

CARCINOMA DE LA GLANDULA TIROIDES

UN ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE EL
MATERIAL DEL HOSPITAL DE SAN
JUAN DE DIOS Y DEL INSTITUTO NA-
CIONAL DE CANCEROLOGIA
DE BOGOTA, COLOMBIA

Por GUILLERMO RESTREPO *

Este es un estudio preliminar sobre algunos hechos clínicos y de clasificación de carcinomas de la glándula tiroides, con datos estadísticos pertinentes, complementado por una breve revisión parcial de la literatura que trata de los nuevos conceptos sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de estos neoplasmas.

Se colectaron los casos de carcinoma de la glándula tiroides diagnosticados en el Hospital de San Juan de Dios, desde el año de 1953 hasta el mes de julio de 1958, y todos aquellos diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología, desde 1956 hasta julio de 1958.

La razón para esta arbitraria escogencia de los casos está en que todos estos tumores fueron diagnosticados por un mismo patólogo o por sus asociados.

De 1.205 glándulas tiroides tratadas quirúrgicamente en las dos instituciones, 110 (9.37%) de ellas recibieron el diagnóstico de carcinoma.

De las 1.205 glándulas tiroides, 155 fueron examinadas en el Instituto Nacional de Cancerología para un total de 63 carcinomas (40.64%); mientras que en el Hospital de San Juan de Dios el diagnóstico de carcinoma se hizo 47 veces para un porcentaje de 4.55%.

Naturalmente, el carácter mismo del Instituto Nacional de Cancerología hace que esta cifra de 40.64% de carcinomas entre todas las glándulas tiroides examinadas sea una cifra distorsionada. La cifra de 4,55%, proporcionada por el Hospital de San Juan de Dios, quizás sea un poco más cercana a la realidad, si se considera que Colombia es una zona endémica para Bocio Coloide Nodular.

El resto de las glándulas tiroides examinadas se diagnosticaron como bocio coloide nodular en 53.20% de los casos; como adenomas en 33.20% de los casos, y como hiperplasias o bocios difusos en 4.14% de los casos.

Se obtuvieron y revisaron las historias clínicas de 64 de los casos diagnosticados como carcinoma, y se conserva-

* Departamento de Patología. Hospital de San Juan de Dios. Bogotá.

ron los mismos diagnósticos hechos con anterioridad, después de leer las consiguientes descripciones. Además, se revisaron 10 protocolos de autopsia de pacientes con carcinoma de la glándula tiroides, obtenidos en los archivos del Hospital de San Juan de Dios.

La totalidad de estos tumores ha sido clasificada dentro de una de las siguientes categorías: carcinoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma mixto (folicular y papilar), y carcinoma indiferenciado. No se ha presentado un caso de carcinoma folicular de células de tipo Hurthle, diagnosticado como tal.

37 de estos 64 casos (57.80%) se presentaron en mujeres.

Histológicamente estos 64 tumores están clasificados así:

Carcinoma indiferenciado	26	40.70%
Carcinoma papilar	20	31.25%
Carcinoma folicular	14	21.84%

Sólo se presentaron dos casos de tumores mixtos, y entre los carcinomas indiferenciados uno estaba predominantemente formado por células gigantes de tipo tumoral. Uno de los tumores estudiados en esta serie es un carcinoma escamocelular de la laringe metastásico a la glándula tiroides.

La pequeña diferencia en número, observada a favor del sexo femenino, es debida exclusivamente a los carcinomas de tipo papilar, de los que 75% se presentaron en mujeres. Los otros tipos histológicos de carcinoma de la glándula tiroides se diagnosticaron en casi idénticos porcentajes en ambos sexos.

El más joven de estos pacientes fue una niña de trece años de edad, con un carcinoma papilar, y el más viejo fue también una mujer de setenta y nueve años de edad, con un carcinoma indiferenciado. La edad media en que se diagnosticaron estos tumores fue de

aproximadamente cuarenta y cuatro años.

