



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Revisión del carcinoma de tiroides canino. Avances terapéuticos

Canine thyroid carcinoma review. Therapeutic advances

Autor/es

Joana Gómez Fernández

Director/es

M^a Carmen Aceña Fabián

Facultad de Veterinaria

2017

ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	3
Introducción.....	4
Justificación y objetivos.....	4
Metodología.....	5
Resultados y discusión.....	6
Tipos de adenocarcinomas tiroideos.....	6
Adenocarcinomas originados a partir de tejido folicular.....	6
Foliculares.....	6
Papilares.....	6
Anaplásicos.....	6
Mixtos (carcinosarcomas)	6
Medulares.....	7
Etiopatogenia.....	7
Signos clínicos.....	8
Diagnóstico.....	9
Anamnesis.....	9
Exploración física.....	9
Diagnóstico diferencial.....	9
Diagnóstico laboratorial.....	10
Citología: punción con aguja fina (PAF)	10
Histopatología.....	11
Hemograma, bioquímica serológica y urianálisis.....	12
Diagnóstico por imagen.....	13

Radiología.....	13
Ecografía.....	13
Gammagrafía tiroidea (scintigrafía)	13
Tomografía Axial Computerizada (TAC)	14
Estadíaje.....	15
Tratamiento.....	16
Tratamiento quirúrgico.....	16
Tratamiento preoperatorio.....	16
Anestesia.....	17
Anatomía quirúrgica.....	17
Posición.....	18
Técnica quirúrgica.....	19
Tratamiento postoperatorio.....	19
Tratamiento médico.....	20
Radioterapia.....	20
Tratamiento con iodo radioactivo.....	21
Quimioterapia.....	21
Control del hipotiroidismo.....	22
Pronóstico.....	22
Caso clínico.....	23
Conclusiones.....	24
Conclusions.....	24
Valoración personal.....	25
Bibliografía.....	25

RESUMEN

El adenocarcinoma tiroideo canino tiene una baja incidencia en la población; sin embargo, se trata de un tumor de elevada malignidad, invasivo y de carácter metastásico, por lo que es importante conocerlo y saber aplicar el tratamiento adecuado para cada caso. Por ello, en este trabajo se pretende realizar una actualización de la bibliografía existente sobre el carcinoma de tiroides en el perro.

En este texto se hace un abordaje global sobre el tumor en la actualidad, en el cual se describen los diferentes tipos de tumores tiroideos que afectan a la especie canina, y se explica la etiología de los mismos. Se lleva a cabo una especificación de los síntomas de la enfermedad y se detallan los métodos empleados para el diagnóstico de esta patología. Esto consiste en una anamnesis e historia clínica, exploración física del tumor, listado de diagnósticos diferenciales, diagnóstico laboratorial y diversas técnicas de diagnóstico por imagen (radiología, ecografía y TAC). Posteriormente, y en función del tipo de presentación del tumor, se exponen las distintas opciones terapéuticas, como la cirugía, radioterapia y quimioterapia, además del tratamiento con yodo radioactivo. También se menciona el problema del hipotiroidismo tras la aplicación de estos tratamientos. Después, considerando todas estas fases, se plantea el pronóstico del carcinoma tiroideo canino.

Finalmente, para ilustrar el presente trabajo, se describe el seguimiento de un caso clínico llevado a cabo en una clínica privada, con el cual se pretende resaltar la importancia del diagnóstico precoz en este tipo de patología.

ABSTRACT

Canine thyroid carcinoma review. Therapeutic advances

Canine thyroid adenocarcinoma has a low incidence in the population; however, it is a tumor of high malignancy, invasive and metastatic, so it is important to know and apply the appropriate treatment for each case. Therefore, the purpose of this work is to update the existing bibliography of thyroid carcinoma in the dog.

In this text a global approach about the present situation of the tumor is made, in which the different types of thyroid tumors that affect the canine species are described, and their etiology is explained. The symptoms of the disease are specified and the methods used for the diagnosis of this pathology are detailed. This consists of an anamnesis and clinical history,

physical examination of the tumor, a list of differential diagnoses, laboratory diagnosis and various imaging techniques (radiology, ultrasound and Computed Tomography). Subsequently, and depending on the type of the tumour's presentation, the different therapeutic options are explained, such as surgery, radiotherapy and chemotherapy, in addition to treatment with radioactive iodine. The problem of hypothyroidism after the application of these treatments is also mentioned. Later, considering all these phases, the prognosis of canine thyroid carcinoma is raised.

Finally, to illustrate the present work, the follow-up of a clinical case in a private clinic is described, in order to highlight the importance of an early diagnosis in this type of pathology.

INTRODUCCIÓN

Las masas neoplásicas ubicadas en la glándula tiroides representan el 1-4% de los tumores que afectan a la especie canina, y son de aparición más frecuente en animales de edad media a avanzada, entre los 9 y los 11 años de vida.¹ Además, existen ciertas razas más predispuestas que otras a padecer esta patología, siendo más frecuente en el Bóxer, Beagle y Golden Retriever. Sin embargo, no se ha visto una predisposición relacionada con el género (al contrario de lo que ocurre con la especie humana), aunque algunas investigaciones indican que, probablemente, la incidencia sea mayor en hembras que en machos.^{2,3,4}

Según los estudios de necropsias, el 30-50% de los tumores tiroideos son adenomas, benignos, los cuales se caracterizan por ser de tamaño pequeño, no invasivos y clínicamente asintomáticos.⁵ Sin embargo, una investigación reciente, basada en la recopilación de datos de pacientes de distintos hospitales y clínicas veterinarias, indica que el 90% de los perros con masas neoplásicas tiroideas padecen adenocarcinomas, los cuales, al contrario que los anteriores, poseen un comportamiento maligno, con tendencia a metastatizar.^{4,5,6} Si los comparamos con los gatos, en ellos las neoplasias no funcionales y de carácter maligno son muy poco frecuentes, siendo más comunes los adenomas tiroideos bilaterales y funcionales, que es precisamente la primera causa de hipertiroidismo en estos animales.^{5,6}

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las mascotas, y en concreto los perros, se han vuelto un miembro importante de la familia para muchas personas, y es por ello que cada día se avanza más en la medicina de estos animales. Esto ha permitido que los canes vivan mucho más tiempo que hace años, lo que implica que padezcan un mayor número de enfermedades relacionadas con la edad, como es

el caso del cáncer. Por esa razón, cada vez se realizan más estudios dirigidos al conocimiento y tratamiento de esta patología, aunque existen ciertos tumores que, debido a su baja incidencia, no han sido investigados en gran medida y en muchos casos resultan incluso desconocidos para el día a día de la práctica veterinaria.

Este trabajo se ha realizado con el objetivo de actualizar la bibliografía existente sobre un tumor tan poco frecuente como es el carcinoma tiroideo, y que habitualmente afecta a perros de edad media a avanzada. Se ha pretendido hacer hincapié en la importancia de un diagnóstico precoz en estos casos, ya que a medida que avanza la enfermedad, el pronóstico pasa de ser excelente a ser bastante desfavorable. Esto se ha complementado con un caso clínico, mediante el cual se ha pretendido ilustrar el seguimiento del adenocarcinoma que se explica a lo largo de este texto.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha consultado en diversas bases de datos de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza. Se ha analizado la información presente en artículos científicos que se encontraban disponibles en AlcorZe, PubMed, sciELO, RefWorks y Plum X. Del mismo modo, se han revisado libros especializados en oncología, endocrinología, cirugía y anatomía, todo ello con el fin de recolectar información lo más reciente posible acerca del carcinoma tiroideo en el perro. Se han comparado los datos sobre los tipos de tumor, la etiología, la sintomatología, los distintos métodos de diagnóstico y tratamiento y del pronóstico, con el objeto de exponer esta enfermedad de la forma más completa y actualizada.

