need of I^{131} therapy. In: Hamburger JI ed *Diagnostic methods in clinical thyroidology*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 175.
 145. **Sisson JC.** Applying the radioactive eraser: I^{131} to ablate normal thyroid tissue in patients from whom thyroid cancer has been resected. *J Nucl Med* 1983; 24: 743.
 146. **Snyder J, Gorman C, Scanlon P.** Thyroid remnant ablation: Questionable pursuit of an ill-defined goal. *J Nucl Med* 1983; 24: 659.
 147. **Beierwaltes WH.** Treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 79-94.
 148. **Beierwaltes WH, Rabbani R et al.** An analysis of ablation of thyroid remnants with I^{131} in 511 patients: Experience at University of Michigan. *J Nucl Med* 1984; 25: 1287-93.
 149. **Hie J, Stenwing AE, Kullman G, Lindegard M.** Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1986; 58: 2320-8.
 150. **Lee KY, Loré JM.** The treatment of metastatic thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 475-94.
 151. **Leeper RD.** Cáncer tiroideo. *Clin Med Norte Am* 1985; 5: 1129-46.
 152. **Leeper RD.** The effect of I^{131} therapy on survival of patients with metastatic papillary and follicular thyroid carcinoma: Treatment of distant metastases. *Arch Surg* 1974; 108: 410-9.
 153. **Aheshwari YK, Stratton C, Haynie TP III, Hickey RC, Samaan NA.** I^{131} therapy in differentiated thyroid carcinoma: M.D. Anderson Hospital experience. *Cancer* 1981; 47: 664-71.
 154. **Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP.** Pulmonary metastases of differentiated thyroid carcinoma: Treatment and results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 376-80.
 155. **Maxon III HR, Smith HS.** Radiiodine I^{131} in the diagnosis and treatment of metastatic differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 685-718.
 156. **Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, Pauker SG.** Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma: A decision analytic perspective. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990; 19: 741-56.
 157. **Delgado B, Iraola ML, Perrone L, Chevalier N, Salisbury S, Folle E, Rissi L.** Valor de la biopsia extemporánea en la cirugía del nódulo tiroideo. *Cir Uruguay* 1989; 59(1-2): 28-31.
 158. **Delgado B, Yametti L, Botta F.** Valor de la consulta intraoperatoria con el patólogo en el carcinoma diferenciado del tiroides y su repercusión sobre la extensión de la resección glandular. Congreso Uruguayo de Cirugía, 42º, Punta del Este 1-5 dic 1991. *Cir Uruguay* 1992; 62(4,5,6): 143-4.
 159. **Delgado B, Yametti L, Botta F.** La consulta intraoperatoria con el patólogo (CIP) en las lesiones foliculares tiroideas. Congreso Uruguayo Cirugía Punta del Este 1-5 dic 1991. *Cir Uruguay* 1992; 62(4,5,6): 145-6.
 160. **Evans HL.** Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 1984; 54: 535-40.
 161. **Iida F.** Surgical significance of capsule invasion of adenoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 710-3.
 162. **Block MA et al.** Awaiting reoperation for indeterminate thyroid nodules identified as malignant after surgery. *Arch Surg* 1991; 126: 598-602.
 163. **Block MA et al.** Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *Am J Surg* 1983; 146: 72-8.
 164. **Tchekmedyan V, Santana C, Praderi Gambardella L, Ricciardi N, Garat E.** Reevaluación del tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo. *Cir Uruguay* 1989; 59(1-2): 32-6.
 165. **Auguste LJ, Attie JN.** Completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 429-40.
 166. **Colaccio TA, Lo Gerfo P.** Fine needle diagnosis of thyroid nodules. Review and report of 300 cases. *Am J Surg* 1980; 140: 568-71.
 167. **Bondeson L, Azavedo E, Bondeson A et al.** Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors. *Cancer* 1986; 58: 672-5.
 168. **Fiint A, Davenport RD, Lloyd RV, Beckwith AL, Thompson AW.** Cytophotometric measurements of Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1988; 61: 110-3.
 169. **Hamming JF, Schellhout LJD, Cornelise CJ.** Prognostic value of nuclear DNA content in papillary and follicular cancer. *World J Surg* 1988; 12: 503.
 170. **Joensuu H, Klemi PJ, Paul R.** Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 2462.
 171. **Kraemer BB, Srigley JR, Silva EG, Goepfert H.** DNA flow cytometry of thyroid neoplasms. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 34-8.
 172. **Bäckdahl M, Wallin G, Lowhagen T T, Auer G, Granberg P.** Fine needle biopsy and DNA analysis: Their place in the evaluation and treatment of patients with thyroid neoplasms. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 197-212.
 173. **Bäckdahl M, Walling A, Auer G et al.** Statistical evaluation of the prognostic value of nuclear DNA content in papillary, follicular and medullary thyroid tumors. *World J Surg* 1986; 10: 974.
 174. **Grant CS.** DNA content and ploidy analysis in thyroid neoplasia. *World J Surg* 1990; 14: 283.
 175. **Greenebaum E, Koss LG, Elequin F, Silver CE.** The diagnostic value of flow cytometric DNA measurements in follicular tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1985; 56: 2011-8.
 176. **McLeod MK.** The measurement of DNA content and ploidy analysis in thyroid neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 271-90.
 177. **Cohn K, Backdahl M.** Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1984; 8: 474.