Cincuenta de estos casos (80%) aparecieron en pacientes dentro de la tercera a la quinta década de la vida, sin predominio de ninguna edad comprendida dentro de los treinta y los sesenta años. Tampoco se observó una diferencia notable de edad en relación con el tipo histológico de tumor diagnosticado.

La edad media para el carcinoma papilar fue de cuarenta y un años, y la para el indiferenciado de cuarenta y seis años.

Sin que haya diferencias debidas de tipo histológico de tumor, más del 96% de estos pacientes dijeron haber tenido una masa palpable, de crecimiento muy lento o estacionario, presente en el cuello por lapsos hasta de cincuenta años. Unas pocas excepciones fueron varios casos, todos de carcinoma indiferenciado, en los cuales una glándula aparentemente sana, súbitamente comenzó a crecer hasta causar serios fenómenos compresivos entre uno y seis meses después de su aparición.

La mayor parte de los pacientes que dijeron haber tenido una masa por varios años, también se quejaron de que la masa súbitamente empezó a crecer, crecimiento que se acompañó de severos fenómenos de compresión en más del 50% de los casos, de dolor en más del 25% de los casos, y muy raramente de fiebre. Estos pacientes se demoraron en promedio seis meses en consultar al médico después de que la masa comenzó a crecer rápidamente, y al examen físico la gran mayoría de estas glándulas presentó una consistencia leñosa y muy ocasionalmente con áreas renitentes.

Se contempló a menudo un diagnóstico diferencial de tiroiditis, o de una de las eustrinitis de etiología desconocida.

En general, pacientes con tumores recidivantes en el centro del cuello, o con masas en las regiones laterales, asociadas con agrandamiento de la glándula, o después de tiroidectomías subtotales por glándulas nodulares (hasta veinte años más tarde en un caso), produjeron masas clasificadas como carcinoma papilar. Un carcinoma folicular metastásico al pulmón fue diagnosticado en un hombre a quien se le describieron masas nodulares del pulmón, mediante una radiografía de rutina del tórax. Este paciente dio una historia de tiroidectomía subtotal ocho años antes.

De cinco pacientes que se presentaron quejándose de dolores en huesos largos o craneales, todos tenían fracturas, que ellos siempre relacionaron con una caída o golpe directo, y cuatro fueron diagnosticados histológicamente como carcinoma de tipo folicular. Uno de ellos dio una historia de tiroidectomía subtotal diez años antes; los otros todos tenían glándulas nodulares duras, fácilmente palpables, que nunca les habían molestado.

Dos de los 64 tumores revisados se acompañaron de fenómenos de tirotoxicosis (3%), y sólo uno (0.64%) presentó definitiva evidencia clínica de hipotiroidismo.

En general, los pacientes en quienes una determinación del metabolismo basal fue hecha después de que se presentaron signos de compresión dieron cifras ligeramente o definitivamente elevadas, lo que fue asociado con fenómenos emocionales y de disnea.

Los signos de compresión más frecuentemente acusados fueron: disfonía, disnea, disfagia y cianosis. Ocasionalmente se quejaron de tos y de la producción de esputo teñido de sangre.

Síntomas y signos relacionados con tumores malignos en general: anorexia, fiebre, enflaquecimiento, astenia, se obtuvieron de más de 40% de los pacien-

tes durante los últimos seis meses antes del diagnóstico.

Una gran mayoría de los carcinomas seguidos de cirugía, y que murieron dentro del primer año después del diagnóstico, fueron carcinomas indiferenciados.

De todos los tumores de nuestra serie, sólo uno podría ser considerado como un carcinoma de la infancia. Se trataba de una niña de trece años de edad, con un carcinoma papilar diagnosticado después de la remoción de una glándula agrandada durante tres años.

Clínica y quirúrgicamente metastásicas fueron encontradas, en orden de frecuencia, primero en los ganglios cervicales y mediastinales, y segundo en los pulmones y en la pleura, y tercero en los huesos craneanos y largos.

