

DIAGNOSTICO Y FORMAS CLINICAS *

Dr. JORGE MAGGIOLO **

FORMAS CLINICAS DEL CARCINOMA TIROIDEO

El carcinoma tiroideo presenta fundamentalmente dos formas anatomoclínicas: el carcinoma diferenciado y el carcinoma indiferenciado que resumen los aspectos más significativos del cáncer tiroideo (cuadro 1). El carcinoma diferenciado se caracteriza porque retiene los caracteres biológicos fundamentales de la célula tiroidea, lo que se traduce por su morfología, su capacidad funcional, su hormonodependencia y ser antigénicamente específico; reúne los tumores más frecuentes, menos malignos y que en general se desarrollan en adultos jóvenes; comprende dos formas fundamentales, papilar y folicular, y en conjunto agrupa más del 70% de los carcinomas tiroideos. El carcinoma indiferenciado comprende los tumores más anaplásicos, menos frecuentes, más altamente malignos y generalmente limitados a los adultos de la quinta década en adelante. Se asimila el carcinoma de células de Hürthle a las formas diferenciadas. El carcinoma medular constituye una forma anatomoclínica intermedia, mucho menos frecuente. Describiremos en primer término los caracteres clínicos de estas distintas formas.

Carcinoma diferenciado

Comprende en nuestra serie el 76,4% (55 casos). Sus dos formas fundamentales, papilar y folicular, presentan semejanzas de presentación clínica que se ponen de manifiesto en el estudio analítico por separado.

Carcinoma papilar.

La serie estudiada comprende 34 casos o sea el 47,2% (cuadros 1, 2, 3 y 4), cifra algo más baja que la señalada por

* Trabajo del Instituto de Endocrinología "Prof. Dr. Juan C. Mussio Fournier". Director: Prof. Dr. J. M. Cerviño.

** Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina.

Hazard y col. (76) (50%), la de Williams (188) (55%) y la de Woolner y col. (192) (61,1%). Las edades extremas al consultar fueron entre 14 y 76 años, con un máximo entre 45 y 55 años (13 casos, o sea, el 38,2% de los carcinomas papilares) y una media de 41 años. Otros autores encuentran extremos entre 5 y 86 años (52, 60, 192). La incidencia al consultar (cuadro 4) muestra dos picos, uno en la 5ª y 6ª década y otro en la segunda; en cambio la incidencia desde que se notó el tumor muestra los picos máximos en la 4ª-5ª década y en la segunda. Son mucho más frecuentes en el sexo femenino, siendo la relación en esta serie de 7,5/1, más elevada que la de otros autores: 2,4/1 para Woolner y col. (192) y 3/1 para Lindsay (93). Son tumores de baja malignidad, sobre todo en los jóvenes, con buen pronóstico postoperatorio en pacientes que tienen una larga evolución previa, que en esta serie osciló entre pocos días a treinta años. El grado de malignidad, en cambio, es mayor en los tumores que hacen su aparición a partir de la quinta década (39, 40, 167), característica biológica llamativa, puesto que es bien conocido en oncología que el grado de malignidad es mayor en los sujetos jóvenes. Según Mc Dermott y col. (103), un 75% sobrevive más de cinco años, un 60% más de diez años y un 45% más de veinte años. En la serie de Woolner y col. (192), que comprende 541 carcinomas papilares seguidos durante treinta años, el 91,8% sobrevivió más de cinco años y el 82,3% más de diez años, siendo los porcentajes para las formas ocultas de 96,4% y 89,8% respectivamente. En la presente serie de 34 casos, 14 de ellos no pudieron ser controlados; en los restantes la evolución postoperatoria osciló entre el fallecimiento a los cinco días para una enferma de 76 años portadora de un carcinoma intratorácico extenso y la de otra paciente que aún vive a los quince años de operada; dos enfermas más fallecieron a los cinco y a los siete años de la intervención, la última con una evolución previa de quince años, a consecuencia de un aneurisma disecante de la aorta; cinco enfermas tuvieron la evolución pre y postoperatoria más larga entre dieciocho y treinta y cuatro años (18, 22, 23, 30 y 35 años respectivamente).

Pueden distinguirse tres formas clínicas. En el primer grupo, que es el más benigno, el tumor tiroideo es pequeño, siendo los primeros síntomas dados por las metástasis cervicales laterales. Crile (38) los denomina carcinomas papilares con metástasis cervical, habiendo sido también llamados tumores tiroideos laterales aberrantes (19, 36, 53, 91, 142) hasta que se interpretó correctamente su significado (24, 27, 37, 68, 69, 70, 71, 86, 90, 97, 114, 130, 134, 161, 172, 179). Woolner y col. (192) los clasifican como carcinomas ocultos. En el segundo grupo el tumor tiroideo es grande y es lo primero que se hace evidente clínicamente;

las metástasis son más raras, ocurren tardíamente y Crile los denomina carcinomas papilares de tipo no metastasiante. En el tercer grupo el tumor y la metástasis aparecen clínicamente en forma concomitante (cuadros 5, 6, 7 y 11).

Los carcinomas papilares ocultos de la tiroides con metástasis cervical, se caracterizan por la propensión marcada a dar metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y escasa tendencia a dar metástasis distales, ya sea por vía sanguínea hacia los pulmones o por vía linfática hacia la axila; desproporción entre el desarrollo del tumor y de las metástasis que siendo lento para ambos, de varios años, lo es más para el tumor primitivo; esto explica que lo primero que se nota son las metástasis y que muchas veces el tumor primitivo se hace aparente clínicamente varios años después; las metástasis ganglionares cervicales continúan creciendo y formándose nuevas, mientras no se extirpa el tumor primitivo. De los 34 carcinomas papilares de nuestra serie, 9 (26%) correspondían a la variedad oculta metastasiante. En ellos la adenopatía clínicamente inicial databa entre diecinueve años y diez meses; estaba situada en las regiones carotídea o supraclavicular y el tamaño oscilaba entre 1 y 6 cm. En general no se acompañaban de signos locales y no había síntomas de disfunción tiroidea ni alteración del estado general.

Los carcinomas papilares no ocultos, sin metástasis clínica inicial, se caracterizan como ya se señaló, porque el tumor primitivo que crece lentamente, es lo primero que se hace evidente clínicamente; frecuentemente se efectúa la intervención sin que existan metástasis, por lo general raras o tardías; casi siempre ganglionares, excepcionalmente pulmonares (99) u óseas (93, 115), muy raramente en el cerebro. En nuestra serie existían 9 casos (26%) con metástasis ganglionares clínicas (6 de ellos) u operatorias y 16 casos (48%) sin metástasis. De estos últimos, dos eran microcarcinomas esclerosantes; en los restantes se comprobó la existencia de una tumoración tiroidea previa, de duración variable, que databa entre un mes y treinta años; el tamaño era también variable, desde el nódulo no visible y sólo palpable hasta el de una tumoración que deformaba la región y alcanzaba un diámetro de 6 cm.; la consistencia era dura en 12 casos y en algunos pétrea. El dolor a la palpación y la ronquera son poco frecuentes, no así la desviación de la tráquea. En total existieron 18 carcinomas papilares (52%) con metástasis ganglionar en el momento de la intervención y 25 casos (74%) con tumor tiroideo palpable clínicamente (con o sin metástasis).

La función tiroidea es habitualmente normal; sólo en 3 casos se comprobó hipertiroidismo, de los cuales 2 eran pacientes

hipertiroides en los que se descubrió incidentalmente en el estudio anatomopatológico, la presencia de sendos microcarcinomas esclerosantes. El metabolismo basal y la tasa del colesterol guardan relación con el estado funcional. La captación del I^{131} está dentro de límites normales, salvo en los casos que se acompañan de hipertiroidismo; en la imagen gammagráfica el tumor se presenta como un nódulo no funcionante, y aun puede pasar inadvertido. El estado general es bueno en la mayoría de los casos; son raros aquellos que se acompañan de adelgazamiento y la anemia cuando está presente es muy discreta.

En casi todos los casos el crecimiento fue lento, pero en 9 pacientes (18%), luego de un desarrollo más o menos prolongado, se comprobó una aceleración evidente.

Carcinoma folicular.

Se caracteriza por la reproducción más o menos perfecta del folículo tiroideo. Es la forma anatomoclínica que sigue en frecuencia al carcinoma papilar. En nuestra serie (cuadros 1, 2, 3 y 4) se encuentran 21 casos o sea el 29,1% del total, cifra más elevada que la de 12% de Warren y Meissner (180) o de 17,7% de Woolner y col. (192). En las frecuentes formas asociadas, papilar y folicular, cuando el componente folicular es importante, las incluimos en el grupo de los adenocarcinomas foliculares, puesto que la textura folicular más grave condiciona la evolución posterior. Como ocurre con las restantes neoplasias

Cuadro 1

CLASIFICACION DEL CARCINOMA TIROIDEO
EN 72 CASOS

Tipo	Casos	
	Nº	%
Diferenciado:		
Papilar	34	47,3
Folicular	21	29,1
Hürthle	4	5,6
Medular	3	4,1
Indiferenciado	10	13,9
Total	72	

de la glándula, y en general con toda la patología tiroidea, es mucho más frecuente en el sexo femenino. En nuestros 21 casos, 17 eran femeninos y 4 eran varones, siendo la relación 4,25/1, similar a la de Lindsay (93) y más elevada que la de Woolner y col. (192) que es de 2,6/1. Las edades extremas oscilaron entre 11 y 75 años, con una media de 41 años. Estas últimas cifras coinciden con pequeñas diferencias, con las encontradas por Warren y Meissner (180) Frazell y Foote (60) y Hazard y col. (76). En la serie de la Mayo Clinic (192) los extremos de edad oscilaron entre 1/2 y 77 años. Los picos de incidencia al consultar (cuadro 4), en nuestra serie fueron iguales que para los papilares (5^a-6^a y segunda década); la incidencia desde que se notó el tumor tiene sus picos en la quinta y tercera dé-

Cuadro 2

DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO
EN 72 PACIENTES
CON CARCINOMA TIROIDEO AL CONSULTAR

Edad	Tipo de carcinoma				
	Papilar	Folicular	Hürthle	Medular	aneurístico
0 a 10	—	—	—	—	—
11 a 20	6	4	—	1	—
21 a 30	4	3	—	—	—
31 a 40	5	2	—	—	—
41 a 50	9	4	1	1	1
51 a 60	6	4	—	1	4
61 a 70	4	2	1	—	4
71 a 80	1	—	1	—	1
81 a 90	—	—	—	—	—
91 a 100	—	—	1	—	—
Total de casos	34	21	4	3	10
Edad	14 a 76 años	11 a 75 años	41 a 41 años	18 a 54 años	47 a 78 años
Máxima incidencia (décadas)	5/0	2-5/6	—	—	6/7
Sexo:					
Femenino	30	17	3	3	8
Masculino	4	4	1	0	2
F.-M.	7 5/1	4,25/1	3/1	3/0	4/1

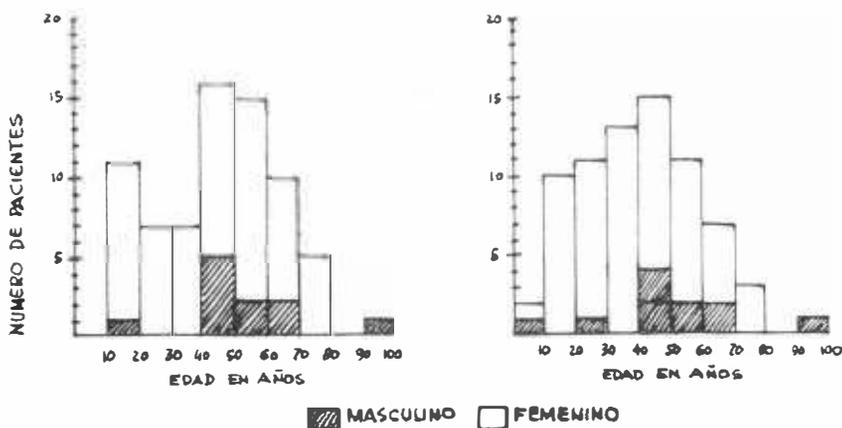
cada, existiendo dos casos con tumor conocido ya en la primer década. Según McDermott y col. (103) el 71% sobrevive más de cinco años, el 48% más de diez y el 24% más de veinte años, lo que muestra la menor benignidad de estos tumores con respecto a los papilares. En la serie de Woolner (192), que comprende 157 carcinomas foliculares, el 84,9% sobrevivió más de cinco años y el 72% más de diez años. En la presente serie de 21 carcinomas foliculares, 7 de ellos no se pudieron controlar; en los restantes la evolución postoperatoria osciló entre el fallecimiento en el primer mes para tres de ellos (dos de 50 y 71 años que sufrieron vaciamiento radical y otro de 65 años tardíamente operado con metástasis ganglionares, óseas y probablemente pulmonares) y sobrevividas conocidas a los nueve, once, diecisiete y veinticuatro años; cinco pacientes tuvieron la evolución pre y postoperatoria más larga (15, 15, 17, 23 y 42 años respectivamente). En general el carcinoma folicular invade tempranamente las estructuras vecinas; puede ser metástasis óseas y pulmonares (11), que pueden no hacerse evidentes durante mucho tiempo, o ser poco activas durante meses o años.