Comentario del Dr. I. Otegui

Como fue dicho insistentemente el diagnóstico preoperatorio, desde el punto de vista estructural de la patología tiroidea, en nuestro medio, está en manos de los citólogos, realidad que tiene un valor tradicional. Ha sido también recurrente el señalar por parte de los colegas cirujanos la poca confianza, en el momento actual, tienen en los resultados de la citología más aún comparándolos con los de otros medios. Históricamente la citología en nuestro medio se desarrolló bajo la notoria influencia del Dr. Paseyro, con el

reconocimiento de este hecho en el mundo entero. En ese momento la citología era poco desarrollada, fuera de nuestro país, que comienza a ser pujante a partir de la década del '70 y a usarse sistemáticamente particularmente en EE.UU. y a nivel de los países escandinavos. El desarrollo en estos países llegó a gran nivel, llegando a resultados muy elevados de diagnóstico con la interpretación de los hechos citológicos que se consideraban, es evidente que en nuestro medio se produjo un estancamiento, lo que nos lleva al valor

que en el momento actual le estamos adjudicando a este examen. Otro hecho al que me quiero referir es en relación con la biopsia extemporánea al cual por lo que hemos escuchado nuestros cirujanos recurren a ella sistemáticamente al no confiar en la citología. Nosotros apoyamos totalmente este esfuerzo y creemos que en nuestro Hospital de Clínicas deben formarse personas con experiencia a través de una práctica sistemática, perfeccionando de esta manera a los patólogos que la realicen. Sin duda este hecho requerirá un tiempo por el caudal de material a examinar que está muy por debajo de lo que en clínicas fuera del país realizan.

Las limitaciones que mayormente queremos citar es la diferenciación o diagnóstico de los tumores foliculares y hürthlerianos que ofrecen real dificultad y que ya se está

realizando esfuerzo en la concentración del ADN que se aleje de la condición diploide, que es la condición normal. Deseamos destacar el hecho que constantemente debemos considerar y es que existen tumores diferenciados foliculares que en realidad son variantes del carcinoma papilar y cuyo reconocimiento es importante a los efectos de valorar el pronóstico.

Resumiendo:

- A) Insistir en la citología, entrenando nuestros citólogos en centros apropiados (tal vez se deba integrar la citología dentro del Dpto. de Patología).
- B) Insistir en la biopsia extemporánea.
- C) Establecer correcto diagnóstico de las variantes histopatológicas de los tumores de tiroides.

Comentario del doctor Blasiak

Cuando se habló de morbilidad y en eso estoy de acuerdo con el doctor Otegui, el doctor Botta no mencionó para nada las parálisis recurrenciales y otros problemas laríngeos que presentan los operados de tiroides. En un trabajo de revisión que he hecho, de pacientes operados de la glándula tiroides, vistos en la Policlínica Foniátrica del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas y en mi consultorio, comprobé que un porcentaje importante había tenido problemas con la voz en el posoperatorio. En lo referente a parálisis recurrenciales, en un total de 302 pacientes estudiados, en 143, es decir 47%, las parálisis recurrenciales fueron de origen tiroideo posquirúrgico.

