

## **NUEVOS ASPECTOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES. I. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS**

JUAN J. DÍEZ

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente y constituye el 90% de todos los cánceres que afectan al sistema endocrino. La frecuencia con que se presenta el cáncer de tiroides en la práctica clínica es similar a la de otros tumores comunes como son los cánceres de laringe, esófago, boca o cuello uterino. Aunque la mayoría de los centros hospitalarios utilizan unos parecidos procedimientos diagnósticos y terapéuticos para el manejo de los pacientes con cáncer de tiroides, existen hoy en día múltiples puntos de controversia en este capítulo de la patología oncológica endocrina. Cabe destacar, entre ellos, los que se refieren a la extensión del tratamiento quirúrgico primario, la necesidad y cuantía de la exéresis linfática, la necesidad o no de tratamiento ablativo con radioyodo, la necesidad y el grado de tratamiento supresor de la secreción de tirotropina (TSH) y los procedimientos más adecuados para el seguimiento a largo plazo.

En los últimos años se han producido importantes avances en los procedimientos diagnósticos y, sobre todo, en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado tiroideo que han cambiado muchas de nuestras actitudes previas en estos pacientes. Las novedades más importantes afectan al tratamiento quirúrgico, al tratamiento ablativo con radioyodo, a las diferentes formas de tratamiento supresor con tiroxina, al papel que desempeña el uso de TSH humana recombinante (rhTSH) y a las pautas de seguimiento de los pacientes. También es novedosa la reciente introducción de nuevas terapias para el tratamiento de pacientes con tumores agresivos o con gran extensión extratiroidea. Entre estos nuevos tratamientos, que se encuentran actualmente en fase de experimentación preclínica o en ensayos clínicos, podemos citar los inhibidores de oncogenes, los moduladores del crecimiento tumoral, los inhibidores de la angiogénesis y la terapia génica. En el presente trabajo se realiza una revisión y puesta al día de los más importantes avances en el diagnóstico, terapéutica y seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

## CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La incidencia anual de cáncer de tiroides es variable según los países y oscila entre 0,5 y 10 casos por 100.000 habitantes. El cáncer de tiroides es más frecuente en las mujeres en todas las poblaciones estudiadas. El cociente mujer:varón suele ser de alrededor de 2,5 a 1 y la mayor frecuencia de presentación tiene lugar en las décadas cuarta y quinta de la vida.

Una característica epidemiológica destacable es que la incidencia anual del cáncer de tiroides se ha incrementado notablemente desde principios a finales del siglo XX. Las tasas de incidencia de 1935 muestran 1,3 casos por 100.000 mujeres y año, mientras que en 1991 la incidencia anual en mujeres fue de 5,8 por 100.000. En los varones, las tasas de incidencia fueron de 0,2 por 100.000 habitantes en 1935 y de 2,5 por 100.000 en 1991. En los años iniciales del presente siglo, la incidencia ajustada por edad y sexo del cáncer de tiroides también se ha incrementado de forma muy llamativa. Según datos del programa americano SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) la tasa de incidencia anual por 100.000 habitantes ha pasado de 6,3 en 1975 a aproximadamente 14 en 2003. Estos datos implican que la incidencia de cáncer de tiroides se ha incrementado más rápido que la de cualquier otro tumor maligno en los años recientes (1, 2).

En lo que se refiere a la incidencia de cáncer de tiroides en España, disponemos de los datos publicados por la IARC, correspondientes a los años 1997-2000. Las incidencias se han estimado con datos procedentes de varios registros de tumores españoles cuya cobertura es de aproximadamente un 20% de la población española. La incidencia en España, ajustada a población mundial, es de 4,1 casos por 100.000 habitantes y año en las mujeres y de 1,7 casos por 100.000 habitantes y año en los varones (3). Estas tasas nos sitúan en una posición elevada con respecto al resto del mundo, en una posición intermedia con respecto a la de los países europeos y por debajo de la incidencia de los países de nuestro entorno, como son Portugal, Francia e Italia. Un estudio reciente realizado en la Comunidad de Madrid entre los años 1985 y 2001 ha hallado una tasa de incidencia de 7,3 por 100.000 en mujeres y de 2,2 por 100.000 en varones (4).

La incidencia del carcinoma tiroideo también parece estar en aumento en España. Un estudio realizado en Galicia, que abarcó el periodo comprendido entre 1978 y 2001, ha mostrado que la incidencia global de cáncer de tiroides aumentó significativamente a lo largo de este tiempo. Así, la incidencia en mujeres pasó de 1,6 por 100.000 y año en el periodo 1978-1985 a 4,4 por 100.000 y año en el periodo 1986-1993 y a 10,3 por 100.000 y año en el periodo 1994-2001. En varones, la incidencia aumentó de 0,35 a 1,3 y a 3,2 por 100.000 y año en los tres periodos considerados. En este estudio se observó un aumento significativo de la incidencia de carcinoma papilar, sin cambios en la incidencia del resto de tipos histológicos. El aumento en la incidencia de carcinoma papilar lo fue a expensas tanto del carcinoma micropapilar como del carcinoma no micropapilar (5).

La prevalencia de carcinoma de tiroides en España no es despreciable y se ha incrementado en los últimos años. En el estudio citado se encontró una prevalencia en mujeres de 12,5, 65,9 y 128,3 casos por 100.000 habitantes con los datos analizados en las fechas diciembre de 1985, diciembre de 1993 y diciembre de 2001,

respectivamente. Las prevalencias en los varones en estas tres fechas fueron de 2,7, 17,9 y de 35,7 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (5).

La supervivencia global de pacientes con cáncer de tiroides es elevada. El National Cancer Data Base de los Estados Unidos es un sistema de registro electrónico de cánceres incidentes. Durante los años 1985 y 1995 se recogieron 53.856 casos de cáncer de tiroides. La supervivencia relativa a los 10 años fue del 93% en los casos de carcinoma papilar, 85% en el carcinoma folicular, 76% en los casos de carcinoma de células de Hürthle, 75% en el carcinoma medular y 14% en el carcinoma anaplásico (6).

Según los datos disponibles en España (5), a los 25 años sobreviven, en términos generales, el 90% de las mujeres y el 80% de los varones. Sin embargo, cuando se suprimen del análisis los carcinomas micropapilares, las cifras de supervivencia descienden al 87% de las mujeres y al 76% de los varones. La mejor supervivencia corresponde al carcinoma papilar (95% a los 25 años), seguido del folicular (83% a los 25 años). El carcinoma medular presenta una menor supervivencia (63%), mientras que, como ocurre en todos los países, la supervivencia del carcinoma anaplásico es muy limitada.

Es posible que parte del aumento de la incidencia de estos tumores se deba a un aumento en la detección de pequeños tumores papilares. También es destacable el hecho de que la tasa de mortalidad por cáncer de tiroides ajustada para edad y sexo se ha mantenido estable, mientras que en otros tumores sólidos se ha observado un decremento de estas tasas.