Habitualmente, los pacientes consultan por agrandamiento de la glándula; pero en ciertos casos el primer síntoma está representado por una metástasis ganglionar laterocervical, sin manifestaciones a nivel de la glándula, reproduciendo el cuadro

Cuadro 3

DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO DE 72 CARCINOMAS TIROIDEOS AL CONSULTAR.

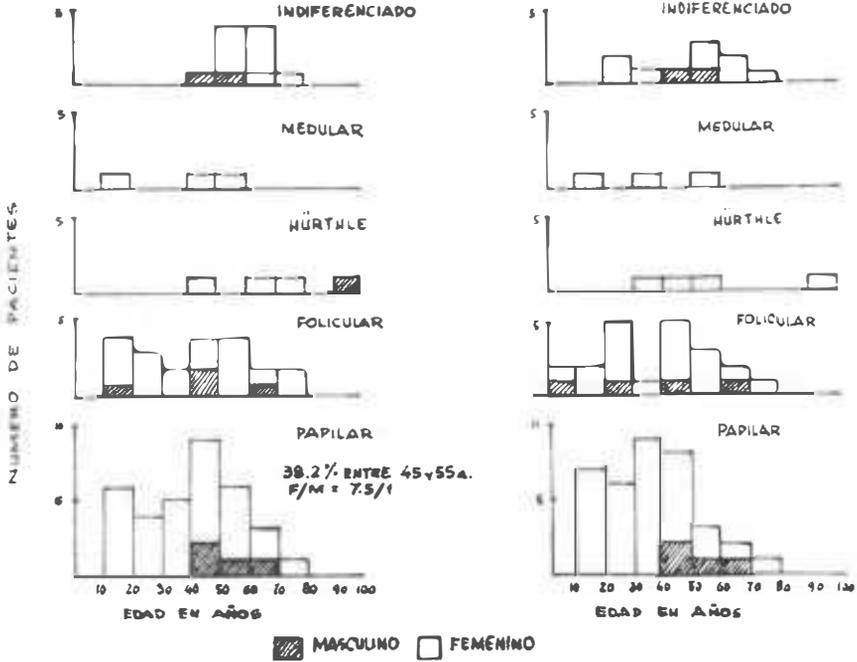
DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO DE 72 CARCINOMAS TIROIDEOS AL NOTAR EL BOCIO.



Cuadro 4

DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO DE 72 CARCINOMAS TIROIDEOS AL CONSULTAR.

DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO DE 72 CARCINOMAS TIROIDEOS AL NOTAR EL BOCIO.



Cuadro 5

CARCINOMA PAPILAR

Presentación clínica en 34 casos

Tipos	Número de casos	%
Ocultos (aberrant:s)	8	24
Metástasis concomitante	9	26
Sin metástasis	16	48
Total con tumor clínico	25	74
Total con metástasis	18	52

Cuadro 6

CARCINOMA PAPILAR

Evolución previa en 25 casos con tumor inicial

Evolución previa hasta	Número de casos
6 meses	11
1 año	4
2 años	3
5 años	2
10 años	2
15 años	1
21 años	1
30 años	1

Cuadro 7

CARCINOMA PAPILAR

Evolución postoperatoria

Evolución postoperatoria	Número de casos
1 a 5 años	13 (2 †)
6 a 10 años	5 (1 †)
11 a 15 años	2
Sin control	14

conocido anteriormente como "tumor tiroideo aberrante lateral", tal como se observa frecuentemente en los carcinomas papilares. Las metástasis tempranas afectan frecuentemente a los ganglios cervicales y mediastinales; más tardíamente pueden aparecer metástasis pulmonares; la metástasis ósea aparece en etapas más avanzadas, pero raramente el primer síntoma se manifiesta en una metástasis ósea. En nuestra serie, 4 (19%) correspondían a la variedad oculta con metástasis ganglionar laterocervical (uno de ellos desarrolló posteriormente metástasis óseas), 9 (43%) tenían tumor tiroideo y metástasis ganglionares clíni-

cas (6 de ellos) o intraoperatorias (de los cuales uno había iniciado el cuadro clínico con una metástasis ósea), en 8 (38%) el tumor tiroideo era aislado. Dos casos (9,5% de los foliculares, 2,7% del total) correspondían al denominado carcinoma de bajo grado (adenoma maligno, adenoma potencialmente maligno, carcinoma encapsulado angioinvasor) (29, 67, 76, 180). De los 17 casos de nuestra serie en que el tumor se manifestó clínicamente de entrada en la tiroides, la tumoración tenía entre dos meses y dieciocho años de evolución previa conocida y de ellos el 58% menos de dos años de evolución; en las formas ocultas la adenopatía cervical databa entre dos meses y quince años. El tamaño es variable, desde apenas visible hasta 3

Cuadro 8

TIPOS CLINICOS
EN 21 CARCINOMAS FOLICULARES

Tipo	Casos	
	Nº	%
Ocultos (aberrantes)	4	19
Metástasis clínica u operatoria	9	43
Sin metástasis	8	38

Cuadro 9

EVOLUCION PREVIA
EN 17 CARCINOMAS FOLICULARES
NO OCULTOS

Evolución previa del tumor hasta	Número de casos
6 meses	1
1 año	3
2 años	3
5 años	2
10 años	2
15 años	2
18 años	1

ó 4 cm. El crecimiento era lento, pero en tres casos luego de un período estacionario inicial, se produjo una aceleración evidente en los últimos seis meses (cuadros 8, 9, 10 y 11).

Generalmente estos tumores ocupan un lóbulo de la tiroides y en ausencia de metástasis se presentan como un bocio nodular. Es poco frecuente que haya síntomas como ronquera,

Cuadro 10

CARCINOMAS FOLICULARES

Evolución postoperatoria

Años de evolución	Número de casos
1 a 5	10
6 a 10	1
11 a 15	1
16 a 20	1
21 a 25	1
No controlados	7

Cuadro 11

CARCINOMAS TIROIDEOS OCULTOS

**Evolución previa
de la adenopatía inicial en 14 casos**

Evolución previa hasta	Número de casos		
	Papilar	Folicular	Medular
6 meses	1	1	1 (?)
2 años	2	1	
5 años	4		
10 años	1	1	
15 años		1	
20 años	1		
Total	9	4	1

disnea, disfagia y pérdida de peso. En nuestra serie existía discreta sensibilidad dolorosa en un solo caso; en 8 existían síntomas moderados de compresión visceral y desviación traqueal; un hecho casi constante en la serie era el carácter duro de la tumoración. Solamente en cuatro casos hubieron síntomas generales y adelgazamiento marcado (uno tenía hipertiroidismo concomitante; otro tenía metástasis ganglionares y viscerales; de los otros, de 71 a 58 años, el último era oculto).

La gran mayoría no se acompañó de anemia, y cuando estuvo presente era muy discreta.

Una paciente sólo tenía hipertiroidismo concomitante; tenía 40 años, procedía de zona endémica y era portadora de un bocio difuso con un nódulo izquierdo gammagráficamente frío, con citograma de células tiroideas atípicas con anisocitosis. En los restantes el valor del metabolismo basal y colesterol estaban dentro de límites normales. En 15 casos se estudió la captación de I^{131} , encontrándose que en 12 estaba dentro de límites normales y en 3 elevada. De éstas, una era la paciente hipertiroidea; los otros dos eran pacientes de 11 a 13 años. El estudio del gammagrama mostró, coincidente con lo señalado por otros autores (4, 48, 70, 71, 98, 102, 109), que no existen imágenes patognomónicas, fijando el tejido neoplásico menor cantidad de I^{131} que el normal.

Carcinoma de células de Hürthle.

Son tumores así designados por Ewing (57), formados total o principalmente por grandes células poliédricas de citoplasma amplio, marcadamente eosinófilo y con pequeño núcleo denso, de disposición excéntrica. Estas células fueron descritas por Hürthle (82), en 1894, en el tiroides del perro como células interfoliculares (84, 102, 184, 189), observación también hecha por Baber (10) y Langendorf (88); Askanazy (8) señaló su presencia en el bocio con hipertiroidismo, pudiéndose encontrar en diversos estados patológicos de la tiroides (24, 70, 71). Fueron designados inicialmente como "tumor de células grandes y alvéolos pequeños" por Langhans (89), recibiendo luego otros nombres (63). Muchos autores lo rechazan como forma especial del carcinoma tiroideo y lo consideran como una variante del carcinoma diferenciado (93, 180, 192), en especial del folicular (180).

Son tumores poco frecuentes, aunque algunos autores señalan una incidencia del 9% del total de carcinomas tiroideos (60). Son mucho más frecuentes en el sexo femenino. Pueden aparecer a cualquier edad, siendo la edad promedio 50 años. Clínicamente no manifiesta características que lo separen de los hallazgos habituales en los nódulos tiroideos de larga evolución.

En los casos de Chesky y col. (42) la tumoración había existido entre un mes y cincuenta años antes de la operación; un 36% de los casos de Chesky se acompañaban de hipertiroidismo y algunos de exoftalmia. Muchos de los tumores son de crecimiento lento, bien circunscriptos y no recidivan luego de la extirpación quirúrgica, comportándose como carcinomas de baja malignidad; otros, en cambio, pueden recidivar y dar metástasis en el esqueleto, pulmones (6, 60, 72, 102, 148) e invasión local. En nuestra serie existieron 4 casos (5,5% del total), 3 mujeres y 1 hombre; este último (de 92 años) era el de mayor edad de toda la serie, tenía una metástasis ganglionar que junto con el tumor desapareció con cobaltoterapia; la edad en las tres mujeres fue de 41, 62 y 77 años; esta última también tenía metástasis ganglionar y el tumor tiroideo databa de veinte años.

Carcinoma medular

Constituye una forma intermedia, tanto clínica como funcional y morfológicamente, entre los carcinomas diferenciados e indiferenciados. Muchos autores no lo consideraban como un grupo autónomo; Warren y Meissner (180) lo incluyen como forma compacta del carcinoma indiferenciado; Lindsay (93) lo interpreta como expresión extremadamente anaplásica del adenocarcinoma folicular. Hazard y col. (76, 77), en cambio, lo separan en un grupo independiente con el nombre de carcinoma medular, criterio compartido por Beach Hazard (12) y por Woolner y col. (192). Estos últimos prefieren designarlo como "carcinoma sólido con estroma amiloide" que alude a la disposición celular en alvéolos rellenos con abundante estroma fibroso hialino, casi siempre con reacción colorante amiloidea. Esta sustancia amiloide está presente en el tumor primitivo y en sus metástasis, pero no se encuentra en otros tejidos (2, 12); estaría relacionada con la tiroglobulina y dependería de una biosíntesis proteica anormal en la célula tumoral (170). Las lesiones pueden ser bilaterales y multicéntricas (137).

En nuestra serie existen 3 casos de carcinoma medular (4,1% del total) todos de sexo femenino, de 18, 44 y 54 años, con evolución previa de más de tres años, con tumores tiroideos de tamaño variable, todos acompañados de adenopatía satélite; la misma en el primer caso fue el hecho clínico que llevó a la consulta. Estos tumores no daban síntomas de compresión ni se acompañaban de alteraciones de la función tiroidea ni del estado general, salvo la segunda paciente que sufrió de diarreas febriles intratables a los tres años de conocido un bocio pequeño de crecimiento lento, con aparición posterior de adenopatías cervicales y fallecimiento al año de operada con el cuadro de bronconeumonía bilateral [caso del Prof. Cerviño (22)].