¿Cuáles fueron esos problemas de voz?

Además de las disfonías producidas por las parálisis recurrenciales había pacientes que se cansaban fácil al hablar y perdían su voz. Otros que se quejaban de que tenían poca intensidad en su voz o que tenían poca claridad al hablar. Estas últimas alteraciones no tan llamativas como la disfonía producida por las parálisis recurrenciales, ocasionan una importante morbilidad de los operados. Si estas alteraciones de voz las padece una persona que tiene que dar clases, o es alguien que canta, un cantante o un maestro de canto, o que trabaja en comunicación como ser un locutor de radio, de televisión, o es un actor, un relator de fútbol, va a tener dificultad para desempeñarse en sus funciones y va a estar desesperado y con un mal recuerdo del cirujano que lo operó.

¿Por qué esa disfonía, ese cansancio vocal, esa poca potencia en la voz o esa voz opaca?

La disfonía seguramente por estar lesionado el nervio recurrente. Los otros trastornos serían por lesiones: a) de la musculatura extrínseca de la laringe (la musculatura infrahioidea), b) de la rama externa del nervio laríngeo superior, que inerva al músculo cricotiroideo, músculo que tensa las cuerdas vocales.

Después de este estudio me quedé preocupado por el alto porcentaje de pacientes operados de tiroides con trastornos vocales en el posoperatorio.

Estando en Nueva York en el Servicio de Otorrinolaringología del profesor Hugh F. Biller, usufructuando de una beca, tuve oportunidad de ver varias operaciones de tiroides realizadas por el propio doctor Biller. Deseo señalar que el profesor Biller había trabajado con los grandes maestros de la cirugía de cabeza y cuello: John Conley y Joseph H. Ogura. La pregunta que le hice al doctor Biller fue ¿Los pacientes operados de tiroides por ustedes tienen muchos problemas de voz en el posoperatorio? ¿Tienen muchos pacientes con parálisis recurrenciales? Me contestó rápidamente: «Muy pocos, casi no tenemos». En un primer momento dudé de su respuesta. Pero cuando lo vi operar, las dudas desaparecieron. Pensé: «Operando como él lo hace, es muy difícil que los pacientes tengan problemas de voz en el posoperatorio». Era muy cuidadoso durante todos los tiempos quirúrgicos. Le dedicaba todo el tiempo necesario, no tenía apuro. Así en todas las intervenciones, buscaba y disecaba el nervio recurrente con delicadeza. Pero no sólo era cuidadoso con el nervio recurrente, sino que también lo era con todos los tiempos del acto quirúrgico, desde el corte de piel hasta el instante de la extirpación de la glándula. Evitaba todo sangrado, no tironeaba de los músculos infrahioideos, no los desgarraba. Cuidaba sobremanera del músculo cricotiroideo y de su inervación, que sabemos que proviene de la rama externa del laríngeo superior. Me di cuenta que procediendo así era muy difícil tener como complicaciones un hematoma en la logia tiroidea o una parálisis nerviosa. Comparando nuestros cirujanos con el doctor Biller, creo que nosotros conocemos los cuidados que debemos tener en cada tiempo de la cirugía tiroidea, pero por apuro a veces olvidamos algunos detalles, y el cuidado deja de ser tan perfecto ocasionando iatrogenias, tan perjudiciales para el paciente y el cirujano.

Para terminar creo, al igual que el doctor Otegui, que son muy importantes estas reuniones de conjunto, que permiten intercambiar opiniones y así mejorar la asistencia del paciente. Debemos reunirnos más a menudo los que participamos en el tratamiento de los pacientes con problemas tiroideos, para conversar sobre los problemas que plantean buscando evitar iatrogenias.

Comentario del Dr. Bolívar Delgado

Nos ha parecido muy interesante la presentación del Dr. Botta y los comentarios del Dr. Otegui y del Dr. Blasiak.

Creo que es un tema muy importante que por supuesto no está solucionado.

