

Endocrinología y cáncer

Cuarenta años de la consulta en el Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Álvaro Mesa Arévalo †, Dr. Jaime Cortázar García,
Académico Alfredo Jácome Roca*

El presente artículo está basado en la monografía originalmente titulada "Experiencia de cuarenta años en la detección del cáncer y su alteración con alteraciones endocrinas y metabólicas", fruto del estudio realizado por Álvaro Mesa sobre el fichero de historias clínicas que Jaime Cortázar, fundador del servicio y del "Laboratorio de Endocrinología e Isótopos" llevó personalmente durante el periodo estudiado (1951-1991). Dicho trabajo participó en uno de los premios destinados a galardonar los mejores esfuerzos científicos sobre el tema del cáncer. Se publica en esta oportunidad por su valor intrínseco e histórico, y como un homenaje a los médicos de este servicio, algunos de los cuales ya han muerto o están retirados. Aunque actualmente este es dirigido por Gloria Garavito, y cuenta con la colaboración de Ernesto Moscoso y Tatiana López, la relación de pacientes analizados aquí pertenecen a la época de Jaime Cortázar, Efraim Otero Ruiz, Jaime Ahumada, Álvaro Mesa y Carlos Eduardo (Eddie) Cortés Boshell, fallecidos estos dos últimos.

El Instituto Nacional de Cancerología se ha interesado por muchos años en dar adecuada atención a los pacientes con cáncer, confirmado o con sospecha de tenerlo. Hacia los años treinta fue el primer centro del país en usar la radioterapia, procedimiento que con los años y con el avance de la ciencia, se vio complementado con diversos tipos de cirugía, cobaltoterapia, y en años recientes, quimioterapia y hormonoterapia.

Han sido múltiples los estudios estadísticos llevados a cabo por diversos investigadores del Instituto, al igual que sus publicaciones. Sus aspectos históricos pueden ser consultados en dos obras de Efraim Otero Ruiz, una extensa y hermosamente publicada, "Setenta años del Cáncer en Colombia, Historia del Instituto Nacional de Cancerología"(1) y su obra más reciente "La medicina nuclear, temprana historia y reminiscencias

personales"(2). En la primera se observa la labor realizada por los directores José Vicente Huertas, César Augusto Pantoja, José Antonio Jácome Valderrama, Jaime Cortázar García, Mario Gaitán Yanguas, y se deja para análisis posterior la de Julio Enrique Ospina Lugo, Juan Manuel Zea, Carlos Castro, y del actual director, Carlos Rada. Sobre el servicio también hay una nota publicada en "Historia de la Endocrinología en Colombia", de Antonio Ucròs Cuéllar(3), al igual que las referencias hechas al mismo en el capítulo de Otero sobre "Endocrinología y Opoterapia" (pp.227-228) del libro "El Arte de Curar" publicado por AFIDRO en 1998 y coeditado por Mauricio Pérez y Efraim Otero(4).

Hacia 1952 uno de los autores (JCG) comenzó una labor estadística en Endocrinología, diseñando un cardex individual para cada paciente visto en consulta, que hasta la fecha de terminar este estudio se siguió rigurosamente, tanto para los pacientes con diagnóstico comprobado de cáncer como para los remitidos a consulta, en quienes se sospechaba posible lesión neoplásica y que a la postre no presentaron evidencia de lesión tumoral.

Se descartaron un 60% de las historias de pacientes vistos que tenían patología no neoplásica, y se dejaron para el estudio 3.730 historias clínicas.

Pacientes y Métodos

De la base de datos de la consulta, se consideraron exclusivamente pacientes con neoplasias de dos tipos, la endocrinas y las no endocrinas pero con coexistencia de alteraciones endocrinas o metabólicas. El Departamento de Patología confirmó los diagnósticos realizados en otras instituciones, nacionales o extranjeras, y se contó con la colaboración de labora-

* Los doctores Mesa (fallecido) y Cortázar fueron miembros de la consulta de endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología.

torios externos como el de César Mendoza, Gutiérrez-Vélez y de Genética de la Universidad Javeriana (Jaime Eduardo Bernal). Se analizaron los datos demográficos, de fechas, número de consultas, confirmación de las enfermedades por laboratorio, pero se descartaron aquellos pacientes con endocrinopatías que habían estado hospitalizados pero a quienes no se les pudo hacer un seguimiento adecuado.