En la serie de Woolner (192) existen 57 casos (6,5% del total) con edades extremas entre 14 y 74 años, máxima incidencia (63%) en la sexta y séptima década y predominio de pacientes femeninos sobre los masculinos 1,3/1. La sobrevivida fue de más de cinco años para el 75,6% y de más de diez años para el 61,3%. La metástasis ganglionar cervical es muy frecuente (59,6%), pudiendo como en los carcinomas diferenciados preceder, ser concomitantes o bien suceder al tumor primitivo. Cuando la metástasis ganglionar abre el cuadro clínico, como en nuestro primer caso, se reproduce la situación clínica de los antiguos tiroides laterales aberrantes. Pueden aparecer también metástasis distales, principalmente en los pulmones, hueso e hígado, incluso renales.

Ha sido señalada la frecuente y alta incidencia del feocromocitoma generalmente bilateral y el carcinoma tiroideo medular (14, 54, 61, 62, 66, 112, 139, 154, 186) que puede coincidir incluso con neuromas mucosos múltiples (138, 186, 187). Igualmente ha sido descrita su asociación con adenomas paratiroides funcionantes o no (62, 108) y con el síndrome carcinoide (108), hecho que pudo haber ocurrido quizá en nuestra segunda paciente que sufría de diarreas intratables. La severa diarrea notada en una cuarta parte de estos pacientes podría atribuirse también, según Schwartz, a la neurofibromatosis autónoma asociada (144). El carácter familiar con que puede presentarse el carcinoma medular y el feocromocitoma, sugiere a Schimke y Hartmann (141) que ambos pueden ser productos del mismo defecto genético, expresión de lo que denominan síndrome de feocromocitoma-carcinoma medular. También se ha sugerido que el feocromocitoma puede predisponer al carcinoma tiroideo a través de la estimulación continua de la última glándula, pero el hecho de que ambas glándulas aparecen en períodos embriológicos similares y de que ambas utilizan tirosina como precursores de sus hormonas, apoyaría [también según Sapira y col. (139)] la hipótesis de una predisposición heredada a la neoplasia por ambos órganos. Más recientemente ha sido descrito un carcinoma medular secretor de corticotrofina (131).

Carcinoma indiferenciado

Los tumores de este grupo se caracterizan por ser casi exclusivos de la edad madura, de la cuarta década en adelante; por su alto grado de malignidad con rápida difusión a los tejidos vecinos y metástasis ganglionares masivas y por la estructura histológica anaplásica que no reproduce la arquitectura vesicular de la glándula. En la serie examinada se encuentran 10 casos o sea el 13,9%, algo menor que la de Woolner y col. (192), de 14,7%; de ellos, 3 eran tumores indiferenciados a pequeñas

células, uno era gigantocelular, dos eran fusocelulares (de los cuales uno también tenía elementos gigantocelulares) y uno era a células claras, en los tres restantes el diagnóstico fue citológico, pues fueron sometidos a radioterapia. El carcinoma indiferenciado a células claras correspondió a una mujer de 78 años, que a un mes luego de intervenida sufrió de hemiplejía derecha de evolución fatal, quedando la duda de que pudiera corresponder a la metástasis de un hipernefroma; la pielografía descendente fue normal. Igual que en las formas restantes predomina en el sexo femenino (4/1) y la edad osciló entre 47 y 78 años con una media de 62 años; los dos de edad más baja (47 y 55 años) eran de sexo masculino. En la serie de Woolner y col. (192), de 130 casos, las edades oscilaron entre 25 y 83 años con un promedio de 56 años y predominio femenino 1,3/1. En todos los pacientes de nuestra serie, menos en uno, existía la historia de un crecimiento tumoral rápido producido en menos de cuatro meses; es muy frecuente el antecedente de una larga historia previa de bocio; así, en cinco casos de esta serie existió un bocio que databa entre 7 y 43 años, pero el estudio anatomopatológico demostró su independencia de la lesión maligna reciente.

La tumoración alcanza rápidamente un tamaño que deforma la región y se acompaña de síntomas de obstrucción digestiva o respiratoria con desviación traqueal, disfagia, disfonía con parálisis vocal y a veces dolor. Es muy común la asociación con grandes adenopatías cervicales que suelen fusionarse con el tumor primitivo; se forma entonces una masa voluminosa, irregular y generalmente dura, que ocupa todo el cuello. Puede haber metástasis viscerales en pulmón y esqueleto, generalmente raras, dado que es un cáncer de rápida progresión fatal en que la muerte sobreviene en la etapa local, con obstrucción traqueal o esofágica. Por eso también, aunque es casi constante el toque del estado general con adelgazamiento, casi siempre existe buena conservación relativa. La función tiroidea no está alterada; Woolner y col. (192), sin embargo, señalan que 4 de sus 130 casos tenían evidencia de hipertiroidismo. La dosis tracer efectuada en 4 de nuestros casos mostró en 3 captación normal y en otro disminuía; el gammagrama tenía en todas zonas irregulares de captación disminuía. Recientemente fue descrito un síndrome de Cushing asociado a un carcinoma tiroideo anaplásico (5).

BASES DEL DIAGNOSTICO CLINICO

En los 72 pacientes que forman el total de nuestra serie, 61 pertenecían al sexo femenino y 6 al masculino, es decir que había una relación 5,5 a 1 a favor del primero. La edad a la

cual consultaron osciló en este grupo entre 11 y 78 años; el conjunto de los carcinomas diferenciados tuvieron su mayor incidencia entre los 41 y 50 años; los carcinomas indiferenciados aparecieron entre los 47 y 78 años. Es decir que el grupo de los diferenciados disminuye después de los 50 años, edad en que aumenta la incidencia de los indiferenciados.

Las características de esta enfermedad hacen que sea casi siempre imposible determinar con aproximación la época de su *iniciación*; muchas veces cuando el paciente consulta por una metástasis ganglionar, ósea o visceral, la glándula tiroides apenas muestra un aumento de tamaño o consistencia; otras veces en cambio la historia de un bocio previo data de muchos años atrás. Así 14 de nuestros pacientes consultaron inicialmente por una adenopatía cervical, siendo la glándula tiroides clínicamente normal; de éstos, en 9 el carcinoma era papilar, en 4 era folicular y en 1 era medular; la adenopatía había sido notada entre seis meses y veinte años antes de la tiroidectomía. En cambio el antecedente de bocio nodular existió hasta treinta años antes de la consulta en un carcinoma papilar; por el contrario 3 pacientes consultaron por tumoración que databa de un mes y medio y un día (carcinomas indiferenciados) y quince días (carcinoma folicular). Entre estos extremos se encuentra una gran variedad de formas clínicas.

El estudio clínico muestra que el cáncer tiroideo puede presentarse en una tiroides que aparenta ser clínicamente normal en *tamaño y configuración*, o que, por el contrario, está agrandada en forma nodular, difusa o irregular, y esto último con una evolución anterior breve o prolongada; además el tumor puede hacerse visible inicialmente en la glándula o en su metástasis ganglionar, cervical o visceral. Aunque excepcionalmente, también puede desarrollarse en un bocio con hipertiroidismo. Como el cáncer, por otra parte, se puede presentar desde la infancia hasta la vejez, se comprende que esta iniciación tan proreiforme dificulta el diagnóstico precoz.

La *relación entre el bocio nodular y el cáncer de tiroides* ha sido muy discutida. Este problema fue encarado por los diversos autores desde puntos de vista distintos. Cole y col. (29,31) estudiaron la incidencia del cáncer de tiroides en todos los enfermos sometidos a tiroidectomía por bocio nodular no tóxico, encontrando que la incidencia más alta correspondía al bocio uninodular simple (24,4%) y luego al multinodular simple (9,8%), siendo el conjunto de los bocios nodulares simples de un 7,15%. Para Horn (80) dicha incidencia es de 6,3%, para Crile (33) de 5,6% y para Ward (177) de 4,8%; en el bocio uninodular simple la incidencia del carcinoma sería para Cattell y Colcock (20) de 33,3%, para Crile de 24,5%, para Ward de 15,6%, y para Williams y col. (185) de 14,6%. En base a estas cifras,

dichos autores consideran que el cáncer tiroideo se desarrolla generalmente en glándulas adenomatosas, que en algún momento de su evolución cambian de modalidad biológica, pasando de la benignidad a la malignidad; por eso la tiroidectomía estaría indicada en la gran mayoría de esos casos.

Sloan (155) considera que el cáncer tiroideo se presenta lo más corrientemente en glándulas que son por lo demás macro y microscópicamente normales. Además los neoplasmas benignos y malignos pueden desarrollarse en diferentes sitios de una misma glándula y en épocas distintas. Por lo tanto, para este autor el cáncer de tiroides es cáncer desde el comienzo y no una transformación. Sokal (150, 158) comprobó que la incidencia del carcinoma tiroideo en 8.000 pacientes con bocio nodular tratados conservadoramente, era sólo del 1% luego de una evolución controlada durante diez años; en cambio en los bocios nodulares seleccionados para un tratamiento quirúrgico amplio, el 16% tenían cáncer de tiroides. Evidentemente, el hecho fundamental que guió a la separación de estos dos grupos fue que frente al grupo de los no operados, el clínico pensó que se trataba de nódulos benignos, mientras que frente al segundo grupo se temió la posibilidad de malignidad. Por esta razón Sokal llama la atención sobre la importancia que tiene la selección clínica preoperatoria. Sobre la base de estos hechos así como de las nociones sobre la fisiopatología y la génesis del cáncer tiroideo, Crile (34) considera que los nódulos no deben ser extirpados irracionalmente, creyendo que con su remoción se previene el cáncer. Dicho autor no aconseja extirpar la gran mayoría de los bocios nodulares no tóxicos; el criterio para clasificar y seleccionar los bocios nodulares se basaría en sus características clínicas y su evolución.

Desde julio de 1936 hasta diciembre de 1955 consultaron en el Instituto de Endocrinología 15.772 enfermos; de ellos, 1.222 por bocio (98). Sólo se conoce bien la evolución de 762 enfermos con bocio, los cuales se subdividen así:

Bocios difusos	
Bocios multinodulares	160
Bocios uninodulares	129
Total bocios nodulares	289

En esta serie no se conoce ningún enfermo con bocio uninodular o multinodular no operado que haya desarrollado luego un cáncer. No se observó cáncer de tiroides en ningún bocio multinodular operado. La incidencia del cáncer en los bocios uninodulares simple, seleccionados para operar e intervenidos fue del 10,2%. En el total de los bocios uninodulares tóxicos y no tóxicos la incidencia fue de 3,87%. Por último, en el total

de los bocios uninodulares y multinodulares la incidencia fue del 1,72%. Dentro del margen de error que puede haber en la tabulación de estos datos, ellos coinciden con lo señalado anteriormente.

El carcinoma tiroideo se presenta en las dos primeras décadas de la vida con una incidencia muy diferente de la de los otros neoplasmas malignos. Según Buckwalter (16) el 10% de los cánceres de tiroides aparecen debajo de los 15 años; para otros autores la incidencia sería menor, 4 a 6% (45, 51, 178); han sido relatados alrededor de 400 casos en la literatura hasta 1962 (45), la mayoría en la última década. En relación al bocio nodular su incidencia es mucho mayor que en los adultos: 30,6% según Horn y Radvin (80), 40% según Ward (176), 59% según Dailley y Lindsay (43). Esto obliga a sospechar como canceroso a todo nódulo tiroideo en un niño o en un joven hasta demostración de lo contrario. Aunque prepondera en el sexo femenino, las cifras de incidencia no son tan desiguales, 2 a 1 según Danowski (45) en una revisión de 400 casos, con igual incidencia según Nishiyama y col. (116), en contraste con los adultos donde predomina más netamente en el sexo femenino. El pico de incidencia en ambos sexos tiende a ocurrir entre los 7 y 14 años (45). La edad más baja de aparición para Duffy y Fitzgerald (51, 52) era de 3 años; Rosh y Raider (135) señalan un caso de una niña de 1 mes con tumor desde el nacimiento. En la mitad de los pacientes existe antecedente de tumoración tiroidea con o sin sufrimiento local (ronquera, tos, dolor) desde 1 a 11 años antes y en un cuarto entre 1 y 10 meses antes (45, 136). En general, casi todos los autores señalan el carácter más benigno del cáncer de tiroides en los jóvenes, lo que está de acuerdo con una incidencia de 84% de formas diferenciadas, de las cuales 2/3 partes son carcinomas papilares (45). Elliot (182) relata dos enfermos con carcinoma diferenciado que tuvieron una sobrevivencia de 50 a 59 años; la estadística global de 402 casos entre 1902 y 1960 no indica sin embargo un carácter tan benigno (45). En la serie de Nishiyama y col. (116) de 36 carcinomas por debajo de 18 años, todos eran diferenciados; el 89% tenía metástasis ganglionares y el 25% tenía evidencia radiológica de metástasis pulmonar.