En general, estos fueron casos sometidos a tiroidectomías subtotales, y a los que raramente se les hizo vaciamiento ganglionar del cuello, y nunca del mediastino.

Las biopsias por punción y las biopsias por congelación durante el acto quirúrgico están representadas por un porcentaje despreciable.

Drogas antitiroideas fueron administradas después de tiroidectomías en pacientes con metástasis en quienes se usó yodo radiactivo con fines diagnósticos, porque los casos no prometían posibilidades de ser ayudados; en general, estos pacientes fueron dados de baja, sin otro tratamiento.

Las diez autopsias revisadas dieron los siguientes datos pertinentes: 50% fueron mujeres, y 70% de los casos fueron pacientes de cuarenta a cincuenta años de edad.

De los diez casos, tres tumores fueron meros hallazgos de autopsia, sin manifestaciones clínicas en pacientes que murieron también como consecuencia de tumores malignos localizados en otras regiones del cuerpo. De

estos tres tumores hallados incidentalmente, uno infiltraba la tráquea, y este mismo y otro presentaban metástasis ganglionares regionales.

De los siete casos restantes, un carcinoma se originó en un bocio endotórácico y presentaba metástasis al pericardio y a los ganglios del mediastino posterior.

De los seis casos restantes, todos presentaron metástasis a ganglios linfáticos, cuatro al pulmón y a la pleura, y tres de ellos infiltraban estructuras viscerales del cuello (tráquea, laringe, esófago).

Ninguno de estos pacientes sobrevivió siete meses al momento cuando la masa cervical comenzó a crecer rápidamente y se presentaron fenómenos de compresión.

50% fueron carcinomas indiferenciados, 30% foliculares y 2 (hallazgos incidentales) fueron carcinomas papilares.

Nuestras estadísticas quirúrgicas concurren con los conceptos clásicos de que los carcinomas papilares son más frecuentes en las mujeres y de que por lo menos 95% de los carcinomas de la glándula tiroidea se desarrollan en o se asocian con glándulas previamente nodulares; en cambio, difieren notablemente con los clásicos conceptos de que:

Primero, el carcinoma de la glándula tiroidea es de 3-4 veces más frecuente en mujeres.

Segundo, que es más frecuente entre los cincuenta y setenta años de edad, y

Tercero, que el carcinoma papilar es un tumor predominante de mujeres jóvenes en la segunda y tercera décadas de la vida, cuando el carcinoma indiferenciado es más frecuente entre las séptima y octava décadas.

REVISION DE LA LITERATURA

Etiología.—No hay ningún factor etiológico aceptado sin reservas como

la causa de todos los carcinomas de la glándula tiroidea.

Sin embargo, se sabe que el carcinoma de la glándula tiroidea se está haciendo más frecuente todos los días en una desproporción significativa con el crecimiento de la población. En los Estados Unidos hubo dos veces más carcinomas de la glándula tiroidea entre 1940-50 que entre 1930-40.

También se acepta que 95% por lo menos de los carcinomas de la glándula tiroidea se originan de o en glándulas nodulares con hiperplasia o con adenomas. Sin embargo, autoridades en lesiones tumorales como Foote y Stewart creen que los adenomas nunca se transforman en carcinomas, y que cada uno tiene la misma naturaleza desde el principio.

No está plenamente comprobado que los mismos mecanismos fisiológicos que se usan para producir tumores de la glándula tiroidea en animales sean aparentes en hombres, pero toda la evidencia parece indicar que sí; lo que sí parece claramente establecido es que esos mecanismos actúan en el mantenimiento de alguna función en estos neoplasmas.

En general es tentadora la idea indicada de que cualquier mecanismo capaz de inhibir o de impedir la formación normal de hormona tiroidea o su salida a la circulación, asociada o no a un factor iniciante (carcinogénico celular), puede producir tumores de la glándula tiroidea.