Resultados

En la figura 1 vemos el número de pacientes de primera vez vistos por cada año de consulta, su crecimiento exponencial hasta lograr el cenit en 1979, para cierto decrecimiento posterior hasta 1991. En cuanto a los datos demográficos, 81% eran de sexo femenino, y al excluir las patologías características de un determinado sexo, quedaron 71.3% de mujeres. El promedio de edad fue de 51.4 (con una desviación estándar de 15.1) años, pero existieron notables variaciones para ciertos tipos de cáncer, lugar geográfico de origen y procedencia. Unos 1350 pacientes habían nacido en Cundinamarca o en Bogotá, unos 1150 en Boyacá o Tolima, y los restantes eran oriundos de los Santanderes, Huila, Meta, departamentos occidentales, eje cafetero y Antioquia. 50% procedía de la capital, otro 30% de Cundinamarca, Tolima y Boyacá, y el restante 20% de los departamentos mencionados, otros departamentos, algunos extranjeros y otros pocos de procedencia desconocida.

En la Tabla 1 vemos los tipos de cáncer más frecuentemente observados en la consulta de endocrinología.

Tabla No. 1

TIPO DE CÁNCER	No. DE CASOS
Carcinoma de Tiroides	1302
Carcinoma de cuello uterino	745
Carcinoma de mama	503
Adenoma de Hipófisis	197
Adenocarcinoma de endometrio	111
Carcinoma basocelular	99
Carcinoma escamocelular de piel	82
Linfomas	51
Melanoma	45
Carcinoma gástrico	44
Carcinoma papilar de ovario	32
Carcinoma escamocelular de esófago	30

Una serie de publicaciones de Cortázar, Ahumada y Otero, que rivalizaron en cantidad y calidad con las investigaciones del grupo de tiroides de la Universidad del Valle (Gaitán, Wahner), generaron una importante cantidad de datos, tales como los usos diagnósticos y terapéuticos (hipertiroidismo, cáncer de tiroides) del yodo radiactivo, asociación de bocio y cáncer de tiroides, prevalencia de las enfermedades tiroideas, tratamiento de la tiroiditis subaguda, etc.(5-14). En cuanto a adenomas hipofisarios (Figura 2) se hizo una publicación especial de los casos de acromegalia (15).

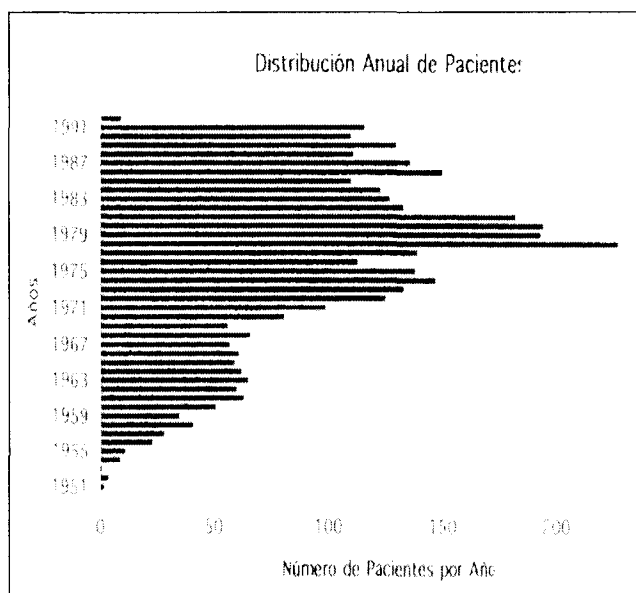


Figura 1.