Desde hace tiempo es motivo de investigación el antecedente de irradiación tímica en niños con cáncer de tiroides (52, 101). Diversos casos individuales y revisiones estadísticas (26, 50, 153, 171, 191) parecen señalar la existencia de una relación entre el antecedente de pequeñas dosis de radiación en el cuello y el desarrollo de carcinoma tiroideo en los niños; en los adultos esta relación también ha sido señalada, pero no parece tan evidente (18, 75, 127, 128, 190). El estudio hecho en Hiroshima y Nagasaki demostró la existencia de una correlación signifi-

cativa entre la exposición proximal a las radiaciones ionizantes de la bomba atómica y la aparición de cáncer tiroideo, así como un adelanto de veinte años en el pico de incidencia (156). No ha tenido confirmación el temor de que el tratamiento con yodo radiactivo pueda inducir el desarrollo de un carcinoma tiroideo (41, 105, 171). Sheline y col. señalan sin embargo el desarrollo de nódulos sospechosos en tres niños luego del tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo (149). En relación con estos hechos es conocido que experimentalmente la irradiación con I^{131} u otras radiaciones ionizantes en la rata puede producir tumores tiroideos, especialmente si se asocia a condiciones que aumenten la tirotrófina y disminuyan la hormona tiroidea circulante, ya sea mediante dietas deficientes en yodo o ingestión prolongada de agentes bociogénicos (9, 49, 59, 64, 94, 95, 110).

Puede también observarse el desarrollo de carcinomas en *bocios congénitos* intensamente hiperplásicos no tratados con hormona tiroidea durante largos periodos (56, 104, 159) y sometidos por lo tanto a estimulación crónica con tirotrófina. El carcinoma tiroideo puede desarrollarse también en *tejido tiroideo aberrante* en el niño o en el adulto, ya sea en bocios linguales (106), en el conducto tirogloso (85) en bocios subesternales o intratorácicos (105) y en el estruma ovárico (194).

La *evolución* de la tumoración tiroidea puede aportar un elemento importante para presumir la existencia del cáncer tiroideo. Un hecho que debe volverla sospechosa de malignidad, sin que ello tenga valor absoluto, es el crecimiento rápido inicial o la aceleración del crecimiento (cuadro 12). Esto sucedió en 13 carcinomas diferenciados (incluyendo un Hürtle) (22% de los diferenciados) y en 9 indiferenciados (90%); es en estos últimos donde el crecimiento rápido es un hecho característico, tanto más cuanto más maligno es el tumor. Sin embargo una hemorragia intraquística o una tiroiditis pueden originar también un aumento rápido del tamaño en un tumor benigno.

Igualmente es necesario plantear la malignidad cuando aparece una adenopatía cervical al lado de un tumor tiroideo, o cuando existió un tumor tiroideo resecado que luego recidiva. Lo primero sucedió en 21 pacientes (6 papilares, 6 foliculares, 2 Hürthle, 2 medulares y 5 indiferenciados); lo segundo se observó en un carcinoma de Hürthle y en 5 carcinomas diferenciados (en dos recidivó la metástasis laterocervical). Desde luego, como ya se hizo notar, cualquier tumor tiroideo puede coincidir con una adenopatía cervical de variada etiología; por otra parte, un bocio simple benigno resecado, puede recidivar.

La evolución del cáncer tiroideo es variable también según el *tipo anatomopatológico* (17, 70, 71, 163, 165). El grupo del

Cuadro 12

CARCINOMA TIROIDEO

Modalidad de iniciación clínica

	Número de casos				
	Papilar	Folicular	Hürthle	Medular	Indiferenciado
Crecimiento inicial rápido o que se acelera	9	3	1	—	9
Tumor tiroideo previo	2 ^{**}	15	4	2	8
Adenopatía previa (ocultos)	9	4	—	1	—
Adenopatía concomitante o posterior	6	6	2	2	5
Recidivantes	2 [*]	3 ^{**}	1	—	—

* ** Uno de ellos recidiva de adenopatía laterocervical.

carcinoma diferenciado reúne los tumores más frecuentes, menos malignos con larga historia y que en general se desarrollan en adultos jóvenes; en cambio, los indiferenciados son intensamente anaplásticos e invasores, pudiendo matar al enfermo por invasión local en seis a doce meses o menos. Entre los carcinomas diferenciados aquí presentados, el *antecedente de una tumoración tiroidea o de una adenopatía cervical previa* al momento de la consulta databa desde seis meses a treinta años previos, con una evolución posterior máxima conocida de hasta veinticinco años (cuadros 6, 9 y 11). Entre los carcinomas indiferenciados, el conocimiento previo databa de menos de seis meses para 4 de ellos (en 2 se había manifestado en forma casi aguda); en cambio en los otros 6 el antecedente de tumor tiroideo databa entre un año y medio y cuarenta y tres años; en todos menos en uno, sin embargo, existió la historia de crecimiento rápido previo a la consulta y el estudio anatomopatológico demostró que la lesión cancerosa era la reciente e independiente del tumor de larga data.

Los hechos hasta aquí consignados indican pues, que la historia de la tumoración tiroidea, en lo referente a la manera

de iniciarse, su duración y su relación con un bocio difuso o nodular previo, no aportan hechos característicos que permiten hacer un diagnóstico positivo seguro. Ciertos puntos, sin embargo, deben ser recordados por el clínico y deben ponerlo en estado de alerta hasta no poder descartar de manera absoluta la lesión maligna. Estos puntos son:

- a) La existencia de un bocio nodular, sobre todo en el y en el joven.
- b) Un cambio en la velocidad de crecimiento de un tumor tiroideo.
- c) Una historia corta de crecimiento rápido.
- d) La concomitancia o sucesión de tumor tiroideo y adenopatía cervical.
- e) La historia de un tumor tiroideo que recidiva.
- f) La existencia de un metástasis visceral, ósea o ganglionar, cuyo foco primitivo no se conoce.

La *repercusión funcional* tiroidea o *general*, está caracterizada por síntomas variados que tampoco son exclusivos del cáncer tiroideo. La disfunción tiroidea clínicamente evidente acompaña raramente a esta enfermedad. En los 885 casos de Woolner y col. (192) hubo diagnóstico preoperatorio de hipertiroidismo en 82 o sea el 9%; en la serie de Lindsay (93) sólo en un 2%; este último señala en sus 293 pacientes que 14 (4%) tenían evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo; otros autores, como Crile (35), Ward (175) y Horn (80), encuentran también muy baja incidencia de hipertiroidismo. A su vez la incidencia del cáncer tiroideo en el bocio difuso con hipertiroidismo es también muy rara, siendo estimada por Sokal (157) en 0,15% de todos los bocios difusos extirpados quirúrgicamente. En 2.114 bocios operados por hipertiroidismo, Olen y Klink (117) encontraron 53 carcinomas tiroideos (2,5%, de los cuales 42 en bocios difusos. El cáncer tiroideo más comúnmente asociado con el bocio difuso o nodular con hipertiroidismo es el microcarcinoma esclerosante. En los 72 casos de esta serie, 4 tenían hipertiroidismo y de ellos 2 eran portadores de un microcarcinoma esclerosante; otra tenía un adenocarcinoma papilar esclerosante masivamente calcificado y en parte osificado de ambos lóbulos tiroideos y la otra tenía un carcinoma folicular. Por lo tanto si bien la existencia de hipertiroidismo aleja la posibilidad diagnóstica de cáncer de tiroides, éste no puede ser descartado por ese hecho.

En la mayoría de los casos no existe tampoco *repercusión general* importante, pero cuando ésta se presenta, es mayor la posibilidad de que se trate de una lesión maligna y en especial de un carcinoma indiferenciado. Los carcinomas diferenciados

de edad más avanzada o en la etapa final, también pueden presentar síntomas de repercusión general. El carcinoma medular que puede asociarse al síndrome carcinoide y a feocromocitomas, generalmente bilaterales, puede acompañarse de los síntomas correspondientes a estas afecciones.

El *examen físico del cuello y la repercusión local del tumor* tampoco proporcionan signos absolutos, dado que éstos pueden encontrarse en el cáncer y en el bocio nodular benigno, como lo señalan Majarakis y col. (100). Si bien la incidencia de síntomas es mayor en el cáncer, el diferente porcentaje con que ellos aparecen en uno y otro no es muy grande. Tienen especial significado, la ronquera, la parálisis de las cuerdas vocales y la existencia de un bocio nodular en un hombre o en un niño (3, 100, 147, 173).

El *examen radiológico del cuello* (radiografía simple de tráquea y esófago) tampoco proporciona signos específicos y sólo ayudan a precisar el grado de repercusión local del tumor (74). Las calcificaciones en la glándula tiroides son bastante frecuentes luego de los 40 años; serían debidas a cambios degenerativos y no tendrían valor diagnóstico radiológico (92); como lo señala Schwartz (143), serían características de una rara forma de bocio hereditario (113) y común en el carcinoma medular (62, 186).

El carcinoma tiroideo diferenciado, que reproduce en mayor o menor grado la estructura de la glándula, retiene también cierto grado de *capacidad funcional* que se manifiesta por la propiedad de captar y metabolizar el yodo y grados variables de hormonodependencia, habiendo cierto paralelismo con el grado de diferenciación. La función de captación existe en la mitad de los carcinomas tiroideos, es menor que la del tejido tiroideo normal y más evidente en los de estructura folicular y contenido colóide; en cambio los carcinomas predominantes papilares, los tumores a células de Hürthle y los indiferenciados, no son capaces de concentrar inicialmente el yodo. La captación puede ser estimulada por la exéresis del tejido tiroideo normal o por el tratamiento con drogas antitiroideas (15, 58, 98, 129). La distribución del yodo radiactivo no es uniforme (47, 109).

El yodo captado por el tejido tumoral pasa rápidamente a la forma orgánica, dado que generalmente no se puede descargar por el yoduro ni por el perclorato de potasio (129). El turnover del radioyodo está acelerado, en relación con la captación y liberación rápida y el tamaño pequeño de los folículos (126), así como la posible existencia de defectos en la hormonogénesis (169). Luego de la remoción o inhibición funcional de la tiroides, el cáncer metastásico de tiroides puede segregar tiroxina y triyodotironina y tratado el tumor con una dosis oncolítica de I^{131} puede desprender una tiroglobulina idéntica a la normal (129). El tejido tumoral metastásico, luego de la exéresis

de la glándula tiroides, es capaz de alcanzar un nivel funcional como para suplir la función tiroidea normal (96) y en algunos casos puede mantener al paciente en estado tirotóxico (81, 160).

La relación entre el tejido tumoral diferenciado y la hipófisis es análoga a la interrelación hipofisotiroidea normal; así la tirotrofina estimula el desarrollo del cáncer diferenciado y los factores que aumentan su secreción, como la tiroidectomía o las drogas antitiroideas, aumentan en general la captación del yodo por la metástasis. La disminución de tirotrofina, mediante la administración de hormona tiroidea exógena, puede ir seguida de regresión o aparente inhibición de los tumores. Las drogas antitiroideas y el yodo ejercen sobre el cáncer funcionante un efecto semejante, aunque menos intenso que en el tejido tiroideo normal.

Han sido descritos diversos defectos en la hormonogénesis de los carcinomas funcionantes, aparte de la disminuída acumulación y turnover acelerado del radioyodo ya señalada: defecto en la organificación (169), producción predominante de yodotirosinas (73, 151, 152) y secreción de proteínas yodadas anormales (118, 132, 133, 162). Una de estas últimas, denominada por Robbins y col. (132) compuesto X, migra con la albúmina y por hidrólisis determina la aparición de yodotirosinas, de tiroxina y de pequeñas cantidades de otros compuestos yodados; Owen y col. (118) describieron otra yodoproteína circulante que migraría electroforéticamente con las gammaglobulinas y que sería patognomónica del carcinoma tiroideo.

El estudio funcional con yodo radiactivo no proporciona signos que se pueden considerar exclusivos (46). La captación puede ser determinada por las lesiones asociadas, como en una de nuestras observaciones, en la que encontramos una hiperplasia difusa sin hipertiroidismo, responsable de la avidez por el I^{131} . En general la captación está dentro de límites normales y guarda relación con la función tiroidea. En el gammagrama tampoco existen imágenes patognomónicas, fijando el tejido neoplásico menor cantidad de I^{131} que el normal, por lo cual los nódulos solitarios con poca o ninguna fijación son sospechosos de malignidad con una incidencia que oscilaría entre el 10% y el 18% (4, 21, 47, 48, 74, 109). El estudio con I^{131} adquiere gran importancia en la detección de metástasis funcionantes luego de la resección tiroidea.