Estos se podrían reducir a los siguientes factores: 1º Deficiencia de yodo en la dieta; 2º Sustancias capaces de inhibir la conservación de yodo en yodo, y 3º Radiación con destrucción parcial de tejido glandular.

Un mecanismo común podría expresarse así: La deficiencia prolongada de yodo determina una formación deficiente de hormona tiroidea (cuya elaboración depende de la presencia de

yodo y tirosina) con la subsecuente baja de la hormona circulante ligada a proteínas del plasma (PBI). Esta baja en la hormona circulante estimula las células basófilas de la hipófisis a aumentar la excreción de hormona tirotrópica (TSH), capaz a su vez de determinar hiperplasias nodulares y tumores (adenomas) de la glándula tiroides. Estos tumores pueden o no independizarse del estímulo hipofisiario, y experimentalmente se les ha visto producir metástasis pulmonares.

Antes se creyó que para producir tumores tiroidianos mediante una deficiencia de yodo, se requería un factor iniciante o carcinogénico de tipo celular, y se empleó 2-acetil-amino-fluoreno o radiación ionizante para suplir este factor. Hoy se tiene prueba experimental de la producción de estos tumores bajo el mero estímulo de una deficiencia de yodo en la dieta.

Pequeñas dosis de yodo radiactivo (cuando no determinan tiroidectomía total del animal) conducen a la formación de tumores tiroideanos, probablemente mediante la acción de la hormona tirotrópica, sobre el tejido glandular tiroidiano restante.

Dosis masivas de yodo radiactivo, en cambio, han conducido a la aparición de tumores hipofisarios y traqueales.

Un factor que no se puede descartar fácilmente como carcinogénico de la glándula tiroides es la irradiación del cuello. Aproximadamente 20% de los casos de carcinoma del cuerpo tiroides en niños (publicados en los Estados Unidos y revisados por Winship) han tenido irradiación del cuello por agrandamiento del timo, entre el cuarto y el décimosexto mes de la vida. El diagnóstico de carcinoma en estos casos se ha hecho generalmente entre tres y diez años después de la irradiación.

En conexión con esto, el doctor Klopp asegura que muchas gentes con carcinoma del cuerpo tiroides, diagnos-

ticado entre los treinta y cuarenta años de edad, han sido irradiadas en la adolescencia por acné de la cara, del cuello o del pecho.

Fisiología: Los carcinomas de la glándula tiroides en general concentran menos yodo radiactivo que las glándulas normales. (Esto es debido a que el atrape y salida de yodo está acelerado en los tumores).

Estimulando la secreción de hormona tirotrópica o estimulando su acción se puede estimular la habilidad de los nódulos metastásicos de carcinomas tiroidianos para atrapar yodo radiactivo. Esto se logra mediante la administración de tiuracilo o de hormona tirotrópica misma o mediante tiroidectomías.

Datos para el diagnóstico clínico del carcinoma del cuerpo tiroides:

Bocios coloides nodulares son raros antes de la pubertad; por eso cualquier nódulo de la glándula tiroides simple o múltiple en un niño tiene más posibilidades de ser un carcinoma que un bocio, y debe ser reconocido. Doce casos de bocios congénitos revisados por Winship fueron diagnosticados como carcinomas más tarde, en la vida de esos pacientes.

En adultos de todas las edades se cree que por lo menos 3% presentan carcinoma del cuerpo tiroides a la autopsia. En áreas no endémicas se encuentran carcinomas de la glándula tiroides en 8% de los nódulos solitarios removidos quirúrgicamente, y en 10% de las glándulas con nódulos múltiples.

Crile afirma que él y su grupo han sido capaces de diagnosticar clínicamente el 90% de los carcinomas de la glándula tiroides que ellos han visto. Sin embargo, otra opinión muy autorizada como la de Frazell considera este dato como muy loable pero optimista, y dice que la mayoría de los

cirujanos aceptan errores diagnósticos en el 50% de los casos de carcinoma de la glándula tiroides operados por ellos. Que, sin embargo, es de considerar que aproximadamente 50% de los individuos con carcinoma han tenido nódulos removidos previamente, y que 20% de los pacientes consultan cuando ya hay metástasis.

