



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

**“CÁNCER DE TIROIDES
SEGUIMIENTO DE CASOS EN UN
SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA”**

Médica: ÁLVAREZ, Cecilia Cristina

Carrera: C.E. Clínica de la Nutrición y Endocrinología

Director: Prof. Dr. Norberto CEDOLA

RESUMEN

Se evaluaron prospectivamente los pacientes asistidos por Cáncer de Tiroides en un Servicio de Endocrinología y Nutrición de la ciudad de La Plata, durante el año 2002, realizando seguimiento de los casos hasta el año 2007.

De un total de 4266 consultas anuales realizadas por 3110 pacientes, 265 consultas correspondieron a 70 pacientes con diagnóstico de Carcinoma Tiroideo (2,25%).

La distribución de casos por sexo fue 83% de mujeres y 17% de varones; la menor edad de diagnóstico fue de 15 años y la mayor edad fue de 77 años siendo el rango de edad de 62 años.

Solo 1% de los pacientes presentó antecedente de irradiación y permaneció libre de enfermedad durante el seguimiento.

Las patologías asociadas al cáncer tiroideo, encontradas con mayor frecuencia fueron: Obesidad (74%), Hipertensión Arterial (74%), Tiroiditis Autoinmune (33%) e Hipotiroidismo (25%). Un 52% de pacientes presentó laboratorio hormonal previo normal.

En 1 paciente el diagnóstico de Cáncer de Tiroides se realizó en Quiste Tirogloso.

Tuvimos 88% de concordancia entre PAAF y Biopsia Diferida; con una Sensibilidad de 88% y una Especificidad de 100%.

El resultado histopatológico informó 80% de Carcinoma Papilar y 17% de Carcinoma Folicular, representando ambos tipos histológicos 97% de Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) y el 3% restante correspondió a Carcinoma Insular o poco diferenciado. No hubieron casos de Carcinoma Anaplásico ni Carcinoma Medular en nuestra se-

rie.

Con respecto al Estadío de diagnóstico, 69% se diagnosticaron en Estadío I, 9% en Estadío II, 6% en Estadío III y 16% en Estadío IV A.

Las complicaciones posquirúrgicas se observaron en 21% de los pacientes, siendo las más frecuentes Hipoparatiroidismo Permanente (53%) y Parálisis del Nervio Recurrente (40%), representando juntas el 93% del total de las complicaciones.

El tiempo promedio de seguimiento fue 5,6 años, y durante el mismo 67% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad, 30% experimentaron recidivas y 3% discontinuaron controles al quedar embarazadas.

Los pacientes permanecieron libres de patología por períodos entre 5 y 36 años.

El promedio de tiempo de sobrevida de los fallecidos, desde el momento del diagnóstico fue de 6 años.

Los pacientes mayores de 45 años, de sexo masculino, con mayor grado de indiferenciación celular, con tumores de entre 2 y 6 cm, y con metástasis a distancia, tuvieron el peor pronóstico con más alto número de recurrencias y de muertes.

La Obesidad estuvo presente en 48% del total que recidivó y en 50% del total de fallecidos, y tan solo 21% de los que permanecieron sin recidivar eran obesos; lo cual avala la relación de ésta patología con un peor pronóstico.

Todos los pacientes con valores de Tiroglobulina Posquirúrgica mayores a 60 ng/ml recidivaron y 40% de los fallecidos tenían éstos valores elevados del marcador.

Establecimos la Tasa de Incidencia de nuestro Servicio para el año 2002 en 7 casos nuevos / 1.000 pacientes. También obtuvimos las Tasas de Prevalencia del Servicio para los años 1991, 1994 y 2002 y concluimos que hubo un aumento significativo de la Prevalencia de Cáncer de Tiroides, con 60% más de casos en 1994 respecto a 1991

y 44% más de casos en 2002 respecto a 1994.

Nuestra Tasa de Mortalidad fue 3 muertes / 1.000 pacientes; y la Tasa de Letalidad estuvo en 14 muertes / 100 pacientes.

Los datos que resultaron del estudio nos permitieron conocer las características epidemiológicas de la población hospitalaria asistida en nuestro Servicio, para así realizar un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Cáncer de Tiroides, que debe estar adaptado a cada paciente en particular.

Creemos que sería de utilidad continuar en el futuro con estudios epidemiológicos similares, en forma conjunta con otros Centros Endocrinológicos, con el fin de compartir experiencia y unificar criterios.

Palabras Clave: Cáncer- Tiroides- Servicio Hospitalario-Seguimiento-
Factores de Riesgo- Prevalencia- Incidencia.

INTRODUCCIÓN

Aunque los nódulos tiroideos son frecuentes, las lesiones malignas derivadas de las células epiteliales tiroideas son raras, tal es así que los Carcinomas Tiroideos representan menos de 1% del total de los tumores malignos y aparecen en aproximadamente 5% de los nódulos tiroideos, siendo estos últimos muy frecuentes en la población general con una tasa de prevalencia entre 20 % y 50 %.(1,2,3)

El Cáncer Diferenciado de Tiroides es sin duda el cáncer más frecuente dentro de la Endocrinología, y nuestra propuesta de trabajo fue realizar el seguimiento de pacientes con dicha patología ya que nuestro Servicio Hospitalario constituye un sitio de derivación de alta complejidad dentro del cual la consulta por Cáncer de Tiroides es bastante habitual.

Consideramos que el seguimiento de los casos de Cáncer de Tiroides durante un período de tiempo mínimo de 5 años, nos permitiría reconocer los principales factores de riesgo implicados en su evolución, para contribuir a mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados y a su vez posibilitar la unificación de criterios en forma de protocolos junto con otros centros de salud.

Buscamos evaluar la eficacia diagnóstica del método de Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) para Cáncer de Tiroides dentro del lugar donde desarrollamos nuestro estudio, al igual que creímos de utilidad establecer las Tasas de Prevalencia e Incidencia para nuestro Hospital para tener datos de referencia propios.

La tasa de incidencia anual para cáncer de tiroides varía en diferentes países entre 0.5 y 10 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo constituye la neoplasia endocrina

más frecuente siendo responsable de mayor número de muertes que el total de cánceres endocrinos restantes combinados.(1,2,3)

Las tasas de mortalidad por causa específica del Carcinoma Diferenciado de Tiroides son del 2% a los 5 años, del 4% a los 10 años y del 5% a los 20 años.

Entre los que tienen formas letales (estadios más avanzados) el 20% de las muertes se produce en el primer año tras el diagnóstico y el 80% de las muertes ocurre en los 10 primeros años.(4,5,6)

A pesar de éstos hechos, con un tratamiento apropiado y oportuno, la tasa de supervivencia del Cáncer de Tiroides es muy alta.(4)

La tasa de supervivencia específica para Cáncer Papilar de Tiroides (CPT) a los 25 años es cercana a 95%, significativamente superior a las tasas del 79% para Cáncer Medular de Tiroides (CMT), 71% para Carcinoma de Células de Hurthle (CCH) y 66% para el Cáncer Folicular de Tiroides (CFT).(5,6)

CONSIDERACIONES HISTOLÓGICAS

En el examen microscópico la glándula tiroides se compone de varios folículos que contienen un material llamado coloide y están rodeados por una sola capa de epitelio tiroideo. Las células foliculares sintetizan Tiroglobulina (TG), una proteína que se excreta hacia la luz del folículo. La biosíntesis de Tiroxina (T4) y Triiodotironina (T3) se lleva a cabo dentro de la TG en la interfase célula-coloide.

Además de las células foliculares, en la glándula tiroides podemos encontrar las células parafoliculares o células C, las cuales se hallan entre los folículos y sintetizan calcitonina, encargada de la regulación del calcio sérico; y las células no epiteliales y del sistema linfático.

Tanto la TG como la calcitonina constituyen excelentes marcadores tumorales de carcinoma de células epiteliales y medular respectivamente.

CLASIFICACIÓN HISTÓLOGICA

Existen dos clasificaciones histológicas reconocidas de tumores tiroideos, una es de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la otra del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), en base a éstas surge la clasificación siguiente:

A) TUMORES EPITELIALES PRIMARIOS

A-1 TUMORES DE LAS CÉLULAS FOLICULARES

***BENIGNOS: **ADENOMA FOLICULAR**
****ADENOMA PAPILAR o ATÍPICO**
****TERATOMA**

***MALIGNOS: **CARCINOMA DIFERENCIADO**
_PAPILAR (puro o variedad folicular, de células altas, oxifílico y sólido)
_FOLICULAR (variedad oxifílico, de células claras, o de células de Hurthle)
****CARCINOMA POCO DIFERENCIADO**
_INSULAR
_OTROS (variedad de células pequeñas, células grandes, y carcinosarcoma)
****CARCINOMA INDIFERENCIADO o ANAPLÁSICO**

A-2 TUMORES DE LAS CÉLULAS C

****CARCINOMA MEDULAR**

A-3 TUMORES DE LAS CÉLULAS FOLICULARES Y DE LAS CÉLULAS C

****CARCINOMA MIXTO MEDULAR Y FOLICULAR**

B) TUMORES NO EPITELIALES PRIMARIOS

B-1 LINFOMAS MALIGNOS

B-2 SARCOMA

C) TUMORES SECUNDARIOS O METÁSTASIS

Las lesiones de origen folicular constituyen más del 95% de los casos de carcinoma tiroideo y el resto esta conformado por tumores de la célula C y otros tipos celulares. Hay 4 tipos histológicos principales derivados de la célula folicular, más del 70% son papilares, el resto lo componen los foliculares (oxifílico o de células de Hurthle), pobremente diferenciado (o insular) y anaplásico (o indiferenciado), teniendo cada variedad un comportamiento biológico diferente.(6,7,8,9,10)

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS DEL CÁNCER DE TIROIDES

IODO 131

La gammagrafía externa con isótopos radiactivos del yodo, de los cuales el más utilizado es el IODO 131 (I131), es de utilidad principalmente para definir las zonas tiroideas con aumento o con disminución de la función en relación a la función del resto de la glándula (zonas “calientes” o hipercaptantes y zonas “frías” o hipocaptantes, respectivamente).El tamaño mínimo de la zona para definirse por este método debe ser de 1 cm.

Los nódulos tiroideos se clasifican según su avidéz por el I131 en:

No funcionantes *Frío único

 *Fríos múltiples: Bocio Multinodular no Tóxico (BMNNT)

Funcionantes *No autónomos o tibios

 *Autónomo único, tóxico o Enfermedad de Plummer

 *Autónomos múltiples: Bocio Multinodular Tóxico (BMNT)

Aunque el advenimiento de la ecografía tiroidea ha limitado el uso del centellograma, éste último método sigue siendo muy útil para confirmar la funcionalidad de un

nódulo cuando la Tirotrófina sérica (TSH) es baja o indetectable y en pacientes con Bocio Multinodular (BMN), porque es frecuente la presencia de nódulos autónomos en este tipo de bocios.(1,11,12,13)

Así mismo el I131 se utiliza en el tratamiento del cáncer tiroideo luego de la Tiroidectomía Total para eliminar restos de tejido tiroideo que hubieran quedado en el cuello, procedimiento denominado Ablación Tiroidea con radioiodo; y es muy útil en el seguimiento de esta patología para realizar gammagrafía corporal total, llamada Rastreo Corporal Total (RCT) para demostrar focos de tejido tiroideo remanentes en cuello así como también para la búsqueda de metástasis funcionantes a distancia lo cual implica que el tejido periférico hallado es capaz de captar Iodo.

Cabe destacar que para captar I131 el tejido debe estar diferenciado, lo cual implica que posee un transportador muy específico para el Iodo, el llamado Simporter Sodio-Iodo (NIS). (1,11)

LABORATORIO HORMONAL

Se realizan determinaciones de laboratorio hormonal a fin de conocer la función de la glándula tiroidea, también resulta de utilidad detectar la presencia de Anticuerpos Antitiroideos que podrían interferir en el seguimiento de los pacientes, al reaccionar con la Tg y dar resultados falsos.

Habitualmente se determinan: TSH, T4 libre, Anticuerpos Antitiroglobulina y Anticuerpos Antiperoxidasa (Ac ATG y ATPO respectivamente).

ECOGRAFÍA DE TIROIDES

La ecografía de tiroides es considerada la mejor técnica de imagen para detectar nódulos tiroideos no palpables, informa acerca de las características y medida de los

nódulos identificando nódulos dominantes en el contexto de un bocio multinodular, se utiliza como guía de la Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF), y detecta ganglios linfáticos cervicales de pequeño tamaño.

Las características ecográficas sugestivas de malignidad de los nódulos tiroideos son: solidez, hipoecogenicidad, microcalcificaciones, ausencia de halo periférico, bordes irregulares, hipervascularidad intranodular y linfadenopatías regionales; la combinación de estos hallazgos ecográficos tiene alto valor predictivo de malignidad.(1,11,13,14,15)

PAAF

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) del material del nódulo tiroideo juega un rol fundamental en el diagnóstico preoperatorio del cáncer de tiroides. Este procedimiento consiste en obtener células y pequeños fragmentos de tejido tiroideo para estudio. Es un método sencillo y de bajo costo, aunque requiere de personal entrenado tanto en la toma de la muestra como en la observación citológica del material. Actualmente es considerado el método “Gold Standard” para diagnóstico diferencial del bocio nodular, recomendándose como el primer estudio a realizar en éstos pacientes.

Los resultados de la PAAF se clasifican en cuatro categorías:

1. **CITOLOGÍA BENIGNA:** requiere de evaluación periódica, y si hubiera cambios en el nódulo se debe repetir el estudio diagnóstico.
2. **CITOLOGÍA MALIGNA:** debe tratarse con tiroidectomía total y protocolo para carcinoma tiroideo.
3. **MUESTRA INADECUADA:** se debe repetir la PAAF.

4. CITOLOGÍA INDETERMINADA: también llamada de “sospecha de lesión folicular”, dado que un 20% de éstos nódulos pueden ser malignos, se debe excluir la naturaleza hiperfuncionante con el dosaje de TSH y realización de Scan con I131, y posteriormente éstas lesiones deben ser resueltas quirúrgicamente ya que el diagnóstico definitivo de éstos nódulos foliculares solo se confirma por estudio histológico de la pieza quirúrgica; en general se realiza una Lobectomía, completando la Tiroidectomía Total si se confirma el diagnóstico de carcinoma. (1,11,13,16,17,18, 19,20)

ESTADIFICACIÓN POR SCORE DE TNM

Una vez diagnosticados, los tumores tiroideos se estadifican según el Score TNM, actualmente en vigencia la sexta edición del año 2002, donde la edad es el factor pronóstico más importante y se incluye en el sistema de estadificación, los cambios incluidos en el sistema TNM son consistentes con el actual manejo terapéutico del cáncer tiroideo.(21,22)

CLASIFICACIÓN POR SISTEMA TNM

TX	No se halla tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor menor de 2 cm. limitado a tiroides
T2	Tumor mayor de 2 cm. pero menor de 4 cm. limitado a tiroides
T3	Tumor mayor de 4 cm. limitado a tiroides o cualquier T con mínima invasión extratiroidea (TCS, partes blandas)
T4	T4 a: tumor que se extiende más allá de la cápsula e invade TCS, laringe, esófago y nervio recurrente T4b: tumor que invade fascia prevertebral, vasos mediastínicos y

	carótida
NX	No se hallan adenopatías regionales
N0	Sin metástasis en ganglios regionales
N1	N1a: metástasis en ganglios pre-traqueales, paratraqueales y pre-laríngeos unilaterales N1b: metástasis ganglionares bilaterales o ganglionares mediastínicos
MX	No se hallan metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia presentes

Ésta clasificación puede ser convenientemente reducida a cuatro categorías de que tienen importancia pronóstica y terapéutica (22):

ESTADÍO 1: T1 N0 M0, = o > 45 años

ESTADÍO 2: M1 < 45 años, o T2 N0 M0 = o > 45 años

ESTADÍO 3: T3 N0 M0 = o > 45 años, o T1-3 N1a M0 = o > 45 años

ESTADÍO 4: T1-3 N1b M0 = o > 45 años, T4a N0-1 M0 = o > 45 años,
T4b NX M0 = o > 45 años, TX NX M1 = o > 45 años

También se han clasificado éstos tumores según el riesgo de recurrencia en (23):

***TUMORES DE MUY BAJO RIESGO:**

T1 (unifocal < o = 1cm) N0 M0, sin extensión a cápsula.