Como lo señala Morató Manaro (109), se pueden obtener varios tipos de gammagrama en la región tiroidea: a) gammagramas en que hay una zona en que falta o está muy disminuída la radiactividad, mientras que el resto de la glándula está bien delimitada, generalmente corresponde a tumores poco evolucionados y con un solo nódulo; b) gammagramas con alteración marcada del contorno tiroideo y falta de fijación de I^{131} , se

observa cuando tumor ha invadido gran parte de la tiroides; c) gammagramas en que sólo una pequeña parte del tiroides muestra fijación, debido a que la infiltración neoplásica es extensa. Cuando el nódulo es muy pequeño no da imágenes gammagráfica, porque su radiactividad queda oculta por la correspondiente al tejido normal. Debe recordarse que los nódulos benignos hipofuncionantes o fríos muestran también fijación escasa o nula y que los bocios multinodulares dan imágenes variables, irregulares o con pérdida de la configuración general de la glándula.

Cuando existe hipertiroidismo, éste se debe al estado funcional del resto de la glándula, como sucedió en nuestros cuatro casos.

Ackerman y col. (1) han preconizado el uso del fósforo radiactivo en el diagnóstico del cáncer tiroideo, dada la mayor avidez por el fósforo de los tejidos malignos.

Fue llamativo en los enfermos estudiados que el hemograma fuera en general normal.

La existencia de una *patología geográfica* y en especial la relación entre el bocio endémico y el cáncer tiroideo, son difíciles de precisar. Diversos autores no hallan correlación entre la incidencia del carcinoma tiroideo en áreas endémicas y no endémicas (23, 65, 124, 140, 146, 165) o antes y después del tratamiento de zonas endémicas con sal yodada (123, 164, 165), mientras que otros encuentran resultados opuestos (13, 25, 30, 174, 181, 183) e incluso comportamiento distinto del carcinoma papilar y folicular (13) o existencia de formas anatómicas exclusivas de la zona endémica (168). La incidencia del bocio nodular y del carcinoma papilar sería inversa entre zonas endémicas y no endémicas, siendo mayor la de este último en zonas no endémicas y mismo desconocido en zonas endémicas de Suiza (78, 93). Es evidente pues, como lo señalan Scrimshaw (145), Miller (107) y Clements (28), la necesidad de una investigación más profunda y extensa.

No parecen existir *factores raciales o genéticos* asociados al carcinoma tiroideo. Es aún tema de discusión su vinculación con el bocio *linfomatoso* y la tiroiditis aguda o subaguda (93). Como ya fue señalado, el carcinoma tiroideo puede presentarse asociado a las otras lesiones benignas de la glándula tiroides y mismo paratiroideas (55, 71).

Existen, pues, una serie de lesiones que se localizan en la región tiroidea y que pueden plantear el *diagnóstico diferencial* con el carcinoma. Incluyen en sentido amplio los bocios, es decir, agrandamientos o hipertrofias de la glándula tiroides en que participan en grado variable los tres sectores constitutivos fundamentales de la glándula. Además las otras lesiones glandulares: procesos inflamatorios, parasitarios, los tumores

epiteliales benignos o adenomas, los tumores conjuntivos benignos y malignos, los teratomas, los linfoblastomas (linfosarcoma, reticulosarcoma, linfogranuloma de Hodgkin y plasmocitoma) y los tumores secundarios. Por último, también ciertas lesiones extratiroideas como los tumores paratiroideos(71). Raramente el carcinoma de esófago puede simular un cáncer tiroideo.

Los *tumores secundarios* propagados de tumores vecinos o metastásicos son raros y generalmente originados en tumores de pulmón, melanomas, tumores mamarios y tumores renales (7, 71, 166, 193). En la Mayo Clinic fueron encontrados sólo 14 casos en cincuenta y cinco años (193). Cuando coexiste un nódulo tiroideo con un cáncer en otro lugar del organismo, se trata casi siempre de una lesión primitiva de la glándula. La punción citológica y la investigación inmunológica pueden en estas circunstancias resolver el diagnóstico, salvo que se trate de un carcinoma tiroideo indiferenciado (71, 121, 122).

CONCLUSIONES

Relación entre diagnóstico clínico y anatomopatológico

El diagnóstico de cáncer de tiroides puede plantearse cuando la tumoración tiroidea es clínicamente inaparente o cuando ya es evidente. Los motivos de consulta más frecuentes que llevan al enfermo en contacto con el médico, son: la existencia de un tumor tiroideo aislado, la existencia de un tumor tiroideo asociado a metástasis (ganglionar, ósea pulmonar u otras), la existencia de metástasis aislada sin tumor tiroideo clínicamente aparente, la existencia de un gran tumor tiroideo de crecimiento rápido y finalmente la recidiva de un tumor tiroideo previamente operado, acompañado o no, primitiva o secundariamente de metástasis. Excepcionalmente el tumor tiroideo puede ser intratorácico.

Los elementos clínicos con que el médico cuenta para el diagnóstico son: la historia clínica y la evolución de la enfermedad, el examen del enfermo y los exámenes de laboratorio. La anamnesis y el examen físico permiten en todas estas circunstancias sospechar el diagnóstico, pero no tener la certeza del mismo. En general existen dos circunstancias en que el clínico puede plantear con cierta seguridad el diagnóstico de carcinoma tiroideo (cuadro 13). Una de ellas es cuando se trata de un carcinoma indiferenciado de crecimiento rápido, con signos de compresión visceral cervical. La otra circunstancia es cuando existe un tumor tiroideo y adenopatías laterocervicales concomitantes, en cuyo caso debe presumirse la existencia de

un carcinoma tiroideo con metástasis ganglionar. Pero deben tenerse en cuenta ciertas causas de error; el nódulo tiroideo puede ser simplemente un adenoma y las adenopatías responden a un carcinoma tiroideo inaparente u oculto; el nódulo puede corresponder a un adenoma y las adenopatías ser expresión de un proceso no vinculado a un tumor tiroideo (tuberculosis, sarcoidosis, tumor ganglionar primitivo o más frecuentemente a una adenopatía inflamatoria crónica); como tercera eventualidad puede ocurrir que el nódulo tiroideo corresponda a un carcinoma y las adenopatías no sean metastásicas.

Cuadro 13

DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA TIROIDEO

	Sospecha	Certidumbre
Clinica.	Carcinoma indiferenciado. Tumor tiroideo con metástasis. Nódulo único en el joven. Crecimiento rápido. Recidiva. Metástasis aislada.	Nº
Gammagrama.	Nódulo frío.	Metástasis funcionante.
Citograma.	Carcinoma diferenciado.	Metástasis diferenciada. Carcinoma in- diferenciado.

El estudio de la función tiroidea con yodo radiactivo aporta nuevos datos de sospecha, pero no de certidumbre, salvo cuando existen metástasis funcionantes que captan el I^{131} , en cuyo caso permite el diagnóstico positivo de carcinoma diferenciado con metástasis funcionantes (109).

El estudio mediante la técnica de la citología por punción contribuye firmemente a establecer el diagnóstico positivo de certidumbre en casi todas dichas circunstancias; complementada con el estudio citométrico e inmunológico, es de gran valor en el diagnóstico presuntivo del carcinoma diferenciado, en el diagnóstico de certeza de sus metástasis ganglionares o viscerales puncionables y en el diagnóstico positivo de las formas indife-

renciadas del carcinoma tiroideo. Cuando el carcinoma es altamente diferenciado y sin metástasis, puede sin embargo no haber sospecha citológica. El hallazgo de células de filiación tiroidea en una adenopatía (o en una víscera puncionable) permite hacer el diagnóstico de metástasis de carcinoma tiroideo diferenciado; por otra parte, el examen citológico puede aclarar el diagnóstico cuando se trata de una adenopatía de otra naturaleza (24, 71, 119, 120, 121, 122, 125).

El estudio citológico permite a la escuela endocrinológica uruguaya alcanzar el más alto porcentaje de diagnósticos positivos o presuntivos preoperatorios de carcinoma tiroideo, lo que vuelve más precisa la indicación quirúrgica y prácticamente innecesaria la biopsia intraoperatoria de muy escasa eficacia. En la presente serie de 72 casos de carcinomas tiroideos, el estudio clínico sin citograma permitió sospechar el diagnóstico en el 34,6% de los diferenciados y en el 100% de los indiferenciados; luego de efectuado el citograma hubo diagnóstico certero en el 56,8% y el 75% respectivamente; si se agregan los casos también sospechados por el citograma, se tiene que luego de efectuado este examen el diagnóstico preoperatorio presunto o certero de carcinoma tiroideo fue en el 78,4% de los casos para los carcinomas diferenciados y en el 87,5% para los indiferenciados. En la serie total, que incluye 20 casos sin citograma, el diagnóstico certero fue en el 40% y 50% respectivamente, a los que deben agregarse los casos también sospechosos (cuadros 14 y 15).

Cuadro 14

DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA TIROIDEO

	Clínica % de		Citograma % de			Gamma- grama Frío %
	No	Sosp.	No	Sosp.	Cert.	
Diferenc. (55 casos) ...	65,4	34,6	21,6	21,6	56,8	100
Indifer. (10 casos) ...	0	100	12,5	12,5	75	100
					87,5	

No: No sospechado. — Sosp.: Sospechado. — Cert.: Certero.

Cuadro 15

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO
EN 72 CASOS DE CARCINOMA TIROIDEO

	No sospechado	Sospechado	Certero
Diferenciados	40%	20%	40%
Indiferenciados	0%	50%	50%

* Incluye 20 casos sin citograma

La presentación al cirujano de un carcinoma tiroideo se hace, pues, luego del estudio clínico con un diagnóstico certero, presuntivo o sin sospechar dicho diagnóstico, en cuyo caso se trata de un hallazgo quirúrgico. En cualquiera de esas circunstancias puede tratarse de un tumor tiroideo o intratorácico aislado (uni o multicéntrico, desarrollado en uno o ambos lóbulos, con extensión intratiroidea variable); de un tumor tiroideo con metástasis ganglionares cervicales, conocidas o presuntas, uni o bilaterales y/o con otras metástasis viscerales (fundamentalmente óseas o pulmonares); o de un tumor tiroideo oculto clínicamente, inaparente, asociado a una metástasis ganglionar o visceral. Dada la biología característica del carcinoma tiroideo, la indicación quirúrgica debe tomar especialmente en consideración la naturaleza diferenciada o no del tumor, su extensión y la edad del paciente (cuadro 16).

Al analizar ahora los distintos elementos de que dispone el médico en el diagnóstico del cáncer de tiroides, se comprueba que el estudio clínico sólo permite presumir su existencia y muchas veces ni siquiera eso. Esa presunción es tanto más probable cuanto mayor sea el número de síntomas aportados por la historia, la evolución de la tumoración y sus caracteres semiológicos. El diagnóstico de certeza sólo se puede hacer sobre una base puramente clínica en los carcinomas más malignos o más avanzados. El citograma tiroideo al revelar atipia de lugar o celular, permite llegar al diagnóstico positivo preoperatorio. Pero cuando existe atipia tisular, sólo el estudio anatomopatológico permite el diagnóstico definitivo.

La relación existente entre los cánceres de tiroides diagnosticados clínicamente y aquellos diagnosticados por el anatomopatólogo, es cada vez más desproporcionada porque estos últimos van descubriendo con más frecuencia cánceres con lesiones mínimas, microscópicas y clínicamente indetectables. En 1.000 autop-

Cuadro 16

DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA TIROIDEO

Presentación clínica	Diagnóstico			Presentación al cirujano
	Clinico	Citológico e inmunológico	Gammagráfico	
Tumor tiroideo aislado.	No. Sosp.	No. Sosp. Certo.	Frío • no.	<p style="text-align: center;">DIAGNOSTICO</p> <p>Certo. Sospechoso. Hallazgo quirúrgico.</p> <p>Edad. Diferenciado o indiferenciado. Extensión local o distal.</p> <p>Tumor aislado (uno o dos lóbulos). Tumor adenopatías uni o bilaterales. Tumor adenopatías y/u otras metástasis. Metástasis sin tumor tiroideo.</p> <p>Diagnóstico anatomopatológico.</p>
Tumor tiroideo mas metástasis (ganglionar, ósea, pulmonar, otras).	Sosp. No. Sosp.	Certo.	Visible.	
Metástasis aislada.	Sosp. No. Sosp.	Certo.	Frías, excepcional funcionantes.	
Gran tumor crecimiento rápido.	Sosp.	Certo.	Frío.	
Formas operadas (tumor tiroideo solo y/o metástasis).	Sosp.	No. Sosp. Certo.	Frío o funcionante.	