El diagnóstico microscópico del carcinoma de la glándula tiroides:

El diagnóstico de carcinoma de la glándula tiroides es relativamente fácil cuando se trata de las variedades anaplásticas; sin embargo, siempre ha habido gran controversia en el diagnóstico de muchos tumores de tipo papilar y folicular.

Park y Lees de Inglaterra nos han ofrecido quizás los mejores criterios válidos en el diagnóstico de estas lesiones.

Ellos hablan de malignidad clínica, siempre con un criterio de confianza, desde que se trata del hallazgo de tumor por fuera de la glándula o de la presencia de metástasis. El diagnóstico histológico es más difícil.

En algunos centros, entre el 30 y el 60% de los carcinomas de la glándula tiroides han sido pequeños nódulos, primero diagnosticados por el patólogo, y siempre acompañados por un buen pronóstico. Ellos nunca han diagnosticado un carcinoma en estas circunstancias y nunca han tenido un carcinoma desarrollándose en una glándula diagnosticada por ellos como benigna.

Los criterios diagnósticos son:

1º Grandes áreas histológicamente malignas, aplicados los criterios comunes para el diagnóstico de tumores en cualquier parte del cuerpo (alteraciones de la arquitectura, anaplasia y salida del tumor a través de su cápsula).

En este caso el grado de pérdida de la arquitectura siempre es más importante que los signos de crecimiento celular acelerado (pleomorfismo, hiperromatismo, mitosis).

2º Siempre que se trate de una proliferación papilar verdadera, el tumor se debe considerar maligno, y

3º Si el crecimiento tumoral se ha hecho a base de células eosinófilas (Hurthle) el tumor se debe considerar maligno, si bien éstos son como los anteriores, tumores lentos, capaces de recidivar y posiblemente de dar metástasis (hueso).

En cuanto a la invasión de vasos sanguíneos, es la opinión de ellos y de muchos otros patólogos que es de muy poco valor como evidencia de malignidad. Siempre debería haber otro criterio de malignidad presente; vale la pena recordar, en conexión con esto, que de los llamados adenomas malignos por Shields Warren, sólo 10% han presentado alguna evidencia de malignidad clínica.

Tratamiento: En tratándose del tratamiento, el criterio debe estar muy ligado a las condiciones del diagnóstico histológico. Ante la duda insalvable de que se trate de un carcinoma, el paciente debe tratarse como si lo tuviera, sin que su posible curación signifique necesariamente que se le curó de un carcinoma.

La edad del paciente no determina en ninguna manera lo que se deba hacer por él; en cambio, el tipo histológico del tumor en cuestión sí. Los carcinomas anaplásticos no se deben operar. En éstos quizás Roentgenoterapia, después de un diagnóstico por punción, sea lo más indicado.

Los carcinomas foliculares evidentemente muchas veces se comportan en el cuello como carcinomas papilares; por esto, para estos dos tipos de tumor se propende por tiroidectomías totales,

con vaciamentos parciales cervicales y mediastinales. Si el tumor es folicular y ha dado metástasis óseas, quizás se debe indicar una tiroidectomía simple, seguida por la administración de yodo radiactivo.

La extensión de la enfermedad también es más importante en la conducta terapéutica que la desdiferenciación celular del tumor. En 95% de los pacientes con ganglios cervicales clínicamente positivos se comprueban metástasis histológicamente, y en aquellos sin ganglios clínicamente positivos también hay metástasis en el 62% de los casos.

El tratamiento es quirúrgico y radiológico, y el segundo sólo debe considerarse como complementario del primero.

En el carcinoma del tiroides está indicada la tiroidectomía total, excepto en el caso excepcional de un nódulo en el polo superior, cuando se acostumbra practicar tiroidectomía subtotal, dejando glándula a ambos lados. Aproximadamente 15% de los carcinomas de un lóbulo presentan focos de carcinoma en el lóbulo opuesto.