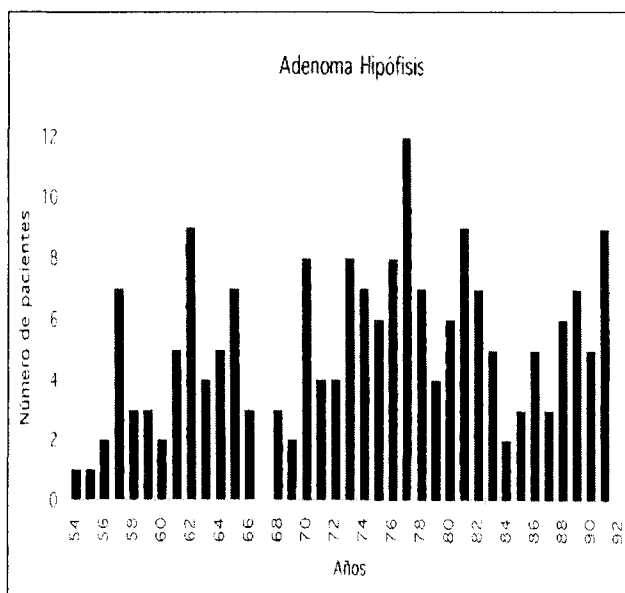


Figura 2.

La tabla 2 relaciona las neoplasias (benignas y malignas) relacionadas con tejido endocrino.

Tabla No. 2
NEOPLASIAS ENDOCRINAS

Neoplasias/hiperplasias	Número	Porcentaje
Carcinoma de tiroides	1302	34.9
Adenoma de Hipófisis	197	5.3
Ca metastático de tiroides	20	0.5
Diabetes insípida (causa tumoral)	15	0.4
Craniofaringioma	15	0.4
Adenoma folicular de tiroides	14	0.4
Adenoma paratiroides	11	0.3
Hiperfunción suprarrenal	10	0.3
Panhipopituitarismo	6	0.2
Histiocitosis X	6	0.2
Síndrome carcinoide	4	0.1
Síndrome adrenogenital	3	0.08
Deficiencia de Hormona del Crecimiento (Secundaria a tumor)	3	0.08
Pinealoma	2	0.05
Feocromocitoma	2	0.05
Calcinosis tumoral	2	0.05

Con un caso cada uno (0.02) apudoma, argentafinoma pulmón, ginecomastia bilateral.

(Secundaria a LMA), ginandroblastoma, hiperinsulinismo, pseudohipoparatiroidismo.

Restos adrenales de ovario, síndrome paraneoplásico, síndrome de Schwartz Moon.

Tumor neuroendocrino, timoma maligno, tiroides lingual, tumor hipotalámico, disgenesia gonadal tipo Swyer (asociada a seminoma).

El cáncer de tiroides fue extraordinariamente frecuente en esta consulta. La incidencia de los adenomas hipofisarios por años la vemos en la Figura 2. La hiperfunción suprarrenal fue vista más frecuentemente en los últimos años debido a que los métodos diagnósticos eran más rápidos y exactos, especialmente en lesiones carcinomatosas. El hiperparatiroidismo fue de las entidades más buscadas pero menos encontradas. Quince pacientes presentaron diabetes insípida secundaria a lesiones de tipo adenomas hipofisarios hasta histiocitosis X. Otros 15 casos correspondieron a craneofaringiomas. Llama la atención que cuatro casos de carcinoma de tiroides estuvieron asociados a hipertiroidismo (14).

En un breve análisis de pacientes tiroidectomizados (total o subtotal), de unos 1000 casos intervenidos quirúrgicamente, 44 presentaron hipoparatiroidismo post-operatorio, la mayoría sometidos a tiroidec-

tomía total. La morbilidad de la misma fue cercana al 4%.