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La mayoría de los pacientes con carcinoma tiroideo se presentan en la clínica como portadores de un nódulo tiroideo. Sólo unos pocos pacientes se presentarán con adenopatías cervicales o con lesiones metastásicas en pulmón, hueso o cerebro. El gran desafío que supone el cáncer de tiroides para el clínico es que mientras que los nódulos tiroideos son extraordinariamente frecuentes en la población general, sólo unos pocos de ellos demostrarán finalmente ser tumores malignos.

La frecuencia de presentación de la enfermedad nodular tiroidea depende no sólo de la población estudiada, sino también de la técnica que se emplee para su detección. La prevalencia de los nódulos tiroideos palpables se estima en un 5% de las mujeres y en un 1% de los varones. Los estudios realizados mediante ecografía muestran que los nódulos están presentes en un 19-67% de los individuos examinados. La frecuencia aumenta en mujeres y en ancianos (7).

Sólo aproximadamente uno de cada 20 nódulos identificados clínicamente es maligno. La presentación del cáncer de tiroides es más frecuente en los nódulos de personas menores de veinte años y mayores de setenta. Esta frecuencia depende no sólo de la edad, sino también de otros factores de riesgo entre los que se encuentra el sexo, la exposición a radiaciones y la historia familiar de cáncer de tiroides. El 90% de estos tumores son carcinomas diferenciados de tiroides.

La detección precoz y en consecuencia el éxito en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides se basa en un buen manejo clínico de los pacientes con

nódulos tiroideos. La valoración clínica de los nódulos tiroideos, a su vez, se basa en una cuidadosa anamnesis y exploración física, seguidas de la realización de sólo unas pocas pruebas complementarias. La mayoría de los pacientes pueden ser correctamente diagnosticados con una valoración analítica elemental, una ecografía tiroidea y una citología obtenida por punción-aspiración con aguja fina (8).

La ecografía tiroidea es la prueba de imagen más segura para la detección de los nódulos tiroideos, así como para determinar su número, su tamaño y sus características morfológicas. Los ultrasonidos pueden también detectar adenopatías cervicales sospechosas incluso de pocos milímetros de diámetro. Es también la prueba más precisa para valorar los cambios de tamaño que suceden a lo largo del tiempo. La ecografía permite además realizar una punción-aspiración dirigida en nódulos de difícil palpación.

Actualmente se consideran una serie de características ecográficas como sospechosas de malignidad de los nódulos. Tales características incluyen: nódulo hipoeecóico, con microcalcificaciones, ausencia de halo, bordes irregulares, hipervascularización intranodular y presencia de adenopatías regionales (9).

El gran rendimiento diagnóstico de la ecografía tiroidea ha limitado mucho el empleo de la gammagrafía en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos. No obstante la exploración con radioisótopos es útil para determinar la naturaleza funcional de los nódulos, es decir, si son hipocaptantes, isocaptantes o hipercaptantes con relación al tejido tiroideo normal. La mayoría de los carcinomas diferenciados tiroideos muestran una capacidad reducida de transporte y organificación del yodo en comparación con el tejido tiroideo normal. Esta es la razón por la que la mayoría de los nódulos que se muestran hipercaptantes en la gammagrafía tiroidea suelen ser nódulos benignos.

La punción aspiración con aguja fina es la prueba de mayor rendimiento en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos (10). Todos los nódulos solitarios cuyo diámetro sea mayor de un centímetro deben ser sometidos a punción aspiración, salvo que se demuestre que son hiperfuncionantes y se acompañen de valores bajos o suprimidos de TSH. Los nódulos menores de un centímetro deben ser puncionados también si existen datos de sospecha de malignidad en la ecografía. Los resultados de la punción se clasifican en cuatro grupos: maligno, indeterminado o sospechoso, benigno y muestra inadecuada o no diagnóstica. Las punciones con resultado de malignidad se presentan en un 1-10% de los casos y muestran características inequívocas de carcinoma. Las punciones sospechosas o indeterminadas (5-23%) indican la necesidad de una extirpación del nódulo para examen histológico que pueda demostrar invasión capsular o vascular. Las punciones benignas, que son la mayoría (50-90%), se presentan en los bocios nodulares, quistes coloides, tiroiditis de Hashimoto o nódulos hiperplásicos. Finalmente en un porcentaje variable de casos se obtendrán muestras con artefactos técnicos o material celular inadecuado para el diagnóstico (11).

En los pacientes con nódulos tiroideos únicos o múltiples es obligada la cuantificación de la concentración sérica de TSH. La determinación simultánea de los niveles séricos de tiroxina libre y triyodotironina libre permite precisar el estado funcional tiroideo del paciente. La cuantificación de los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea es útil para detectar enfermedad tiroidea autoinmune, pero su contribución al diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos es escasa.

La cuantificación de la concentración de tiroglobulina sérica no tiene ningún valor en la evaluación diagnóstica del nódulo tiroideo, ya que su valor se correlaciona más con el tamaño del nódulo que con su naturaleza benigna o maligna. Las opiniones sobre la cuantificación de calcitonina para descartar un carcinoma medular de tiroides son variables según los autores. Su cuantificación rutinaria en nódulos tiroideos ha permitido la detección de carcinoma medular tiroideo no sospechado en un caso de cada 200-300 nódulos, con mejor sensibilidad que la punción-aspiración (12).

Finalmente, se han estudiado distintos marcadores moleculares para mejorar el rendimiento diagnóstico de la citología tiroidea, si bien todavía no se emplean de forma rutinaria en la práctica clínica (13). La expresión de peroxidasa tiroidea es elevada en el tejido normal y en las neoplasias benignas, pero es baja o ausente en las neoplasias malignas. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos contra la peroxidasa tiroidea. La aplicación de este método inmunohistoquímico de gran sensibilidad para la detección de malignidad mejora la utilidad de la citología convencional.

La galectina 3 es una proteína altamente expresada en el tejido tiroideo maligno, pero no en el tejido tiroideo normal ni en los nódulos benignos. Su cuantificación puede realizarse mediante técnicas inmunohistoquímicas tanto en muestras quirúrgicas como en muestras citológicas. Por otro lado, la presencia de mutaciones en el gen p53 constituye un marcador de mal pronóstico en términos de invasión, recidiva y supervivencia de pacientes con cáncer de tiroides. El análisis de estas mutaciones puede ser útil para identificar casos de peor pronóstico que puedan beneficiarse de un tratamiento inicial más agresivo.