No: No sospechado. — Sosp.: Sospechado.

sias no seleccionadas de la Mayo Clinic, se encontraron 46 neoplasmas tiroideos; de ellos sólo uno había sido diagnosticado clínicamente; dos habían sido diagnosticados por el anatomopatólogo corriente y los restantes, o sea 44, fueron diagnosticados luego de agotar el estudio histológico, haciendo cortes seriados múltiples por un equipo especial (111).

Al comentar este hecho, Elliot (182) duda de su significado y considera desde el punto de vista de la conducta terapéutica, que rara vez está justificada la reoperación de un paciente que sufrió una tiroidectomía parcial por un bocio nodular simple y a quien luego se le encuentra una de estas lesiones microscópicas.

BIBLIOGRAFIA

1. ACKERMAN, N. B.; SHAHON, D. B. and MARVIN, J. F.— A new method for the diagnosis of thyroid cancer: the radioactive phosphorus uptake test. En Pitt-Rivers, R.: "Advances in thyroid research". Pergamon Press. Oxford, 1961, p. 368-376.
2. ALBORES-SAAVEDRA, J. et al.— Amyloid in solid carcinoma of thyroid gland: staining characteristics, tissue culture and electron microscopic observation. "Lab. Investigation", 13: 77-93; 1964. [Citado por Sapira y col. (139).]
3. ALHADEFF, R.; SCOTT, F. and TAYLOR, S.— A clinico-pathological study of thyroid carcinoma. "Brit. J. Surg.", 43: 617-626; 1955-1956.
4. ALLEN, H. C.; KELLY, F. J. and GREENE, J. A.— Observation on the nodular thyroid gland with the gammagraph. "J. Clin. Endocrinol.", 12: 1356-1372; 1952.
5. ANDERSON, E. E. and GLENN, J. F.— Cushing's syndrome associated with anaplastic carcinoma of thyroid gland. "J. Urol.", 95: 1-4; 1966.
6. ANDERSON, W. A. D.— "Pathology". Second edition. St. Louis. The C. V. Mosby Company, 1953.
7. ARDAO, H.— "Anatomía patológica del cáncer primitivo del pulmón". "Tesis. Imp. Rosgal. Montevideo, 1952.
8. ASKANAZY, M.— Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelkrankund. "Deutsches Arch. Klin. Med.", 61: 118; 1898. [Citado por Danowski (44).]
9. AXELRAD, A. A. and LEBLOND, C. P.— Induction of thyroid tumors in rats by a low iodine diet. "Cancer", 8: 339-367; 1955.
10. BABER, E. C.— Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. "Phil. Trans.". London, 166: 557; 1877. [Citado por Danowski (44).]
11. BARRETT, O. (JR.) and STENBERG, E. S.— Pulmonary metastases from thyroid carcinoma: an unusual case. "Ann. Int. Med.", 62: 767-770; 1965.

12. BEACH HAZARD, J. and SMITH, D. E. "The thyroid". The Williams and Wilkins Company. Baltimore. 1964. Ch. 14. p. 239.
13. BEAVERS, O. H.; PEMBERTON, J. de J. and BLACK, B. M. Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. "J. Clin. Endocrinol.", 11: 1157-1165; 1951.
14. BEER, E.; KING, F. H. and PRINZMETAL, M. Pheochromocytoma with demonstration of pressor (adremalin) substance in blood preoperatively during hypertensive crises. "Ann. Surg.", 106: 85-91; 1937.
15. BLACK, B. M.; WOOLNER, L. B. and BLACKBURN, C. M.—The uptake of radioactive iodine by carcinoma of the thyroid gland: a study of 128 cases. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 1379-1390; 1953.
16. BUCKWALTER, J. A.—Childhood thyroid carcinoma: pathologic considerations and their therapeutic implications. "J. Clin. Endocrinol.", 15: 1437-1452; 1955.
17. BURN, J. I. and TAYLOR, S. F.—Natural history of thyroid carcinoma. A study of 15 treated patients. "Brit. M. J.", 2: 1218-1223; 1962.
18. CAHAN, W. G. and VENET, L.—"Carcinoma of thyroid following radiation therapy for benign head and neck conditions". [Citado por Hanford y col. (75).]
19. CATTELL, R. B. Aberrant thyroid. "J. A. M. A.", 97: 1761-1767; 1931.
20. CATTELL, R. B. and COLCOCK, B. P. The present day problem of cancer of the thyroid. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 1408-1415; 1953.
21. CERVIÑO, J. M. Bocios nodulares funcionantes. "El Día Médico Uruguayo", 32: 789-803; 1966.
22. CERVIÑO, J. M. Comunicación personal, 1967.
23. CERVIÑO, J. M.; MAGGIOLO, J.; BAYLEY, E. J. de y AVELLANA, R. Endemia bociosa en el Uruguay. Estudio clínico de laboratorio, citológico y anatomopatológico de 71 casos. "An. Fac. Med. Montevideo", 49: 591-601; 1964.
24. CERVIÑO, J. M.; PASEYRO, P.; GROSSO, O. F. y MAGGIOLO, J. La exploración citológica de la glándula tiroides y sus correlaciones anatomoclínicas. "An. Fac. Med. Montevideo", 47: 128-143; 1962.
25. CIAUDO, D.; MAROUN, T.; ZEBOUNI, F. and GEAGEA, E. Goiter in Lebanon. "Semaine Röp. Paris", 24: 2502-2507; 1948.
26. CLARK, D. E.—Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. "J. A. M. A.", 159: 1007-1009; 1955.
27. CLAY, R. C. and BLACKMAN, D.—Lateral aberrant thyroid: Metastases to the lymph nodes from primary carcinoma of the thyroid gland. "Arch. Surg.", 48: 223-228; 1944.
28. CLEMENTS, F. W.—Health significance of endemic goiter and related conditions. In: "Endemic Goiter", pp. 235-260. World Health Organization Monograph Series. Nº 44, 1960.
29. COLE, W. H.; MAJARAKIS, J. D. and SLAUGHTER, D. P.—Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. "J. Clin. Endocrinol.", 9: 1007-1011; 1949.

30. COLE, W. H.; SLAUGHTER, D. P. and MAJARAKIS, J. D.—Carcinoma of the thyroid gland. "Surg. Gynec. and Obst.", 89: 349-356; 1949.
31. COLE, W. H.; SLAUGHTER, D. P. and ROSSITER, L. J.—Potential dangers of nontoxic nodular goiter. "J. A. M. A.", 127: 883-888; 1945.
32. COOKE, R. W. Symposium on the management of some aspect of thyroid disease. The management of thyroid carcinoma. Summing up. "Brit. J. Surg.", 52: 743-744; 1965.
33. CRILE, G.—Cancer of the thyroid. "J. Clin. Endocrinol.", 10: 1152-1170; 1950.
34. CRILE, G.—Adenoma and carcinoma of the thyroid. "Metabolism", 5: 642-645; 1956.
35. CRILE, J. (Jr.)—Hypertyroidism associated with malignant tumors of the thyroid gland. "Surg. Gynec. and Obst.", 62: 995-999; 1936.
36. CRILE, G. (Jr.)—Papillary tumors of thyroid and lateral aberrant thyroid origin. "Surg. Gynec. and Obst.", 69: 39-47; 1939.
37. CRILE, G. (Jr.)—Papillary carcinoma of the thyroid and lateral cervical region, so called lateral aberrant thyroid. "Surg. Gynec. and Obst.", 85: 757-766; 1947.
38. CRILE, G. (Jr.)—"Practical aspects of thyroid disease". W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, 1950.
39. CRILE, G. (Jr.) and HAZARD, J. B.—Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. "Ann. Surg.", 138: 33-38; 1953.
40. CRILE, G. (Jr.); HAZARD, J. B. and DINSMORE, R. S.—Carcinoma of the thyroid gland, with special reference to a clinicopathologic classification. "J. Clin. Endocrinol.", 8: 762-765; 1948.
41. CHAPMAN, E. M. and MALOOF, F. The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: ten years' experience. "Medicine", 34: 261-321; 1955.
42. CHESKY, V. E.; DREISE, W. C. and HELJWIG, C. A.—Hurtle cell tumors of the thyroid gland: a report on 25 cases. "J. Clin. Endocrinol.", 11: 1535-1548; 1951.
43. DAILEY, M. E. and LINDSAY, S. Thyroid neoplasm in youth. "J. Pediat.", 36: 460-465; 1950.
44. DANOWSKI, T. S.—"Clinical endocrinology". Volume II: Thyroid. The Williams and Wilkins Company. Baltimore, 1962.
45. DANOWSKI, T. S.—Carcinoma of the thyroid gland occurring in children. In: Danowski, T. S.: "Clinical Endocrinology". The Williams and Wilkins Company. Baltimore, 1962. V. II. Chapter 31, p. 494.
46. DISCHE, S.—The radioisotope scan applied to the detection of carcinoma in thyroid swellings. "Cancer", 17: 473-479; 1964.
47. DOBYNS, B. M. and LENNON, B. A study of the histopathology and physiologic function of thyroid tumors, using radioactive iodine and radioautography. "J. Clin. Endocrinol.", 8: 732-748; 1948.

48. DOBYNS, B. M.; SKANSE, B. and MALOOF, F. A.—A method for the preoperative estimation of function in thyroid tumors: its significance in diagnosis and treatment. "J. Clin. Endocrinol.", 9: 1171-1184; 1949.
49. DONIACI, I.—Experimental induction of tumours of the thyroid by radiation. "Brit. M. Bull.", 14: 181-183; 1958.
50. DUFFY, B. J. (Jr.).—Can radiation cause thyroid cancer? "J. Clin. Endocrinol.", 17: 1383-1388; 1957.
51. DUFFY, B. J. (Jr.) and FITZGERALD, P. J.—Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. "J. Clin. Endocrinol.", 10: 1296-1308; 1950.
52. DUFFY, B. J. (Jr.) and FITZGERALD, P. J. Thyroid cancer in childhood and adolescence. "Cancer", 3: 1018-1032; 1950.
53. EBERTS, E. M.—Lateral cervical aberrant thyroid. "Canad. M. A. J.", 29: 32-33; 1933.
54. EISENBERG, A. A. and WALLERSTEIN, H.—Pheochromocytoma of suprarenal medulla (paraganglioma): clinicopathologic study. "Arch. Path.", 14: 818-836; 1932.
55. ELLENBERG, A. H.; GOLDMAN, L.; GORDON, G. S. and LINDSAY, S. Thyroid carcinoma in patients with hyperparathyroidism. "Surgery", 51: 708-717; 1962.
56. ELMAN, D. S.—Familial association of nerve deafness with nodular goiter and thyroid carcinoma. "New Engl. J. M.", 259: 219-223; 1958.
57. EWING, J. "Neoplastic diseases". Ed. 3. Philadelphia. W. B. Saunders Company. 952-953; 1928.
58. FITZGERALD, P. J. and FOOTE, F. W. (Jr.).—The function of various types of thyroid carcinoma as revealed by the radioautographic demonstration of radioactive iodine (131 I). "J. Clin. Endocrinol.", 9: 1153-1170; 1949.
59. FRANTZ, V. K.; KLIGERMAN, M. M.; HARLAND, W. A.; PHILLIPS, M. E. and QUIMBY, E. H.—A comparison of the carcinogenic effect of internal and external irradiation on the thyroid gland of the male Long-Evans rat. "Endocrinology", 61: 574-581; 1957.
60. FRAZELL, E. L. and FOOTE, F. W.—The natural history of thyroid cancer. A review of 301 cases. "J. Clin. Endocrinol.", 10: 1023-1030; 1949.
61. FREEDMAN, P.; MOULTON, R.; ROSENHEIM, M. L.; SPENCER, A. G. and WILLOUGHBY, D. A.—Pheochromocytoma, diabetes and glycosuria. "Quart. J. Med.", 27: 307; 1958.
62. FREEMAN, D. and LINDSAY, S.—Medullary carcinoma of thyroid gland: clinicopathologic study of 33 patients. "Arch. Path.", 80: 575-582; 1955.
63. GARDNER, L. W.—Hürthle cell of the thyroid. "Arch. Path.", 59: 372-381; 1955.
64. GOLDBERG, R. C. and CHAIKOFF, I. L.—Induction of thyroid cancer in the rat by radioactive iodine. "Arch. Path.", 53: 22-28; 1952.