Con la finalidad de evidenciar la aplicación de los elementos mencionados, se ha realizado la exposición de un caso clínico cuyo seguimiento ha sido llevado a cabo en una clínica veterinaria privada ubicada en la localidad vizcaína de Portugalete. Se ha descrito el procedimiento diagnóstico efectuado por el veterinario, junto con los resultados obtenidos tras las diferentes pruebas, la terapia aplicada (en la que se incluyen tanto el tratamiento quirúrgico como el quimioterápico) y las revisiones que se le han ido haciendo posteriormente al animal.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TIPOS DE ADENOCARCINOMAS TIROIDEOS

Según el tipo de células de las que se originen, los carcinomas tiroideos se clasifican en dos grupos:

- Adenocarcinomas originados a partir de tejido folicular: se trata de tumores desarrollados a partir de las células productoras de tiroglobulina. Se han descrito diversos subtipos:^{3,6}
 - ✓ Foliculares: son los más comunes en perros. Se trata de masas tumorales de gran tamaño y comúnmente invasivas. En el diagnóstico inicial se suele confirmar la presencia de metástasis en un 16-60% del total de pacientes con adenocarcinomas foliculares, mientras que en la necropsia este porcentaje asciende al 60-80%. Estas metástasis se ubican generalmente en los pulmones y en nódulos linfáticos regionales, aunque también se han visto casos de tumores secundarios en las glándulas adrenales, encéfalo, corazón, riñones, hígado, próstata, médula espinal y huesos.^{5,7}
 - ✓ Papilares: más comunes en humanos. Suelen estar mejor delimitados que los foliculares, son más fáciles de resecar en la cirugía y sus características histológicas normalmente indican un menor grado de malignidad.⁸
 - ✓ Anaplásicos: se trata de tumores de elevada malignidad, que invaden rápidamente estructuras vecinas y metastatizan de forma temprana. Normalmente estos carcinomas no se encuentran encapsulados y se extienden ampliamente, distorsionando la forma normal de la glándula tiroidea. Frecuentemente se observa invasión de tejidos adyacentes, como la piel, músculos, vasos sanguíneos, laringe y tráquea, lo cual lo hace difícil de resecar en la cirugía.⁹
 - ✓ Mixtos (carcinosarcomas): son neoplasias extremadamente raras, lo mismo que lo que ocurre en la especie humana. Están constituidos por células epiteliales malignas (células foliculares) y mesenquimatosas (usualmente osteogénicas, cartilaginosas o ambas).¹⁰

Hasta el momento, solamente han sido reportados cinco casos de carcinosarcomas tiroideos. En humanos este tipo de tumor ocurre predominantemente en mujeres ancianas, concretamente a partir de los 60 años de edad. Se cree que se originan a

través de un proceso de metaplasia neoplásica. En los canes, al igual que en las personas, los carcinosarcomas suelen ser muy agresivos, localmente invasivos y normalmente metastatizan fácilmente.¹⁰

También se han descrito los tipos compacto (sólido) y folicular-compacto,¹¹ aunque no se tiene mucha información sobre ellos.

- Carcinomas medulares, también conocidos como parafoliculares o carcinomas de células C. Se trata de tumores formados a partir de las células productoras de calcitonina, la cual interviene en el metabolismo del calcio y el fósforo. Son infrecuentes tanto en perros como en humanos.^{1,5} Sin embargo, se ha visto que hay una mayor incidencia de este tipo de tumor en familias de canes relacionadas con la raza Malamute de Alaska.^{4,5,12} En comparación con los otros tipos de carcinomas tiroideos, presenta un grado de malignidad de bajo a medio, y se presenta como una masa firme, lobulada y bien encapsulada.^{4,13}

Un método eficaz para identificarlo es emplear la inmunohistoquímica, aunque es posible que se obtengan falsos positivos.⁵

Cabe destacar que en ocasiones (aunque raramente) se han dado casos de tumores originados a partir de tejido ectópico tiroideo, de presentación más frecuente en la base de la lengua, la parte cervical ventral del cuello, el mediastino craneal e incluso en la base del corazón.^{5,14} Un estudio reciente, basado en la revisión de registros médicos de perros con neoplasia de tiroides, indica que el 7,5% de los perros con carcinomas tiroideos presentan un tumor primario ectópico en la región sublingual. Además, la edad media de presentación es menor que en el caso de los tumores eutópicos, al igual que la incidencia de metástasis. En comparación, los adenocarcinomas ectópicos sublinguales muestran un comportamiento biológico menos agresivo. La mayoría de los canes estudiados tuvieron un prolongado periodo de supervivencia, aunque algunos pacientes murieron a causa de la invasión local del tumor o por la aparición de metástasis. Por último, se comprobó que la resección quirúrgica constituye una técnica eficaz para el control de estos casos, sola o en combinación con la administración de yodo radioactivo.¹⁵

ETIOPATOGENIA

La etiología del carcinoma tiroideo canino es, hasta el momento, desconocida. La patogenia se encuentra mejor definida en la especie humana, en la cual se relaciona con una serie de mutaciones. El desarrollo de carcinomas y adenomas de tipo folicular se ha ligado con la mutación del gen RAS, así como las mutaciones el gen PPARγ-PAX 8. En cuanto a los tumores

de tipo papilar, la hipótesis más común los relaciona con la activación de receptores de la tirosin-kinasa, como RET y TRK. Así mismo, se ha identificado la activación del gen p53 como una causa del desarrollo de carcinomas anaplásicos.^{5,11}

Se ha visto que la hormona estimulante del tiroides (TSH) o el receptor de la TSH podrían jugar un papel importante en la carcinogénesis de este tumor. En humanos con neoplasia tiroidea, se ha relacionado al receptor de la tirotropina con una hiperfunción de la glándula, así como con mutaciones silentes en la misma. Los carcinomas caninos retienen receptores de la TSH, y se ha advertido que los perros hipotiroideos que no reciben un suplemento con hormonas tiroideas tienen una mayor probabilidad de padecer tumores tiroideos, posiblemente por el efecto de la TSH en ausencia de un feed-back negativo, lo que conlleva a la aparición potencial de mutaciones.^{5, 11,16}

La irradiación sobre la glándula tiroides se encuentra asociada a la aparición de tumores tiroideos en todas las especies, entre las que destacan los humanos, perros y roedores.^{5,11} Así mismo, en humanos se ha visto que la deficiencia de yodo puede tener un papel importante en el desarrollo de adenocarcinomas en esta glándula.^{11,17}