## **CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LOS TUMORES FOLICULARES TIROIDEOS**

En sentido amplio el cáncer de tiroides puede ser primario o secundario (Tabla 1). Las metástasis de otros tumores en la glándula tiroides son muy raras. A su vez los

Tabla 1. *Clasificación histológica de los tumores malignos tiroideos*

---

### **Tumores primarios epiteliales**

- Tumores de células foliculares
  - Carcinoma diferenciado
    - Carcinoma papilar
    - Carcinoma folicular
  - Carcinoma poco diferenciado
  - Carcinoma indiferenciado (carcinoma anaplásico)
- Tumores de células C (carcinoma medular de tiroides)
- Tumores de células foliculares y células C (carcinoma mixto medular-folicular)

### **Tumores primarios no epiteliales**

- Linfomas malignos
- Sarcomas
- Otros

### **Tumores secundarios (metástasis en el tiroides)**

---

tumores primarios pueden surgir de las células epiteliales o de células no epiteliales. Entre estos últimos se encuentran los linfomas, sarcomas y otros tumores no epiteliales. Todos ellos son tumores raros. Los carcinomas tiroideos originados en células epiteliales pueden derivar del epitelio folicular o bien de las células C o parafoliculares. Los últimos constituyen al carcinoma medular tiroideo que presenta un comportamiento biológico y requiere unos procedimientos diagnósticos y terapéuticos especiales. El carcinoma medular de tiroides puede ser esporádico o familiar, o bien presentarse en el seno de una neoplasia endocrina múltiple.

Los carcinomas de epitelio folicular se clasifican en tres categorías: carcinoma diferenciado, poco diferenciado y carcinoma anaplásico. Los cánceres papilar y folicular se consideran tumores diferenciados, por lo que el manejo de pacientes con estos tumores es muy similar. Por su parte, la mayoría de los carcinomas anaplásicos de tiroides parecen surgir a partir de tumores diferenciados o, con menos frecuencia, de bocios nodulares.

### **Carcinoma papilar tiroideo**

El cáncer papilar es el tipo más frecuente de los tumores malignos tiroideos. Constituye entre el 50 y el 90% de todos los cánceres de tiroides según las diferentes series. Los carcinomas papilares característicamente son tumores no encapsulados y pueden ser quísticos. El aspecto microscópico es muy característicos, con papilas formadas por una o dos capas de células tumorales que rodean un centro fibrovascular, sin folículos ni coloides. Aproximadamente la mitad de estos tumores contienen cuerpos de psamoma calcificados. Además de la forma clásica, existen múltiples variantes del carcinoma papilar, algunas con implicaciones pronósticas, entre las que se encuentran las siguientes: folicular, macrofolicular, oncócita, células claras, esclerosante difuso, células altas y células columnares (14).

La variante cribiforme del carcinoma papilar tiroideo se presenta típicamente en pacientes con poliposis colónica familiar y síndrome de Gardner. Esta variante tiene su origen en mutaciones del gen APC. El tumor trabecular hialinizante es otra variante probablemente relacionada con el carcinoma papilar, ya que presenta mutaciones del gen RET/PTC, si bien la mayor parte de los casos presentan un comportamiento benigno.

Los microcarcinomas papilares o carcinomas papilares mínimos se definen como cánceres de menos de un centímetro que no se extienden más allá de la cápsula del tiroides y que no presentan metástasis ni angioinvasión. Estos microcarcinomas pueden encontrarse hasta en el 50% de las autopsias. Los pacientes con estos tumores tienen una tasa de mortalidad de aproximadamente un 0,1% y una tasa de recurrencia de un 5% (15).

Sin embargo, otros carcinomas papilares tienen un comportamiento biológico muy diferente. Estos casos son, con frecuencia, multifocales y tienden a metastatizar por vía linfática. Aproximadamente un 40% de los pacientes presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. Las metástasis ganglionares son más frecuentes en los niños. La invasión vascular es poco frecuente (5-10%), pero la invasión de la cápsula tiroidea o de la cápsula linfática se presenta en un 5-35% de los casos.

Las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico suceden en el 2-10% de los pacientes y afectan fundamentalmente al pulmón y hueso.

### **Carcinoma folicular tiroideo**

El carcinoma folicular tiroideo es el segundo tipo más frecuente de cáncer diferenciado de tiroides. Desde el punto de vista microscópico la diferenciación entre adenoma y carcinoma folicular requiere la identificación de extensión tumoral más allá de la cápsula tumoral o invasión vascular. La histología de estos tumores abarca desde epitelio bien diferenciado con desarrollo folicular y coloide (indicativo de buen pronóstico) hasta carcinomas pobremente diferenciados con crecimiento sólido, ausencia de coloide, atipias nucleares e importante invasión capsular y vascular, indicativas de mal pronóstico (16).

La clasificación actual del cáncer de tiroides ha eliminado el carcinoma de células de Hürthle como categoría independiente. Actualmente se considera que el carcinoma de células de Hürthle (oncocítico u oxifílico) es una variante del carcinoma folicular tiroideo que incluye la presencia de una población celular de oncocitos, células eosinofílicas con citoplasma abundante, numerosas mitocondrias defectuosas y núcleo redondo u oval con nucleolo prominente (17). El cambio oxifílico no implica transformación tumoral y, de hecho, puede producirse antes o después del cambio carcinógeno. El carcinoma insular tiroideo es otra rara variedad de carcinoma folicular poco diferenciado con un comportamiento clínico agresivo.

La mayoría de los carcinomas foliculares y de células de Hürthle son nódulos tiroideos de tamaño grande (de 2 a 5 cm). No existe un equivalente folicular del microcarcinoma papilar o carcinoma oculto con mínimo riesgo. La citología por punción-aspiración no puede distinguir entre adenoma y carcinoma folicular, por lo que las lesiones informadas como proliferación folicular deben considerarse sospechosas de carcinoma. No obstante, la mayoría de las lesiones foliculares detectadas en la citología de los nódulos tiroideos son benignas. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que cuanto mayor es la lesión más probabilidad existe de malignidad, sobre todo en varones de más de cincuenta años. Los carcinomas foliculares rara vez son bilaterales.

Los carcinomas foliculares se presentan en población de mayor edad que la afectada por el cáncer papilar. Su incidencia máxima tiene lugar entre los cuarenta y los sesenta años. Sólo un 10% de los carcinomas foliculares presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. Este porcentaje se eleva al 25% en los casos de carcinoma de células de Hürthle. Aunque la afectación linfática es infrecuente, el carcinoma folicular a menudo presenta invasión vascular y se extiende típicamente por vía hematógena. Las metástasis a distancia están presentes en un 10-15% de los casos, incluso en pacientes con tumores primarios pequeños. Los lugares habituales de afectación son el hueso, con lesiones líticas, y el pulmón (16).

### **Carcinoma tiroideo anaplásico**

El carcinoma anaplásico de tiroides es un tumor indiferenciado del epitelio folicular. Se trata de tumores de extraordinaria agresividad que presentan una mortalidad

muy elevada. Representan sólo un 2-5% de todos los cánceres de tiroides. Los pacientes suelen ser mayores que los que presentan cáncer diferenciado. La edad media de presentación es de sesenta y cinco años y el 70% de los casos son mujeres. El diagnóstico de estos tumores suele ser posible a través de la citología por punción-aspiración (18).