65. GORDON, T.; CRITTENDEN, M. and HAENSZEL, W. "End results and mortality trends in cancer". National Cancer Institute Monograph 6. Part. II. U. S. Dept. of Health, Education and Welfare, Washington, 1961, p. 276. [Citado por Means y col. (105).]
66. GRAEF, J. de; MULLER, H. and MOOLENAAR, A. J.—Phaeochromocytoma: report of seven cases. "Acta Med. Scandinav.", 164: 419-430; 1959.
67. GRAHAM, A. Malignant tumors of the thyroid epithelial types. "Ann. Surg.", 82: 30-44; 1925.
68. GROSSO, O. F. y PASEYRO, P. El problema de los llamados tumores tiroideos laterales aberrantes. La punción citodiagnóstica. "An. Fac. Med. Montevideo", 39: 267-274; 1954.
69. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. et CASSINELLI, J. F. Les métastases ganglionnaires cervico-laterales dans les carcinomes thyroïdiens cliniquement inapparents. A propos de trois nouvelles observations. "Ann. Endocrinol.", 18: 34-46; 1957.
70. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. y MAGGIOLO, J.—Contribución al diagnóstico del cáncer del tiroides. A propósito de 40 observaciones de carcinoma infiltrativo. "An. Fac. Med. Montevideo", 44: 53-80; 1959. "J. A. M. A.", 172: 747; 1960.
71. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. y MAGGIOLO, J. "Elementos de patología tiroidea". Editorial Científica de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay, 1964.
72. HAAGENSEN, C. D. Cancer of the thyroid: its radiosensitivity. "Amer. J. Cancer", 15: 2063-2105; 1931.
73. HALES, I. B.; REEVE, T. S.; STANLEY, P. G.; MYHILL, J. and RICHARDS, M. Functioning follicular metastatic carcinoma of the thyroid. "Med. J. Aust.", 2: 708-712; 1964.
74. HALLAN, K. E. The place of non surgical methods in diagnosis and management, and the long-term value of treatment of thyroid cancer. "Brit. J. Surg.", 52: 736-739; 1965.
75. HANFORD, J. M.; QUIMBY, E. H. and FRANTZ, V. K. Cancer arising many years after radiations therapy. "J. A. M. A.", 181: 404-410; 1962.
76. HAZARD, J. B.; CRILE, G.; DINSMORE, R. S.; HAWK, W. A. and KENYON, R.—Neoplasm of the thyroid. Classification, morphology and treatment. "Scientific Exhibit, Arch. Path.", 59: 502-513; 1955.
HAZARD, J. B.; HAWK, W. A. and CRILE, J. Jr.—Medullary (Solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. "J. Clin. Endocrinol.", 19: 152-161; 1959.
77. HEDINGER, C.—En Labhart, A.: "Clínica de las secreciones internas". Primera edición. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1958, p. 260.
78. HORN, R. C. (Jr.) and RADVIN, I. S. — Carcinoma of the thyroid gland in youth. "J. Clin. Endocrinol.", 11: 1166-1178; 1951.
79. HORN, R. C. (Jr.); WELTY, R. F.; BROOKS, F. P.; RHOADS, J. E. and PENDERGRASS, E. P.—Carcinoma of the thyroid. "Ann. Surg.", 126: 140-155; 1947.

81. HUNT, W. B.; CRISPELL, K. R. and Mc KE E J. Functioning metastatic carcinoma of the of the thyroid producing clinical hyperthyroidism. "Am. J. Med.", 28: 995-1001; 1960.
82. HÜRTHLE, K. Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. "Arch. Ges. Physiol.", 56: 1: 1894. [Citado por Danowski (44).]
83. JOHNSON, P. M. and ATKINS, H. L. Functioning metastasis of thyroid carcinoma in the sella turcica. "J. Clin. Endocrinol.", 25: 1126-1130; 1965.
- JOLL, C. A. "Diseases of the thyroid gland". Heinemann, London, 1932.
- KALDERON, A. E. and COHN, J. D.—Papillary adenocarcinoma in a thyroglossal cyst. Case report and review of the literature. "Cancer", 19: 839-843; 1966.
86. KARLEN, M. A.; MATTEO, A. L. y PASEYRO, P. Los llamados tumores tiroideos laterales aberrantes. "Bol. Soc. Cir. Uruguay", 22: 225-238; 1951.
- KING, W. L. and PEMBERTON, J. de V. So called lateral aberrant thyroid tumors. "Surg. Gynec. and Obst.", 74: 991-1001; 1942.
- LANGENDORF. "Arch. Anat. u Physiol.", p. 219; 1889. [Citado por Danowski (44).]
- LANGHANS, T.—Über die epithelialen Formen der maligne Stroma. "Virchowa Arch. F. Path. Anat.", 189: 69; 1907. [Citado por Chesky y col. (42).]
90. LATOURRETTE, F.; P ASEYRO, P. y CASSINELLI, J. F. Diagnóstico de carcinoma tiroideo clínicamente inaparente por el examen inmunológico de su metástasis cervicolaral. "Rev. Cir. Uruguay", 36: 233-239; 1966.
91. LEECH, J. V.; SMITH, L. W. and CLUTE, H. M. Aberrant thyroid glands. "Am. J. Path.", 4: 481-492; 1928.
92. LINDGREN, I. and LAGERGREN, C. Calcifications of human thyroid gland: histologic and biophysical study. "Acta Path. et Microbiol. Scandinav.", 65: 535-540; 1965. En Schwartz, T. B.: "Year Book of Endocrinology", 1966-1967. Series. Year Book Medical Publisher. Chicago, p. 136.
93. LINDSAY, S.—"Carcinoma of the thyroid gland. A clinical and pathologic study of 293 patients at the University of California Hospital". Charles C. Thomas. Springfield, Illinois, 1960.
94. LINDSAY, S.; POLTER, G. D. and CHAIKOFF, I. L. Thyroid neoplasms in the rat: a comparison of naturally occurring and I^{131} induced tumors. "Cancer Res.", 17: 183-189; 1957.
95. MALOOF, F.; DOBYNS, B. M. and VICKERY, A. L. The effects of various doses of radioactive iodine on the function and structure of the thyroid of the rat. "Endocrinology", 50: 612-638; 1952.
96. MALOOF, F.; VICKERY, A. L. and RAPP, B. An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with I^{131} . "J. Clin. Endocrinol.", 16: 1-27; 1956.

97. MAGGIOLO, J.—“Cáncer de tiroides”. Tesis de Adscripción de Endocrinología, 1957. Facultad de Medicina, Montevideo.
98. MAGGIOLO, J.—Relación entre bocio nodular y cáncer de tiroides. “Revista de Clínica Médica”, 21: 85-90; 1960.
99. MAGGIOLO, J.; GROSSO, O. F.; PASEYRO, P.; TRAMBEL, J. y SUÍFFET, W.—Tratamiento del carcinoma tiroideo diferenciado; a propósito de una observación. “An. Fac. Med. Montevideo. (En prensa.)
100. MAJARAKIS, J. D.; SLAUGHTER, D. P. and COLE, W. H. Carcinoma of the thyroid gland. “J. Clin. Endocrinol.”, 13: 1530-1541; 1953.
101. MAJARAKIS, J. D.; SLAUGHTER, D. P. and COLE, W. H.—Thyroid cancer in childhood and adolescence. “J. Clin. Endocrinol.”, 16: 1487-1490; 1956.
102. MARTIN, J. D. and ELKIN, D. C. Hürthle cell tumors of the thyroid. “Ann. Surg.”, 110: 169-176; 1939.
103. McDERMOTT, W. V.; MORGAN, W. S.; HAMLIN, E. and COPE, O. Cancer of the thyroid. “J. Clin. Endocrinol.”, 14: 1336-1354; 1954.
104. McGERR, E. M.; CLEMENT, W. E.; CURRIE, A. R. T. and KENNEDY, J. S. Impaired dehalogenase activity as a cause of goitre with malignant changes. “Scot. Med. J.”, 4: 232; 1959. [Citado por Means y col. (105)]
105. MEANS, J. H.; DE GROOT, L. J. and STANBURY, J. B. “The thyroid and its diseases”. Third edition. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, Toronto, London, 1963.
106. MILL, W. A.; GOWING, N. F. C.; REEVES, B. and SMITHERS, D. W. Carcinoma of the lingual thyroid treated with radioactive iodine. “Lancet”, 1: 76-79; 1959.
107. MILLER, J. M. Carcinoma and thyroid nodules. The problem in an endemic goiter area. “New England J. Med.”, 252: 247-251; 1955.
108. MOERTEL, Ch. G.; BEAHS, D. H.; WOOLNER, L. B. and TYCE, G. M.—Malignant carcinoid syndrome associated with noncarcinoid tumors. “New England J. Med.”, 273: 244-248; 1965.
109. MORATO MANARO, J.; PASEYRO, P. y GROSSO, O. F. El gamma grama y el citograma en el estudio del cáncer de la glándula tiroides. “An. Fac. Med. Montevideo”, 45: 215-222; 1960.
110. MORRIS, H. P. and GREEN, C. D.—The role of thiouracil in the induction growth and transplantability of mouse thyroid tumors. “Science”, 114: 44-46; 1951.
111. MORTENSEN, J. D.; BENNET, W. A. and WOOLNER, L. B.—“Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1,000 routine necropsies. Surgical Forum 1954. American College of Surgeons Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1955, p. 659-663.
112. MUNTZ, H. H.; RITCHEY, J. O. and GATCH, W. D.—Adrenaline producing tumor (pheochromocytoma) containing 2,300 mg. of adrenaline. “Ann. Int. Med.”, 26: 133-147; 1947.

113. MURRAY, I. P. C.; THOMSON, J. A.; Mc GIRR, E. M.; Mac DONALD, E. M.; KENNEDY, J. S. and Mc LENNON, I.—Unusual familial goiter associated with intra-thyroidal calcification. "J. Clin. Endocrinol.", 26: 1039-1049; 1966.
114. NICASTRI, A. D.; FOOTE, F. W. (Jr.) and FRAZELI, E. J.—Benign thyroid inclusions in cervical lymph nodes. "J. A. M. A.", 194: 1-4; 1965.
115. NIN Y SILVA, J.—Metástasis óseas de un cáncer latente tiroideo. "An. Fac. Med. Montevideo", 948-954; 1923.
116. NISHIYAMA, R. H.; SCHMIDT, R. W. and BATSAKIS, J. G.—Carcinoma of thyroid gland in children and adolescents. "J. A. M. A.", 181: 1034-1038; 1962.
117. OLEN, E. and KLINCK, G. H. Hyperthyroidism and thyroid cancer. "Arch. Path.", 81: 531-535; 1966.
118. OWEN, C. A. (Jr.); Mc CONAHEY, W. M.; CHILDS, D. S. (Jr.) and Mc KENZIE, B. F.—Serum thyroglobulin in thyroidal carcinoma. "J. Clin. Endocrinol.", 20: 187-204; 1960.
119. PASEYRO, P. y GROSSO, O. F.—El citograma tiroideo obtenido por punción. Sus aplicaciones clínicas. "Med. Panamericana", 6: 13-20; 1956.
120. PASEYRO, P. y GROSSO, O. F. El citograma tiroideo. Interés diagnóstico de la medida de los diámetros nucleares. "An. Fac. Med. Montevideo", 43: 191-200; 1958.
121. PASEYRO, P.; MAGGIOLLO, J. y GROSSO, O. F.—Diagnóstico inmunológico de las metástasis del carcinoma tiroideo diferenciado. "An. Fac. Montevideo". (En prensa.)
122. PASEYRO, P.; MORATO MANARO, O. F. El citograma y el gammagrama en el estudio del cáncer de la glándula tiroidea. "Med. Panamericana", 5: 37-44; 1958.
123. PENDERGRAST, W. J.; MILMORE, B. K. and MARCUS, S. C. — Thyroid cancer and thyrotoxicosis in the United States: their relation to endemic goiter. "J. Chronic Dis.", 13: 22-38; 1961.
124. PERINETTI, H.—Comunicación personal a Means y col. (195).
125. PIAGGIO BLANCO, R. A.; PASEYRO, P. y GROSSO, O. F.—El citograma tiroideo. Su interés clínico. "Arch. Urug. Med.", 32: 81-98; 1948.
126. POCHIN, E. E.; CUNNINGHAM, R. M. and HILTON, G.—Quantitative measurements of radioiodine retention in thyroid carcinoma. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 1300-1308; 1954.
127. QUINBY, E. H. and FRANTZ, V. K.—Cancer arising many years after radiation therapy. "J. A. M. A.", 181: 404; 1962.
128. QUIMBY, E. H. and WERNER, S. C.—Later radiation effects in roentgen therapy for hyperthyroidism. "J. A. M. A.", 140: 1046-1047; 1949.
129. RAWSON, R. W.—The pathologic physiology of thyroid cancer. "IV Congreso Panamericano de Endocrinología". Relatos y comunicaciones. Buenos Aires, 3 al 9 de noviembre de 1957.