SIGNOS CLÍNICOS

La presentación habitualmente cursa de forma asintomática, aunque en ocasiones puede dar lugar a la aparición de tos, taquipnea, disnea, disfagia (cuando la masa se localiza en el lado izquierdo, ejerciendo presión sobre el esófago), disfonía y, a veces, parálisis laríngea, síndrome de Horner, prolapso de la membrana nicitante y edema facial. Estos últimos se relacionan con la presencia de carcinomas, debido a la invasión de la tráquea y los senos cavernosos por tejido adenocarcinomatoso.^{8,14}

En cuanto a la funcionalidad de la glándula, teniendo en cuenta los signos y los niveles de T_4 obtenidos en las analíticas sanguíneas, se estima que el 60% de los pacientes son eutiroideos, es decir, presentan niveles de T_4 disminuidos, aunque permanecen sin ningún tipo de sintomatología. Así mismo, el 30% de los pacientes manifiestan síntomas de hipotiroidismo, y se ha visto que el hipertiroidismo se presenta únicamente en el 10% de los casos. Éstos últimos suelen mostrar síntomas de polifagia, pérdida de peso, poliuria-polidipsia, debilidad, nerviosismo y una tendencia a buscar lugares frescos.^{5,8}

DIAGNÓSTICO

- Anamnesis:

En la mayoría de los casos los propietarios no advierten la aparición de este tumor en el animal, sino que suele ser el veterinario, durante la exploración física, quien lo descubre. Sin embargo, en ocasiones los animales llegan a la consulta por la presencia de síntomas de disnea, tos, cambios de voz o intolerancia al ejercicio. Esto suele ser debido, como ya se ha mencionado con anterioridad, a la compresión que la masa tumoral ejerce sobre la tráquea, o bien por la presencia de metástasis pulmonares. Además, pueden darse casos de regurgitación, debido a la compresión o la invasión del esófago. En casos excepcionales los pacientes muestran síntomas de hipertiroidismo (previamente descritos), siendo esta la principal causa de hiperfuncionalidad tiroidea en estos animales.^{1,6,8}

- Exploración física

A diferencia de los adenomas, en el caso de los adenocarcinomas normalmente aparece una masa palpable en la zona ventral del cuello,⁶ generalmente asimétrica y unilateral, la cual no produce ningún tipo de dolor ni molestia en el animal, y frecuentemente se observa linfadenopatía en la región submandibular.⁷ No obstante, como ya se ha explicado, se han reportado casos de masas neoplásicas tiroideas ectópicas.^{2,18} Los adenomas se caracterizan por su movilidad y por tener un tamaño pequeño, mientras que los carcinomas suelen ser firmes y normalmente se encuentran mal encapsulados.⁸

Raramente se ha observado caquexia y dolor del cuello en el animal. En casos de metástasis pulmonares es posible auscultar ruidos anormales en este órgano. También serían indicativos de una metástasis los signos previamente nombrados (ptosis, prolapso de la membrana nictitante...), ocasionados por la extensión del tumor hacia la zona de los senos cavernosos. Además, en animales con tumores funcionales que generan hipertiroidismo, se pueden detectar arritmias o murmullos cardíacos.^{7,8}

- Diagnóstico diferencial

Es muy importante descartar otras causas que cursan con la aparición de una masa en la zona cervical ventral, lo cual se realiza básicamente mediante una aspiración con aguja fina y posterior citología.^{7,8,16}

- ✓ Absceso.
- ✓ Granuloma.
- ✓ Mucocele salivar.
- ✓ Adenocarcinoma salivar.
- ✓ Ganglios linfáticos: hipertrofia o linfoma.
- ✓ Tumores del cuerpo carotídeo.
- ✓ Tumores paratiroides.
- ✓ Hemangiosarcoma u otros sarcomas.
- ✓ Metástasis de carcinoma de células escamosas de la cavidad oral.

- Diagnóstico laboratorial:

○ **Citología: punción con aguja fina (PAF).**

Se trata de la técnica principal para orientar el diagnóstico. Se realiza mediante una punción con aguja fina de la masa para la realización de una posterior citología. Debe realizarse de una forma cuidadosa para conseguir una muestra útil y representativa, debido a que, si el procedimiento no se lleva a cabo correctamente (bien porque se contamina con sangre o bien porque no se recoge una cantidad suficiente), el resultado puede no ser de utilidad para el diagnóstico. Aún así, normalmente las muestras visualizadas presentan un gran acúmulo de células sanguíneas, debido a la enorme vascularización que presentan estos tumores. Además, las células epiteliales foliculares neoplásicas tienen una fragilidad elevada, por lo que muchas veces terminan rompiéndose durante la preparación de la muestra.⁸ Sumado a ello, se debe tener en cuenta que la citología no permite diferenciar de forma definitiva una neoplasia benigna de un tumor maligno, sino que es necesario realizar una biopsia quirúrgica.⁷

A la visualización microscópica de una muestra obtenida a partir de una glándula sana se observan células epiteliales tiroideas, que poseen una forma redonda o cuboidal, con bordes celulares evidentes. Pueden estar presentes disposiciones acinares. Estas células tienen una baja relación N:C (núcleo:citoplasma), con poca variabilidad nuclear. A menudo se ve coloide amorfo de color rosa como material de fondo, y menos frecuentemente dentro de estructuras acinares intactas. Se puede apreciar una granulación perinuclear azul-negruzca, que se corresponde con gránulos de tirosina. Estos

dos elementos, junto con el aspecto neuroendocrino de las células, pueden servir para identificar definitivamente el tejido como de origen tiroideo.¹⁷

En una tiroides alterada las células epiteliales pueden presentarse de forma aislada, en hojas de racimo, y ocasionalmente como grupos de células foliculares distribuidas a lo largo de toda la preparación.^{2,17} Los criterios de malignidad son: aumento de la relación N:C, anisocariosis y la presencia de múltiples nucleótidos prominentes. En la mayoría de los tumores los núcleos se presentan de forma redonda a ovalada, y raramente se aprecia la membrana citoplasmática o los bordes celulares.^{17,19} Normalmente no se evidencian signos de anaplasia, sino que la población celular suele ser bastante uniforme, presentando pocos o ningún signo de malignidad, aunque esto contrasta con la mayor incidencia de carcinomas tiroideos en la especie canina si se comparan con los adenomas. Por lo tanto, en el perro, cada vez que se identifica un tumor de origen tiroideo, y aunque los signos citológicos no muestren malignidad alguna, se debe considerar como carcinoma hasta la confirmación definitiva por histopatología, en la cual se deberá valorar el grado de invasión de la cápsula o de los vasos linfáticos.^{2,16,19}

○ **Histopatología.**

Se trata del único método que permite diferenciar una neoplasia benigna de una maligna. Se realiza a partir de la biopsia de la glándula, una vez que esta ha sido resecada mediante cirugía, o bien llevando a cabo una biopsia ecoguiada.^{6,7} Si la masa no puede ser extraída en su totalidad se debe hacer una biopsia incisional en cuña.⁶ Hay que recordar que estos tumores suelen estar muy vascularizados, por lo que lo más normal es que se produzca una hemorragia durante la técnica.¹¹ A continuación se describen las características histopatológicas de cada tipo de tumor tiroideo:

- Adenoma tiroideo: normalmente se encuentra formando un nódulo encapsulado, usualmente redondo. El patrón arquitectural se puede clasificar como coloide (macrofolicular), microfolicular, fetal o embrionario, aunque suele presentar un patrón mixto. Todos ellos poseen un comportamiento benigno y suelen ser completamente resecables mediante cirugía. Sin embargo, puede ser difícil diferenciar un adenoma folicular de un carcinoma folicular bien diferenciado.²⁰

- Carcinoma folicular: muestra un patrón folicular bien estructurado, lo que dificulta su diferenciación, como se ha mencionado previamente, con el adenoma folicular. Uno de los elementos clave para identificar la malignidad del mismo es la presencia de invasión vascular en el borde del tumor.²⁰
- Carcinoma papilar: se presenta formando estructuras papilares complejas, cada una de las cuales se encuentra compuesta por un estrecho eje de estroma cubierto por una capa de epitelio glandular. En ocasiones estos ejes de estroma contienen pequeños cuerpos laminados calcificados denominados *cuerpos de psamoma*.²⁰
- Carcinoma anaplásico: se compone de sábanas de células pequeñas, de escasa diferenciación y con poco citoplasma. En ocasiones puede confundirse con un linfoma maligno de células grandes.²⁰
- Carcinoma medular: presenta ciertos rasgos que lo hacen reconocible, principalmente por las células poligonales dispuestas en nidos delimitados por septos fibrovasculares. No obstante, en algunos casos el patrón arquitectónico se muestra similar a los casos de carcinomas de tipo papilar o folicular.^{21,22}

○ **Hemograma, bioquímica serológica y urianálisis.**

Es importante recordar que la mayoría de los carcinomas no son funcionales, por lo que normalmente los resultados de las pruebas hematológicas y bioquímicas se encuentran dentro de la normalidad.¹ Sin embargo, la aparición de una anemia normocítica y normocrómica leve, leucocitosis y aumento sérico de las enzimas hepáticas suele ser habitual en pacientes con esta patología.⁷ El hemograma puede ser de utilidad en casos de animales con tumores que determinan hipo o hipertiroidismo. Se deben medir las concentraciones de la T₄ sérica y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) para conocer el estado de la glándula. En casos de carcinomas de tipo medular puede aparecer hipocalcemia, debido a la acción de la calcitonina segregada por las células cancerosas.¹

En lo que concierne al urianálisis, este puede servir para valorar la funcionalidad renal, que puede verse alterada en casos de hipo o hipertiroidismo.⁶

- Diagnóstico por imagen:

○ **Radiología.**

Las radiografías de la región cervical pueden mostrar una masa caudal a la faringe, la cual produce el desplazamiento de las estructuras adyacentes y, en ocasiones, puede presentarse con una mineralización parcial. Es posible observar edema cervical difuso y una inflamación de los tejidos blandos de la zona, caudales a la mandíbula y situados alrededor de la tráquea.^{8,11,23}

Es muy importante realizar placas torácicas para valorar la presencia de metástasis en pulmones o en la base cardiaca, así como para identificar la presencia de tumores ectópicos. Hasta un 60% de los pacientes muestran signos radiológicos de metástasis en la primera visita. Así mismo, resulta conveniente realizar radiografías de la región abdominal para valorar la invasión del tumor hacia órganos ubicados en esta cavidad.^{7,24}

○ **Ecografía.**

Los carcinomas tiroideos normalmente se observan como una masa heterogénea pobremente delimitada. El parénquima suele contener numerosos quistes o bien focos de mineralización. Normalmente se ven acompañados por plexos vasculares, lo cual puede observarse de forma más clara mediante el empleo de un Doppler.¹¹

Al igual que la radiología, la ecografía abdominal permite determinar si se han generado metástasis en otros órganos, como el hígado, los riñones o las glándulas adrenales.^{7,16} También puede ser útil la aplicación de esta técnica en la región cervical a la hora de valorar la invasión del tumor en la zona, y para confirmar que la masa analizada tiene su origen en la tiroides, así como para identificar la glándula concreta de la cual se ha originado.^{8,11}

○ **Gammagrafía tiroidea (escintigrafía).**

Las técnicas de diagnóstico por imagen nucleares son un medio importante para la evaluación de la glándula tiroidea, aunque no aportan una mayor información

sobre la presencia de metástasis que la radiología. En este caso, el isótopo de elección es el tecnecio (Tc^{99}), concretamente el pernectato ($^{99m}TcO_4^-$), pero también es posible emplear yodo (I^{131}). Este elemento es atrapado por las células que concentran yodo, entre las que se encuentran las glándulas tiroideas, glándulas salivares y la mucosa gástrica. Las tiroideas sanas aparecen como un par de lóbulos de apariencia esférica a ovoide, los cuales absorben el isótopo de forma simétrica, y de intensidad similar a la del tejido salival de la glándula parótida.^{7,11,25} Cuando se genera una masa tiroidea la apariencia de la glándula es anormal. Si, por el contrario, el tumor surge de otros tejidos o de tejido tiroideo ectópico, las glándulas tiroideas se presentan con su aspecto fisiológico. Lo mismo ocurre cuando el afectado es un único lóbulo, el contralateral presenta una estructura normal.¹¹

En los estudios realizados los animales con carcinomas no funcionales mostraron una tendencia hacia una absorción poco delimitada y heterogénea del T^{99} , mientras que los perros con tumores tiroideos funcionales generalmente presentaron una absorción muy bien delimitada y homogénea.^{7,26}

La gammagrafía se realiza con el objetivo de evaluar la función tiroidea, determinar la extensión del cáncer, diferenciar si se trata de un tumor benigno o maligno, detectar la presencia y localización de masas ectópicas, evaluar metástasis funcionales y también para valorar la eficacia del tratamiento aplicado. Se puede emplear como técnica de diagnóstico, para el establecimiento del estadio, del pronóstico o bien para plantear el tratamiento más adecuado según la situación.^{7,11,26}

- **Tomografía Axial Computerizada (TAC).**

Se trata de una técnica complementaria a la gammagrafía, ya que esta última suele tener limitaciones anatómicas, en particular porque no detecta tumores inferiores a 1 cm de diámetro, y tampoco permite determinar el origen de las masas ectópicas. Además, este método de diagnóstico sí que posee una mayor sensibilidad en la detección de metástasis pulmonares que la radiografía. Por lo tanto, el TAC resulta de gran utilidad para definir la extensión del tumor y la invasión de estructuras adyacentes, así como para confirmar la presencia de tumores tiroideos ectópicos. En consecuencia, se recomienda como método de apoyo a la hora de planificar la resección quirúrgica.^{6,11}

ESTADIAJE

El estadiaje de los tumores tiroideos malignos se basa en la clasificación TNM, a la que se le añade una subclasificación en función de la movilidad de la estructura neoplásica:^{10,11,24}

T: tumor primario.

- **T0:** no hay evidencias del tumor.
- **T1:** tumor con diámetro máximo de 2 cm.
 - **T1a:** móvil.
 - **T1b:** inmóvil.
- **T2:** tumor con diámetro entre 2-5 cm.
 - **T2a:** móvil.
 - **T2b:** inmóvil.
- **T3:** tumor con diámetro mínimo de 5 cm.
 - **T3a:** móvil.
 - **T3b:** inmóvil.

En el caso de que ambas glándulas se encuentren afectadas, el estadio debe ser independiente para cada una de ellas.