### Factores pronósticos en el cáncer de tiroides

El pronóstico de la mayoría de los pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides es bueno. El tipo histológico se relaciona con el la supervivencia a largo plazo como se analizó en un apartado anterior. Sin embargo existen otros factores de riesgo de especial relevancia cuando se considera no sólo la mortalidad sino también las recidivas de los tumores diferenciados de tiroides. Entre ellos destacan la edad en el momento del diagnóstico, el tamaño tumoral, la extensión extratiroidea (invasión de tejidos blandos) y las metástasis a distancia (Tabla 2). Los carcinomas foliculares con invasión vascular tienen peor pronóstico y con frecuencia presentan diseminación hematogena a pulmón y hueso. La pobre diferenciación en los tumores foliculares también se asocia a un peor pronóstico.

TABLA 2. Factores que influyen en el riesgo de recidiva y mortalidad por cáncer diferenciado de tiroides

	<i>Menor riesgo</i>	<i>Mayor riesgo</i>
Edad al diagnóstico	< 45 años	> 45 años
Tamaño tumoral	< 4 cm	> 4 cm
Extensión extratiroidea	Ausente	Presente
Metástasis a distancia	Ausente	Presente
Metástasis ganglionares*	Ausente	Presente
Otros factores	Monofocal, unilateral Ausencia de invasión capsular y vascular Tumor encapsulado y papilar quístico Grado histológico bien diferenciado Tiroglobulina indetectable o en descenso Buena captación de radioyodo	Bilateral Invasión capsular y vascular Histología desfavorable** Grado histológico poco diferenciado Tiroglobulina en aumento Sexo masculino e historia familiar de cáncer de tiroides

\* Sólo se relaciona con el riesgo de recidiva local o regional.

\*\* Células de Hürthle, células altas, células columnares, esclerosante difuso, insular.

Algunos tipos histológicos muestran un comportamiento biológico más desfavorable. Son éstos los tumores de células de Hürthle (oxifílicas), las variedades de células altas y células columnares del carcinoma papilar y posiblemente la variante esclerosante difusa. El carcinoma folicular, variante insular, se asocia a un mayor riesgo de mortalidad. La aneuploidia de DNA carece de valor pronóstico en los carcinomas papilares pero se asocia con un peor pronóstico en los carcinomas foliculares oxifílicos.



## **Captación de radioyodo**

En comparación con el tejido tiroideo normal, la mayoría de los cánceres de tiroides presentan una capacidad reducida de transportar y organificar el yodo. No obstante, después de una exéresis completa de todo el tejido tiroideo normal, y en presencia de concentraciones elevadas de TSH, el 60% de los cánceres diferenciados de tiroides tienen capacidad de captación de radioyodo y un 90% de ellos sintetizan y segregan tiroglobulina. Esta es la razón por la que la cuantificación de la concentración sérica de tiroglobulina es un excelente marcador tumoral en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

## **PATOGÉNESIS DE LOS TUMORES FOLICULARES**

### **Carcinoma papilar tiroideo**

El único factor causal conocido de cáncer de tiroides es la irradiación externa de cabeza y cuello, especialmente durante la infancia. El carcinoma papilar de tiroides se puede presentar en algunos síndromes hereditarios como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Gardner y la enfermedad de Cowden. Se han descrito casos con afectación familiar múltiple y hasta un 5% de los pacientes con carcinoma papilar tienen al menos un familiar de primer grado con esta neoplasia. Estos datos muestran una posible susceptibilidad genética para el carcinoma papilar. Sin embargo, hasta el momento no se ha identificado ninguna mutación germinal como causante de carcinomas diferenciados de tiroides (19).

Se han descrito, por el contrario, diversas mutaciones somáticas en tumores tiroideos. En la patogénesis del cáncer papilar desempeña un papel muy importante la activación de las tirosina-kinasas como las RET/PTC, TRK y MET. Esta activación puede realizarse por reajuste o por amplificación génica. Los reajustes producen proteínas quiméricas con actividad tirosina-kinasa que contribuyen a la transformación de la célula folicular tiroidea en célula tumoral. Los genes quiméricos que resultan de reajustes del gen RET se denominan RET/PTC y los que resultan de reajustes del gen NTRK1 se conocen como TRK (20). En los adultos con tumores papilares esporádicos aproximadamente un 40% de los casos tienen reajustes del gen RET y un 15% de los casos reajustes del gen NTRK1. En los niños es más frecuente el reajuste del gen RET. Además, la radiación ionizante se relaciona con reajustes activadores del gen RET.

Las mutaciones somáticas puntuales del gen BRAF son las mutaciones más frecuentes en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides. Se han identificado en un 29 a 69% de los casos. Este gen codifica una kinasa de serina-treonina que actúa sobre el mecanismo de señalización RAS-RAF-MEK-MAPK. Estas mutaciones del gen BRAF, que son más infrecuentes en los niños, pueden acontecer *de novo* en metástasis ganglionares de carcinoma papilar (21).

### **Carcinoma folicular tiroideo**

Al contrario de lo que sucede en el carcinoma papilar, los cánceres foliculares rara vez se asocian a exposición a la radiación o a mutaciones del gen RET/PTC.

Tampoco hay asociación de carcinoma folicular con síndromes familiares. La mayoría de los carcinomas foliculares de tiroides son probablemente de origen monoclonal. La mutación del oncogén RAS se presenta en aproximadamente un 40% de los cánceres foliculares e incluyen las mutaciones conocidas como N-RAS, H-RAS y K-RAS. Estas mutaciones no son específicas de los tumores foliculares, ya que se observan también en algunos casos de carcinomas papilares, especialmente en la variante folicular del carcinoma papilar, y en carcinomas tiroideos anaplásicos. La presencia de mutaciones RAS en un carcinoma folicular de tiroides parece asociarse con un comportamiento más agresivo y una mayor tasa de mortalidad (22).

El reajuste de genes PAX8-PPAR gamma 1 también se ha observado en adenomas y carcinomas foliculares. Parece ser que esta proteína de fusión de un factor de transcripción específico del tiroides (PAX8) y un receptor nuclear (PPAR gamma 1) induce un efecto negativo sobre la activación por tiazolidindionas del receptor PPAR gamma 1, lo que da lugar a una pérdida del control inhibitorio del crecimiento (23).

Se ha implicado también al yodo en la patogénesis del cáncer folicular. En las regiones con deficiencia de yodo existe una mayor prevalencia de carcinoma folicular con respecto a regiones con suficiencia de yodo. Con el aumento de la ingesta de yodo se produce un decremento en la incidencia de carcinoma folicular con un aumento de la incidencia de carcinoma papilar.

## **EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA PREOPERATORIA**

La mayoría de los pacientes en los que se sospecha un carcinoma diferenciado de tiroides proceden de la evaluación de un nódulo tiroideo mediante punción-aspiración con aguja fina. Cuando esta punción biopsia es indicativa de malignidad (carcinoma papilar) o bien sospechosa de malignidad (proliferación folicular) debe establecerse la indicación quirúrgica para la evaluación histológica del nódulo tiroideo (7, 10).