130. REED, R. J.; RUSSO, N. D. J. and KREMENTZ, E. T.—Latent metastases from occult sclerosing carcinoma of the thyroid: report of two cases. "J.A.M.A.", 196; 233-235; 1966.
131. RIORDAN, J. L. H.; BLANSHARD, G. P.; MOXHAM, A. and NABARRO, J. D. N. Corticotrophin-secreting carcinomas. "Quart. J. Med.", 35: 137-147; 1966.
132. ROBBINS, J.; RALL, J. E. and RAWSON, R. W.—A unique serum iodine component in certain patients with thyroid carcinoma. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 852-853; 1953.
133. ROBBINS, J.; RALL, J. E. and RAWSON, R. W. A new serum iodine component in patients with functional carcinoma of the thyroid. "J. Clin. Endocrinol.", 15: 1315-1331; 1955.
134. ROBBINS, S. L. Some new pathological concepts. "New England J. Med.", 242: 618-625; 1950.
135. ROSE, R. and RAVIDER, L.—Radiation therapy of carcinoma of the thyroid. "Radiology", 44: 556-564; 1945.
136. ROSS, D. E.—Cancer of the thyroid gland in children. "Surg. Syn. and Obst.", 104: 433-440; 1957.
137. ROUSSE, R. M. and WHELAN, T. J.—Multicentric medullary carcinoma of the thyroid gland: case report. "J. Clin. Endocrinol.", 26: 231-232; 1966.
138. RIPPPELT, R. D.; BUERGER, L. F. and CHANG, W. W. L.—Pheochromocytoma, neurofibromatosis and thyroid carcinoma. "Metabolism", 15: 537-541; 1966.
139. SAPIRA, J. D.; ALTMAN, M.; VAN DYK, K. and SHAPIRO, A. P. Bilateral adrenal pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma. "New England J. Med.", 273: 140-143; 1965.
- SAXEN, E. A. and SAXEN, L. O.—Mortality from thyroid diseases in an endemic goiter area: studies in Finland. "Docum. med. geog. et trop.", 6: 335-341; 1954. [Citado por Scrimshaw (145).]
141. SCHIMKE, R. N. and HARTMANN, W. H.—Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity. "Ann. Int. Med.", 63: 1027-1039; 1965.
142. SCHRAUBERY, L. Lateral aberrant thyroid. "Surg. Gynec. and Obst.", 3: 465; 1906.
143. SCHWARTZ, T. B. "Year Book of Endocrinology", 1966-1967. Series. Year Book Medical Publishers, Chicago. Comentario en p. 136.
144. SCHWARTZ, T. B. "Year Book of Endocrinology", 1966-1967. Series. Year Book Medical Publishers, Chicago. Comentario en p. 139.
145. SCRIMSHAW, N. S. The geographic pathology of thyroid disease. En Beach Hazard, J. and Smith, D. E.: "The thyroid". The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1964. Ch. 6, p. 100.
146. SEKI, M. and HIRAI, K.—Statistical observation on the death rate due to malignant disease of the thyroid. "Hormon to Rinshe", 71: 64-71. 1959. [Citado por Scrimshaw(145).]

147. SHALLOW, T. A.; WAGNER, F. B. (Jr.) and COLCHER, R. E. Cancer of the thyroid gland; clinical analysis and evaluation of therapy in 144 patients. "Surgery", 39: 252-259; 1956.
148. SHAW, R. C. Metastasizing goitre. Hürthle cell tumor of the thyroid and skull. "Brit. J. Surg.", 39: 25-31; 1951.
149. SHELLENE, G. E.; LANDSAY, S. and BELL, H. G. Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radiiodine for hyperthyroidism. "J. Clin. Endocrinol.", 19: 127-137; 1959.
150. SHIMAZAKI, K.; BABILLO, J.; SOKAL, J. E. and MARCETTA, F. C. Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. "J. A. M. A.", 181: 179-185; 1962.
151. SILENK, K. "1st. Europ. Conf. Endocr.", Playa de Oro, May 1961. [Citado por Valenta 169].]
152. SILENK, K.; MAJEROVA, A.; CERNY, K.; VOHNOUT, S. and HÖSCHL, R. Neoplasma. "British" Suppl. 1, 7: 123; 1960. [Citado por Valenta 169].]
153. STIMPSON, C. L.; HEMPELMANN, L. H. and FULLER, L. M. Neoplasia in children treated with X rays in infancy for thymic enlargement. "Radiology", 65: 840-845; 1955.
154. STEPLE, J. H. Association of pheochromocytoma with carcinoma of thyroid gland. "Am. J. Med.", 31: 163-166; 1961.
155. SLOAN, L. W. Of the origin, characteristics and behavior of the thyroid cancer. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 1309-1335; 1954.
156. SGOLOW, E. L.; HASHIZUME, A.; NERUSHI, S. and NUTAMI, R. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. "New England J. Med.", 268: 406-410; 1963.
157. SOKAL, J. E. Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. "J. A. M. A.", 154: 1321-1325; 1954.
158. SOKAL, J. E. A long term followup of non toxic nodular goiter. Effect of clinical selection on the observed incidence of malignancy. "Arch. Int. Med.", 99: 60-69; 1957.
159. STANBURY, J. B. Familial goiter. In Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B. and FREDRICKSON, D. S. "The metabolic basis of inherited disease". Mc Graw-Hill Book Company, Inc. New York, 1960. p. 273.
160. STUDER, H.; VERAGUTH, P. and WYSS, F. Thyrotoxicosis due to a solitary hepatic metastasis of thyroid carcinoma. "J. Clin. Endocrinol.", 21: 1334-1338; 1961.
161. SUIFFET, W. R. y SCANDROGLIO, J. J.—Epitelioma tiroideo en caso de evolución lenta. Pseudotumor tiroideo lateral aberrante. "2º Congreso Uruguayo de Cirugía", 516-525; A. Monteverde y Cia., 1951.
162. TATA, J. R.; RALL, J. E. and RAWSON, R. W. Studies on an iodinated protein in the serum of subjects with cancer of the thyroid. "J. Clin. Endocrinol.", 16: 1554-1569; 1956.
163. TAYLOR, S.—Surgical treatment of carcinoma of the thyroid. "Brit. J. Surg.", 52: 740-742; 1965.

164. THALMANN, A. Incidence of malignant goiter at the Pathological Institute in Bern, Switzerland, between 1910 and 1950, and its relationship to iodine prophylaxis of endemic goitre. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 84: 473-478; 1954. [Citado por Scrimshaw (145).]
165. TILL, A. S.—Types of carcinoma of the thyroid and their presentation. *"Brit. J. Surg."*, 52: 734-735; 1965.
166. TOLEDO CORREA, N. Cánceres secundarios de tiroides. A propósito de cuatro casos. *"Archivos de Histología Normal y Patológica"*, 1: 177-191; 1958.
167. TOLLEFSEN, H. W.; DE COSSE, J. J. and RUTER, R. V. P. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 cases. *"Cancer"*, 17: 1035-1044; 1964.
168. UHLINGER, E. A. The pathologic anatomy of endemic goiter before the introduction of iodized salt. *"Fed. Proc."*, 17 (Suppl. 2, part. 11): 63-66; 1958.
169. VALLEJA, L. Metastatic thyroid carcinoma concentrating iodine without organification. *"J. Clin. Endocrinol."*, 26: 1314-1324; 1966.
170. VASSAR, P. S. and CULLING, C. F. The significance of amyloid thyroid gland. *"Am J. Clin. Path."*, 36: 244-257; 1961.
171. VICKERS, A. L. Thyroid alterations due to irradiation. in Beach Hazard, J. and Smith, D.: "The thyroid". The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1964. Ch. II, p. 153.
172. VIGLIANO, G. Le metastasi laterocervicali di tumori della tiroide. *"Tumori"*, 40: 693-700; 1954.
173. WALL, A. J.; WOOLNER, L. B. and BLACK, B. M. Small-cell malignant lesions of the thyroid gland. *"J. Clin. Endocrinol."*, 17: 43-60; 1957.
174. WARD, R. Malignant goiter. A survey of geographic types. *"Western J. Surg."*, 43: 494-504; 1955. [Citado por Lindsay (93).]
175. WARD, R. Malignant goiter. *"Surgery"*, 16: 783-802; 1944.
176. WARD, R. Malignant goiter. *"Western J. Surg."*, 55: 383-388; 1947.
177. WARD, R. When is malignant goiter malignant? *"J. Clin. Endocrinol."*, 9: 1031-1042; 1949.
178. WARREN, S.; ALVIZOURI, M. and COLCOCK, B. P. Carcinoma of the thyroid in childhood and adolescence. *"Cancer"*, 6: 1139-1166; 1953.
179. WARREN, S. and FIELDMAN, D. The nature of lateral aberrant thyroid tumors. *"Surg. Gynec. and Obst."*, 88: 31-44; 1949.
- WARREN, S. and MEISSNER, W. A. "Tumors of the thyroid gland". Atlas of tumor pathology. Section IV, fascicle 14. Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology, 1953.
181. WEGELIN, C. Citado por Uehlinger (168).
182. WERNER, S. C.; ELI LOTT, H.; STANBURY, J. B. and TALBOT, N. B.—Thyroid diseases in children and adults. Transcription of a Panel Meeting. *"Bull. New York Acad. Med."*, 34: 34-62; 1958.

183. WESTL, H. J. and EGGENBERGER, H. F. "Rückblick und Ausblick nach 30 Jahren Kropfprophylaxe in der Schweiz. Aarau and Herisau". Switzerland, 1954. [Citado por Scrimshaw (145).]
184. WILENSKY, A. O. and KAUFMAN, P. A. Hürthle cell tumor of the thyroid gland. "Surg. Gynec. and Obst.", 66: 110; 1938.
185. Williams, A. C.; DAVIS, J. M. and KIELY, A. A. Thyroid cancer in 1,330 cases of surgical goiter. "Am. J. Surg.", 104: 672-676; 1962.
186. WILLIAMS, E. D.; BROWN, C. L. and DONIACH, I. Pathologic and clinical findings in series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. "J. Clin. Path.", 19: 103-113; 1966.
187. WILLIAMS, E. D. and POLLOCK, D. J. Multiple mucosal neuromas with endocrine tumors: syndrome allied to Recklinghausen's disease. "J. Path. and Bact.", 91: 71-80; 1966. Sewartz, T. G.: "Year book of endocrinology", 1966-1967. Series. Year Book Medical Publishers, Chicago, p. 358.
188. WILLIAMS, R. H.—"Textbook of endocrinology". Second edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, 1955.
189. WILLIAMSON, G. G. and PEARSE, I. H. The structure of the thyroid organ in a man. "J. Path. and Bact.", 26: 459-469; 1923.
190. WILSON, E. H. and ASPER, S. P. The role of X-ray therapy to the neck region in the production of thyroid cancer in young people. "A. M. A. Arch. Internal. Med.", 105: 244-251; 1960.
191. WINSHIP, T. and ROSVOLL, R. V. Childhood thyroid carcinoma. "Cancer", 14: 734-743; 1961.
192. WOOLNER, L. B.; BEAHR, O. H.; BLACK, B. M.; Mc CONAHEY, W. M. and KEATING, F. R. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. "Am. J. Surg.", 102: 354-387; 1961.
193. WYCHULIS, A. R.; BEAHR, O. H. and WOOLNER, L. B.—Metastasis of carcinoma to the thyroid gland. "Ann. Surg.", 160: 169-177; 1964.
194. WYME, H. M. N.; McCARTNEY, J. S. and McCLENDON, J. F. Struma ovarii. "Am. J. Obstet. Gynecol.", 39: 263-269; 1940.