Cincuenta y un casos de hipertiroidismo fueron tratados (45 por bocio nodular, 6 por enfermedad de Graves), todos casos asociados a algún cáncer -particularmente de cuello uterino y de mama- dato similar al que ocurrió con la asociación a bocios o a diabetes. Estos datos difieren de lo que sería una consulta de endocrinología en un hospital general, donde probablemente se verían muchísimos casos de enfermedad de Graves.

405 casos de bocios nodulares (casi siempre eutiroideos), cursaron con diferentes neoplasias. 20% de estos casos eran diabéticos; en realidad se trataba de diabéticos referidos para tratamiento, a quienes se les encontraba bocios nodulares de varios años de evolución. No se pudieron identificar regiones especiales de donde provinieran los bocios y que sugirieran endemias en dicha región.

La tabla No. 3 muestra la patología endocrina no tumoral asociada a tumores de tejido no endocrino.

Tabla No. 3
ALTERACIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS NO NEOPLÁSICAS ASOCIADAS A NEOPLASIA NO ENDOCRINA

Alteración	No. de casos	Porcentaje
Diabetes	1674	44.8
Bocio nodular	405	10.4
Hipotiroidismo	53	1.4
Hipoparatiroidismo	46	1.2
Bocio nodular hipertiroideo	45	1.2
Insuficiencia adrenal quirúrgica	28	0.7
Insuficiencia ovárica quirúrgica	14	0.4

Con menos de 10 casos se observaron hiperlipoproteinemias (9), tiroiditis subaguda (8), síndrome de Klinefelter (7), hipertiroidismo y bocio difuso (6), tiroiditis linfocitaria (5), insuficiencia suprarrenal (5), síndrome de Turner (3), glicosuria renal idiopática (3), con dos casos cada uno, prediabetes, quiste suprarrenal, pubertad precoz y porfiria; con un caso de cada uno se vieron enfermedad de Paget del hueso, lipodistrofia simétrica múltiple, hipoglicemia funcional, hermafroditismo verdadero, granuloma de tiroides, galactorrea idiopática, enanismo por deficiencia de hormona del crecimiento, amiloidosis secundaria.

En la Figura 3 vemos las variedades histológicas de carcinoma de tiroides, por año, entre 1957 y 1993. En la Figura 4, las patologías neoplásicas asociadas a embarazo. En la Figura 5, los tipos de cáncer asociados a diabetes (1957-1992).

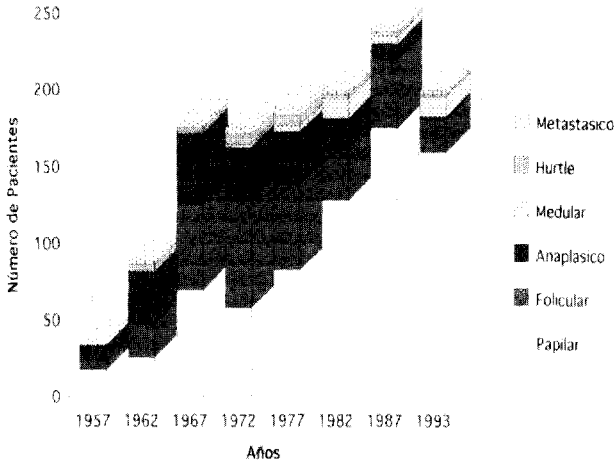


Figura 3.

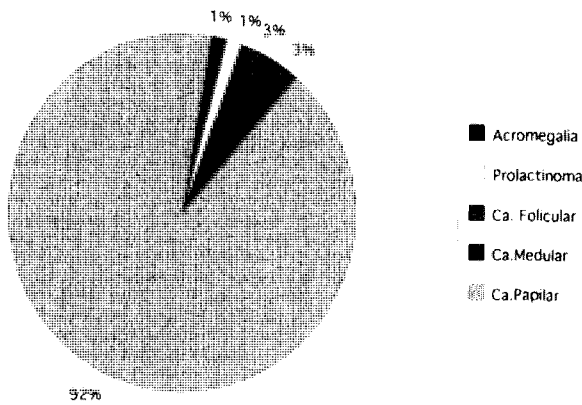


Figura 4.