Con respecto a él creo que se podría resumir nuestra posición que en este tema del cáncer tiroideo y del nódulo tiroideo hay 2 posiciones extremas como son los tratamientos sistemáticos (los que hacen tal cosa y siempre la hacen) y nosotros que estamos en una posición de los tratamientos selectivos. Selectivos de todo: de los exámenes que pedimos, de la extensión de la resección de la glándula, del uso o no del radioyodo, del tipo de seguimiento, etc. En todo tenemos un criterio selectivo y vamos a tratar de mostrar el por qué de ello.

Vamos a empezar por los exámenes de laboratorio: estudiamos esta serie de 150 nódulos tiroideos que tiene todos controles de anatomía patológica y que han sido estudiados por citología por punción, gamagrama y en menor cantidad por ecografía. En este trabajo lo que buscamos era determinar el error que se había cometido. El error era no darse cuenta si era un nódulo único o múltiple, confundir un bocio difuso con uno nodular etc. y encontramos una cosa muy importante: la clínica tenía un porcentaje de error de 23% y éste se corregía al grado mayor cuando se le agregaba la citología. Pero ¿qué otra cosa más interesante se observa? Que cuando se asociaban otros métodos diagnósticos como la ecografía y el gamagrama, el porcentaje de error aumentaba.

Esto demuestra algo, que la clínica nuestra ha insistido mucho, y es que la superposición de exámenes no siempre es buena, que aumenta el grado de error y en esta estadística ello quedó claramente demostrado.

Por ello nosotros no somos sostenedores de la tesis de superponer exámenes sino de encadenarlos en forma secuencial cuando ello es necesario.

Compartimos el criterio, como el Dr. Botta ya lo explicó, que el nódulo que según la centellografía puede ser un carcinoma en el nódulo frío y el neutro, es decir el nódulo no caliente. De estos 111 nódulos no calientes que nosotros pensamos que podrían corresponder a carcinomas en este estudio el gamagrama tiene una sensibilidad de 95% pero con una especificidad de sólo 16%, lo cual quiere decir que hay un porcentaje muy grande de falsos positivos. Esto lleva a que este signo gamagráfico nódulo frío-neutro no sirva para hacer el diagnóstico de cáncer en más de 80% de los casos. Este bajo porcentaje hace que no se justifique su uso por su bajo costo-efectividad.

Si tomamos ahora la ecografía y aceptamos como patrón el nódulo sólido y mixto como probable de carcinoma (dejando constancia que en los nódulos quísticos se han descrito hasta 20% de carcinomas) (nosotros tenemos 22%) este signo contribuye al diagnóstico solamente en 45% de los casos y por tanto tiene poco valor.

Cuando tomamos la citología (son 177 nódulos con ella) los resultados los clasificamos (nosotros porque los citólogos de este país salvo excepciones no lo hacen) en positivo de cáncer cuando se informa cáncer, de sospecha cuando en el citograma hay predominio de células tiroideas medianas y negativos de cáncer cuando ellas faltan. Vemos que en 13 diagnósticos positivos solamente corresponden a cáncer 9, es decir que 4 son falsos positivos. La sospecha es el grupo más grande y esto es lo que falsea muchas estadísticas citológicas. En él están casi todos los carcinomas foliculares y por supuesto los adenomas: en 86 citogramas de sospecha hubieron 14 carcinomas es decir que casi la mitad de los carcinomas de la serie estaban en este grupo. Es por ello que debemos incluir este grupo dentro de los positivos, con lo cual se logra aumentar el porcentaje de falsos positivos y disminuir la precisión del método.

De estos citogramas 78 fueron negativos de cáncer (y de sospecha de él) pero en ellos hubieron 9 carcinomas que representan los falsos negativos: 1%.

¿Cuál es la explicación de que haya tantos falsos positivos y falsos negativos en los citogramas en nuestro medio en comparación con la bibliografía? Creemos que pueden ser 3: una es el poco conocimiento citológico de los citólogos nuestros (salvo excepciones); otra el escaso material que se extrae para hacer el estudio. Tengo trabajos de Hamburger que me prestó el Dr. Otegui y en él se exigen que se realicen 6 punciones por nódulo y 6 extendidos de cada punción, se dicen unas 18 láminas antes de decidir el diagnóstico citológico. La última explicación es que nuestros citólogos raramente se interesan en averiguar qué tenían realmente los pacientes, a quienes ellos le hicieron el estudio citológico.