Existen varias razones por las que la ecografía cervical se considera imprescindible antes de la cirugía por sospecha de cáncer de tiroides. En primer lugar permite una evaluación morfológica completa del área cervical con detección de posibles adenopatías centrales o bilaterales, situación relativamente frecuente en los carcinomas papilares (24, 25). La ecografía permite también la evaluación del lóbulo tiroideo contralateral. La evaluación de la presencia de adenopatías o nódulos tiroideos contralaterales aporta una información valiosa a la hora de programar el tipo de tratamiento quirúrgico. Cuando la ecografía detecta un ganglio linfático sospechoso de ser metastásico, puede realizarse una punción-aspiración con aguja fina del ganglio para confirmar la naturaleza benigna o maligna. La cuantificación de tiroglobulina en el lavado de la aguja también es una técnica útil para detectar metástasis.

Es más discutible el empleo de otras pruebas de imágenes, tales como la tomografía axial computadorizada (TAC), las imágenes mediante resonancia magnética (RM) o la tomografía de emisión de positrones (PET). Estas pruebas pueden ser de utilidad ante la presencia de metástasis a distancia, tumores de crecimiento rápido o tumores invasivos.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los objetivos que persigue el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides se resumen en la Tabla 3. Todas las guías y opiniones autorizadas de expertos vigentes en el momento actual están de acuerdo en que la cirugía es el tratamiento inicial necesario en todos los tipos de carcinoma diferenciado de tiroides (14, 27-29). Incluso los pacientes con metástasis a distancia en la evaluación inicial deben ser intervenidos quirúrgicamente porque las metástasis pueden ser sensibles al tratamiento posterior con radioyodo. La cirugía del cáncer de tiroides debe realizarse siempre por un equipo quirúrgico con experiencia ya que de este modo la tasa de complicaciones, principalmente la lesión del nervio recurrente y el hipoparatiroidismo, será mínima.

Existen tres tipos de tratamiento quirúrgico aplicables en pacientes con sospecha carcinoma diferenciado de tiroides: lobectomía, tiroidectomía casi total y tiroidectomía total.

TABLA 3. *Objetivos del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides*

---

Extirpar el tumor primario y sus extensiones más allá de la cápsula tiroidea y en los ganglios linfáticos cervicales
Minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento y la enfermedad
Permitir el estadiaje seguro de la enfermedad
Facilitar el tratamiento postoperatorio con radioyodo en los casos en que esté indicado
Permitir una vigilancia segura a largo plazo de posibles recidivas
Minimizar el riesgo de recidiva y extensión metastásica

---

### **Lobectomía**

La lobectomía está indicada en los pacientes con un nódulo tiroideo solitario indeterminado. Este es el caso de pacientes con el hallazgo citológico sospechoso de neoplasia folicular, o con biopsias no diagnósticas. En estos pacientes el riesgo de presencia de carcinoma es limitado. La lobectomía se considera una intervención quirúrgica suficiente en el tratamiento de los carcinomas papilares intratiroideos, aislados, de bajo riesgo y de pequeño tamaño (menor de 1 cm), en ausencia de metástasis ganglionares cervicales (28-30).

### **Tiroidectomía total**

La tiroidectomía total está indicada en los pacientes con tumores de más de 4 cm, o con atipia marcada en la biopsia, y en los pacientes con biopsia sospechosa de carcinoma papilar, historia familiar de carcinoma de tiroides o historia de radiación previa. También se puede practicar la tiroidectomía total en pacientes con enfermedad nodular bilateral o en los pacientes que prefieren una tiroidectomía total en un tiempo para evitar la posibilidad de someterse a una segunda cirugía en el lóbulo contralateral.

## **Tiroidectomía casi total**

Se entiende por tiroidectomía casi total la extirpación de todo el tejido tiroideo visible macroscópicamente, dejando sólo una pequeña cantidad de tejido inferior a un gramo en la región adyacente a la inserción del nervio recurrente en el músculo cricotiroideo. Este procedimiento quirúrgico está indicado en cualquiera de las siguientes circunstancias: carcinoma tiroideo primario de más de 1 cm, nódulos tiroideos contralaterales, metástasis regionales o a distancia, historia previa de radiación en cabeza y cuello, antecedentes de carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes de primer grado. La edad mayor de cuarenta y cinco años también puede ser un criterio de tiroidectomía total o casi total dado el mayor riesgo de recidiva en este grupo de edad (31, 32).

## **Cirugía ganglionar**

Las metástasis en ganglios linfáticos cervicales están presentes en un porcentaje no desdeñable de pacientes con carcinoma papilar en el momento del diagnóstico y en una menor proporción en pacientes con carcinoma folicular. En niños y jóvenes la afectación ganglionar es más frecuente. Hoy en día se considera que la disección cervical de área central del cuello (área VI) está indicada en pacientes con carcinoma papilar y sospecha de carcinoma de Hürthle. La tiroidectomía total o casi total sin disección ganglionar central puede ser apropiada para el carcinoma folicular y puede ser una alternativa para el carcinoma papilar y el de células de Hürthle cuando se sigue de tratamiento ablativo con radioyodo (28).

La disección ganglionar linfática del compartimento lateral del cuello está indicada en pacientes con metástasis ganglionares demostradas mediante biopsia y detectadas clínicamente o mediante pruebas de imagen, especialmente cuando existen probabilidades de fracaso de tratamiento con radioyodo en función del tamaño de las adenopatías, su número o la histología agresiva del tumor primario.

## **Tiroidectomía en dos tiempos**

La segunda intervención para completar la tiroidectomía es necesaria cuando se diagnostica un carcinoma tras una lobectomía por un nódulo con biopsia indeterminada o no diagnóstica, es decir, en todos los casos de carcinoma con la única excepción de los carcinomas papilares menores de 1 cm, intratiroideos, de bajo riesgo y sin metástasis ganglionares. El fundamento de completar la tiroidectomía se encuentra en la exéresis de enfermedad multifocal y permitir tratamiento ablativo con radioyodo (31, 32).

## **Complicaciones de la cirugía**

En manos de un cirujano experto las complicaciones de la cirugía tiroidea son poco frecuentes. La disfonía es frecuente, pero suele resolverse espontáneamente. Sin embargo, la parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente se presenta en menos de un 2% de los casos. Aun en estos casos, la parálisis recurrencial suele ser bien tolerada por los pacientes.

La hipocalcemia transitoria se presenta en un tercio de los pacientes sometidos a tiroidectomía total. No obstante, la hipocalcemia persistente más de tres meses sólo

se observa en un 2% de los casos. Deben realizarse controles diarios de calcemia en todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total hasta demostrar su estabilización. En caso de hipocalcemia persistente los pacientes suelen controlarse fácilmente con suplementos de calcio y vitamina D.

## CLASIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Los sistemas de estadiaje postquirúrgicos se emplean para establecer un pronóstico en el paciente individual, así como para tomar decisiones en lo que se refiere a los tratamientos coadyuvantes como el radioyodo y la supresión de tirotropina, y la frecuencia de las revisiones. El estadiaje postquirúrgico permite también establecer una comunicación segura entre profesionales y evaluar diferentes estrategias terapéuticas en grupos comparables de pacientes.

Actualmente se recomienda el sistema de estadiaje de la American Joint Committee on Cancer/Unión Internacional contra el Cáncer (AJCC/UICC) en todos los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides debido a su utilidad en la predicción de la mortalidad (33). Este sistema se basa en parámetros relativos al tumor (T), ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M) y aparece detallado en la Tabla 4. La com-

TABLA 4. *Sistema de clasificación TNM para el carcinoma diferenciado de tiroides (clasificación de la AJCC, sexta edición, ref. 33). Definiciones*

	<i>Definición</i>
<b>Tumor</b>	
T1	Diámetro del tumor 2 cm o inferior
T2	Diámetro del tumor primario >2 a 4 cm
T3	Diámetro del tumor primario >4 cm limitado al tiroides o con mínima extensión extratiroidea
T4a	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea para invadir tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente
T4b	Tumor que invade la fascia prevertebral o encapsula arteria carótida o vasos mediastínicos
TX	Tumor primario de tamaño desconocido, pero sin invasión extratiroidea
<b>Ganglios linfáticos</b>	
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
N1a	Metástasis en el nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prerlaríngeo/ganglios linfáticos delphianos)
N1b	Metástasis en ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales, o metástasis en ganglios mediastínicos superiores
NX	Ganglios no valorados en la cirugía
<b>Metástasis a distancia</b>	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
MX	Metástasis a distancia no valoradas

binación de estos tres parámetros, junto con la edad del paciente permite establecer una clasificación en cuatro grupos de riesgo que aparecen en la Tabla 5.

TABLA 5. *Sistema de clasificación TNM para el carcinoma diferenciado de tiroides (clasificación de la AJCC, sexta edición, ref. 33). Estadios*

	Paciente de edad < 45 años	Paciente de 45 o más años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
Estadio III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Estadio IV A		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Estadio IV B		T4b, cualquier N, M0
Estadio IV C		Cualquier T, cualquier N, M1

Merece notarse el hecho de que el cáncer de tiroides es único entre los tumores de cabeza y cuello en el sentido de que tanto la histología como la edad del paciente se incluyen en los grupos de riesgo, debido a su importancia pronóstica. Como puede apreciarse en la Tabla 5, los pacientes jóvenes (menores de cuarenta y cinco años) sólo pueden encontrarse en estadio I o II según carezcan o no de metástasis.

Otro detalle relevante en la valoración postoperatoria de los pacientes es el hecho de que en ausencia de disección ganglionar rutinaria los pacientes deben ser clasificados como NX y, por tanto, no pueden ser adecuadamente estratificados en grupos de riesgo.

Resumiendo aún más los grupos de riesgo que aparecen en la tabla 5 podemos decir que los pacientes con tumores unifocales menores de 1 cm con N0 y M0 son de muy bajo riesgo. Los pacientes con T1 (>1cm) N0 M0 o T2 N0 M0 o multifocal T1 N0 M0 son de bajo riesgo. En el grupo de alto riesgo estarían los pacientes con T3 o T4, o bien con cualquier T y N1 o M1 (29).

## TRATAMIENTO ABLATIVO CON RADIOYODO

### Fundamento

El tratamiento con yodo-131 se emplea para eliminar los restos de tiroides que quedan tras la intervención quirúrgica con el objetivo de reducir el riesgo de recidiva

locorregional y facilitar la vigilancia a largo plazo mediante la realización de rastreos y determinaciones de tiroglobulina sérica (34-37). El radioyodo causa citotoxicidad por la emisión de radiación beta y su captación es dependiente de un adecuado estímulo con TSH. La captación y, por tanto, la eficacia terapéutica del radioyodo se ve disminuida por la presencia de yodo estable. Por esta razón deben evitarse fármacos con yodo y debe recomendarse una dieta baja en yodo a los pacientes antes de utilizar este procedimiento terapéutico (38).

La terapia con yodo-131 produce no sólo una ablación del tejido tiroideo normal residual, sino también una destrucción de los focos tumorales microscópicos. Además, la ablación de restos tiroideos con radioyodo aumenta la sensibilidad de la determinación de tiroglobulina para detectar recidivas durante el seguimiento.

## **Indicaciones**

La mayoría de los estudios iniciales mostró una disminución de la mortalidad y de la tasa de recidivas en pacientes tratados con radioyodo, especialmente en pacientes con tumores grandes o con enfermedad residual tras cirugía. Sin embargo, otros estudios han demostrado ausencia de beneficio del tratamiento con radioyodo en la mayoría de los pacientes con carcinoma papilar de bajo riesgo. Esta es la razón, por la que hoy en día la ablación con radioyodo se recomienda en pacientes en estadios III y IV, en pacientes en estadio II menores de cuarenta y cinco años y en la mayoría de los pacientes con estadio II de cuarenta y cinco o más años. También está indicado el tratamiento con radioyodo en pacientes en estadio I con enfermedad multifocal, metástasis ganglionares, invasión extratiroidea o vascular (28). En los pacientes con variantes agresivas, como los tumores de células altas, células columnares, variante insular, oxifílico e histología pobremente diferenciada también se debe utilizar el tratamiento ablativo con radioyodo.

Sin embargo, hoy en día no se considera indicado el tratamiento con radioyodo en pacientes con bajo riesgo de recidiva que cumplen los siguientes criterios: cirugía completa, histología favorable, tumor unifocal menor de 1 cm, ausencia de metástasis ganglionares y a distancia y ausencia de extensión extratiroidea (29).

## **Procedimientos**

Para que el tratamiento con radioyodo sea eficaz se precisa una adecuada estimulación tirotrópica de los restos tiroideos. Es recomendable la presencia de concentraciones de TSH superiores a 30 mU/l para una adecuada captación del yodo radiactivo. Para inducir una elevación de TSH endógena debe suspenderse el tratamiento con tiroxina durante 3-5 semanas o bien, administrar triyodotironina durante 2-4 semanas y suspenderla posteriormente otras dos semanas. Debe determinarse el nivel de TSH sérica para comprobar su elevación (38).

Para lograr una buena captación de radioyodo se recomienda una dieta baja en yodo (<50 µg/día) durante 1-2 semanas antes del tratamiento. En los casos en que se haya utilizado un contraste radiológico yodado, el tratamiento con radioyodo debe retrasarse 2-3 meses.

Otra forma de lograr la elevación de TSH sin necesidad de suspender el tratamiento con tiroxina es la administración de rhTSH. No obstante, existe todavía poca experiencia en el empleo de este agente para la ablación de restos tiroideos.