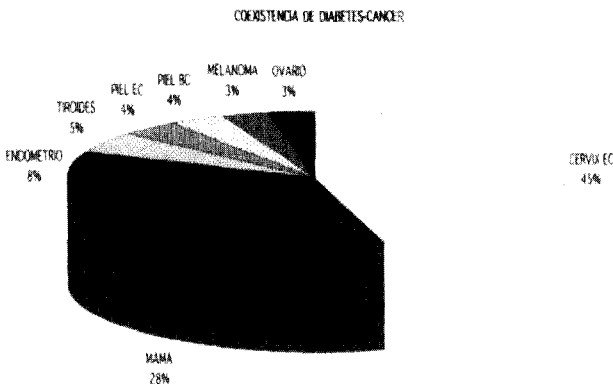


Figura 5.

Discusión

Aunque la totalidad de pacientes vistos en la consulta fueron de más de 12.000, se resolvió seleccionar sólo aquellos que tenían patología endocrina asociada a cáncer, ya que para 1983 se dispuso que estas consultas sólo podían atender pacientes que tuvieran alguna patología tumoral, generalmente de tipo maligno. Los pacientes con patología endocrina no asociados a tumor maligno comprobado, debieron ser dados de alta y referidos a otra institución.

La mayoría de los pacientes atendidos fueron mujeres (71.3%), pero de esta cifra se excluyeron después con fines estadísticos globales los casos de tumores malignos particulares de cada sexo (mama, cuello uterino, endometrio, ovario en la mujer, pene, próstata, testículo en el hombre). La incidencia de cáncer de mama en pacientes del sexo masculino entre nosotros fue alta (2.4%), cuando el promedio de Trevor es 1%. Igual ocurrió con los casos de carcinoma anaplásico de tiroides, que se vio en hombres en un 48%, cuando para los otros tipos de cáncer tiroideo –tanto en nuestra población como en las series de otros autores- esta incidencia sólo llega a 25% en pacientes de sexo masculino. En cuanto a la presencia de trastornos cromosómicos y cáncer, podemos decir que tuvimos varios pacientes con XXY y XO sin evidencia de neoplasia, pero una enferma con síndrome de Turner (XO) tuvo un linfoma linfocítico. Otros estudios cromosómicos en varios casos de tumores no arrojaron datos de importancia. Tuvimos un caso de hermafroditismo verdadero diagnosticado a la edad de 8 años. Una paciente de 20 años de edad –quien presentaba un carcinoma papilar de tiroides- y que sin recibir radiación de ninguna clase tuvo como producto de su embarazo un niño con trisomía 21 (mongolismo) que falleció a las pocas horas de nacido. Los productos de dos concepciones más de la misma paciente fueron normales, sin alteraciones fenotípicas o cariotípicas.

La edad promedio general fue de 51.4 años, con una desviación estándar de 15.1. Para la población nacida en Bogotá, el promedio fue de 44 años, la más baja encontrada, mientras que la edad de la procedente de fuera de Bogotá fue de 50 años. Se supondría que los nacidos en Bogotá: a) tendrían cáncer a una edad más temprana. b) acudirían más pronto a consulta, ya que en Bogotá es donde más éxito tienen las campañas de prevención. En cuanto a las edades que se desviaron significativamente se destacan los siguientes carcinomas: el anaplásico de tiroides (54 años), el de mama (55.6 años), el de endometrio (61 años), aunque en el caso de los otros cánceres de tiroides, las edades estuvieron por debajo de la media de toda la población. Carcinoma papilar (42 años), medular (46 años); el folicular y el de Hürtle no mostraron alteraciones significativas. La cifra más baja se registró para el cáncer papilar de tiroides (33.1 años), para los nacidos en

Bogotá. La media de edad de los pacientes con adenomas hipofisarios fue de 40.2, con una desviación estándar de 12.