***TUMORES DE BAJO RIESGO:**

T1 (unifocal > 1cm) N0 M0, o T2 N0 M0, o T1 N0 M0 multifocal.

***TUMORES DE ALTO RIESGO:**

T3 o T4 o cualquier T N1 M1.

Se ha reconocido la importancia de factores pronósticos predictivos de la enfermedad (6,8), entre ellos: edad, sexo, enfermedades concomitantes, Estadio

clínico al momento del diagnóstico (TNM).(10,13,20)

Los principales factores pronósticos son la edad y el estadio clínico del tumor al momento del diagnóstico, pero también se debe considerar el tipo histológico: para el carcinoma papilar el peor pronóstico es para las variantes “tall-cell”, columnar y oxifílica, pronóstico intermedio para la esclerosante difusa, y buen pronóstico para el encapsulado y la variante folicular; y para el carcinoma folicular el peor pronóstico es para las variedades de Hurthle, pobremente diferenciado o insular y el ampliamente invasivo; y buen pronóstico para el minimamente invasivo.(24,25,26,27,28)

CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

La mayoría de los cirujanos están a favor de la Tiroidectomía Total o casi total como principal forma de tratamiento, salvo en el caso de los microcarcinomas (tumores menores a 1 cm.), que no tienen invasión de la cápsula tiroidea ni metástasis a distancia ni angioinvasión, en los cuales la Lobectomía Unilateral sería un procedimiento quirúrgico apropiado ya que en general éstos tumores tienen una tasa de mortalidad cercana al 0.1 % y una tasa de recurrencia cercana al 5%.(2,5,13,29,30,31,32)

La Tiroidectomía Total mejora la tasa de supervivencia y disminuye la tasa de recurrencia así como también brinda una mayor sensibilidad a la Tiroglobulina (Tg) como marcador de enfermedad persistente o recurrente y al uso del I131 en el tratamiento y en la detección de recidivas.(32)

En caso de existir participación ganglionar, la Tiroidectomía Total se acompaña de disección bilateral del compartimiento central o disección lateral radical del cuello modificada.

Luego de la cirugía, la ablación posquirúrgica con radioyodo permite la destrucción

de tejido glandular residual disminuyendo las tasas de recurrencia y mortalidad, a la vez que facilita la detección precoz de recurrencias a través de la medición de Tiroglobulina sérica (Tg) y del Rastreo Corporal Total con I131 (RCT) que se realiza durante el seguimiento del paciente.(25,26,27)

La dosis ablativa de I131 administrada dependerá de la extensión tumoral.

Posteriormente los pacientes quedan con tratamiento supresivo con hormona tiroidea para evitar el estímulo de crecimiento que pudiera significar la TSH elevada.

En los casos de metástasis en hueso o cerebro y adenopatías palpables o demostrables por ecografía o resonancia magnética nuclear, la primera elección de tratamiento es quirúrgica; y en metástasis pulmonares captantes el tratamiento electivo consiste en dosis de I131 reiteradas hasta su negativización.

En tumores irresecables o no captantes de I131, la indicación de radioterapia externa de cuello y mediastino mejora el pronóstico.(28)

CONSIDERACIONES DEL SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

Los recursos habituales del seguimiento son el examen clínico periódico por palpación del cuello, el dosaje de Tg, el RCT con I131 y la ecografía.

La ecografía de cuello es de indicación en pacientes de alto y bajo riesgo siendo muy útil en casos discordantes de Tg y RCT con I131.

Otros métodos de diagnóstico utilizados en casos de sospecha de enfermedad persistente con RCT negativos son: TAC de tórax sin contraste, RMN de cuello y mediastino sin y con contraste, centellogramas con otros trazadores como Tecnecio 99 (Tc99-MIBI) y Talio (TALIO 201), centellograma óseo, tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), éste último método tiene la ven-

taja de su alta sensibilidad aún en tumores poco diferenciados que pierden la capacidad de concentrar Iodo y carecen de NIS.(25,26,33)

Los objetivos durante el seguimiento son mantener una adecuada supresión con hormona tiroidea y detectar enfermedad persistente o recurrente tempranamente para mejorar el pronóstico del paciente.

El control del paciente debe hacerse de por vida, Mazzaferri y colaboradores proponen dividir el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en tres etapas (34):

ETAPA I: desde la cirugía hasta la dosis ablativa de I131.

ETAPA II: desde la post-ablación hasta libre de enfermedad.

ETAPA III: desde libre de enfermedad y por el resto de la vida.

Mazzaferri en las guías NCCN (32), considera libre de enfermedad a un paciente cuando tiene dos RCT I131 negativos y la Tg sérica bajo estímulo es menor a 1 ng/ml; otros autores como Cailleux (35) lo consideran cuando la Tg sin tratamiento supresivo con hormona tiroidea es no dosable y Robbins (36) cuando el paciente tiene un RCT I131 negativo y la Tg bajo estímulo es menor a 2 ng/ml.

Cabe destacar que la disponibilidad de TSH recombinante, permite el mayor confort del paciente y probablemente disminuya el potencial riesgo de una estimulación crónica en algunos pacientes, pero es equiparable en cuanto a sensibilidad al estímulo endógeno de TSH que se logra interrumpiendo el tratamiento supresivo con hormona tiroidea.

La TSH debe ser ≥ 30 mU/L al suspender el tratamiento con hormona tiroidea para asegurar la captación de I 131.

Conocer la estadificación así como los factores de riesgo permiten un más apropia-

do seguimiento, el cual debe ser individualizado y adaptarse a cada situación en particular, ya que las neoplasias tiroideas muestran una amplia gama de comportamiento mórbido que oscila entre la discreta agresividad de la mayoría de los tumores papilares y la letalidad sistemática de los carcinomas anaplásicos.(13,24)

Actualmente se postula la estadificación dinámica del cáncer de tiroides basada en el riesgo potencial de cada paciente, por lo cual se debe estadificar en el prequirúrgico y el posquirúrgico, y establecer el riesgo postablación, para que el seguimiento sea personalizado y selectivo tratando de identificar tempranamente recurrencias.

En la última década se han demostrado alteraciones genéticas (mutaciones, traslocaciones, etc.) y factores de crecimiento relacionados con la carcinogénesis (9), que si bien resultan de fundamental importancia, no pueden ser determinados en el Hospital Público. El único factor etiológico sólidamente relacionado con el desarrollo de cáncer tiroideo es la radiación ionizante, con un periodo de latencia medio de 20 años entre la exposición a los rayos y el desarrollo tumoral.

Para un tratamiento adecuado del paciente con cáncer de tiroides se requiere de un enfoque multidisciplinario que incluya endocrinólogos, cito-patólogos, cirujanos, bioquímicos, médicos nucleares, y en ciertas circunstancias, médicos oncólogos.

Aunque el cáncer de tiroides se considera una patología con buen pronóstico, cerca de 30% de tumores desdiferenciados y anaplásicos tienen una sobrevida menor a 8 meses; y éstos tumores son inaccesibles a los procedimientos terapéuticos Standard que hemos desarrollado hasta aquí. Así han surgido nuevas propuestas de tratamiento, la mayoría utilizan métodos de terapia genética siendo las más divulgadas:

1. Reintroducción del gen supresor tumoral p53.
2. Terapia del gen suicida con ganciclovir.

3. Aumento de la respuesta inmune antitumoral expresando el gen de interleukina 2.
4. Terapia génica que involucra al gen del NIS (Simporter Na / I).
5. Bloqueo de la expresión del oncogen C-MYC.
6. Radioinmunoterapia.
7. Terapia de rediferenciación con Ácido Retinoico.

Éstas nuevas formas de tratamiento han sido testeadas In Vitro y en modelos animales, algunas con resultados alentadores, brindando una esperanza futura para los pacientes que hasta hoy se consideran intratables.(37)

OBJETIVOS

- 1)** Valorar la implicancia de los factores de riesgo del Cáncer de Tiroides en la evolución de dicha patología dentro del grupo de estudio.

- 2)** Efectuar seguimiento de los casos de Cáncer de Tiroides diagnosticados en el año 2002, observando su evolución clínica durante un periodo de cinco años, hasta el año 2007.

- 3)** Evaluar la eficacia diagnóstica y correlación citohistológica del método diagnóstico de Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) para Cáncer de Tiroides dentro del hospital en el cual se realizó este trabajo.

- 4)** Establecer la Prevalencia e Incidencia de la patología Cáncer de Tiroides en el Servicio de Nutrición y Endocrinología del HIGA San Martín de la ciudad de La Plata durante los años 2002 y 2007.

MATERIALES Y MÉTODOS

A) PACIENTES

De un total de 4266 consultas efectuadas durante el año 2002 en un Servicio de Endocrinología y Nutrición de la ciudad de La Plata, realizadas por 3110 pacientes, 2244 consultas fueron debido a tiroideopatías correspondiendo a 1635 pacientes, y 265 consultas dentro de este grupo fueron realizadas por 70 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Tiroides.

Éstos 70 pacientes fueron nuestro grupo de estudio habiendo consultado en promedio entre 3 y 4 veces cada paciente durante el año 2002.

El estudio se realizó en el Servicio de Endocrinología y Nutrición de un Hospital Interzonal de alta complejidad de la ciudad de La Plata, que recibe pacientes derivados de otros partidos de la provincia de Buenos Aires, de otras provincias argentinas e incluso de países limítrofes.

Se utilizó un diseño de estudio de corte longitudinal prospectivo, relevando el total de historias clínicas de los pacientes asistidos durante el año 2002 y dentro del grupo que presentaba tiroideopatías se discriminó a los pacientes que consultaron por Cáncer de Tiroides en dicho período.

Se evaluaron los factores de riesgo implicados en la evolución del Cáncer de Tiroides, efectuando el seguimiento de los pacientes diagnosticados durante el año 2002 (casos nuevos para el Servicio), reevaluándolos a los 5 años para establecer si permanecían o no, libres de enfermedad.

Se intentó determinar la Sensibilidad y Especificidad del método diagnóstico PAAF para nuestro Servicio Hospitalario; así como también la concordancia del resultado de PAAF con el resultado de la Biopsia Diferida.

Se trató de establecer la Prevalencia e Incidencia anual de Cáncer de Tiroides, al igual que las Tasas de Mortalidad y Letalidad para nuestro lugar de trabajo.

Tanto el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes fueron realizados por médicos entrenados del Servicio donde se realizó el estudio utilizando para ello criterios clínicos y de laboratorio.

B) MÉTODO

Se diseñó una planilla para recolección de datos consignando: datos de filiación, edad, sexo, edad al diagnóstico, antecedente de radiación previa, patologías asociadas, datos positivos del examen físico, presencia de bocio uninodular o multinodular, resultados de laboratorio hormonal, diagnóstico por imágenes (ecografía de tiroides, tomografía axial computada de cabeza y cuello, resonancia magnética nuclear de cabeza y cuello), centellograma de glándula tiroides, características del nódulo tiroideo, resultado de PAAF e informe de biopsia definitiva.(Planilla 1)

Se realizaron análisis de laboratorio de rutina (hemograma, hepatograma, eritrosedimentación, glucemia, urea y creatinina), y para la realización de los dosajes hormonales de Tirotrófina (TSH), Tiroxina Libre (T4L), y Anticuerpos Antitiroideos (Ac ATG y Ac ATPO), se utilizó el método de laboratorio de Electroquimioluminiscencia.

La ecografía de glándula tiroides se llevó a cabo con transductor de alta definición y

frecuencia variable con rango de 4 a 10 Mhz.

Los estudios de Medicina Nuclear utilizados fueron: Centellograma de Tiroides con Iodo 131 y en ciertas ocasiones Curva de Captación Tiroidea.

El método de PAAF se realizó con técnica de punción manual (sin dispositivo mecánico para obtener presión negativa), utilizando jeringa de 10 ml y aguja calibre 23G, la muestra extendida sobre un portaobjetos fue fijada en alcohol 95% y teñida con técnica de Giemsa o Papanicolaou. El patólogo realizó un examen microscópico inmediato de rutina para determinar si el material obtenido era suficiente para el diagnóstico citológico y en caso contrario se reiteró el procedimiento. La mayoría de las PAAF fueron realizadas guiadas por ecografía.

C) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio realizado fue de tipo prospectivo con análisis estadístico de tipo descriptivo.

Se utilizó el Test de Diferencia de Proporciones para comparar los porcentajes de acuerdo con el tipo de variables relevadas.(38,39)

**PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
CÁNCER DE TIROIDES**

Nº HISTORIA CLINICA NOMBRE Y APELLIDO
EDAD SEXO
LUGAR DE PROCEDENCIA
EDAD AL DIAGNÓSTICO
FECHA DE DIAGNÓSTICO
HISTORIA FAMILIAR DE CANCER
ENFERMEDADES CONCOMITANTES
ANTECEDENTE DE IRRADIACIÓN
BOCIO UNINODULAR, MULTINODULAR O DIFUSO
DATOS POSITIVOS DEL EXÁMEN FÍSICO
PESO TALLA BMI
LABORATORIO HORMONAL: TSH, T4L, AC ATPO, AC ATG
CENTELLOGRAMA
ECOGRAFÍA
TAC
RMN
RESULTADO DE PAAF PREVIAS
FECHA DE CIRUGÍA
TIPO DE CIRUGÍA
FACTORES DEL TUMOR(MEDIDA, ADHERENCIA, CONSISTENCIA,
FIJEZA A PLANOS, MULTICENTRICIDAD, INVASIÓN EXTRATIROIDEA,
ADENOPATÍAS, METÁSTASIS A DISTANCIA)
RESULTADO DE BIOPSIA DIFERIDA
VARIEDAD HISTOLÓGICA DEL TUMOR
ESTADIFICACIÓN POR TNM
SEGUIMIENTO:
LABORATORIO HORMONAL: TSH, TIROGLOBULINA (TG), AC ATG
ECOGRAFÍA CERVICAL
RASTREO CORPORAL TOTAL CON I131
MTS (RX TORAX, TAC, RMN)

Planilla 1

RESULTADOS

En el año 2002 consultaron al Servicio 3110 pacientes, de los cuales 1635 pacientes lo hicieron por tiroideopatías y dentro de éste grupo, 70 pacientes tuvieron diagnóstico de Cáncer de Tiroides, siendo los últimos nuestro grupo de estudio, y correspondiendo al 2,25 % del total de los pacientes.