En algunas ocasiones puede ser útil la gammagrafía previa al tratamiento con radioyodo y la determinación de la captación en el lecho tiroideo. Esto es así en los casos en los que no se pueden evaluar con seguridad los restos tiroideos tras la cirugía o la ecografía cervical, o bien cuando los resultados pueden alterar la decisión de tratar o la dosis que ha de administrarse. Deben emplearse dosis bajas de yodo-131 (1 a 3 mCi). Algunos autores no recomiendan esta práctica porque la dosis preterapéutica de radioyodo puede inducir una disminución de la captación de la dosis terapéutica de yodo-131 (39). La dosis terapéutica de yodo-131 debe ser suficiente para producir una ausencia de captación visible de radioyodo en el siguiente rastreo con radioyodo. Esto se consigue con actividades de 30 a 100 mCi. En los casos en que se sospeche enfermedad microscópica residual o en los casos con histología tumoral agresiva deben emplearse dosis más elevadas (100-200 mCi).

Debe realizarse un rastreo corporal total entre tres y cinco días después del tratamiento ablativo para visualizar posibles focos metastáticos no visualizados con dosis bajas de radioyodo. Se recomienda también medir la concentración de tiroglobulina antes de administrar la dosis de yodo-131 o bien al tercer día después de la segunda inyección de rhTSH en los casos en que se emplee este fármaco. Unos niveles bajos de tiroglobulina se asocian a un mejor pronóstico.

## **TRATAMIENTO SUPRESOR DE LA SECRECIÓN TIROTROPÍNICA**

El tratamiento con levotiroxina a dosis suficientes para suprimir la secreción de TSH persigue la disminución del riesgo de recidiva tumoral. Debe utilizarse siempre la levotiroxina sódica. No existe indicación de triyodotironina para el tratamiento crónico de estos pacientes.

Los estudios retrospectivos han mostrado que la supresión de TSH por debajo de 0,1 mU/l puede mejorar el pronóstico de pacientes con carcinoma tiroideo de alto riesgo, si bien esta disminución del riesgo no está tan clara en pacientes de bajo riesgo. Por tanto, la recomendación actual es mantener la concentración de TSH por debajo de 0,1 mU/l en pacientes de alto riesgo y entre 0,1 y 0,5 mU/l en pacientes de bajo riesgo (28). En los pacientes de bajo riesgo, cuando se ha logrado la curación, el riesgo de recidiva es bajo y la dosis de levotiroxina debe reducirse a niveles que mantengan la TSH en la parte inferior del intervalo de normalidad (0,5 a 1 mU/l) (29).

El tratamiento supresor completo, es decir, con valores de TSH inferiores a 0,1 mU/l, está claramente indicado en pacientes con enfermedad persistente o recurrente, detectada por tiroglobulina positiva o por cualquier otro método. En los pacientes de alto riesgo que se encuentran en remisión aparente, se debe mantener el tratamiento supresor durante tres a cinco años. Para evitar los efectos adversos se debe tener en cuenta que en los casos en los que está indicado el tratamiento supresor, no hay razón para suprimir la concentración de TSH por debajo de 0,05 mU/l. Un criterio actual de tratamiento considera que en los pacientes en remisión completa (en



cualquier momento durante su seguimiento) no hay necesidad de suprimir la TSH endógena y, por tanto, deben ser tratados con dosis sustitutivas de levotiroxina.

### **Efectos adversos de la supresión tirotrópica**

La tirotoxicosis iatrogénica derivada del tratamiento con tiroxina puede acompañarse de una disminución de masa ósea y de efectos adversos cardíacos (40, 41). Para evitar estas consecuencias adversas del tratamiento es necesaria una estrecha vigilancia de los niveles séricos de tiroxina y triyodotironina libres, de modo que se eviten elevaciones persistentes de estas hormonas. Debe evitarse también la supresión tirotrópica, o al menos ser muy prudente con la dosificación de tiroxina, en ancianos y en pacientes con enfermedad cardíaca conocida.

### **OTROS TRATAMIENTOS ADYUVANTES**

La radioterapia externa se usa muy raras veces en el tratamiento inicial de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Este procedimiento puede resultar de utilidad en pacientes con tumores agresivos que presentan enfermedad metastásica refractaria al tratamiento con radioyodo o en pacientes cuyos tumores no concentran radioyodo. La radioterapia también es útil como tratamiento adyuvante después de una exéresis quirúrgica macroscópicamente completa en tumores localmente avanzados para la prevención de las recurrencias, tras resección quirúrgica incompleta o recidiva local para conseguir un control regional del tumor, y como tratamiento paliativo de metástasis a distancia (42-44).

La quimioterapia tampoco es un tratamiento de rutina en el manejo inicial del carcinoma de tiroides, salvo casos excepcionales. En pacientes con tumores localmente avanzados se ha empleado el antineoplásico adriamicina (doxorubicina) (45, 46).

### **REFERENCIAS**

1. Davies, L., Welch, H. G.: «Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002». *JAMA* 2006; 295: 2164-2167.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Public Use, Nov 2005 Sub (1973-2003), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, April 2006.
3. Ferlay, J.; Bray, F.; Pisani, P.; Parkin, D. M.: «Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide». *IARC Cancer Base*, n.º 5, version 2.0, IARC Press, Lyon 2004.
4. Blanco Carrera, C.; Peláez Torres, N.; García Díaz, J. D.; Maqueda Villaizan, E.; Sanz, J. M.; Álvarez Hernández, J.: «Estudio epidemiológico y clinicopatológico del cáncer de tiroides en la zona este de Madrid». *Rev. Clín. Esp.*, 2005; 205: 307-310.
5. Rego Iraeta, A. L.: «Cambios en las características epidemiológicas del cáncer de tiroides en Galicia. Importancia del carcinoma micropapilar». Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, 2006.
6. Hundahl, S. A.; Fleming, I. D.; Fremgen, A. M.; Menck, H. R.: «A National