Como habíamos mencionado, en esta consulta la patología de tejidos endocrinos más frecuente fue el cáncer de tiroides. Prevalció en general el tipo papilar con sus diferentes variedades, de las cuales sólo mencionaremos ocasionalmente de la variedad folicular. La incidencia de los carcinomas anaplásico y folicular ha disminuido con el tiempo, mientras que es posible que se descubran más casos de carcinoma medular. Los carcinomas metastáticos de tiroides disminuirán en la medida en que se haga un diagnóstico más precoz. No se pudieron detectar zonas endémicas para el cáncer de tiroides (16-23).

En cuanto a los adenomas de hipófisis, el 42.6% presentaron acromegalia, el 7.6% eran prolactinomas y el 1% eran hiperfunción suprarrenal. Para los macroadenomas, la terapia usual fue cirugía y radioterapia, y terapia hormonal de suplencia posteriormente. En los casos de Cushing, gracias a la moderna imagenología, los procedimientos quirúrgicos fueron exitosos. Cinco casos de adenoma o hiperplasia suprarrenal asociado a masculinización se observaron, uno de los cuales fue debido a deficiencia de 11-beta hidroxilasa. Otros tres casos de hiperplasia adrenal sin claros defectos enzimáticos pero donde escanográficamente las suprarrenales estuvieron aumentadas de tamaño hasta en cinco veces su tamaño normal, presentaron restos suprarrenales gonadales, dos en testículo y uno en ovario. En pacientes adrenalectomizadas por carcinoma de mama, la insuficiencia suprarrenal se detectó en 30 pacientes. Las metástasis a suprarrenal fueron básicamente un hallazgo de autopsia, pero en dos casos se hizo el diagnóstico en vida. Los casos de hiperparatiroidismo primario no fueron muchos, pero sí más aquellos que presentaron hipercalcemias asociadas a tumores malignos. Los quince casos de diabetes insípida presentaron adenomas hipofisarios, 6 con craneofaringioma (de los 15 casos con esta última lesión que fueron detectados) y un caso con Histiocitosis X. Otras patologías endocrinas están enumeradas en la correspondiente tabla.

La asociación de hiperglicemia y cáncer fue alta (24). 1674 pacientes eran diabéticos. La incidencia más elevada de esta enfermedad fue en los casos de carcinoma de cuello uterino, que era de todas maneras muy frecuente, ya que para 1980 se veían 1500 casos anuales. Pero la incidencia real de diabetes no llegó a superar el 10% en esta neoplasia, declinando luego hasta llegar a un 6%, similar a la encontrada en la población general. En el cáncer de tiroides fue del 5%. En los últimos 20 años la asociación fue significativamente importante en los casos de carcinoma de seno y en adenocarcinoma de endometrio (superiores al 15%). Gracias a la colaboración del Departamento de Genética de la Universidad Javeriana se pudieron

realizar estudios de HLA para los casos de diabetes juvenil, pero sólo en tres pudo hacerse el diagnóstico. Un diabético tipo 2 con HLA DR2/ B8 tuvo un linfoma Hodgkin de celularidad mixta asociado. En cuanto a la asociación de embarazo con neoplasia, se observaron 68 pacientes, una de los cuales terminó en aborto. La terapia supresiva del cáncer de tiroides se disminuyó a una dosis normal de suplencia, la que se mantuvo hasta tres meses después del parto. Dos hijos de una misma madre murieron súbitamente- el uno al mes y el otro a los tres meses de nacidos- pero no hubo necropsia en estos bebés y dos hermanos de ellos gozaban de buena salud. En cerca de 60 pacientes con carcinoma papilar, la morbilidad no fue diferente a la de los embarazos normales.

En cuanto a la asociación de neoplasias no endocrinas con trastornos metabólicos y hormonales, el carcinoma de mama en sus inicios presentó una asociación más bien escasa, e igual ocurrió con los diferentes tipos histológicos de cáncer de seno. Se encontró cierta asociación entre diabetes y carcinoma escamocelular de célula grande. Tuvimos una asociación aumentada en los casos de carcinoma gástrico y melanoma, aunque en otras instituciones esta asociación no parece existir. Inobjetable fue la asociación de diabetes con cáncer de seno (más no en etapas iniciales) y adenocarcinoma de endometrio. 2.45% de los pacientes tuvieron dos o más neoplasias asociadas.