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ASISTIDOS EN 2002

SEGÚN PATOLOGÍA

	N	%
TIROIDEOPATÍAS	1635	52,6
DIABETES	1008	32,4
OTRAS ENDOCRINOPATÍAS	467	15
TOTAL	3110	100

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD

La distribución por sexo de los pacientes estudiados correspondió a 58 pacientes de sexo femenino (83%) y 12 pacientes de sexo masculino (17%). (Gráfico 1)

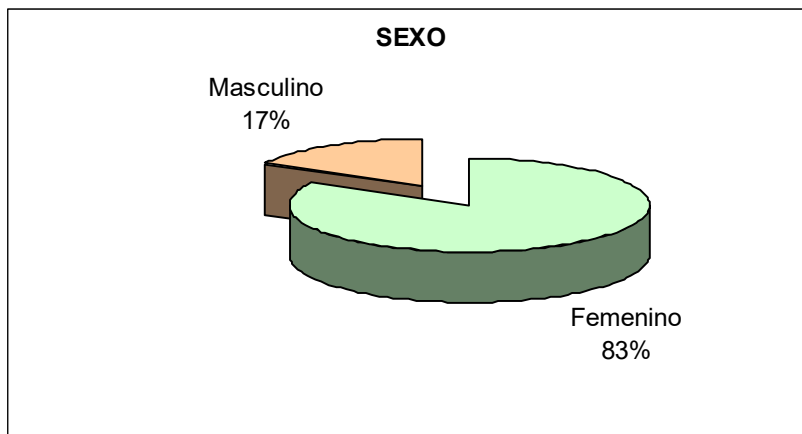


Gráfico 1

La edad promedio de diagnóstico fue 40,9 años con un Desvío Standard (DS) de 16,1.

La menor edad de diagnóstico fue 15 años y la mayor de 77 años. El rango de edad fue 62 años.

LUGAR DE PROCEDENCIA

El lugar de procedencia de los pacientes se observa en el gráfico (Gráfico 2), donde 54 pacientes eran de Buenos Aires (77,1%), 10 pacientes de otras provincias argentinas (14,3%), y 6 pacientes de otros países principalmente limítrofes (8,6%).

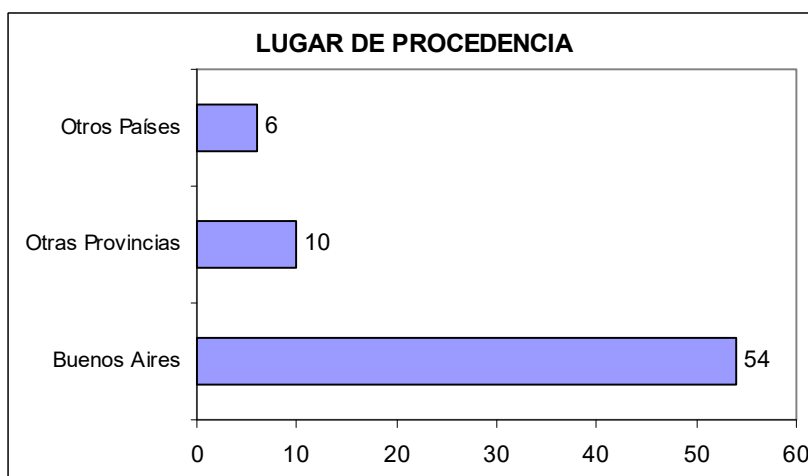


Gráfico 2

ANTECEDENTES FAMILIARES

Dentro del grupo de estudio tan solo 3% de los pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer, en el 97% no se encontraron antecedentes.(Gráfico 3)

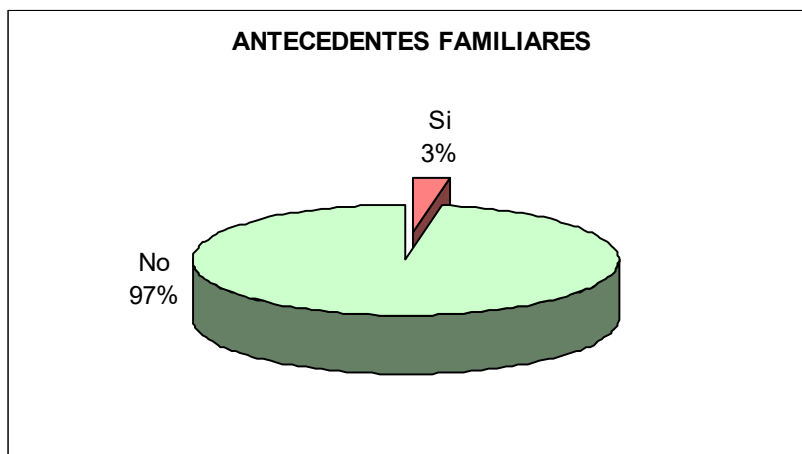


Gráfico 3

ANTECEDENTES DE IRRADIACIÓN

Solo 1% de pacientes presentó antecedentes de irradiación en ocasión de cáncer de mama y de piso de boca.(Gráfico 4)

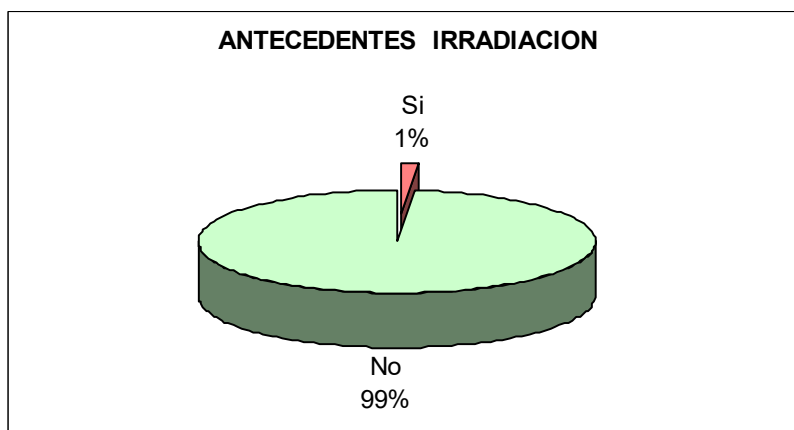


Gráfico 4

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

De los 70 pacientes que consultaron ese año, 19 pacientes no tenían enfermedades concomitantes correspondiendo a 27% del total, los 51 pacientes restantes presentaron enfermedades asociadas correspondiendo a 73% del total, las cuales se muestran en las tablas siguientes agrupadas en tiroideopatías y patología asociada no tiroidea respectivamente: (Tablas 2 y 3)

En 24 pacientes se detectaron tiroideopatías asociadas que se detallan:

PATOLOGÍA	N	%
Tiroiditis autoinmune	8 pacientes	33%
Hipotiroidismo	6 pacientes	25%
Hipertiroidismo	4 pacientes	17%
Hemitiroidectomía previa	4 pacientes	17%
Quiste tirogloso	2 pacientes	8%

Tabla 2

Encontramos que las patologías tiroideas más frecuentes fueron la Tiroiditis Autoinmune (33%) y el Hipotiroidismo (25%), representando ambas 58% del total de tiroideopatías.

En 27 pacientes con patología asociada no tiroidea se destacó la presencia de:

PATOLOGÍA	N	%
Obesidad	20 pacientes	74%
Hipert.Arterial	20 pacientes	74%
Diabetes tipo 2	5 pacientes	19%
Etilismo	3 pacientes	11%
Otros cánceres (piso de boca y neurofibrosarcoma)	2 pacientes	7%
Cirugía ganglionar previa	2 pacientes	7%
Hígado Graso	1 paciente	4%
Sme de Sjogren	1 paciente	4%

Tabla 3

Encontramos que la Obesidad fue la patología no tiroidea asociada con mayor frecuencia, al igual que la Hipertensión Arterial (74%), seguidas en frecuencia por la Diabetes tipo 2 (19%).

Destacamos el hecho que varias de las patologías descriptas en las tablas anteriores se superponían teniendo algunos pacientes más de una patología simultáneamente.

TIPO DE BOCIO

De los 70 pacientes estudiados ese año, 52 pacientes presentaron bocio uninodular, (75% del total), 15 pacientes tuvieron bocio multinodular (21% del total) y en 3 pacientes no se hallaron datos de bocio (4% del total). (Gráfico 5)

Tanto en los bocios uninodulares así como en los multinodulares, el nódulo dominante a partir del cual se logró el diagnóstico de carcinoma fue derecho, pero no se halló diferencia significativa al respecto.

Se destaca que 1 paciente sin datos de bocio fue diagnosticado a partir de Quiste Tirolgoso.

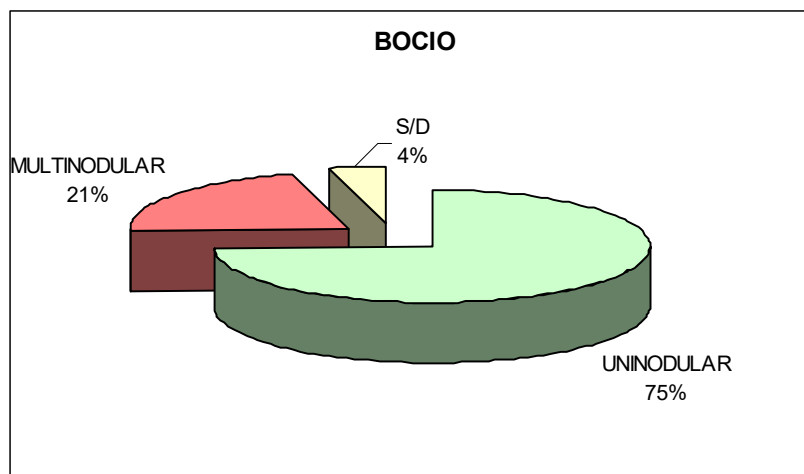


Gráfico 5

LABORATORIO HORMONAL PREVIO

Dentro del grupo de estudio se encontró que 52 pacientes tenían laboratorio hormonal tiroideo previo normal (74%), 8 pacientes tenían Tiroiditis Autoinmune (11%),

6 pacientes presentaron Hipotiroidismo (9%) y 4 pacientes Hipertiroidismo (6%).

(Gráfico 6)

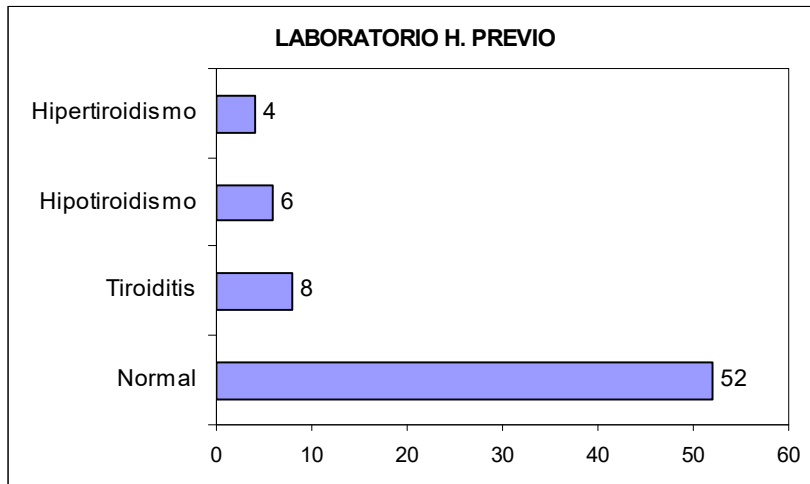


Gráfico 6

CENTELLOGRAMA TIROIDEO PREVIO

En 31 pacientes del grupo estudiado no se realizó centellograma previo al diagnóstico (44%), en 37 pacientes se detectó nódulo frío (53%), en 1 paciente se detectó nódulo tibio (1,5%) y en 1 paciente nódulo caliente (1,5%).(Gráfico 7)

Muchos de los pacientes venían derivados de cirugía y por ese motivo no tuvieron evaluación completa previa al diagnóstico.

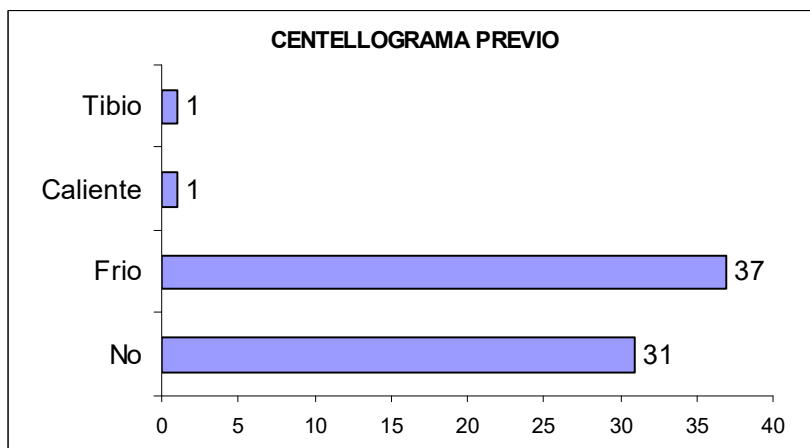


Gráfico 7

ECOGRAFÍA CERVICAL PREVIA

El 99% del grupo fue estudiado previamente al diagnóstico con ecografía, tanto dentro como fuera del servicio.

Solo en 1% de los pacientes no se realizó ecografía cervical previa. (Gráfico 8)

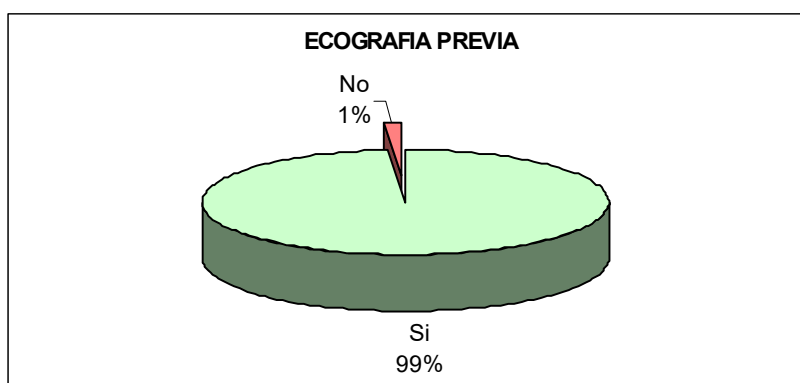


Gráfico 8

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR PREVIAS

Los estudios de alta complejidad tales como TAC y RMN no fueron realizados de modo rutinario en el grupo estudiado. Solo 9% de pacientes tenía TAC y 3% tenía RMN previas. (Gráficos 9 y 10)

La mayoría de éstos pacientes procedían de Servicio de Cirugía.