- Cancer Data Base Report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995». *Cancer* 1998; 83: 2638-2648.
7. Hegedus, L.: «The thyroid nodule». *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771.
  8. Díez, J. J.: «Nódulo tiroideo solitario: valoración clínica, diagnóstico y tratamiento». *Aten Primaria* 1994; 13: 499-506.
  9. Hegedus, L.: «Thyroid ultrasound». *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339-360.
  10. Gharib, H.; Papini, E.: «Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment». *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 707-735.
  11. Gharib, H.; Goellner, J. R.; Johnson, D. A.: «Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies». *Clin Lab Med* 1993; 13: 699-709.
  12. Elisei, R.; Bottici, V.; Luchetti, P.; Di Coscio, G.; Romei, C.; Grasso, L.; Miccoli, P.; Iacconi, P.; Basolo, F.; Pinchera, A.; Pacini, F.: «Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders». *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163-168.
  13. Bartolazzi, A.; Gasbarri, A.; Papotti, M.; Bussolati, G.; Lucante, T.; Khan, A.; Inohara, H.; Marandino, F.; Orlandi, F.; Nardi, F.; Vecchione, A.; Tecce, R.; Larsson, O.; Thyroid Cancer Study Group. «Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions». *Lancet* 2001; 357: 1644-1650.
  14. Tuttle, R. M.; Leboeuf, R.; Martorella, A. J.: «Papillary Thyroid cancer: monitoring and therapy». *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 753-778.
  15. Mazzaferri, E. L.: «Management of low-risk differentiated thyroid cancer». *Endocr Pract* 2007; 13: 498-512.
  16. Collini, P.; Sampietro, G.; Rosai, J.; Pilotti, S.: «Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma». *Virchows Arch* 2003; 442: 71-76.
  17. Iglesias, P.; López Guzmán, A.; Sastre, J.; Nistal, M.; Díez, J. J.: «Carcinoma papilar de tiroides y adenoma de células de Hürthle asociado a enfermedad de Graves». *Rev. Clín. Esp*, 1994; 194: 732-733.
  18. Kebebew, E.; Greenspan, F. S.; Clark, O. H.; Woeber, K. A.; McMillan, A.: «Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors». *Cancer* 2005; 103: 1330-1335.
  19. Malchoff, C. D.; Malchoff, D. M.: «Familial nonmedullary thyroid carcinoma». *Cancer Control* 2006; 13: 106-110.
  20. Pierotti, M. A.; Vigneri, P.; Bongarzone, I.: «Rearrangements of RET and NTRK1 tyrosine kinase receptors in papillary thyroid carcinomas». *Recent Results Cancer Res* 1998; 154: 237-247.
  21. Vasko, V.; Hu, S.; Wu, G.; Xing, J. C.; Larin, A.; Savchenko, V.; Trink, B.; Xing, M.: «High prevalence and possible de novo formation of BRAF mutation in metastasized papillary thyroid cancer in lymph nodes». *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5265-5269.
  22. García-Rostan, G.; Zhao, H.; Camp, R. L.; Pollan, M.; Herrero, A.; Pardo, J.; Wu, R.; Carcangiu, M. L.; Costa, J.; Tallin, G.: «Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer». *J Clin Oncol* 2003; 21: 3226-3235.
  23. Martelli, M. L.; Iuliano, R.; Le Pera, I.; Sama', I.; Monaco, C.; Cammarota, S.; Kröll, T.; Chiariotti, L.; Santoro, M.; Fusco, A.: «Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth». *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4728-4735.

24. Qubain, S. W.; Nakano, S.; Baba, M.; Takao, S.; Aikou, T.: «Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma». *Surgery* 2002; 131: 249-256.
25. Arturi, F.; Russo, D.; Giuffrida, D.; Ippolito, A.; Perrotti, N.; Vigneri, R.; Filetti, S.: «Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes». *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1638-1641.
26. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001; 7: 202-220.
27. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
28. Cooper, D. S.; Doherty, G. M.; Haugen, B. R.; Kloos, R. T.; Lee, S. L.; Mandel, S. J.; Mazzaferri, E. L.; McIver, B.; Sherman, S. I.; Tuttle, R. M.: «The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer». *Thyroid* 2006; 16: 109-142.
29. Pacini, F.; Schlumberger, M.; Dralle, H.; Elisei, R.; Smit, J. W. A.; Wiersinga, W.; The European Thyroid Cancer Taskforce. «European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium». *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
30. Hay, I. D.: «Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma». *Endocr Pract* 2007; 13: 521-533.
31. Hay, I. D.; Bergstralh, E. J.; Goellner, J. R.; Ebersold, J. R.; Grant, C. S.: «Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989». *Surgery* 1993; 114: 1050-1058.
32. Hay, I. D.; Thompson, G. B.; Grant, C. S.; Bergstralh, E. J.; Dvorak, C. E.; Gorman, C. A.; Maurer, M. S.; McIver, B.; Mullan, B. P.; Oberg, A. L.; Powell, C. C.; van Heerden, J. A.; Goellner, J. R.: «Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients». *World J Surg* 2002; 26: 879-885.
33. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> ed. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. Springer-Verlag, New York, 2002.
34. Samaan, N. A.; Schultz, P. N.; Hickey, R. C.; Goepfert, H.; Haynie, T. P.; Johnston, D. A.; Ordonez, N. G.: «The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients». *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-720.
35. Pacini, F.; Schlumberger, M.; Harmer, C.; Berg, G. G.; Cohen, O.; Duntas, L.; Jamar, F.; Jarzab, B.; Limbert, E.; Lind, P.; Reiners, C.; Sánchez Franco, F.; Smit, J.; Wiersinga, W.: «Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report». *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651-659.
36. Sawka, A. M.; Thepamongkhon, K.; Brouwers, M.; Thabane, L.; Browman, G.; Gerstein, H. C.: «A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer». *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3668-3676.
37. Taylor, T.; Specker, B.; Robbins, J.; Sperling, M.; Ho, M.; Ain, K.; Bigos, S.

- T.; Brierley, J.; Cooper, D.; Haugen, B.; Hay, I.; Hertzberg, V.; Klein, I.; Klein, H.; Ladenson, P.; Nishiyama, R.; Ross, D.; Sherman, S.; Maxon, H. R.: «Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma». *Ann Intern Med* 1998; 129: 622-627.
38. Van Nostrand, D.; Wartofsky, L.: «Radioiodine in the treatment of thyroid cancer». *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 807-822.
39. Muratet, J. P.; Giraud, P.; Daver, A.; Minier, J. F.; Gamelin, E.; Larra, F.: «Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma». *J Nucl Med* 1997; 38: 1362-1368.
40. Sawin, C. T.; Geller, A.; Wolf, P. A.; Belanger, A. J.; Baker, E.; Bacharach, P.; Wilson, P. W.; Benjamin, E. J.; D'Agostino, R. B.: «Low serum thyrotropin concentrations as risk factor for atrial fibrillation in older persons». *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
41. Uzzan, B.; Campos, J.; Cucherat, M.; Nony, P.; Boissel, J. P.; Perret, G. Y.: «Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis». *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289.
42. Wilson, P. C.; Millar, B. M.; Brierley, J. D.: «The management of advanced thyroid cancer». *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 561-568.
43. Ford, D.; Giridharan, S.; McConkey, C.; Hartley, A.; Brammer, C.; Watkinson, J. C.; Glaholm, J.: «External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer». *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 337-341.
44. Mazzarotto, R.; Cesaro, M. G.; Lora, O.; Rubello, D.; Casara, D.; Sotti, G.: «The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer». *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 345-349.
45. Kim, J. H.; Leeper, R. D.: «Combination adriamycin and radiation therapy for locally advanced carcinoma of the thyroid gland». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 565-567.
46. Kim, J. H.; Leeper, R. D.: «Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy». *Cancer*. 1987 Nov 15; 60: 2372-2375.