Sin embargo y aún así cuando vamos a ver los resultados de la citología aceptando el positivo como el positivo más la sospecha nos encontramos que este estudio tiene un porcentaje de certeza de 60% (en nuestra estadística) mucho mayor que el que tiene el gamagrama y la ecografía por lo cual a pesar de sus resultados poco confiables lo consideramos el procedimiento diagnóstico de primera línea. Yo diría que es el único que se precisa para saber un cirujano que debe hacer con un nódulo tiroideo.

Esto es una cosa muy interesante que viene a señalar el punto sobre el que ha habíamos insistido: cuando calculamos la certeza de la citología hallamos un porcentaje de 43% de falsos positivos pero si calculamos qué pasa si a la citología le agregamos el gamagrama, nos vamos a 60% de falsos positivos; con citología y ecografía 50% de falsos positivos y si sumamos los 3 resulta 70%, lo cual significa que la superposición de procedimientos diagnósticos, por lo menos en lo que respecta a nódulos tiroideos, no sirve. Entonces considerando ahora el índice de certeza para tener un patrón de comparación común a todos tenemos: citología sola 60% de certeza; citología positiva gamagrama 30%; citología positiva ecografía 50% y con los tres 38%. ¿Qué conclusión se saca de esto? Que es mejor no pedir ni gamagrama ni ecografía que además tienen una muy baja costo-efectividad. El gamagrama por ejemplo cuesta mucho. En otros países como en los Estados Unidos no pasa esto y el gamagrama cuesta lo mismo que la citología, mientras que aquí cuesta varias veces más.

Esto es la explicación de por qué nosotros pensamos que el pedido de exámenes debe ser selectivo, secuencial y no superpuesto.

Si tenemos un nódulo tiroideo clínicamente único lo primero que pedimos es el estudio citológico: si el enfermo no tiene una tiroiditis de Hashimoto, si no es un nódulo quístico (diría esto entre comillas porque un nódulo quístico puede ser un carcinoma) o un nódulo quístico que luego de evacuado no se reproduce y la citología es benigna entonces en las demás situaciones hay que operar lo

Lo mismo es el problema ante la resección ganglionar que ya lo dijo Botta: sistemática por protocolo o selectiva. También aquí nosotros somos partidarios de la selectiva.

Hay cosas que valen la pena recordar: el Dr. W. Siffert en 1967 dijo que «cada paciente tiene su enfermedad y merece su tratamiento», es decir tratamiento selectivo; Block dice también «no extender la operación si no lo justifica la extensión de la enfermedad y producir injustificada morbilidad: también está hablando de selectividad. Riccabona gran partidario de los tratamientos radiantes dice que «si el límite de resección pasó por zona libre de tumor y no hay ganglios el tratamiento debe ser considerado radical y defi-

nitivo». Según Mazzaferri, gran defensor del tratamiento con radioisótopos, afirma que los carcinomas pequeños, menores de 15 mm, tienen el mismo porcentaje de recidivas y metástasis cualquiera se la operación realizada.

La selección del tipo de tratamiento a instituir se debe basar en la extensión del tumor, en su comportamiento biológico y en los caracteres del hospederio.

Con el Dr. Otegui vamos a tratar de reunirnos este año para discutir los grupos de riesgo porque ellos no sólo tienen pronósticos distintos, sino que deben ser sometidos a conductas terapéuticas distintas. La selección del tratamiento se debe basar en los grupos de riesgo y éstos se basan en los factores pronósticos.

Las Clínicas Mayo y Lahey establecen un criterio de clasificación para establecer los grupos de riesgo, fíjense que cosa interesante, porque los de bajo riesgo, los que precisan menos agresividad terapéutica, son los grupos más numerosos en todas las estadísticas. Este es el hecho importante la mayoría de los carcinomas del tiroides que tenemos que tratar integran el grupo de bajo riesgo, lo cual quiere decir que la mayoría de los carcinomas diferenciados no precisan tiroidectomía total ni radioyodo.

Este es un trabajo muy interesante de Perinetti: en el grupo de bajo riesgo tiene una sobrevida de 90%. Pero si se agregara el radioyodo y se llegara a una sobrevida de 100% estadísticamente la diferencia no sería significativa. Es decir que no hay nada que pueda modificar este resultado que tenga significación estadística. Y en este grupo de Perinetti se ha hecho solamente cirugía conservadora (menos que tiroidectomía total) y sin radioyodo.