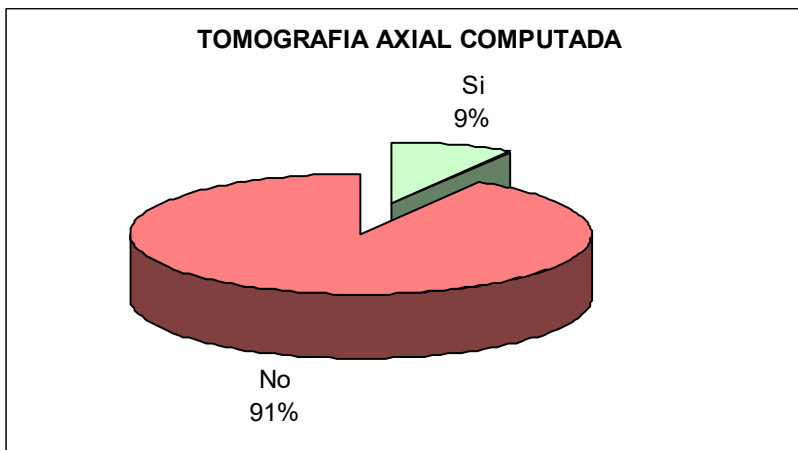


Gráfico 9

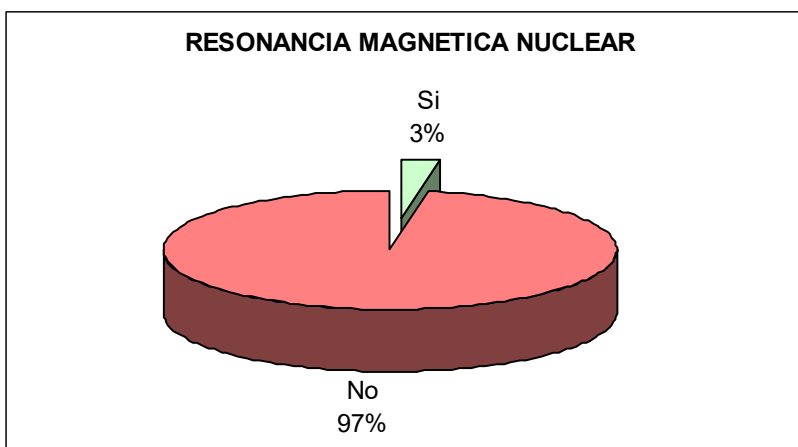


Gráfico 10

ORIGEN DE LOS PACIENTES

Dentro del grupo estudiado ese año, 38 pacientes fueron diagnosticados en el Scio de Endocrinología (54%), 30 pacientes fueron derivados del Scio de Cirugía (43%), y 2 pacientes vinieron del Scio de Otorrinolaringología (3%).(Gráfico 11)

Con respecto al grupo derivado de Cirugía, traía estudios de alta complejidad (TAC-RMN), pero con frecuencia carecía de la realización de PAAF previa al diagnóstico.

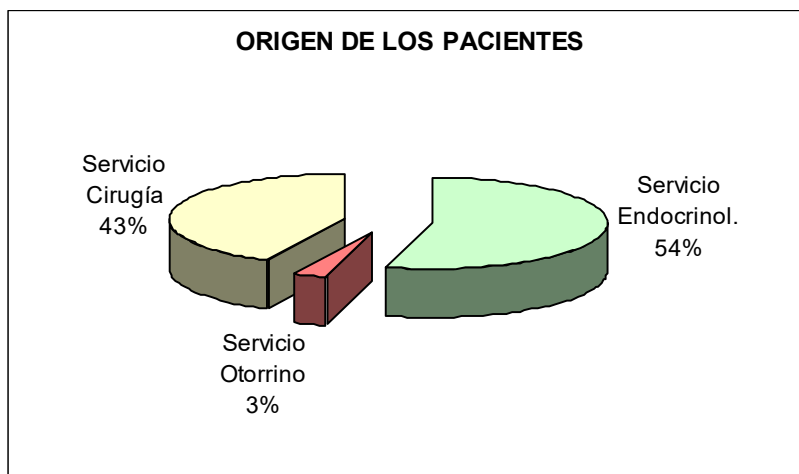


Gráfico 11

TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA

La Tiroidectomía Total fue la cirugía realizada en 65 pacientes (93%), en 3 pacientes se realizó Tiroidectomía Total en 2 tiempos (4%) y en 2 pacientes Hemitiroidectomía. (3%). (Gráfico 12)

Los 3 pacientes con Tiroidectomía Total en 2 tiempos tenían antecedente de cirugía parcial de tiroides por bocio nodular años antes del diagnóstico de carcinoma tiroideo, y los 2 pacientes con Hemitiroidectomía tuvieron diagnóstico de microcarcinoma papilar y en ellos no se completó la tiroidectomía

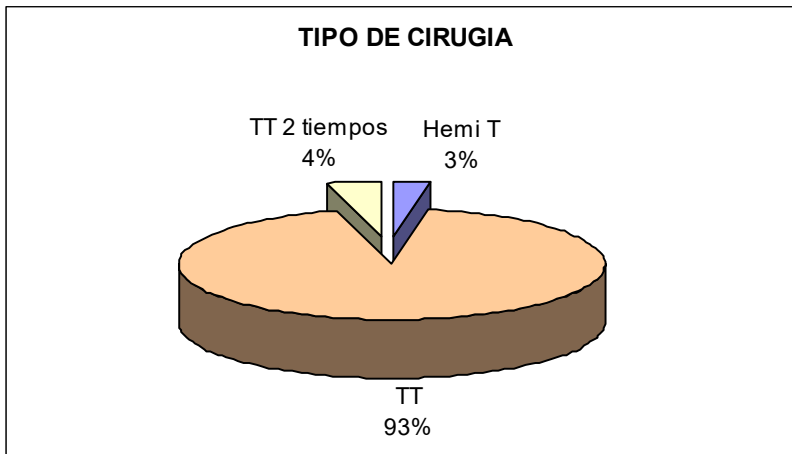


Gráfico 12

COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Dentro del grupo estudiado se observó la presencia de complicaciones postquirúrgicas en 15 de los pacientes, correspondiendo a 21% de los casos. (Gráfico 13)

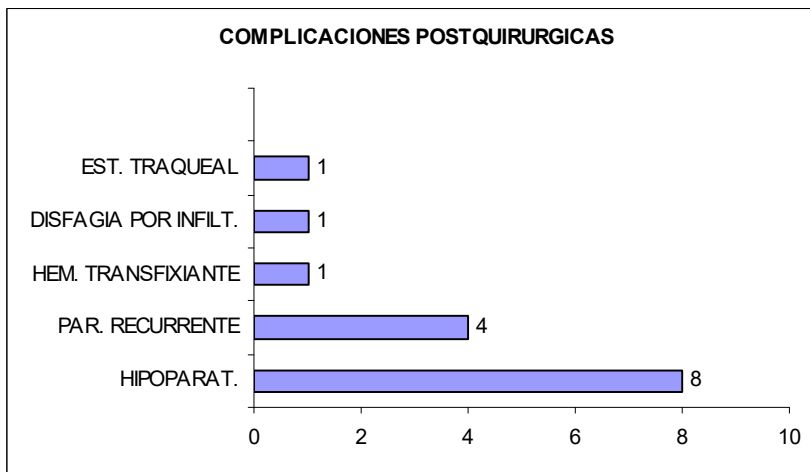


Gráfico 13

Las complicaciones más frecuentes fueron Hipoparatiroidismo Permanente (53%) y Parálisis del Nervio Recurrente (40%), representando juntas el 93% del total de las complicaciones.

ESTADÍO AL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO

De los 70 pacientes estudiados ese año, 49 fueron diagnosticados en Estadío I (69% del total), 6 pacientes en Estadío II (9% del total), 4 pacientes en Estadío III (6% del total), y 11 en Estadío IV A (16% del total).(Gráfico 14)

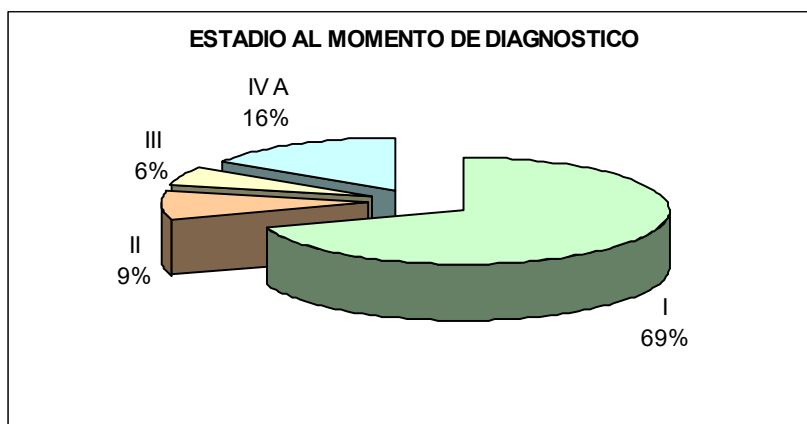


Gráfico 14

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA FECHA DE DIAGNÓSTICO

En el gráfico se distribuyen los pacientes según el año en que fueron diagnosticados:
(Gráfico 15)

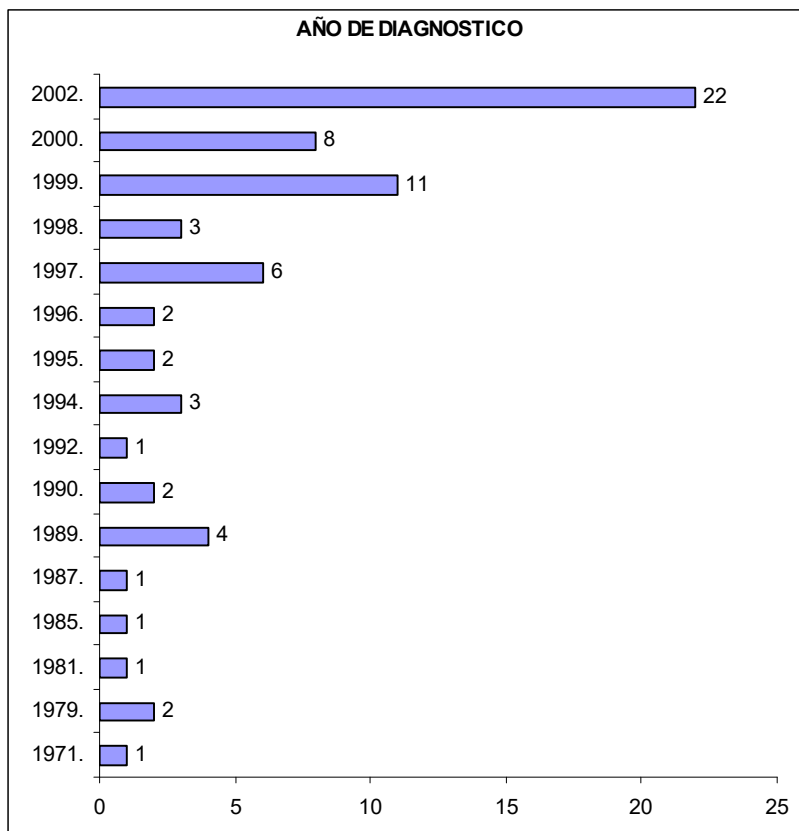


Gráfico 15

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Los 70 pacientes que consultaron en el Servicio de Endocrinología durante el año 2002, fueron evaluados nuevamente en el año 2007 para determinar si estaban libres de enfermedad o habían recidivado, los datos se visualizan en el gráfico: **(Gráfico 16)**

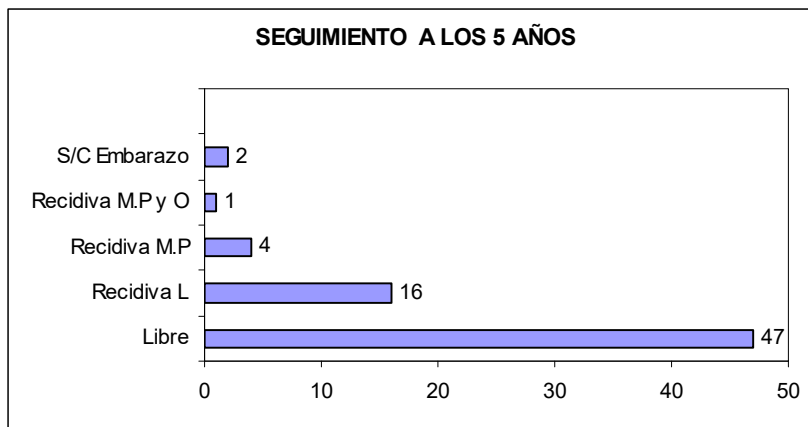


Gráfico 16

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue 5,6 años con un Desvío Standard de 6,7.

Dentro del grupo, 47 pacientes permanecieron libres de enfermedad correspondiendo a 67% del total, 21 pacientes recidivaron representando el 30% del total y 2 pacientes quedaron embarazadas discontinuando los controles siendo el 3% del total.

Del grupo de 47 pacientes que permanecieron libres de enfermedad, encontramos:

- * 41 de ellos fueron diagnosticados en Estadío I y permanecieron libres de enfermedad entre 5 y 36 años.
- * 3 pacientes se diagnosticaron en Estadío II permaneciendo libres de enfermedad durante 5 años.
- * 1 diagnosticado en Estadío III permaneció libre de patología por 5 años.
- * 2 pacientes que se diagnosticaron en Estadío IV A, permanecieron libres entre 7 y 8 años.

En la tabla siguiente agrupamos a los pacientes en periodos de años en los cuales no detectamos recidivas: (Tabla 4)

INTERVALO DE TIEMPO SIN RECIDIVAS	N
HASTA 5 AÑOS	15 PACIENTES
ENTRE 5 Y 10 AÑOS	15 PACIENTES
ENTRE 10 Y 15 AÑOS	8 PACIENTES
ENTRE 15 Y 20 AÑOS	4 PACIENTES
ENTRE 20 Y 30 AÑOS	4 PACIENTES
MÁS DE 30 AÑOS	1 PACIENTE

Tabla 4

El paciente que permaneció libre de enfermedad por más tiempo, lo hizo por 36 años y había sido diagnosticado en Estadío I.

El único paciente con antecedente de Irradiación permaneció libre de patología por 14 años.

Los pacientes con Hipertiroidismo asociado, permanecieron todos libres de enfermedad.

Del total de 21 pacientes con recidivas, 15 presentaron recidivas locales, 3 tuvieron metástasis pulmonares y en 3 pacientes se detectaron metástasis pulmonares y óseas.

La Obesidad estuvo presente en 10 pacientes que recidivaron, representando 48% del total de recidivas.

De los pacientes que recidivaron, 10 fallecieron.

Analizando el grupo de los fallecidos encontramos que el que más pronto murió fue a 1 año del diagnóstico, habiendo sido diagnosticado en Estadío IV A; y el que más

tarde falleció fue a los 13 años del diagnóstico que había sido realizado en Estadío I.

El tiempo de sobrevida de los pacientes muertos se observa en la tabla siguiente:

(Tabla 5)

TIEMPO DE SOBREVIDA	N
1 AÑO	1 PACIENTE
3 AÑOS	2 PACIENTES
5 AÑOS	2 PACIENTES
6 AÑOS	2 PACIENTES
7 AÑOS	1 PACIENTE
8 AÑOS	1 PACIENTE
13 AÑOS	1 PACIENTE

Tabla 5

El promedio de sobrevida de los fallecidos desde el momento del diagnóstico fue de 6 años.

VALOR PRONÓSTICO PREDICTIVO DE LA TIROGLOBULINA

Relacionando el valor de Tiroglobulina (Tg) previo a la ablación con I131 del total de los pacientes, encontramos que todos los que tuvieron valores de Tg > 60 ng/ml. previos a la ablación, recidivaron, y 4 pacientes de éste grupo murieron correspondiendo a 40% del total de los fallecidos.

El valor de Tg = 18,3 ng/ml fue el menor encontrado en el grupo de muertos, perteneciendo al paciente que más tarde falleció a los 13 años del diagnóstico, y corres-

pondiendo a 10% del total de los fallecidos.