N: afectación de ganglios linfáticos regionales. En este caso se deben inspeccionar los ganglios de la región mandibular y cervical superficial.

- **N0:** no hay evidencias de afectación de ganglios linfáticos regionales.
- **N1:** afectación ipsilateral de ganglios linfáticos.
 - **N1a:** móvil.
 - **N1b:** inmóvil.
- **N2:** afectación bilateral de ganglios linfáticos.
 - **N2a:** móvil.
 - **N2b:** inmóvil.

A esta clasificación se le añaden los signos "-" o "+" en función de los resultados del estudio histopatológico:

- **(-):** histológicamente negativo.
- **(+):** histológicamente positivo.

M: metástasis a distancia.

- **M0:** no hay evidencia de metástasis.

- **M1:** presencia de metástasis.

En función de las distintas combinaciones los estadios se clasifican en 4 grandes grupos:

ESTADIO	T	N	M
I	T1a, T1b	N0 (-), N1a (-), N2a (-)	M0
II	T0	N1 (+)	M0
	T1a, T1b	N1 (+)	
	T2a, T2b	N0 (+), N1a (+)	
III	Cualquier T3	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier Nb	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO

Una vez que se ha diagnosticado el tumor, debe realizarse una evaluación del estado general del animal para determinar cuál es el tratamiento más adecuado según el caso. Esta decisión debe tomarse en base al tamaño del tumor, su extensión, el grado de invasión vascular y de tejidos adyacentes, la presencia de síntomas sistémicos (causados por la enfermedad metastásica) y las modalidades terapéuticas de las que se disponga.^{5,6,18}

○ Tratamiento quirúrgico

Es el tratamiento ideal en animales con una masa móvil, ya que, al no encontrarse adherida, puede extirparse en su totalidad. En los casos de tumores de baja movilidad no es aconsejable la resección quirúrgica, ya que estos suelen presentar un alto grado de invasión. No obstante, puede realizarse con el objetivo de aliviar la compresión producida por el mismo, además de para obtener muestras tisulares para la realización de un análisis histopatológico. Del mismo modo, tampoco se recomienda la aplicación de esta terapia en casos de invasión de estructuras adyacentes, porque existe el riesgo de no extraer el carcinoma por completo, o bien de dañar las estructuras adyacentes.^{6,7}

✓ **Tratamiento preoperatorio.**

El paciente puede presentar anomalías electrolíticas y de ácido-base, las cuales pueden repercutir sobre el correcto desarrollo de la cirugía, por lo que deben ser corregidas antes de la misma. Por lo tanto, es indispensable realizar un estudio completo del animal con el objetivo de descartar cualquier alteración que pudiese

tener. En casos de hipo o hipertiroidismo deben tomarse las precauciones adecuadas para evitar problemas durante la cirugía y en el postoperatorio. En animales geriátricos con reducción de la funcionalidad renal y en aquellos que se encuentren deshidratados debe comenzarse con la fluidoterapia antes de entrar a quirófano.⁸ También se recomienda disponer de sangre para la realización de una transfusión en caso preciso, puesto que se trata de tumores altamente vascularizados y el sangrado durante la cirugía se produce de forma frecuente.¹⁶

✓ **Anestesia.**

No existen muchos datos sobre la anestesia en pacientes caninos con tumores tiroideos. Sin embargo, en humanos se ha visto que, en ocasiones, pueden producirse tormentas tiroideas durante la cirugía y también durante el postoperatorio, lo cual podría conducir a la muerte. Pueden generarse síntomas cardiacos debidos a la liberación de catecolaminas, como taquicardias o arritmias, por lo que esta posibilidad debe preverse en el preoperatorio. Para ello, se recomienda evitar fármacos con características arritmogénicas, como los barbitúricos o el halotano. Además, si el animal presenta hipotiroidismo, la anestesia debe hacerse de forma cuidadosa, y en determinados casos se deben emplear dosis de fármacos más bajas.⁸

✓ **Anatomía quirúrgica.**

La tiroides es la glándula endocrina de mayor tamaño. Se trata de un órgano alargado y de color oscuro que se compone de dos lóbulos (izquierdo y derecho), los cuales se unen por su polo caudal a través de un *istmo*. Se encuentra localizado en la superficie exterior de la región proximal de la tráquea, en posición lateral y ligeramente ventral, desde el quinto al octavo anillo traqueal, aunque el lóbulo izquierdo suele localizarse más caudalmente que el contralateral, concretamente de uno a tres anillos.^{8,27}

Esta glándula posee un efecto importante sobre el metabolismo, debido a la secreción de hormonas tiroideas, concretamente T3, T4 y calcitonina. Frecuentemente se encuentra tejido accesorio funcional a lo largo de la tráquea, en la entrada del tórax, el mediastino e incluso en la aorta descendente.⁸

La vascularización se realiza principalmente por las arterias tiroideas craneal y caudal, que surgen de la arteria carótida común. Ambas arterias tiroideas se

anastomosan en la superficie dorsal de la tiroides. En lo que concierne a las venas, estas desembocan en las yugulares externas.²⁷

Unidas a la glándula tiroides se encuentran las glándulas paratiroides. Se trata de unos discos de pequeño tamaño y forma elipsoidal que normalmente constituyen 4 glándulas independientes. Externamente a la cápsula tiroidea se encuentran las denominadas glándulas paratiroides externas, concretamente en la superficie dorsolateral-craneal de la tiroides del lado correspondiente. En cuanto a las glándulas paratiroides internas, éstas se encuentran inmersas en el parénquima tiroideo, en la mayoría de los casos en el polo craneomedial.^{8,27}

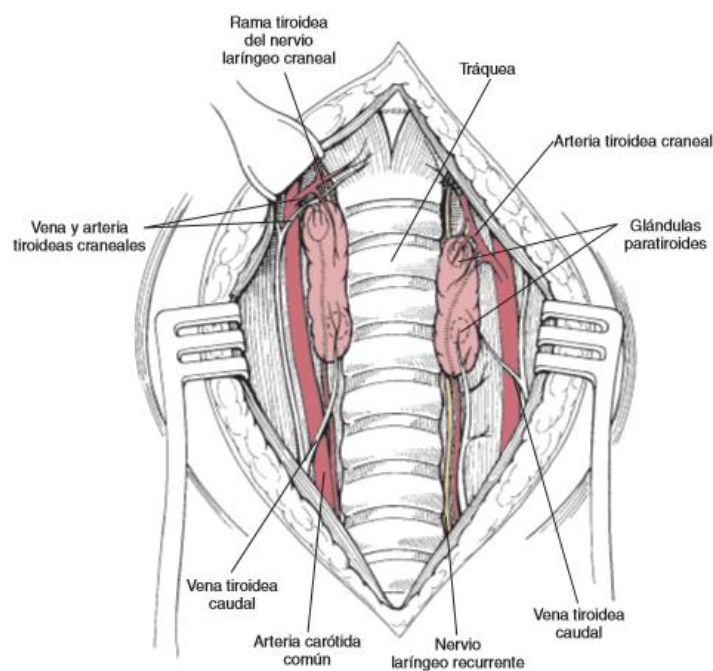


Figura 1⁸

Respecto a la resección quirúrgica de la tiroides, es importante saber que existen varias estructuras importantes que se pueden encontrar cerca del tumor, e incluso adheridas a él. Estas son las arterias carótidas, la vena yugular interna, el nervio laríngeo recurrente y el esófago, y ha de procurarse su intacta conservación durante el acto quirúrgico.⁸