En un trabajo de hace muchos años en la Clínica Mayo se estudia qué relación hay entre el tamaño del tumor y la sobrevida, los carcinomas chicos tienen una sobrevida comparable a la de un grupo de la misma edad sin carcinoma. No estamos hablando de carcinomas microscópicos sino de carcinomas de 2 cm. Son 420 carcinomas que tienen más de 30 años de seguimiento. Quiere decir entonces que el tamaño del tumor es una cosa importante. Entonces no se le debe hacer el mismo tratamiento a un carcinoma de 2 cm. que a uno de 7 cm.

En este trabajo de Carolina del Norte la diferencia de sobrevida en relación al tamaño del tumor aparece cuando éste tiene más de 4 cm. La diferencia está entre tumores mayores y menores de 4 cm.

El tamaño del tumor tiene riesgos distintos, esto ya lo dijo el Dr. Botta.

En la clasificación de la UICC cuando el paciente tiene menos de 45 años no importa el tamaño ni aún N ni M porque el peso de la edad predomina en favor del paciente.

Se discute si los carcinomas papilares y foliculares tienen el mismo pronóstico. La gente que ha estudiado series grandes y ha cotejado edades comparables encuentran que no hay diferencias y que el pronóstico es el mismo.

La operación menos extensa aceptada es la lobectomía; para tumores bilaterales tiroidectomías casi totales o totales; los que son foliculares y tienen metástasis tiroidectomía total.

Para nosotros que defendemos los tratamientos selectivos tienen mucha importancia los grupos de riesgo. Creemos que a los del grupo de alto riesgo hay que realizarles una tiroidectomía total o casi total complementada con tratamiento con radioyodo que deberá ser incluido en el seguimiento, pero en los de bajo riesgo esto no es necesario y no olvidemos que éste es el grupo más numeroso de los carcinomas diferenciados del tiroides. En este grupo realizamos

una tiroidectomía casi total y hormonoterapia tiroidea con un tipo de seguimiento que no incluye el radioyodo sistemático. No sabemos si esto es seguramente la verdad porque nadie es dueño de ella pero creemos que es la que más se le aproxima con criterios racionales.

Nadie ha demostrado que la tiroidectomía total disminuye el riesgo y tiene una pesa de morbilidad aún en grandes estadísticas. Hay una cosa muy interesante que yo le diría al Dr. Blasiak y es que las lesiones nerviosas no tienen relación con la extensión de la resección y que son un problema exclusivamente técnico, pero lo que sí tiene relación con ella es el déficit hormonal paratiroideo y el tiroideo.

Los argumentos de la tiroidectomía total ya fueron dados por el Dr. Botta pero fíjense que para clínicas como la Cleveland o la Mayo tiene poco valor.

El tratamiento con tiroidectomía total o casi total más el radioyodo no se puede discutir en los pacientes de alto riesgo pero en los de bajo riesgo conlleva morbilidad y costos sin que se haya demostrado su mayor eficacia.

Los otros días conversaba con un colega a cuya esposa le practicaron una tiroidectomía total por carcinoma diferenciado más radioyodo y me decía la invalidez que tiene por el hipotiroidismo a pesar de estar bien controlada por un excelente endocrinólogo. Parecería que no es tan sencillo de sustituir la función tiroidea por la administración de píldoras.

El radioyodo sistemático es utilizado con muy poca frecuencia en Clínicas como la Mayo: solamente en casos seleccionados, no en menores de 40 años, no en carcinomas papilares.

Hay un hecho muy interesante en la década del 70 apareció un trabajo de Varma que pareció demostrar que la tiroidectomía total más el radioyodo obtenía resultados que mejoraban sensiblemente la sobrevida, pero ¿qué pasó cuando esa serie se desglosó por edades? Entonces quedó en evidencia que en el grupo menor de 40 años se lograban los mismos resultados con la cirugía conservadora sin el radioyodo. Quiere decir que lo del radioyodo y la tiroidectomía total pesan en los enfermos de más de 40 años, es decir los que integran el grupo de alto riesgo. ¿En qué se benefician los pacientes con un plan sistemático de tiroidectomía total más radioyodo, suponiendo que esto no tuviera morbilidad? Solamente 5% tendría algún beneficio pero a expensas de una pesada morbilidad.