La Tg promedio encontrada fue 46,8 ng/ml, y el Desvío Standard fue 66,4.

RELACIÓN DE OBESIDAD CON PEOR PRONÓSTICO

La Obesidad fue la patología no tiroidea asociada con mayor frecuencia dentro de nuestro grupo de estudio (74%). El peso promedio fue 72,5 Kg. y el Desvío Standard 16,4; la talla promedio fue 1,61 Mts. y el Desvío Standard 1,68; y el Índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue 27,94 y el Desvío Standard 6,11.

Relacionando ésta patología con los 21 pacientes que presentaron recidivas, hallamos que 10 de éstos pacientes tenían Obesidad representando 48% del total de las recidivas.

Dentro del grupo de 10 pacientes fallecidos encontramos 5 pacientes obesos, correspondiendo a 50% del total de fallecidos.

Dentro del grupo que permaneció libre de enfermedad, tan solo 10 pacientes presentaron Obesidad como patología asociada, siendo 21% de los que no recidivaron.

PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA PREVIA

De los 70 pacientes estudiados, 27 pacientes no tuvieron PAAF previa (39%), y dentro de este grupo 21 pacientes venían derivados de Cirugía (78% de los que no tenían PAAF previa). En 43 pacientes se realizó PAAF previa (61%). (Gráfico 17)

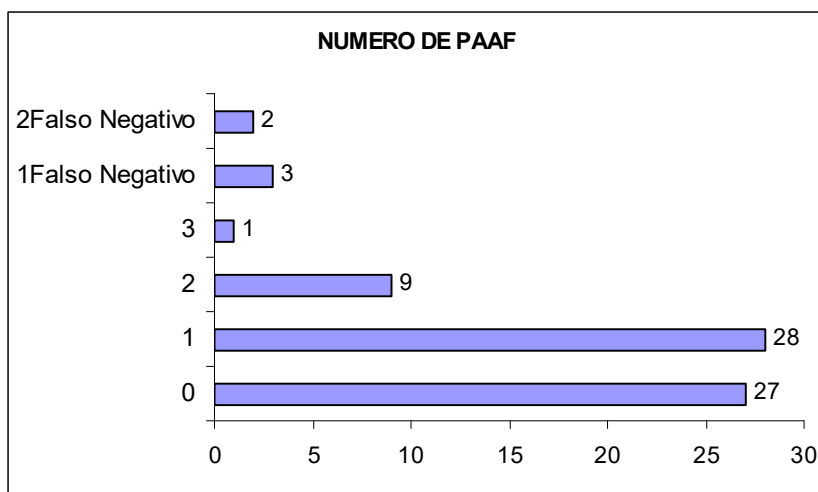


Gráfico 17

En la tabla se detalla el número de PAAF efectuadas por paciente: (Tabla 6)

Nº de PAAF	Nº de PACIENTES	%
1	28	65%
2	9	21%
3	1	2%
1 FALSA NEGATIVA	3	7%
2 FALSA NEGATIVA	2	5%

Tabla 6

En 65% de los pacientes se logró el diagnóstico con 1 PAAF, en 21% de los casos se requirió de 2 PAAF y solo en 2% de pacientes se realizó una tercera PAAF.

Éste método diagnosticó a 88% de los pacientes.

La mayoría de los resultados de PAAF que se repitieron fue por haber sido realizados en lugares con poca experiencia en esa técnica de diagnóstico.

Tres pacientes presentaron 1 falso negativo y dos pacientes tuvieron 2 falsos negativos, éstos 5 pacientes con resultado falso negativo de PAAF fueron diagnosticados en Estadío I.

Se encontró 12% de falsos negativos de PAAF.

No se encontraron resultados falsos positivos de PAAF.

RESULTADO DE PAAF

En el gráfico se describe el resultado de PAAF realizada a los 43 pacientes de nuestro estudio.(Gráfico 18)

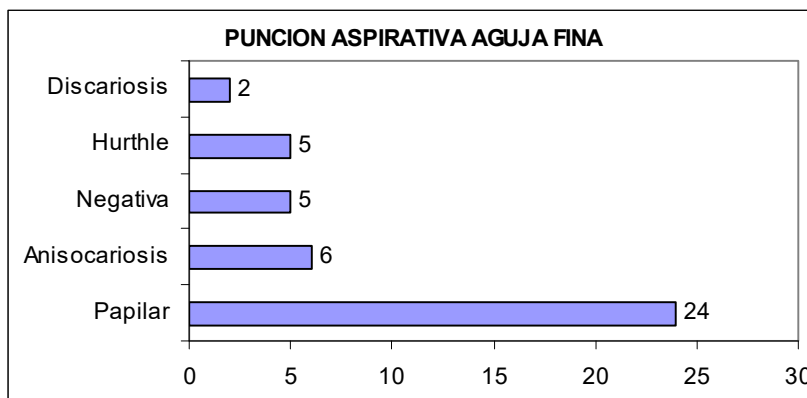


Gráfico 18

Se informó Carcinoma Papilar en 25 pacientes (58%), Anisocariosis en 6 pacientes (14%), Hurthle en 5 pacientes (12%), Negativa para atipía en 5 pacientes (12%), y Discariosis en 2 pacientes (4%).

RESULTADO DE BIOPSIA DIFERIDA

El resultado de la biopsia diferida de la pieza quirúrgica luego de la cirugía tuvo la siguiente distribución: (Tabla 7)

VARIEDAD HISTOLÓGICA	N	%
CA PAPILAR	56	80 %
CA FOLICULAR	12	17 %
CA INSULAR	2	3 %
TOTAL	70	100 %

Tabla 7

En el gráfico se observan las subvariedades histológicas de carcinoma tiroideo encontradas. (Gráfico 19)

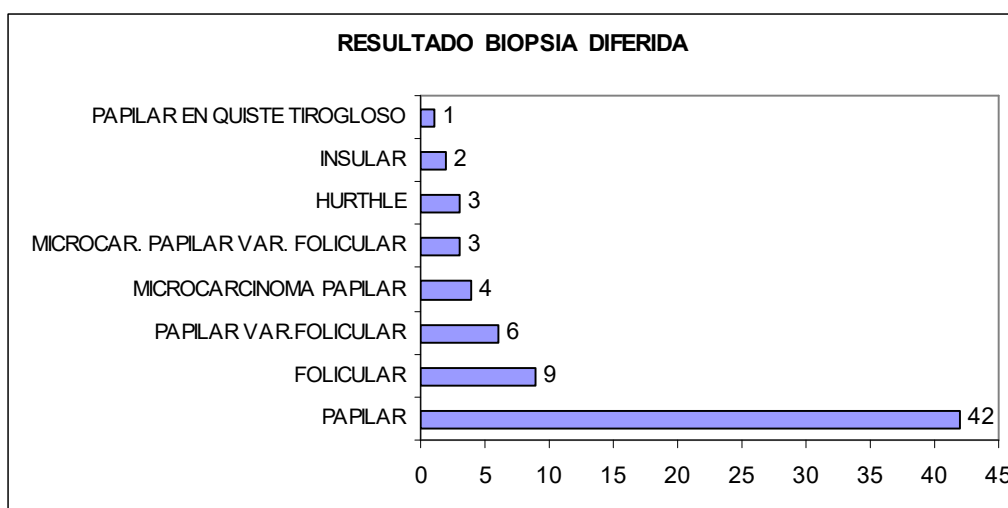


Gráfico 19

Del grupo estudiado, 68 casos fueron Carcinomas Diferenciados de Tiroides (CDT), distribuidos así: 56 pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma papilar (80%) destacándose la presencia de microcarcinoma papilar en 7 pacientes y el hallazgo en 1 paciente de carcinoma papilar en quiste tirogloso como rareza; y 12 pacientes tuvieron diagnóstico definitivo de carcinoma folicular (17%), entre los cuales hubo 3 casos de carcinoma de células de Hurthle.

Solo 2 pacientes presentaron diagnóstico de carcinoma poco diferenciado de tiroides también llamado carcinoma insular (3%).

No hubieron casos ni de carcinoma anaplásico ni de carcinoma medular de tiroides.

CONCORDANCIA ENTRE PAAF Y BIOPSIA DIFERIDA

De los 43 pacientes a los cuales se les realizó PAAF, encontramos que en 38 casos hubo concordancia con el diagnóstico de carcinoma tiroideo de la biopsia definitiva correspondiendo a 88% de concordancia en los resultados entre PAAF y BIOPSIA DEFINITIVA.

En 5 pacientes con resultado negativo para cáncer de tiroides por el método de PAAF el resultado de la biopsia definitiva fue positivo para carcinoma tiroideo correspondiendo a 12% de falsos negativos y de discordancia entre ambos resultados.

Entre éstos 5 pacientes con falsos negativos, solo 1 paciente fue punzado con nódulo caliente, tenía Neurofibrosarcoma como enfermedad de base y el diagnóstico definitivo fue carcinoma papilar en Estadio II; los otros 4 pacientes se punzaron con nódulos fríos, no tenían enfermedades concomitantes y el diagnóstico fue carcinoma papi-

lar en Estadío I.No hubieron falsos positivos de PAAF.

TASAS DE PREVALENCIA, INCIDENCIA, MORTALIDAD Y LETALIDAD

Tomando como referencia dos trabajos realizados en el Servicio previos a éste, se determinaron las Tasas de Prevalencia e Incidencia del cáncer de tiroides para comparar resultados y establecer si hubo un aumento relativo de casos de carcinoma tiroideo dentro del hospital durante los periodos de tiempo analizados.(40,41,42)

Se relacionó el número de casos con el total de la población en los años 1991,1994 y 2002: (Tabla 8)

CASOS DE CÁNCER DE TIROIDES SCIO ENDOCRINOLOGÍA HOSPITAL SAN MARTÍN, LA PLATA

AÑO	1991	1994	2002
Nº de CASOS	12	21	70
TOTAL POBLACIÓN	1210	1279	3110

Tabla 8

Con los datos de la tabla anterior se calcularon las Tasas de Prevalencia del cáncer de tiroides para los tres años a fin de determinar si hubo un aumento relativo de dicha patología en el servicio donde se desarrolló el estudio y se obtuvieron los siguientes resultados:

TASA DE PREVALENCIA AÑO 1991 = 10 CÁNCERES / 1000 PACIENTES

TASA DE PREVALENCIA AÑO 1994 = 16 CÁNCERES / 1000 PACIENTES

TASA DE PREVALENCIA AÑO 2002 = 23 CÁNCERES / 1000 PACIENTES

Con éstos datos comprobamos que hubo un aumento real de casos de Cáncer de Tiroides durante los períodos de tiempo analizados y en el lugar donde realizamos nuestro estudio.

La prevalencia de una enfermedad identifica los casos existentes, en un momento dado, sin distinguir si son casos nuevos o antiguos.

Para conocer los casos nuevos de cáncer de tiroides durante el año de nuestro trabajo que fue el año 2002, determinamos la Tasa de Incidencia sabiendo que ese año 22 pacientes fueron diagnosticados con Cáncer de Tiroides. Así encontramos:

TASA DE INCIDENCIA AÑO 2002 = 7 CASOS NUEVOS /1000 PACIENTES

Durante el seguimiento de los pacientes entre los años 2002 y 2007, 10 pacientes fallecieron y determinamos la Tasa de Mortalidad para Cáncer de Tiroides para la institución donde realizamos el trabajo:

**TASA DE MORTALIDAD,
CÁNCER TIROIDEO = 3 MUERTES / 1000 PACIENTES**

También determinamos la Tasa de Letalidad para saber cuántas personas enfermas

murieron y conocer los casos fatales entre el total de cánceres de tiroides:

**TASA DE LETALIDAD,
CÁNCER TIROIDEO = 14 MUERTES / 100 PACIENTES**

DISCUSIÓN

El Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) se caracteriza en general por su lenta evolución y elevado porcentaje de control de la enfermedad luego del tratamiento inicial. Sin embargo tal como lo señalan varios estudios epidemiológicos nacionales e internacionales, 15 a 20% de pacientes tienen alto riesgo de recurrencia y muerte. (43,44, 45,46,47). Conocer los factores pronósticos permitiría aplicar el tratamiento más apropiado con un seguimiento más ajustado a cada paciente.

Cerca de 15% de pacientes con CDT es probable que sufran recidiva de su enfermedad y alrededor de 5% de ellos tienen pronóstico mortal. Todos los estudios demuestran que la edad del paciente y la presencia de invasión extratiroidea son dos factores pronósticos independientes, así como el tamaño del tumor primario y la presencia de metástasis a distancia también son variables significativas; algunos grupos incluyen el grado de diferenciación tumoral y el tipo de resección quirúrgica inicial como variables predictoras de mortalidad. (5,48,49,50,51)

Así es que se han desarrollado sistemas de puntuación basados en éstos indicadores pronósticos, con éstos sistemas 80% o más de pacientes con CDT se asignan a un grupo de bajo riesgo, en el cual la mortalidad por causa específica a los 25 años es inferior a 2% y el resto, una pequeña minoría, se asigna a un grupo de alto riesgo, en el que se observan casi todas las muertes relacionadas con el cáncer de tiroides. (51)

Centros importantes de Estados Unidos y Europa se han ocupado de establecer sus propios factores de riesgo, identificando grupos de alto, intermedio y bajo riesgo de recurrencia y/o de muerte. Los sistemas de clasificación más importantes fueron propuestos por la Clínica Lahey (AMES), la Clínica Mayo (AGES y MACIS), la Univer-

sidad de Chicago (NCH), la Organización Europea para Investigación en el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Estudio Cooperativo Nacional del Tratamiento del Cáncer de Tiroides (NTCTCS), entre otros. (44,45,46,47)

Los sistemas más importantes de puntuación de variables pronósticas son el AGES, que evalúa: edad, grado de diferenciación, extensión y tamaño del tumor; y el MACIS que valora: metástasis, edad, completa resección, invasión y tamaño tumoral.(51)

En Argentina, desde 1987, Perinetti y col., del Instituto de Patología de la Universidad Nacional de Cuyo, proponen analizar los grupos de riesgo según histología tumoral, estadio clínico y edad, similares recomendaciones sugiere el grupo de Novelli y col. de la Universidad de Rosario.(43,44,46)

Cabe destacar que en los diferentes grupos de riesgo propuestos en la literatura, el 80% a 90% de los pacientes ocupan el grupo de mejor pronóstico, en el cual la probabilidad de fallecer a causa del CDT no supera el 2%.

Nuestro estudio incluyó a 70 pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides que consultaron en el año 2001, realizamos un seguimiento mínimo de 5 años a fin de evaluar nuestra experiencia con cada uno de los factores pronósticos principales implicados en la evolución de dicha patología. Los resultados deben ser analizados teniendo en cuenta que el Servicio Hospitalario de donde obtuvimos ésta casuística constituye un centro de derivación y referencia para patología endócrina y los datos podrían no ser homologables a estudios poblacionales.

La edad en el momento del diagnóstico es un importante factor pronóstico de recurrencia y muerte por CDT, tal es así que fue incluida en la estadificación.(21)

Hay consenso en que independientemente de la variedad histológica de Cáncer de

Tiroides, los pacientes menores de 45 años tienen mejor pronóstico que los mayores de esa edad, a su vez la mayor edad se relaciona con mayor incidencia de tumores indiferenciados y mayor tasa de mortalidad.(43)

En nuestra serie, registramos 25 pacientes de 45 años o más (36%). Trece de los veintún pacientes que recidivaron correspondiente a 62% y ocho de los diez pacientes que murieron correspondiente a 80%, tenían 45 años o más. Los mayores de 45 años presentaron una sobrevida desde el diagnóstico de entre 1 y 8 años. Tan solo doce pacientes de éste grupo permanecieron libres de enfermedad, siendo el 26% del total de los que no recidivaron.