✓ **Posición.**

El animal ha de posicionarse en decúbito supino, con el cuello ligeramente hiperextendido. Así mismo, las extremidades anteriores deben sujetarse hacia atrás, de forma que mantengan esta posición durante todo el procedimiento para

que no entorpezcan el trabajo en la zona del cuello. Esta región debe ser rasurada en su totalidad, al igual que el tórax craneal y el espacio intermandibular, con el fin de que la cirugía sea lo más aséptica posible.⁸

✓ **Técnica quirúrgica.**

A fin de llevar a cabo este procedimiento es preciso disponer de un electrocauterio para la hemostasia, dado que, como bien se ha mencionado, el sangrado es frecuente durante el acto quirúrgico.^{8,16}

La técnica puede ejecutarse mediante un abordaje intra o extracapsular. Este último se emplea en canes con tumores tiroideos malignos y, junto con la glándula tiroidea, también se extraen las paratiroides ipsilaterales. Se han desarrollado técnicas intracapsulares y extracapsulares modificadas, las cuales se realizan con el objetivo de salvar las glándulas paratiroides externas, y evitar así los problemas derivados del hipoparatiroidismo. Sin embargo, esto no se recomienda en casos de tumores malignos, por su alta capacidad de invasión.^{8,11,16} Además, en la mayoría de los canes los carcinomas tiroideos se presentan de forma unilateral, por lo que no resulta imprescindible la conservación de las paratiroides del lado correspondiente.¹¹

El procedimiento más habitual consiste en realizar una incisión ventral en la línea media del cuello, por encima de los lóbulos tiroideos. Debe identificarse la masa neoplásica y las estructuras adyacentes, que habrán de conservarse. En caso de ser necesario deben ligarse la arteria carótida y la vena yugular. Posteriormente se extirpa la masa, en la que se incluyen la glándula afectada y las paratiroides asociadas a ella, mediante una combinación de incisión roma y afilada. Así mismo, deben identificarse los linfonodos cervicales que se observen afectados. La hemostasia se realiza por medio ligaduras y de la electrocauterización. Después se inspecciona la glándula del lado contrario, resecándola también o realizando una biopsia en caso de que así se precise. Finalmente, se cierra la incisión y se envía la masa para su posterior estudio histopatológico.^{8,16}

✓ **Tratamiento postoperatorio.**

Puede ser de utilidad colocar un vendaje de presión ligera para reducir la hemorragia y la inflamación durante el postoperatorio, vigilando que no obstruya las vías aéreas en ningún momento. Es importante controlar el hematocrito,

debido a las pérdidas de sangre que se suelen producir durante la cirugía, y realizar transfusiones sanguíneas en caso necesario.⁸

Si, junto con la glándula tiroides, se ha extraído también la paratiroides, debe llevarse a cabo un control del animal para detectar la aparición de hipocalcemia, además de vigilar la aparición de hipotiroidismo y de otras posibles complicaciones, aunque normalmente no es necesario administrar ningún complemento. En el caso de realizar una tiroparatiroidectomía bilateral, deben administrarse complementos de vitamina D, calcio y hormonas tiroideas.^{8,28}

En cuanto al pronóstico, se ha visto que la escisión quirúrgica por sí sola de tumores libres móviles y sin evidencia de metástasis pueden producir una supervivencia de unos 18-22 meses o incluso más, mientras que en el caso de tumores invasivos este número se reduce a 7-8 meses.^{6,8}

- Tratamiento médico

Los tumores sin movilidad no son candidatos para el tratamiento quirúrgico, por lo que en estos casos se recomienda emplear terapias médicas (paliativas). Estas también serían de elección en pacientes que presentan invasión de estructuras adyacentes, entre las que se incluyen los vasos de la zona, los nervios laríngeos recurrentes, el tronco vagosimpático, las glándulas paratiroides e incluso la laringe, tráquea y esófago.^{1,5,6,18} A continuación se describen las diferentes modalidades terapéuticas que constituyen el tratamiento médico:

○ **Radioterapia.**

Esta técnica suele emplearse como primera opción en aquellos carcinomas que no pueden ser resecados correctamente, y también para reducir el tamaño de la masa, con el objetivo de aumentar el tiempo de supervivencia del paciente. Además, puede formar una cápsula fibrosa alrededor del tumor, dando una mayor posibilidad de resección quirúrgica.^{1,6} En canes normalmente se emplea la radioterapia de haz externo (es decir, aplicando la radiación externamente al cuerpo del animal). La terapia se realiza con mayor frecuencia empleando I^{131} como radioisótopo, y se basa en la hipótesis de que las células tumorales atrapan, concentran y retienen yodo circulante, dando lugar a la destrucción de las mismas.⁶

Estudios recientes parecen indicar que la radioterapia podría ser la mejor opción de supervivencia. En estas investigaciones los canes con tumores fijos e invasivos tratados

de forma paliativa obtuvieron una supervivencia media de 24 meses. Además, se vio una reducción en el tamaño del tumor primario, o bien un cese en su crecimiento. En cuanto al tratamiento definitivo mediante esta técnica, con aplicaciones en días alternos durante 4 semanas, se consiguió una supervivencia de 24 meses, con un 80% de los pacientes exento de progresión tumoral al año desde el inicio del tratamiento y otro 72% a los tres años.⁸

- **Tratamiento con iodo radioactivo.**

Se trata de una alternativa a la radioterapia de haz externo para perros con carcinomas no resecables y que concentran el yodo radioactivo (lo cual se puede visualizar mediante la escintigrafía nuclear).^{6,11}

En un estudio realizado en el año 2005, los perros que habían sido tratados con iodo radioactivo, bien solo o bien acompañado de resección quirúrgica, tuvieron un tiempo de supervivencia media de 30 y 34 meses, respectivamente. Sin embargo, en ambos casos se necesitaron dosis mayores que en el caso del tratamiento que normalmente se aplica a los gatos con esta misma patología y, además, muchos de los pacientes precisaron más de una sesión. Junto con esto, a la hora de aplicar la terapia se debe tener en cuenta que las dosis elevadas de iodo radioactivo pueden conducir a una mielosupresión.⁸

- **Quimioterapia.**

El tratamiento quimioterápico se considera cuando el tumor primario es de gran tamaño, si las técnicas aplicadas previamente no han obtenido resultados o bien cuando se presenta una enfermedad metastásica grave, con el fin de aumentar la supervivencia de los pacientes. En estos casos se recomienda alternar doxorubicina y derivados del platino (como cisplatino o carboplatino), en combinación con la cirugía, la radioterapia o ambas. Sin embargo, su utilidad en el manejo de tumores tiroideos caninos no se encuentra definida del todo, ya que no existen muchas investigaciones basadas en casos reales.^{5,6,11} En un estudio realizado en el año 2011 se vio que el tiempo de supervivencia es similar en pacientes tratados mediante cirugía y en aquellos en los que se ha combinado la cirugía y la quimioterapia.²⁹ Otro análisis demostró que la quimioterapia metronómica con clorambucilo puede inducir la remisión completa de la masa.³⁰ Esta última suele aplicarse mediante pequeñas dosis del fármaco durante periodos prolongados de tiempo, en combinación con un AINE a

dosis estándar, y se basa en conseguir un efecto más bien antiangiogénico, por lo que se emplea sobre todo para el tratamiento de tumores que no se han podido extirpar con márgenes seguros y para aquellos pacientes que no pueden tolerar la quimioterapia convencional.³¹