Hay tres situaciones especiales en las cuales la endocrinología se relaciona con el cáncer. Una es cuando el tumor maligno se origina en una glándula endocrina, como es el caso más frecuente del cáncer de tiroides y otros tumores, esos sí de rara ocurrencia; en este caso hay que incluir el manejo del nódulo tiroideo único, que en la mayoría de los casos es benigno. Otro es el uso de hormonas o antihormonas en casos que a ellos responden a esta terapia, como en el cáncer de seno, el de próstata, el de endometrio, entre los más importantes. Finalmente están las manifestaciones endocrinas del cáncer, como el síndrome del ACTH ectópico, la producción también ectópica de HCG, la de la HAD o de la STH; la asociación de neoplasias (muchas veces benignas) e hipoglicemias. Hiper e hipocalcemia, hipofosfatemia, tumores gastrointestinales productores de péptidos, etc. (25)

El manejo del cáncer de tiroides tiene una estrecha relación con medicina nuclear, cuando es necesario dar dosis terapéuticas de I-131. Los carcinomas foliculares pueden asociarse en ocasiones con hipertiroidismo (como se vio en cuatro casos de esta serie) y los carcinomas medulares familiares (asociados o no con síndrome poliglandular autoinmune). Después de esta revisión, Gloria Garavito tuvo la oportunidad de estudiar con pentagastrina una familia de pacientes del Instituto que sufrían de esta patología y en los que la calcitonina es un marcador tumoral. Aunque no era

el objetivo de este trabajo, la gran experiencia recolectada en las neoplasias tiroideas malignas hubiese sido interesante de analizar más en detalle, aunque su manejo ha cambiado a lo largo de los años en algunos casos. En cuanto a los cánceres hormono-dependientes, estos tratamientos son a menudo utilizados por los oncólogos, urólogos o ginecólogos. Las últimas situaciones son bastante infrecuentes en un hospital general y eventualmente podrían ser referidos a una consulta endocrinológica en un hospital oncológico. En cuanto a la hiperglicemia y cáncer, tal vez la relación más importante es la de diabetes/obesidad e hiperplasia adenomatosa/ carcinoma endometrial. Por último, las situaciones de síndromes endocrinos ectópicos son más de manejo del oncólogo, así como las hipercalcemias y otras situaciones que eventualmente requieran un manejo de urgencias.

El servicio de endocrinología del Instituto, de cuyos primeros cuarenta años hemos presentado una revisión casuística ha sido uno de los más importantes y tradicionales, ya que fue la cuna de los radioisótopos en Colombia y tal vez por esto fue un importante centro de tiroidología colombiana; ha contado dentro de sus miembros a muy distinguidos endocrinólogos del país, donde muchos médicos en entrenamiento han recibido educación y han ganado experiencia práctica. Durante muchos años ha prestado su servicio a importantes instituciones hospitalarias vecinas, una de las cuales, el Hospital San Juan de Dios, está prácticamente cerrada.

Por último quisiéramos recordar que dos de los autores (AM, AJ) realizamos nuestra tesis de grado bajo la dirección del otro autor (JC), y la colaboración de Efraim Otero. Dicho trabajo (26) tuvo que ver con la determinación de anticuerpos antitiroglobulina en diversas tiropatías, que dio escasos resultados positivos sin títulos realmente altos tal vez por poca sensibilidad, alguna deficiencia en la técnica utilizada o inadecuada selección de pacientes. En todo caso los bajos títulos reforzaron en nosotros la idea prevalente en aquella época de que la tiroiditis crónica autoinmune era rara en nuestro país; esto fue reevaluado cuando se dispuso de técnicas adecuadas por su sensibilidad y especificidad.