Hubieron 45 pacientes menores de 45 años (64%). Solo ocho pacientes recidivaron dentro de éste grupo correspondiendo a 38% y dos murieron representando solo 20% del total de los fallecimientos. La sobrevida mínima desde el diagnóstico fue de 13 años para el grupo de menores de 45 años. Treinta y cinco de éstos pacientes permanecieron libres de patología durante el seguimiento representando 74% del total de los que no experimentaron recidivas con un lapso desde el diagnóstico de entre 5 y 36 años.

Con respecto al sexo, el CDT es 3 veces más frecuente en mujeres que en varones. El sexo masculino como factor pronóstico es controvertido, algunas series de estudios lo identifican como una variable independiente de mayor riesgo de muerte, pero esto no sucede con otras series.(6,22,43,52,53)

En nuestro trabajo, el CDT correspondió a 83% de mujeres y 17% de varones, datos que concuerdan con la mayoría de la bibliografía consultada. Encontramos que 42% de los varones y 28% de las mujeres presentaron recurrencias en tanto que 33% de varones y solo 10% de mujeres fallecieron a causa del cáncer de tiroides. Así compro-

bamos mayor riesgo de recurrencia y de muerte para el grupo masculino.

También encontramos que del total de fallecidos, 80% habían sido diagnosticados en Estadíos III y IVA, asociándose éstos estadíos a peor pronóstico; y dentro del grupo que permaneció libre de enfermedad, 94% de casos se habían diagnosticado en Estadío I y II, demostrando el buen pronóstico del diagnóstico de cáncer de tiroides en estadíos tempranos.

En cuanto al tipo histopatológico, en general, el CDT de variedad Papilar tiene mejor pronóstico que el tipo Folicular. Dentro de los carcinomas papilares, las variedades de células altas, células columnares y células oxifílicas tienen peor pronóstico; y dentro de los foliculares, los ampliamente invasivos, la invasión vascular, la variante de células de Hurthle y el tipo insular se asocian a peor pronóstico.(54,55,56,57,58)

En nuestro grupo de estudio, 68 casos fueron carcinomas diferenciados, distribuidos así: 56 papilares (80% de papilares), destacándose 7 microcarcinomas papilares y 1 carcinoma papilar en quiste tirogloso dentro de éste grupo; 12 foliculares (17% de foliculares), entre los cuales hubo 3 de células de Hurthle. Solo 2 pacientes presentaron diagnóstico de carcinoma poco diferenciado o insular (3% de insular). No registramos casos de carcinoma anaplásico ni medular en la serie de estudio.

En nuestra experiencia, de un total de 21 pacientes que recidivaron hallamos: 15 con tumores papilares presentaron recidivas ganglionares locales; 2 con tumores foliculares tuvieron metástasis pulmonares; en los 3 pacientes con tumores de Hurthle se descubrieron metástasis pulmonares y óseas (100% de éstos casos) y en 1 con tumor insular se detectaron metástasis pulmonares.

Del total de 10 pacientes fallecidos encontramos que 6 fueron tumores foliculares,

(50% del total de foliculares), 2 correspondieron a tumores papilares (4% del total de papilares), 1 fue tumor de Hurthle (33% del total de ésta variedad) y 1 fue insular (50% de este tipo tumoral).

El diámetro tumoral es un factor de riesgo estadísticamente significativo en análisis multivariados, siendo más predictivo en el CDT de tipo papilar que en el de tipo folicular, en el cual el grado de diferenciación y la invasión prevalecen sobre el tamaño tumoral.(43,44)

Los pacientes con recurrencias en nuestra serie tuvieron tumores mayores a 2 cm. y el tamaño de los que fallecieron estuvo entre 2 y 6 cm.

Los microcarcinomas o carcinomas menores a 1 cm., generalmente de estirpe papilar tienen un excelente pronóstico.(59) En nuestra casuística hubo 7 microcarcinomas de tipo papilar correspondientes a 10% del total de casos. Ninguna de las recurrencias ni de las muertes se dieron en pacientes con microcarcinomas lo cual evidencia su buen pronóstico.

Las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico son señal de mal pronóstico cualquiera sea el tipo histológico del CDT. La mortalidad oscila entre 36% y 47% a los 5 años del diagnóstico y se eleva a 70% a los 15 años de seguimiento.(43,60)

En nuestra serie ningún paciente presentó metástasis en el momento del diagnóstico. Durante el seguimiento, 3 pacientes tuvieron metástasis pulmonares y otros 3 presentaron metástasis pulmonares y óseas, todos recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia logrando sobrevivir entre 3 y 13 años desde el diagnóstico.

La recurrencia local o la aparición de metástasis a distancia suele asociarse a las características agresivas propias del tumor, a una demora en el diagnóstico o a una inadecuada resección quirúrgica inicial.(43)

Relacionando el tipo de cirugía inicial con el pronóstico, la mayoría de los autores coincide en que la tiroidectomía total o casi total, acompañada de disección de las cadenas ganglionares afectadas es el tratamiento recomendado para el cáncer de tiroides, ya que mejora la supervivencia y disminuye la tasa de recurrencia, favoreciendo la detección de recidivas dada la mayor sensibilidad que brinda a la tiroglobulina como marcador de enfermedad persistente.(2,5,13,29,30,31,32,52,62,63)

Solo en el caso de los microcarcinomas, la hemitiroidectomía o lobectomía unilateral sería un procedimiento quirúrgico apropiado, debido a las bajas tasas de recurrencia y mortalidad de éste tipo tumoral.(44,64,65,66,67,68)

Éstos criterios de tratamiento son ampliamente recomendados por las Guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), así como también por el Consenso de la Asociación Europea de Tiroides (ETA), y es compartida por la mayoría de los cirujanos de nuestro país.

Encontramos en nuestro estudio que en 93% de los pacientes se había realizado tiroidectomía total, en 4% de los que tenían hemitiroidectomía previa por otras patologías tiroideas se completó la tiroidectomía total en dos tiempos y en 3% se realizó hemitiroidectomía por diagnóstico de microcarcinoma papilar.

De los 21 pacientes que experimentaron recidivas, 15 pacientes del grupo de tiroidectomía total presentaron recidivas locales y en 3 de ellos también se detectaron metástasis pulmonares y posteriormente fallecieron a los 5 años del diagnóstico, éstos últimos habían sido diagnosticados en estadíos III y IV A.

Los 3 pacientes del grupo de tiroidectomía total en dos tiempos, no presentaron recidivas locales pero tuvieron metástasis pulmonares y óseas durante el seguimiento fa-

llecendo después de 13 años de diagnóstico; habían sido diagnosticados en estadios I y III.

Los 2 pacientes con hemitiroidectomía permanecieron libres de enfermedad y vivos. Cabe destacar que la experiencia del cirujano y las técnicas cuidadosas son los factores más determinantes de la morbilidad de éste tipo de cirugía.(69,70,71)

Tan solo 21% de casos presentaron complicaciones posquirúrgicas siendo las más frecuentes: Hipoparatiroidismo Permanente y Parálisis del Nervio Recurrente, correspondiendo entre ambas a 93% del total de complicaciones, dato que concuerda con las publicaciones consultadas.(69,70,71)

La incidencia de Hipoparatiroidismo Permanente en las cirugías de tiroidectomía total se informa cercana al 30%; en nuestro estudio fue del 11%.(69,70,71,72,73)

La incidencia de lesión del Nervio Recurrente fluctúa entre 0% y 14% en los distintos estudios consultados; la nuestra fue del 6%.(69,70,71)

Es conocida la influencia de antecedentes familiares en el desarrollo del cáncer de tiroides así como también de radiación ionizante, siendo las fuentes de exposición más relacionadas: la irradiación terapéutica de cabeza y cuello por diversas patologías y la contaminación ambiental por accidentes industriales o por detonaciones nucleares, las cuales han sido ampliamente documentadas.(74)

Tres de nuestros pacientes tuvieron antecedentes familiares y de irradiación, correspondiendo a 4% del total de los pacientes, y todos permanecieron libres de enfermedad durante el seguimiento.

Con respecto a marcadores tumorales, existe consenso general en que la Tiroglobulina sérica (Tg) constituye un marcador sumamente específico del Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT), y ejerce un rol fundamental en el seguimiento de pacientes con

éste tipo de patología.(13,22,23,33,66)

La Tg postablación con I131 detectada en valores mayores o iguales a 2 ng/ml bajo estímulo de TSH resulta efectiva para detección de persistencia o recidiva de enfermedad.(66,75,76)

En algunos trabajos recientes han tratado de establecer la utilidad de la Tg posquirúrgica inmediata, para analizar su Valor Predictivo Positivo y Negativo como marcador de riesgo de recidiva.La Tg posquirúrgica aunque es un parámetro más precoz, su uso como marcador aún resulta controvertido ya que está determinada por el tejido tiroideo residual previo a la ablación con I131.(77)

Valores de Tg posquirúrgica mayores a 10 ng/ml permitirían identificar precozmente y con un alto Valor Predictivo Positivo a aquellos pacientes con menores posibilidades de lograr remisión de su patología.(77,78)

Muchos investigadores internacionales como Mazzaferri, Pacini, y Wartofsky; así como también Belzarena en Uruguay y Pitoia en Argentina, concluyen que cualquier incremento en el nivel de Tg durante el seguimiento de pacientes con CDT, debería plantear la sospecha de enfermedad persistente o recurrente y que el Rastreo Corporal Total con I131 brinda escasa información adicional.(78,79,80,81,82,83)

En nuestro estudio encontramos que todos los pacientes con valores de Tg mayores a 60 ng/ml previos a la ablación con I131, recidivaron; y 40% de los pacientes fallecidos durante el seguimiento, estuvieron dentro de éste grupo que presentó valores elevados de Tg posquirúrgica.

El menor valor de Tg hallado dentro del grupo de los fallecidos fue de 18,3 ng/ml correspondiendo a 10% del total de fallecidos y siendo el paciente que más tarde murió luego de 13 años de su diagnóstico.

La Tg promedio encontrada fue 46,8 ng/ml.

Evaluando las patologías concomitantes, hallamos que 73% de los pacientes involucrados en éste estudio presentaron enfermedades asociadas, destacándose entre la patología tiroidea: Tiroiditis Autoinmune e Hipotiroidismo, representando juntas 58% del total de las tiroideopatías; y como patología no tiroidea: Obesidad, que estuvo presente en 74% de los casos, al igual que Hipertensión Arterial y Diabetes Tipo 2, en porcentajes menores.

Aunque no fue un objetivo de nuestro estudio, al identificar los pacientes que recidivaron, fue significativo el hallazgo que 48% de los afectados eran obesos; y a su vez el 50% de los fallecidos también tenían Obesidad asociada.

Revistas internacionales han publicado recientemente, que la Obesidad puede duplicar el riesgo de sufrir ciertos cánceres, siendo el cáncer de tiroides uno de ellos.

Los investigadores afirman que los adipocitos producen hormonas (Insulina, Hormonas Sexuales, Factor de Crecimiento Símil Insulina, entre otras), que actuarían como facilitadoras para la aparición del cáncer; y a su vez la inflamación crónica y el mayor estrés oxidativo promoverían la proliferación de células cancerígenas, todo lo cual se correlaciona con un aumento de la Proteína C Reactiva en los análisis de laboratorio. (84,85,86,87)

Dentro de ésta línea de investigación, los estudios de la American Cancer Society confirman una relación directa entre Obesidad y varios tipos de cáncer, e incluso relacionan las formas más agresivas del cáncer con dicha patología.

La Obesidad podría significar un factor de peor pronóstico para el cáncer de tiroides, así como también creemos que en trabajos futuros sería necesario establecer la insuli-

noresistencia de los pacientes afectados, ya que podría estar involucrada no solo en el desarrollo tumoral sino también en la evolución del cáncer y en el mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico a largo plazo.

Cabe destacar finalmente que nuestros resultados respecto de los factores de riesgo, en el análisis univariado, coinciden con lo informado por otros centros tanto nacionales como internacionales (43,44,46,47,56,60,65,66), así los pacientes mayores de 45 años, de sexo masculino, con mayor grado de indiferenciación celular, con tumores entre 2 y 6 cm. y con metástasis a distancia tuvieron el mayor porcentaje de recurrencia y de muerte.

Un importante objetivo de éste trabajo fue analizar la eficacia diagnóstica de la Punción Aspirativa con Aguja Fina para el Servicio Hospitalario donde desarrollamos la evaluación de los pacientes, y su correlación con el resultado de la biopsia diferida.

Tal como lo hemos expresado anteriormente, la PAAF es el método de diagnóstico Gold Standard de elección y el primero recomendado a realizar para la evaluación de nódulos tiroideos.(1,11,16,17,18,19,88)

Varios autores coinciden en que el procedimiento ha demostrado una sensibilidad del 92% a 95% y una especificidad del 78% a 86%, según las series informadas.(89, 90,91,92)

Se entiende por sensibilidad, la capacidad para detectar un caso de cáncer de tiroides; y por especificidad, la capacidad para excluir individuos sin cáncer; ambos valores se obtienen de las siguientes fórmulas matemáticas:

$$\text{SENSIBILIDAD} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

donde: VP = Verdaderos Positivos

VN = Verdaderos Negativo

FP = Falsos Positivos

FN = Falsos Negativos

De un total de 43 PAAF realizadas a nuestros pacientes, tuvimos 38 resultados Verdaderos positivos, 5 Verdaderos negativos, 5 Falsos negativos y ningún Falso positivo; y aplicando éstos datos a las fórmulas anteriores encontramos que la Sensibilidad del método para nuestra población fue 88% y la Especificidad fue 100%.

La capacidad diagnóstica de la PAAF ha sido ampliamente estudiada, no es un método siempre exacto y suele generar controversias cuando la citología informa patología benigna y la histología termina diagnosticando un carcinoma tiroideo en la biopsia diferida, lo cual es llamado resultado Falso Negativo y cuando ello ocurre es importante considerar que factores pudieron haber contribuido a ese tipo de resultado.(93)

En concordancia con lo referido por distintos autores, en nuestra casuística la presencia de nódulos quísticos y la multinodularidad fueron los factores mayormente implicados en la aparición de Falsos Negativos de PAAF, y un factor adicional de sesgo creemos que podría deberse a la diversidad de citólogos que estudiaron las muestras, ya que varias de las PAAF habían sido realizadas en otros hospitales.

Varios autores reconocidos han reportado que el porcentaje de Falsos Negativos habitualmente hallado es cercano a 20%.(94)

Dentro de nuestra serie hubo 5 resultados Falsos Negativos que representaron 12%, en similitud con lo informado por la bibliografía consultada.(90,91,92,93,94)

No tuvimos resultados Falsos Positivos.

Encontramos una concordancia del 88% entre el resultado de PAAF y el de la Biopsia Diferida.