Una terapia relativamente nueva en veterinaria es la administración vía oral de toceranib fosfato (Palladia®), un inhibidor multikinasa que actúa sobre varios receptores de la tirosina quinasa, concretamente sobre los receptores del factor de crecimiento epitelial (VEGFR), del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR) y del gen c-Kit. El bloqueo de los dos primeros permite contener la angiogénesis que se genera normalmente alrededor del tumor y, en consecuencia, frenar su crecimiento. Su aplicación ha demostrado tener eficacia fundamentalmente en el tratamiento de carcinomas de sacos anales, carcinomas tiroideos y en tumores de la cavidad nasal.^{6,14,32}

- Control del hipotiroidismo

El hipotiroidismo es uno de los efectos secundarios más frecuentes en pacientes tratados frente a carcinomas tiroideos. Se ha visto que la mayor incidencia ocurre en animales que han sido sometidos a un tratamiento quirúrgico en combinación con la radioterapia. Tras la tiroidectomía bilateral es necesario realizar una suplementación con tiroxina (T₄). También se recomienda la administración de hormonas tiroideas en caso de haberse realizado una tiroidectomía unilateral, así como tras el tratamiento médico, ya que puede haberse producido una supresión de la funcionalidad de la glándula. Se trata de un estado de fácil tratamiento, por lo cual la calidad de vida de los afectados suele verse mejorada.^{8,31}

PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser reservado en el caso del adenocarcinoma tiroideo, y depende del mayor o menor tamaño del mismo (aunque no se ha demostrado que las masas de menor diámetro tengan necesariamente un mejor pronóstico), de la posibilidad de resección, su agresividad y de la presencia o no de metástasis.^{6,8,11} La clasificación histológica del tumor, la raza del animal, el sexo y la concentración sérica de hormonas, por el contrario, no son factores significativos a la hora de establecer un pronóstico; aún así, los carcinomas no medulares pueden ser más propensos a generar enfermedad metastásica.¹

Uno de los factores fundamentales es la precocidad del diagnóstico. Una detección temprana, con un tumor primario de pequeño tamaño y libremente móvil tratado mediante extirpación quirúrgica completa se relaciona con un pronóstico de bueno a excelente, mientras que un diagnóstico tardío permite un mayor crecimiento de la masa, además de la invasión y fijación de la misma, dando lugar a un pronóstico en general desfavorable.¹

Por último, en cuanto a la presentación del cáncer, un estudio reciente indica que no hay una mayor probabilidad de aparición de metástasis en carcinomas bilaterales que en los unilaterales.¹¹

CASO CLÍNICO

Se evaluó un paciente canino hembra de raza Bichón Maltés, de 6 años de edad y 5'900 kg de peso. Los propietarios lo llevaron a su clínica habitual debido a que advirtieron la presencia de una tumoración de gran tamaño en la región cervical ventral. No observaron ningún otro síntoma.

A la exploración visual no se vio ninguna anormalidad, pero a la palpación se confirmó la existencia de una masa en la región ventral-derecha del cuello, fácilmente desplazable y de unos 3 cm de diámetro. Esta se relacionó con la glándula tiroidea derecha, mientras que la izquierda se apreció completamente normal. Se procedió a realizar un estudio citológico, en el cual se observó la existencia de células tumorales de origen tiroideo. Posteriormente se hizo un hemograma y una bioquímica serológica, junto con una medición de hormona tiroidea (T_4). Todos los resultados fueron normales.

Con el objetivo de descartar la presencia de posibles metástasis, se llevó a cabo una exploración radiológica del tórax y una ecografía abdominal, en las cuales no se apreció ningún tipo de anormalidad en los órganos ni ganglios linfáticos reactivos.

Se optó por realizar una tiroidectomía del lóbulo afectado, empleando la técnica extracapsular de resección, con la que se extrajeron también las glándulas paratiroides ipsilaterales. Durante la misma no se observó afectación alguna de otras estructuras. Días después se efectuó una medición de los niveles de T_4 , calcio y fósforo, que aparecían dentro de la normalidad, por lo que no se hizo ningún tipo de suplementación.

La masa fue remitida a un laboratorio para su estudio histopatológico. Los resultados revelaron un carcinoma de tiroides de patrón folicular. Microscópicamente se apreció un grado bajo de atipia celular, mientras que el índice mitótico variaba de moderado a alto según el campo

histológico analizado. El centro del tumor presentaba áreas focales de necrosis y hemorragia. El crecimiento tumoral era expansivo, apareciendo delimitado por una cápsula conectiva, sin verse imágenes de embolización tumoral en la misma. Como resultado, se determinó que el animal se encontraba en un estadio II de la enfermedad, y se estableció un pronóstico reservado.

A raíz del diagnóstico obtenido se procedió a administrar un tratamiento de quimioterapia metronómica con clorambucilo a una dosis de 4 mg/m² y complementada con meloxicam a dosis estándar, a días alternos y durante un periodo de tres meses. Tras el mismo se decidió hacer un seguimiento ecográfico y radiológico para descartar la recidiva del cáncer, además de una medición periódica de hormonas tiroideas, con el fin de detectar un posible estado de hipotiroidismo.

Este caso fue tratado en junio del año 2015. A día de hoy el paciente no ha mostrado signos de recidiva tumoral. Sigue realizándose un seguimiento del estado funcional de la glándula, aunque de momento los niveles de hormonas tiroideas continúan manteniéndose estables, por lo que el animal no ha necesitado ningún tipo de terapia auxiliar tras la extirpación del carcinoma.

CONCLUSIONES

Tras comparar la información presente en las distintas fuentes se puede concluir que:

- El diagnóstico precoz es fundamental para frenar el avance de la enfermedad.
- El mejor método de tratamiento para tumores tiroideos malignos es la cirugía, y en concreto la técnica extracapsular de resección.
- La radioterapia de haz externo parece ser la terapia ideal para los pacientes no candidatos a la cirugía, aunque la quimioterapia neoadyuvante con toceranib fostato proporciona también buenos resultados.
- Es muy importante controlar al animal tras el proceso terapéutico, con el fin de prevenir y controlar cualquier alteración que pudiera surgir.

CONCLUSIONS

After comparing the information present in the different sources it can be concluded that:

- Early diagnosis is essential to slow the progression of the disease.

- The best method of treatment for malignant thyroid tumors is surgery, and in particular the extracapsular technique of resection.
- External beam radiation therapy seems to be the ideal procedure for patients that are not candidates for surgery, although neoadjuvant chemotherapy with toceranib phosphate also provides good results.
- It is very important to control the animal after the therapeutic process, in order to prevent and control any alterations that might arise.

VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido aprender a buscar bibliografía especializada y a utilizar distintas bases de datos científicas, lo cual resulta imprescindible para una profesión como la medicina veterinaria, en la que es necesario una formación diaria sobre las patologías propias del día a día de una clínica, así como sobre los métodos de diagnóstico y tratamiento de las mismas.