Bibliografía

- Otero Ruiz E. Setenta años del cáncer en Colombia. Historia del Instituto Nacional de Cancerología, 1934-1999, I/M Editores Bogotá, 2000.
- Otero Ruiz E. La medicina nuclear: temprana historia y reminiscencias personales. Editorial Kimpres, Bogotá. 2002.
- Ucrós A, Hernández E, Acosta S. Historia de la endocrinología en Colombia. Pull Digital, Bogotá. 1999.
- Pérez M, Otero E (co-editores). El Arte de Curar. Un viaje a través de la enfermedad en Colombia, 1898-1998. Editorial Nomos, Bogotá, 1998.
- Cortázar J, Ahumada JJ, Otero E. Yodo radiactivo en fisiología y patología tiroidea. Rev Soc Col Endocrinol 1966, 4:9-54.
- Cortázar J. Retención tiroidea de I-131, valores normales en Bogotá. Rev Soc Col Endocrinol 1967, 5:11-21.
- Cortázar J. Tratamiento de la tiroiditis subaguda. Rev Soc Col Endocrinol 5: 118-122.
- Cortázar J, Ahumada JJ. Prevalencia de enfermedades tiroideas en el Instituto Nacional de Cancerología y en la consulta privada. Rev Soc Col Endocrinol 1970, 8: 14-43.
- Cortázar J, Ahumada JJ. Función tiroidea en pacientes con bocio. Rev Soc Col Endocrinol 1972, 8: 25-36.
- Ahumada JJ, González W, Velásquez I. Evaluación de la gammagrafía como método diagnóstico en patología tiroidea. Rev Soc Col Endocrinol 1973, 9: 53-62.
- Otero E. Diagnóstico de un caso de hipotiroidismo secundario mediante yodo radiactivo (I-131) y TSH. Rev Soc Col Endocrinol 1957, 1: 167-273.
- Gaitán Yanguas M, Cortázar J, Otero E. Resultados del tratamiento del cáncer avanzado del tiroides con yodo radiactivo. Rev Unidía 1963, 10: 127-133.
- Otero E. Thyroid scintiscanning with radioiodine, experience in an endemic goiter region. J Nucl Med 1966, 7: 343-345.
- Otero E, Ahumada J. Hipertiroidismo causado por metástasis hiperfuncionantes de carcinoma tiroideo. Rev Biol Med Nucl (Montevideo) 1970, 2: 174-175.
- Guerrero H. Acromegalia. Rev Soc Col Endocrinol 1968, 5: 151-153.
- Mortensen JD et al. Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. Surg Forum 1954, 5:659-663.
- Silverberg E et al. Cancer statistics. Cancer 1990, 40:9-26.
- Pickle LW et al. Atlas of US cancer mortality among whites, 1950-1980. Bethesda, MD, USDHHS, PHS, NIH. 1978, DHHS Publication No. NIHO 87-2900: 177.
- Hedinger C et al. The WHO histological classification of thyroid tumors, a commentary on the second edition. Cancer 1989, 63: 908-911.
- Hazard JR. Nomenclature of thyroid tumors. En "Thyroid neoplasia" (Inman DR, Young S., Eds.) London, Academic Press, 1968, pp.2-22.
- Fransilla KO. Is the difference between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? Cancer 1983, 32:853-864.
- Wells SA et al. Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. Arch Intern Med 1985, 145: 1248-1252.
- Arnstein NB et al. Determination of I-131 diagnostic dose for imaging metastatic thyroid cancer. J Nucl Med. 1986, 27:1764-1769.
- Mendivelso EL, Mesa A. Hiperglicemia y cáncer, conceptos actuales en bioquímica. Vniv Med 1986, 28: 43-51.
- Odell WD. Humoral manifestations of cancer. En "Textbook of Endocrinology" (RH Williams, Ed.) 6th Edition. WB Saunders, Philadelphia. 1981.
- Jácome A, Mesa A. Anticuerpos a la tiroglobulina en tiropatías. Vniv Med 1964, 43-50.