Con respecto al objetivo de evaluar la incidencia y prevalencia del cáncer de tiroides, para el Servicio del cual obtuvimos nuestra muestra, cabe recordar que ésta patología comprende menos del 1% del total de cánceres de la población y sin embargo es el más frecuente de los cánceres endocrinos, representando 90% del total de ellos.(75, 95)

En contraste existe alta prevalencia de cáncer de tiroides en estudios de autopsia, que varía entre 0,01 y 2% según las series, sugiriendo que en muchos casos no son diagnosticados durante la vida o no constituyen la causa inmediata de muerte.(22)

En publicaciones internacionales se observa que la tasa de incidencia anual para cáncer de tiroides varía en diferentes países entre 0,5 y 10 / 100.000 habitantes.(75,96)

La Sociedad Americana de Cáncer informó una incidencia para USA cercana a 10 / 100.000 habitantes en el año 2003; y los reportes de incidencia demuestran un incremento en más de 5% / año / década.(22,23,95) Datos homologables se informan en Europa.

Autores como Ingbar, encuentran un aumento de cáncer de tiroides a nivel mundial, a pesar de la difusión de la profilaxis yódica, sugiriendo que otros factores podrían producir hiperplasia tiroidea, tales como el uso más difundido de las radiaciones de cabeza y cuello para tratamiento de ciertas afecciones o la exposición a ciertas sustan-

cias tóxicas ambientales y bociógenas, así como también el diagnóstico más precoz, el uso de ecografía o ecodoppler rutinarios y la mayor expectativa de vida, estarían implicados en éste aumento.(97,98)

Otro grupo de autores, como Niepomniszcz, en Buenos Aires, Argentina, demuestran elevada frecuencia de insulinoresistencia y obesidad asociadas a carcinoma de tiroides, por lo cual concluyen que éstas patologías serían factores de riesgo importantes para el desarrollo tumoral.(99)

Así mismo, Perinetti afirma en sus estudios en Mendoza, Argentina, que se triplicó la incidencia de carcinoma tiroideo en esa provincia entre los años 1951 y 1970; en tanto que Niepomniszcz encuentra similares hallazgos en Capital Federal y provincia de Buenos Aires; y el grupo de Novelli en Santa Fé, Argentina, concuerda con éstas observaciones.(98,99)

El grupo de Perinetti, publica en 1976 sus resultados sobre epidemiología del cáncer tiroideo, informando una prevalencia de 3 / 100.000 habitantes; actualmente se triplicó la morbilidad pero la mortalidad se mantuvo.(100,101)

La incidencia informada en Mendoza en 1991 fue de 2 / 100.000 habitantes, y tal como lo expresamos anteriormente, ésta incidencia está en aumento en todo el mundo, ignorándose las causas.(102)

Confirmando lo anteriormente expuesto, dos trabajos previos del grupo de Cédola, efectuados en el Servicio de Endocrinología del hospital donde realizamos nuestro estudio, demostraron una mayor prevalencia de carcinoma tiroideo en 1994 con respecto a 1991, observando casi una duplicación del número de casos.(41,42)

En nuestro estudio hallamos una tasa de incidencia de 7 casos nuevos / 1.000 pacientes para el año 2002; y una tasa de prevalencia de 23 cánceres / 1.000 pacientes para

el mismo año. Comparando los datos del Servicio entre los años 1991, 1994 y 2002 encontramos 60% más de casos de cáncer de tiroides en el año 1994 respecto al año 1991 y 44% más de casos en el año 2002 respecto del año 1994.

Éstos datos confirman un incremento real y significativo del cáncer de tiroides dentro de nuestro Servicio, avalando lo observado en estudios previos; así como también lo informado por otros investigadores tanto nacionales como internacionales a los cuales hemos hecho referencia.

En cuanto a la mortalidad por ésta patología, también varía en distintos sitios, encontrándose pocos datos al respecto en la bibliografía consultada. Así es que la mortalidad anual por cáncer de tiroides para el año 2003, en USA, fue 5 muertes / 1.000.000 de hombres, y 6 muertes / 1.000.000 de mujeres. (23,95)

Nuestra tasa de mortalidad para cáncer tiroideo fue de 3 muertes / 1.000 pacientes; y la tasa de letalidad que obtuvimos fue de 14 muertes / 100 pacientes que presentaron cáncer de tiroides, ambas tasas calculadas entre los años 2002 y 2007, durante los cuales realizamos el seguimiento de los pacientes.

No pudimos establecer comparación, por falta de datos de tasas de mortalidad y letalidad de años anteriores al de nuestro estudio.

Cabe destacar que ésta discrepancia entre alta incidencia y baja mortalidad, observada tanto en nuestros datos como en la bibliografía consultada, refleja el buen pronóstico de la mayoría de las variedades histológicas de cáncer de tiroides. (22,75,95)

Debemos recordar que nuestros datos fueron obtenidos de una población hospitalaria ambulatoria, derivada de centros de menor complejidad, y difieren de los hallados en comunidades, por lo cual no son homologables con estudios poblacionales.

CONCLUSIONES

Nuestras conclusiones más importantes son:

- 1) Respecto a los factores de riesgo implicados en la evolución del Cáncer de Tiroides, nuestros resultados en el análisis univariado coinciden con lo informado por centros nacionales e internacionales, indicando que: la edad mayor a 45 años, el sexo masculino, el mayor grado de indiferenciación celular, el tamaño tumoral entre 2 y 6 cm. y las metástasis a distancia al momento del diagnóstico, fueron los factores asociados a mayor porcentaje de recurrencia y de muerte.

- 2) Durante el seguimiento de 5 años que realizamos, hallamos que 67% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad, 30% presentaron recidivas y 3% discontinuó los controles. Diez pacientes del grupo fallecieron representando 14% del total. Tuvimos 21% de casos con complicaciones quirúrgicas, siendo las más frecuentes: Hipoparatiroidismo Permanente y Parálisis del Nervio Recurrente.
En relación a la Tiroglobulina (Tg) y su potencial uso como marcador pronóstico de recidiva en el posquirúrgico inmediato, encontramos que valores de Tg Posquirúrgica > 10 ng/ml. permitieron identificar precozmente y con un alto Valor Predictivo Positivo a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar recidivas.
Los pacientes con valores de Tg Posquirúrgica > 60 ng/ml. recidivaron en el 100% de los casos, y 40% de los fallecidos durante el seguimiento tuvieron éstos valores elevados de Tg Posquirúrgica.
La Obesidad fue la patología asociada más frecuente detectándose en 74% de los

pacientes estudiados, representando un factor de peor pronóstico ya que se la halló en 48% de los que recidivaron y en 50% de los que fallecieron.

- 3) Encontramos una Sensibilidad del 88% y una Especificidad del 100% para el método PAAF en nuestro grupo de estudio. La presencia de nódulos quísticos y la multinodularidad fueron los factores mayormente implicados en la aparición de Falsos Negativos de PAAF que fue de 12% para nuestra serie; también creemos que un factor adicional de sesgo se debió a que varias de las PAAF habían sido realizadas por diversidad de citopatólogos.

Tuvimos una concordancia del 88% entre el resultado de PAAF y el de la Biopsia Diferida.

- 4) Establecimos una Tasa de Incidencia de 7 casos nuevos / 1.000 pacientes para el año 2002; y una Tasa de Prevalencia de 23 cánceres / 1.000 pacientes para el mismo año.

Comprobamos un 60% más de casos de Cáncer de Tiroides en el año 1994 respecto de 1991 y 44% más de casos en el año 2002 en relación al año 1994. Así confirmamos un incremento real y significativo de ésta patología dentro del Servicio Hospitalario estudiado.

Nuestra Tasa de Mortalidad para Cáncer de Tiroides fue 3 muertes / 1.000 pacientes; y la Tasa de Letalidad que obtuvimos fue de 14 muertes / 100 pacientes que presentaron carcinoma tiroideo, ambas tasas fueron calculadas entre los años 2002 y 2007.

COMENTARIO FINAL

Como hemos resaltado hasta aquí, en Argentina y en otros países del mundo, varios grupos de investigadores se han ocupado de la epidemiología del cáncer de tiroides; sin embargo, no existen estudios multicéntricos de éste tipo, sobre todo a nivel nacional, y creemos que siendo una patología con evidente incremento de sus casos, su registro anual sería de suma utilidad.

De ésta manera se podrían establecer conclusiones que darían el aval para consensos a fin de protocolizar pautas de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, brindando a los pacientes una mejor calidad de vida, y una menor morbimortalidad a la población.

BIBLIOGRAFIA

1. AACE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES. ENDOCR. PRACT. 1996;2:78-84
2. AACE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF THYROID CARCINOMA. ENDOCR. PRACT. 2001;7:203-220
3. MEDICINE 2000. CANCER DE TIROIDES; 8(17):910-918
4. AIN KB. PAPILLARY THYROID CARCINOMA: ETIOLOGY, ASSESMENT, AND THERAPY. ENDOCRINOL. METAB. CLIN. NORTH. AM. 1995;24:711-760
5. HAY ID. PAPILLARY THYROID CARCINOMA. ENDOCRINOL METAB. CLIN NORTH. AM. 1990;19:545-576
6. SCHLUMBERGER MJ, FILETTIS S, HAY ID. NEOPLASIAS DE TIROIDES. WILLIAMS TRATADO DE ENDOCRINOLOGIA. 10ma EDICION. 2004;I:512-536
7. HEDINGER C, WILLIAMS ED, SOBIN LH. HISTOLOGICAL TYPING OF THYROID TUMOURS, 2nd ED, N°11. IN INTERNATIONAL HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. NEW YORK, SPRINGER-VERLAG, 1988, pp1-20
8. ROSAI J, CARGANIO ML, DELELLIS RA. TUMOURS OF THE THYROID GLAND. WASHINGTON. DC ARMED FORCE INSTITUTE OF PATHOLOGY, 1992
9. ROSAI J. THYROID GLAND. IN ROSAI J (ED). ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY, 8th ed. ST LOUIS, MOSBY, 1996, pp493-567
10. ANN. DIAGN. PATHOL. DIAGNOSIS OF MALIGNANT EPITELIAL THYROID LESION. 1998;2:377-400
11. MAZZAFERRI EL. MANAGEMENT OF A SOLITARY THYROID NODULE. N. ENGL. J. MED. 1993;328-355
12. PACINI F, BURRONI L, CIUOLI C, DI CAIRANO G & GUARINO E. MANAGEMENT OF THYROID NODULES: A CLINICOPATHOLOGICAL, EVIDENCE-BASED APPROACH. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING. 2004;31:1443-1449
13. EUROPEAN CONSENSUS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH

DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA.EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY,VOL 154,6

14. MARQUSEE E,BENSON CB,FRATES MC,DOUBILET PM,LARSEN PR, CIBAS ES & MANDEL SJ.USEFULNESS OF ULTRASONOGRAPHY IN THE MANAGEMENT OF NODULAR THYROID DISEASE.ANNALS OF INTERNAL MEDICINE2000.2000;133:696-700

15. HEGEDUS L.THYROID ULTRASOUND.ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA 2001.2001;30:339-360

16. GHARIB H,GOELLNER JR.FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THYROID NODULES.ENDOCR PRACT.1995;1:410-417

17. OERTEL YC.FINE NEEDLE ASPIRATION AND THE DIAGNOSIS OF THYROID CANCER.ENDOCR METABOLISM CLIN NORTH AM.1996;25:69-91

18. GHARIB H,CHANGING CONCEPTS IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES.ENDOCRINOL METAB CLIN NORTH AM. 1997;26:777-800

19. CAGNETEEN C.BIOPSIA CON AGUJA FINA DE TIROIDES.SEPARATA MONTPELLIER2000.2000;8-18

20. AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA).UPDATES GUIDELINES FOR THE THYROID NODULES AND CANCER.THYROID 2006;16:1-33

21. CLASIFICACIÓN DE TUMORES, SISTEMA TNM, 6TA EDICION,2002.

22. DE GROOT,L J,PACINI F.THYROID CANCER.2004;18(on line)

23. CONSENSO AMERICANO DE TIROIDES-ATA 2006 Y FASEN.

24. NOVELLI J L,SANCHEZ A.SEGUIMIENTO EN EL CÁNCER DE TIROIDES. 2005;4:65-86

25. SIPERSTEIN A,CLARK O.SURGICAL THERAPY.WERNER AND INGBAR'S BRAVERMAN L,UTIGER R,EDITORS.THE THYROID. PHILADELPHIA: LIPPINCOT.2000;898-904

26. SCHLUMBERGER M,PACINI F.THYROID TUMORS.PARIS EDITIONS NUCLEON;1999

27. DEGROOT L,KAPLAN E,MC CORMICK M,STRAUSS F.NATURAL HISTORY, TREATMENT, AND COURSE OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA.J.CLIN.ENDOCRINOL.METAB.1990;71:414-424

28. MAZZAFERRI E, KLOOS R. CURRENT APPROACHES TO PRIMARY THERAPY FOR PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CARCINOMA. J.CLIN.ENDOCRINOL.METAB.2001;86:1447-1463
29. ENDOCRINE PRACTICE. VOL7 N:3 MAY-JUNE 2001
30. GREBE SK, HAY ID. THE ROLE OF SURGERY IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER. J.ENDOCRINOL.INVEST. 1997;20:32-35
31. UDELSMAN R, LAKATOS E, LANDENSON P. OPTIMAL SURGERY FOR PAPILLARY THYROID CARCINOMA. WORLD J. SURG. 1996;20:88-93
32. MAZZAFERRI E. NCCN THYROID CARCINOMA PRACTICE GUIDELINES. ONCOLOGY. 1999;13:390-442
33. WARTOFSKY L. MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SCAN NEGATIVE THYROGLOBULIN POSITIVE IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. J.CLIN.ENDOCRINOL.METAB. 1998;83,12:4195-4199
34. MAZZAFERRI E, KLOOS R. USING RECOMBINANT HUMAN TSH IN THE MANAGEMENT OF WELL DIFFERENTIATED THYROID CANCER: CURRENT STRATEGIES AND FUTURE DIRECTIONS. THYROID 2000;10:767-778
35. CAILLEUX A, BAUDIN E, TRAVAGLI J ET AL. IS DIAGNOSTIC IODINE-131 SCANNING USEFUL AFTER ABLATION FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER? J.CLIN.ENDOCRINOL.METAB. 2000;85:175-178
36. ROBBINS R, TUTTLE R, SHARAF R ET AL. PREPARATION BY RECOMBINANT HUMAN THYROTROPIN OR THYROTROPIN HORMONE WITH DRAWAL ARE COMPARABLE FOR THE DETECTION OF RESIDUAL DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. J.CLIN.ENDOCRINOL.METAB. 2001; 86:619-625
37. SCHMUTZLER C, KOEHRLE J. INNOVATIVE STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF THYROID CANCER. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. 2000;143:15-24
38. XAZNIER L, DIAZ MATA A. ESTADISTICA. MEXICO, 1983
39. LIC. URRUTIA M. CESPI. UNLP
40. PRINCIPIOS DE EPIDEMIOLOGIA PARA EL CONTROL DE ENFERMEDADES. CUANTIFICACION DE LOS PROBLEMAS DE SALUD. UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. OMS. 2000; 2:1-11