Las enucleaciones de nódulos y resecciones en cuña están siendo condenadas en la práctica. Es esto lo que hace de utilidad el diagnóstico seguro durante la operación, lo cual puede hacerse correctamente más o menos en el 95% de los casos, mediante biopsia por congelación.

La irradiación exterior aparentemente sólo afecta carcinomas papilares, que de todas maneras en general son casos quirúrgicos.

Casos inoperables pueden tiroidectomizarse mediante yodo radiactivo para hacer sus metástasis susceptibles de tratamiento médico. Se sabe que las metástasis a su vez pueden dar metástasis.

En cuanto a las lesiones metastásicas tratadas con yodo radiactivo, parece

que no se curan, pero que aproximadamente 25% de ellas presentan regresiones satisfactorias. Naturalmente la administración de este isótopo está condicionada al tipo de tumor en cuestión desde que los tumores indiferenciados no lo toman (se requiere la presencia de coloide para su atrape).

Deben tenerse muy en cuenta las complicaciones que pueda acarrear la administración de isótopos. Estas son:

1^ª *La enfermedad de irradiación*, que se manifiesta por vómito y náusea durante el primer día de la administración. La aparición de esta complicación está aparentemente relacionada a la dosis y velocidad de administración, cuando su *severidad* está determinada por la cantidad de irradiación total recibida durante las primeras ocho horas.

2^ª *Neumonitis y fibrosis de irradiación.*

3^ª *Tiroiditis transientes.*

4^ª *Linfopenia, trombopenia y leucopenia.*

5^ª *Ocasionales casos de leucemias.*

6^ª *Amenorrea (se han visto casos de preñez, más tarde).*

Pronóstico: Se requiere seguir un paciente tiroidectomizado por carcinoma de la glándula tiroides, por lo menos veinte años antes de que se le pueda declarar como curado de su enfermedad.

RESUMEN:

El autor presenta una comunicación preliminar de un estudio que sobre los tumores y otros crecimientos de la glándula tiroides se ha iniciado en el material quirúrgico y de autopsias del Hospital de San Juan de Dios y del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. Este informe trata de algunos aspectos clínicos de los carcinomas de la glándula tiroides, y se complementa con una breve revisión parcial de la literatura moderna acerca del tema.

SUMMARY

The author presents a preliminary report on tumors and other growths of the thyroid gland based on surgical and post-mortem materials collected in the Hospital de San Juan de Dios and the Instituto Nacional de Cance-

rología of Bogotá. This study treats of some clinical aspects of carcinomas of the thyroid gland and is complemented by a partial review of the modern literature on this topic.

BIBLIOGRAFIA

1. Symposium on the Pathologic Physiology of Thyroid Diseases. *Am. J. Med.*, 20: 651-744, 1956.
2. CRILE, Jr., G.; FRAZELL, E. L.; KLOPP, C. T.; Mc CLINTOCK, J. C.; y DUFFY, Jr., B.: "The Diagnosis and Treatment of Nodular Goiter and Thyroid Cancer; A Panel Discussion". *Med. Ann. Dist. of Columbia*, 25: 534-546, 1956.
3. GROLLMAN, A. ed.: *Clinical Physiology*. New York, Blakiston, 1957. Chapter 24: p. 602-624.
4. WINSHIP, T.: "Carcinoma of the Thyroid in Childhood". *Pediatrics*, 18: 459-466, 1956.
5. WARREN, S., y MEISSNER, W. A.: *Tumors of the Thyroid Gland*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1953.
6. PARK, W. W., y LEES, J. C.: "The Histology of Cancer of the Thyroid". *Cancer*, 8: 320, 1955.
7. AXELRAD, A. A., y LEBLOND, C. P.: "Induction of Thyroid Tumors in Rats by a Low Iodine Diet". *Cancer* 8: 339, 1955.