También he podido conocer en profundidad el carcinoma tiroideo canino. Esta enfermedad me ha resultado prácticamente desconocida hasta hace dos años, cuando llevé a mi perra a su clínica veterinaria habitual debido a que presentaba una tumoración en el cuello. Finalmente fue diagnosticada de un tumor maligno en la glándula tiroidea, y su caso constituye el que he expuesto anteriormente. Al buscar información sobre este cáncer me di cuenta de que se trata de una neoplasia muy poco estudiada en comparación con otras más frecuentes en estos animales, como por ejemplo los tumores de mama. Esto hizo que me interesase por saber más acerca de este mal, lo cual ha conducido a la redacción del presente Trabajo de Fin de Grado.

Para finalizar, me gustaría agradecerle a M^a Carmen Aceña por orientarme en la realización de este trabajo y por su disposición y ayuda en las consultas realizadas, así como a los veterinarios que tomaron parte en el caso clínico, por toda su dedicación y su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. NORTH, S. y BANKS, T. (2009). *Introduction to Small Animal Oncology*. Londres: SAUNDERS (ELSEVIER).
2. HAHN, K.A. (2002). *Veterinary Oncology*. Woburn: Butterworth-Heinemann Medical.

3. FINEMAN, L.S. *et al.* (1998). "Cisplatin chemotherapy for treatment of thyroid carcinoma in dogs: 13 cases" en *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 34, nº 2, p. 109-112.
4. WUCHERER, K.L. y WILKE, V. (2010). "Thyroid Cancer in Dogs: An Update Based on 638 Cases (1995-2005)" en *JOURNAL of the American Animal Hospital Association*, vol. 46, nº 4, p. 249-254.
5. WITHROW, S.J., VAIL, D.M. y PAGE, R.L. (2013). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: ELSEVIER.
6. MAURENZIG, N.D. *et al.* (2017). "Hipertiroidismo canino en un paciente con carcinoma folicular tiroideo" en *Clínica veterinaria de pequeños animales*, vol. 37, nº 1, p. 43-47.
7. DOBSON, J.M. y LASCELLES, D. (2014). *Manual de Oncología en pequeños animales*. Barcelona: Ediciones S.
8. FOSSUM, T.W. *et al.* (2009). *Cirugía en pequeños animales*. Barcelona: ELSEVIER.
9. WILLIAMS, R.H. (1985). *Tratado de endocrinología*. Madrid: Interamericana.
10. GRUBOR, B. y HAYNES, J.S. (2005). "Thyroid Carcinosarcoma in a Dog" en *Veterinary Pathology*, nº 42, vol. 1, p. 84-87.
11. FELDMAN, E.C. *et al.* (2015). *Canine & Feline Endocrinology*. St. Louis, Missouri: ELSEVIER.
12. LEE, J. *et al.* (2006). "A dog pedigree with familial medullary thyroid cancer" en *International Journal of Oncology*, vol. 29, nº 5, p. 1173-1182.
13. PATNAIK, A.K. y LIEBERMAN, P.H. (1991). "Gross, Histologic, Cytochemical, and Immunocytochemical Study of Medullary Thyroid Carcinoma in Sixteen Dogs" en *Veterinary Pathology*, vol. 28, nº 3, p. 223-233.
14. ACEÑA, M.C., SÁNCHEZ, O. y LEBRERO, M.E. (2016). "Tratamiento neoadyuvante con toceranib fosfato en un carcinoma ectópico de tiroides" en *Portal veterinaria Argos*, vol. 178, p. 70.
15. BROOME, M.R., PETERSON, M.E. y WALKER, J.R. (2014). "Clinical Features and Treatment Outcomes of 41 Dogs with Sublingual Ectopic Thyroid Neoplasia" en *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 28, nº 5, p. 1560-1568.
16. AVELLANEDA, A., FONT, A. y MASCAN, J. (2002). "Hipertiroidismo canino: tres casos clínicos" en *Clínica veterinaria de pequeños animales*, vol. 22, nº 3, p. 239-245.
17. BAKER, R. y LUMSDEN, J.H. (2000). *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Ontario: Mosby.
18. ARGYLE, D.J., BREARLEY, M.J. y TUREK, M.M. (2008). *Decision Making in Small Animal Oncology*. Iowa: Wiley-Blackwell.

19. RASKIN, R.E. y MEYER, D.J. (2010). *Citología canina y felina. Atlas en color y guía de interpretación*. Barcelona: ELSEVIER.
20. STEVENS, A., LOWE, J.S. y YOUNG, B. (2003). *Weather Histopatología Básica: atlas y texto en color*. Madrid: ELSEVIER.
21. PIÑEYRO, P. *et al.* (2014). "Histopathological and immunohistochemical findings of primary and metastatic medullary thyroid carcinoma in a young dog" en *Journal of Veterinary Science*, vol. 15, nº 3, p. 449-453.
22. SOLER ARIAS, E.A. *et al.* (2016). "Multiple endocrine neoplasia similar to human subtype 2A in a dog: Medullary thyroid carcinoma, bilateral pheochromocytoma and parathyroid adenoma" en *Journal of Veterinary Science*, vol. 6, nº3, p. 165-171.
23. TAEYMANS, O., PEREMANS, K. y SAUNDERS, J.H. (2007) "Thyroid Imaging in the Dog: Current Status and Future Directions" en *Journal of veterinary Internal Medicine*, vol. 21, nº 4, p. 673-684.
24. DE NARDI, A.B. *et al.* (2011). "Carcinoma folicular de tiroides en perros. Reporte de casos" en *Archivos de Medicina Veterinaria*, vol. 43, nº 1, p. 91-94.
25. DANIEL, G.B. y NEELIS, D.A. (2014). "Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine" en *Seminars in nuclear medicine*, vol. 44, nº 1, p. 24-34.
26. HENRY, C.J. y HIGGINBOTHAM, M.L. (2010). *Cancer Management in Small Animal Practice*. St. Louis, Missouri: ELSEVIER.
27. CLIMENT, S. *et al.* (2005). *Manual de anatomía y embriología de los animales domésticos: Cabeza, aparato respiratorio, aparato digestivo, aparato urogenital*. Zaragoza: Editorial Acribia.
28. MOONEY, C.T. y PETERSON, M.E. (2012). *BSAVA Manual of Canine and feline Endocrinology*. Woodrow House: BSAVA.
29. NADEAU, M.E. y KITCHELL, B.E. (2011). "Evaluation of the use of chemotherapy and other prognostic variables for surgically excised canine thyroid carcinoma with and without metastasis" en *The Canadian veterinary journal*, vol. 52, nº 9, p. 994-1008.
30. LEACH, T.N. *et al.* (2012). "Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer" en *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 10, nº 2, p. 102-112.
31. ROMAIRONE, A. y CARTAGENA, J.C. (2014). *Atlas de tumores: oncología en la clínica diaria*. Zaragoza: SERVET.
32. AMORES-FUSTER, I., CRIPPS, P. y BLACKWOOD, L. (2015). "Post-radiotherapy hypothyroidism in dogs treated for thyroid carcinomas" en *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 15, nº 1, p. 247-251.