41. CÉDOLA N, CIANCIOSI MC, OLIVERA E.PREVALENCIA DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y SU REPERCUSIÓN EN LA PLANIFICACIÓN DE UN SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.SOCIEDAD MÉDICA DE LA PLATA.LA PLATA.1995
42. CÉDOLA N, CIANCIOSI MC.PREVALENCIA DE PATOLOGÍA TIROIDEA EN UN SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA EN LA CIUDAD DE LA PLATA. CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA DE LA NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA.1996;17-20
43. NOVELLI JL, SÁNCHEZ A, PARMA R.SEGUIMIENTO EN EL CÁNCER DE TIROIDES.FACTORES PRONÓSTICOS DE RECURRENCIA Y MUERTE EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.ED.UNIV.NAC.ROSARIO.2005; 3:51-63
44. NOVELLI JL, PIAZZA MV, SÁNCHEZ A.CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES :FACTORES PRONÓSTICOS.En: PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA GLÁNDULA TIROIDES.ED.UNIV.NAC.ROSARIO.1997;145-156
45. SCHLUMBERGER M, PACINI F.PROGNOSTIC FACTORS.En:THYROID TUMORS.ED.PARIS NUCLEON.1999;87-100
46. PERINETTI HA, STANELONI LN, VITALE R.EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES A 15 AÑOS.BOLETÍN DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA BS AS.1987
47. DE GROOT MJ, STANBURY JB.THE THYROID AND ITS DISEASES.4th ed. NEW YORK.1975
48. HAY ID, GRANT CS, VANHEERDEN JA, ET AL.PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA:A STUDY OF 535 CASES OBSERVED IN A 50-YEAR PERIOD.SURGERY.1992;112:1139-1147
49. MC CONAHEY WM, HAY ID, WOOLNER LB,ET AL.PAPILLARY THYROID CANCER TREATED AT THE MAYO CLINIC, 1946 THROUGH 1970: INITIAL MANIFESTATIONS, PATHOLOGIC FINDINGS, THERAPY AND OUTCOME.MAYO CLIN.PROC.1986;61:978-996
50. SHAH JP, LOREE TR, DHARKER D,ET AL.PROGNOSTIC FACTORS IN DIFFERENTIATED CARCINOMA OF THE THYROID GLAND.AM.J.SURG.1992; 164:658-661
51. SCHLUMBERGER MJ, FILETTI S, HAY ID.BOCIO NO TÓXICO Y NEOPLASIA DE TIROIDES.PREDICCIÓN DEL PRONÓSTICO.EN WILLIAMS, TRATADO DE ENDOCRINOLOGÍA.10ma ED.2004;13:514-524
52. MAZZAFERRI EL, JHIANG SM.LONG-TERM IMPACT OF INITIAL SURGI-

- CAL AND MEDICAL THERAPY ON PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CANCER.AM.J.MED.1994;97:418-428
53. CADY B, ROSSI R.AN EXPANDED VIEW OF RISK-GROUP DEFINITION IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA.SURGERY.1998;104:947-953
54. DONOHUE JH, GOLDFIEN SD, MILLER TR, ABELE JL, CLARK OH.DO THE PROGNOSSES OF PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CARCINOMAS DIFFER? AM.J.SURG.1984;148:168-173
55. BURMAN KD, RINGEL MD, WARTOFSKY L.UNUSUAL TYPES OF THYROID NEOPLASM.ENDOCRINOL.METAB.CLIN.NORTH.AM.1995;25:49-68
56. BURCH H,WARTOFSKY L..FOLLICULAR THYROID CANCER: A COMPREHENSIVE GUIDE TO CLINICAL MANAGEMENT.2000;311-313
57. DOHERTY GM, CLARK O.FOLLICULAR NEOPLASM OF THE THYROID. EN: TEXT-BOOK OF ENDOCRINE SURGERY.1997;95-102
58. CARCANGIU ML, ZAMPI G, PUPI A, CASTAGNOLI A, ROSAI J.PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID: A CLINIC-PATHOLOGIC STUDY OF 24 CASES TREATED AT THE UNIVERSITY OF FLORENCE,ITALY.CANCER. 1985;55:805-828
59. CHOW SM, LAW SC, CHAN JK, ET AL.PAPILLARY MICROCARCINOMA OF THE THYROID.PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LYMPH NODE METASTASIS AND MULTIFOCALITY.CANCER 2003;98:31-40
60. SHOUP M, STOJADINOVIC A, NISSAN A, ET AL.PROGNOSTIC INDICATORS OF OUTCOMES IN PATIENTS WITH DISTANT METASTASES FROM DIFFERENTIATED THYROIDCARCINOMA.J.AM.COLL.SURG.2003;197:191-197
61. ESNAOLA NF, CANTOR SB, SHERMAN SI,LEE JE,EVANS DB.OPTIMAL TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER: A DECISION ANALYSIS.SURGERY.2001;130:921-930
62. MACHENS A, HOLZHAUSEN HJ, DRALLE H.THE PROGNOSTIC VALUE OF PRIMARY TUMOR SIZE IN PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CARCINOMA.CANCER.2005;103:2269-2273
63. HAY ID, GRANT CS, BERGSTRALH EJ, THOMPSON GB, VAN HEERDEN JA, GOELLNER JR.UNILATERAL TOTAL LOBECTOMY: IS IT SUFFICIENT SURGICAL TREATMENT FOR PATIENTS WITH AMES LOW-RISK PAPILLARY THYROID CARCINOMA?SURGERY.1998;124:958-966
64. HUNDAHL SA, CADY B, CUNNINGHAM MP, MAZZAFERRI E, MCKEE

RF, ROSAI J, SHAH JP, FREMGENAM, STEWART AK, HOLZER S. INITIALS RESULTS FROM A PROSPECTIVE COHORT STUDY OF 5538 CASES OF THYROID CARCINOMA TREATED IN THE UNITED STATES DURING 1996. CANCER.2000;89:202-217

65. BELLANTONE R, LOMBARDI CP, BOSCHERINI M, ET AL. PROGNOSTIC FACTORS IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: A MULTIVARIATE ANALYSIS OF 234 CONSECUTIVE PATIENTS. J.SURG.ONCOL.1998;68:237-241

66. BELZARENA C, LAGO G, LANG R, ORTEGA V, RODRIGUEZ A, CAPUTTI S, CRESTANELLO F. PROPUESTA 2000 PARA EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES. HOSPITAL DE CLÍNICAS. MONTEVIDEO. URUGUAY. ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. 2001;VOL.48;3:30-39

67. YOUNG E, CLARK O. SURGICAL CONSIDERATIONS AND APPROACH TO THYROID CANCER. ENDOCRINOL.METAB.CLIN.NORTH.AM.1996;25:115-139

68. TEZELMAN S, CLARK O. CURRENT MANAGEMENT OF THYROID CANCER, ADVANCES IN SURGERY.1995;28:191-221

69. PÉREZ P, VENTURELLI MF. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA TIROIDEA. CUADERNOS DE CIRUGÍA. VALDIVIA.2007;VOL.1:84-91

70. MOLOEZNİK M, CHIGANER G, NEBEL E, QUIROGA S, OLGUIN MS, NOVELLI JL. CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES, TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES. REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METAB. RAEM.2007;VOL.45.Nº3(on line)

71. ROSATO L, AVENIA N, BERGANTE P, DE PALMA M, GULINO G, NASI P, ET AL. COMPLICATIONS OF THYROID SURGERY: ANALYSIS OF A MULTICENTRIC STUDY ON 14.934 PATIENTS OPERATED IN ITALY OVER 5 YEARS. WORLD J.SURG.2004;28:271-276

72. PATTON F, COMBEMALE F, FABRÉ S, CARNAILLE B, DECOULX M, WEMEAU JL, ET AL. HYPOCALCEMIA FOLLOWING THYROID SURGERY: INCIDENCE AND PREDICTION OF OUTCOME. WORLD J.SURG.1998;22:718-724

73. GAC P, CABANÉ P, AMAT J, HUIDOBRO F, ROSSI R, RODRIGUEZ F, ET AL. INCIDENCIA DE HIPOCALCEMIA POR TIROIDECTOMÍA TOTAL. REV. MED.CHILE.2006;135:26-30

74. FAGIN JA. CÁNCER DE TIROIDES: EPIDEMIOLOGÍA Y MECANISMOS DE PREDISPOSICIÓN POR RADIACIÓN IONIZANTE. SIMPOSIO DE TUMOR

RES.UNIVERSITY OF CINCINNATI.USA.MEDICINA.2001;61:655-657

75. AACE/AAES.MEDICAL/SURGICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE: MANAGEMENT OF THYROID CARCINOMA.ENDOCRINE PRACTICE. 2001;VOL.7.Nº3.MAY/JUNE

76. THYROID CANCER GUIDELINES.TASK FORCE DISCLOSURE INFORMATION.2005-2006

77. LOTO M, HEVIA M, ABALLAY B, RELLA N, MISIUNAS A, ROCCATAGLIATTA G.RELACIÓN ENTRE LA TIROGLOBULINA POSTQUIRÚRGICA Y LA TIROGLOBULINA POSTABLACIÓN EN PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES.REVISTA ARG.ENDOC.Y METAB.2007;VOL.44

78. BAUDIN E, SCHLUMBERGER M, ET AL.VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LOS NIVELES DE TIROGLOBULINA MEDIDOS DURANTE EL PRIMER AÑO DE SEGUIMIENTO LUEGO DE LA SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA TIROIDEA EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES(CDT).JCEM.2004;88:1107-1111

79. DAVID A, BLOTTA A, ROSSI R, ZATELLI MC, BONDANELLI M, ROTI E, BRAVERMAN LE, BUSUTTI L, UBERTI EC.VALOR CLÍNICO DE DIFERENTES NIVELES DE TIROGLOBULINA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.THYROID.2005;15:158-164

80. PELLEGRITI G, SCOLLO C, LUMERA G, REGALBUTO C, VIGNERI R, BELFIORE A.COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LOS CARCINOMAS PAPILARES DE TIROIDES: ESTUDIO DE 299 CASOS. J.CLIN.ENDOCR.METAB.2004;89:3713-3720

81. PACINI F , ET AL.LOS NIVELES DE TG, COMBINADOS CON UNA ECOGRAFÍA CERVICAL TIENEN LA MAYOR SENSIBILIDAD PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.JCEM.2003;88:3668-3673

82. MAZZAFERRI E, ROBBINS J, SPENCER C, BRAVERMAN E, PACINI F, WARTOFSKY L, HAUGEN B, SHERMAN S, COOPER D, BRAUNSTEIN G, LEE S, DAVIES T, ARAFAH B.CONSENSO SOBRE EL ROL DE LA TG COMO UN MÉTODO DE MONITOREO PARA PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES DE BAJO RIESGO.JCEM.2003;88:1433-1441

83. PITOIA F.HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN.UBA.BS.AS. ALGORITMO PARA SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CDT Y BAJO RIESGO.2004.(on line)

84. PITOIA F.LAS CIRCUNSTANCIAS DEL CÁNCER.FORO CÁNCER DE TIROIDES.2007.(on line)

85. MC MILLAN D, SATTAR N, LEAN M, ET AL. OBESITY AND CANCER. BRITISH MEDICAL JOURNAL.2006;333:1109-1111
86. RENEHAN A, TYSON M, EGGER M, HELLER R, ZWAHLEN M.BODY MASS INDEX AND INCIDENCE OF CANCER:A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDIES. THE LANCET.2007;VOL.371.Nº9612:569-578
87. BIANCHINI F, KAAKS R, VAINIO R.OVERWEIGHT, OBESITY AND CANCER RISK.THE LANCET ONCOLOGY.2002;VOL.3.Nº9:565-574
88. OERTEL Y, OERTEL J.DIAGNOSIS OF MALIGNANT EPITHELIAL THYROID LESIONS: FINE NEEDLE ASPIRATION AND HISTOPATHOLOGIC CORRELATION. ANN. DIAGN. PATHOL.1998;2:377-400
89. CAP J, RYSKA A, REHORKOVA P, ET AL.SENSITIVITY AND ESPECIFICITY OF THE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THE THYROID: CLINICAL POINT OF VIEW.CLIN.ENDOCRINOL.(OXF)1999;51:509-515
90. MAZZAFERRI EL, KLOOS RT.CLINICAL REVIEW 128:CURRENT APPROACHES TO PRIMARY THERAPY FOR PAPILLARY AND FOLLICULAR THYROID CANCER.J.CLIN.ENDOCRINOL.METAB.2001;86:1447-1463
91. GHARIB H.FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THYROID NODULES ADVANTAGES, LIMITATIONS,EFFECT.MAYO CLIN. PROC.1994;69:44-49
92. PERINETTI HA, BORREMANS CG.PATOLOGÍA TIROIDEA.NÓDULO TIROIDEO.CAP.11.COMPENDIO PDF (on line) FAC.CIENCIAS MÉDICAS. UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO.2000
93. QUIROGA S, DE CANDIA L, NEBEL E, MOLOEZNIK L, OLGUIN M, CHIGANER G, GONZALEZ GARCIA M, BRUNAS O, NOVELLI JL.FALSOS NEGATIVOS EN LA PUNCIÓN DE TIROIDES CON AGUJA FINA.CENTRO DE TIROIDES. FUNDACIÓN DR JOSÉ LUIS NOVELLI.ROSARIO,ARGENTINA. FASEN.2007
94. PRIMER CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS.FASEN.CÓRDOBA,ARGENTINA.2007
95. PACINI F, SCHLUMBERGER M, DRALLE H, ELISEI R, SMITH J, WIER-SINGA W.THE EUROPEAN THYROID CANCER TASK FORCE CONSENSUS STATEMENT.EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY.2006;VOL. 154. 6:787-803
96. LANDIS SH, MURRAY T, BOLDEN S, WINGO P.CANCER STATISTICS. CANCER.J.CLIN.1998;48:6-29

97. INGBAR S.GLÁNDULA TIROIDES.WILLIAMS, WILSON, FOSTER.(ED)
ENDOCRINOLOGÍA.BS.AS.1989.TOMO2:1066-1170
98. PERINETTI H.CÁNCER DE TIROIDES.SEPARATA MONTPELLIER.1994:
5-19
99. NIEPOMNISZCZE H, MORENO J, VILLEMUR J, BUR G.ESTIMACIÓN DE
LA INCIDENCIA DE CÁNCER TIROIDEO EN LA POBLACIÓN DE LA CAPI-
TAL FEDERAL Y EL GRAN BUENOS AIRES. REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO.1986;23:49-50
100. SALVANESCHI JP.LOS MONITOREOS DE DDI EN ARGENTINA.
TERCERA PARTE.ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL.REV.ARG.ENDOC.
METAB.44.Nº4.2007.(on line)
101. PERINETTI H, LOYOLA LA, NACIF N, Y COL.CÁNCER TIROIDEO EN
MENDOZA, ARGENTINA.BOL.OF.SANIDAD PANAMERICANA.1976;523-540
102. PERINETTI HA, GLATSTEIN T, MAYORGA L, PUSIOL E.NEOPLASIAS
TIROIDEAS.CAP.12.FAC.CIENCIAS MÉDICAS MENDOZA.1991.(on line)

ÍNDICE

- RESUMEN.....2
- INTRODUCCIÓN.....5
 - CONSIDERACIONES HISTOLÓGICAS.....6
 - CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS.....8
 - CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO.....13
 - CONSIDERACIONES DEL SEGUIMIENTO.....14
- OBJETIVOS.....18
- MATERIALES Y MÉTODOS.....19
 - PACIENTES.....19
 - MÉTODO.....20
 - ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....21
- RESULTADOS.....23
- DISCUSIÓN.....47
- CONCLUSIONES.....61
- COMENTARIO FINAL.....63
- BIBLIOGRAFÍA.....64
- ÍNDICE.....73