Nosotros operamos sistemáticamente con la consulta intraoperatoria con el patólogo (CIP). Aparte del nivel de certeza que tiene este estudio y que luego analizaremos queremos mostrar otro hecho interesante: en 154 operaciones por nódulos tiroideos con diagnóstico definitivo en los que se recurrió a la CIP, en 51% se redujo la extensión de la resección glandular porque de no haberla tenido deberíamos haber tenido que realizar por lo menos una tiroidectomía casi total que sería la operación propuesta en nuestro medio. Quiere decir que en 51% de los casos la operación se redujo a una lobectomía o istmectomía; en 43% no cambió el plan preoperatorio porque se trataba de un carcinoma o de pacientes con lesiones bilaterales. En 10 casos es decir en 6% hizo aumentar la extensión de la resección en comparación con la operación que se hubiera realizado de no disponer de la CIP (tiroidectomía casi total) y en 6 de estos 10 casos la extensión fue correcta porque se trataba de pacientes con carcinomas cuya extensión justificaban esta conducta; en 4 casos la extensión fue excesiva porque se diagnosticó un carcinoma bilateral y el estudio definitivo mostró que este segundo carcinoma era un falso positivo de la CIPA.

Ya lo mostró Botta: en 163 CIP la certeza del diagnóstico fue de 94.8% y esto se explica porque el carcinoma papilar es relativamente fácil de diagnosticar por un patólogo entrenado en esta patología. El problema realmente difícil es distinguir en la CIP entre el adenoma y el carcinoma folicular encapsulado; en nuestra serie tuvimos 81 lesiones foliculares encapsuladas: en 72 se hizo el diagnóstico de adenoma resultando en definitiva 69 adenomas y 3 carcinomas; en 9 se hizo el diagnóstico de carcinoma que luego fue confirmado, es decir en total 96% de resultados con certeza (sensibilidad de 100%).

En aquellos lugares en que se dispone de una muy buena citología se puede obviar la biopsia por congelación intraoperatoria pero nosotros que no tenemos una citología confiable debemos recurrir a los buenos patólogos.

Otro problema importante es el del seguimiento y que está vinculado al hecho de que hayamos estado de acuerdo o no en que hay grupos de alto y bajo riesgo que deben ser tratados en forma diferente. Por ejemplo no se puede realizar un seguimiento con el radioyodo si hemos realizado una cirugía conservadora. Todo está encadenado. Si aceptamos que en los carcinomas en situación de bajo riesgo hay que realizar procedimientos conservadores el plan de seguimiento también será necesariamente conservador. En cambio si el tratamiento fue más agresivo el seguimiento también lo será. Es por ello que por ejemplo Melliere distingue

en el seguimiento 2 tipos bien definidos que llama vigilancia ligera y pesada. La primera se aplica a aquellos enfermos en situación de bajo riesgo en los que se practicó una cirugía conservadora: el seguimiento se realiza con la clínica, la radiografía de tórax y el laboratorio en el que está incluida fundamentalmente la tiroglobulina. En aquellos enfermos catalogados en grupos de alto riesgo y que se les practicó una cirugía extensa en la glándula y tratamiento con radioyodo hay que realizar una vigilancia «pesada» que es lo mismo que la anterior más los controles con el radioyodo y con una frecuencia más próxima.

Quiero insistir en un punto que hasta hace muy poco en nuestro medio era poco considerado y es la inclusión de la tiroglobulina en el seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides. Hay mucha gente que opina que ésta tiene mayor sensibilidad e igual especificidad que el radioyodo pero con un menor costo y además que permite seleccionar los pacientes que deben ser controlados por él.

Todo esto que ha sido un comentario tal vez desordenado fue simplemente para justificar nuestra propuesta de selección, de no aceptar protocolos fijos, de sí aceptar que a los enfermos hay que ubicarlos en grupos de riesgo con los factores que hasta el momento conocemos y en base a ello pedimos exámenes seleccionados, hacemos resecciones glandulares y seguimientos también seleccionados.