

Conducta frente al nódulo tiroideo

Dres. Bolívar Delgado, Luis Yametti, Fabio Crocci, Mario Lanza y Carmelo Gastambide.

Los autores analizan las características de los nódulos tiroideos en cuanto a la posibilidad de cáncer, destacando los factores de alto riesgo en ese sentido.

Sostienen que los nódulos tiroideos no deben ser operados sistemáticamente por ese temor y es preciso en cambio seleccionar para ese tratamiento solamente aquellos que presenten varios de los factores de alto riesgo.

La indicación operatoria en los nódulos tiroideos (N.T.) se basa en una serie de hechos tales como compresiones viscerales, disfunción tiroidea, razones estéticas etc., pero lo que influye significativamente en la decisión quirúrgica es el temor al cáncer. (3, 4, 5, 14, 60, 62, 72)

El avance del conocimiento médico y de los métodos de investigación han aumentado la certeza diagnóstica y disminuido el número de pacientes con N.T. que deben ser intervenidos, pero el tema aún sigue en discusión.

Nos referiremos exclusivamente al problema de los N.T. y su relación con el cáncer de tiroides.

Por un lado tenemos los siguientes hechos: 1) cualquier N.T. puede ser un carcinoma; 2) no existe ningún procedimiento diagnóstico o combinación de ellos que pueda descartarlo al 100% en el preoperatorio; 3) se registra un alto porcentaje de cáncer en ciertas series de bocios nodulares.

Por otro lado se señala: 1) que el cáncer de tiroides es poco frecuente y una rara causa de muerte, (19, 24, 69, 83), estimándose que su pronóstico depende de los caracteres biológicos del tumor más bien que del tratamiento y de la velocidad con que este se haya instituido (11, 2) el cáncer nace habitualmente del tejido tiroideo normal (5, 67, 68) y es probable en opinión de algunos autores que su relación con el bocio nodular haya sido groseramente exagerada (11, 3) el diagnóstico histológico de cáncer diferenciado del tiroides intraglandular se basa en elementos que por sí mismos son a veces discutibles (37) y necesitan la corroboración por la evolución clínica (38),

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 26 de Julio de 1981.

Profesor, Residente, Asistente, Profesor Adjunto y Asistente de Clínica Quirúrgica.

Dirección: Brito del Pino 1554 - Apto. 602. Montevideo. (Dr. B. Delgado).

Trabajo de la Clínica Quirúrgica "1" Prof. Dir. B. Delgado y de la Clínica Quirúrgica "A" Prof. Dir. R.A. Aguiar.

no teniendo muchos de esos cánceres "hallazgo histológico" un verdadero potencial canceroso (83), 4) muchas estadísticas en las que se señala un alto porcentaje de cáncer están influenciadas por el hecho de tratarse de series seleccionadas; 5) que si bien lo afirmado con respecto al diagnóstico preoperatorio es cierto, recurriendo a todos los procedimientos de investigación actuales, se puede lograr un altísimo porcentaje (96-98%) de certeza preoperatoria en la cual basar una conducta; 6) que la cirugía tiroidea tiene una morbilidad, sobretudo en algunos medios, no despreciable y que el tratamiento no quirúrgico ha demostrado con indicaciones precisas excelentes resultados o con menores riesgos (11).

Es así que surgen 2 posiciones extremas: A) deben ser tratados conservadamente los N.T. (11, 70, 74) y B) deben ser operados todos sistemáticamente (52, 70).

La mayoría de los autores (4, 13, 19, 25, 28, 41, 57, 60, 72, 76, 77) en el momento actual se sitúan en una posición intermedia que compartimos, considerando que se deben seleccionar los enfermos para uno u otro tratamiento pues de lo contrario 9 operaciones sobre 10 no estarían justificadas (72).

Este criterio de selección es el que analizaremos para lo cual es necesario considerar una serie de aspectos.

1) Frecuencia de los nódulos tiroides

Los estudios necrópsicos señalan que entre un 37-50% de la población adulta clínicamente normal tiene nódulos múltiples del tiroides (4, 25, 50, 83) y que solo 1.79(52) - 2.5% (83) de estos nódulos son cancer.

Un 5-10% de los adultos tienen N.T. clínicamente palpables (19, 50, 62, 77).

Sobre un total de 4539 tiroidopatías del Instituto de Endocrinología de Montevideo (31) 36% (1646) fueron bocios nodulares.

Por lo tanto considerando la alta frecuencia de los N.T. surge la necesidad de seleccionar los pacientes para tratamiento quirúrgico.

En la Clínica Mayo por ejemplo se operan solo el 25% de los bocios nodulares diagnosticados clínicamente (24); Behars(4) lo hace solo en el 10% y en nuestro medio distinguidos endocrinólogos indican

el tratamiento quirúrgico entre un 50% a un 68% (65) de los casos.

II) Frecuencia de cáncer en N.T.

Nos referimos al cáncer diferenciado del tiroides porque el indiferenciado raramente se presenta bajo forma nodular (5, 11) y tiene en cambio caracteres clínicos propios que inducen al diagnóstico en un altísimo porcentaje (100% (43)).

La frecuencia de cáncer en los N.T. depende fundamentalmente del tipo de estadística realizada, es decir si es seleccionada o no; por ejemplo: procedencia, edad, sexo, pacientes operados o no, inclusión o no de cánceres evidentes clínicamente etc.

En una zona endémica Perinetti (58) sobre 12.500 tiroidopatías encuentra cáncer en la necropsias 2% y en los pacientes operados 7.5%.

En 8.000 bocios tratados conservadoramente por Sokal (68) luego de 10 años de control; 1% de cáncer, cifra que asciende a 16% en los seleccionados para operar.

Sobre 2064 tiroidopatías Soto (69) señala un 5% de cáncer.

En la estadística ya señalada del Instituto de Endocrinología (31) sobre 4539 tiroidopatías 1.32%.

Todos los autores coinciden en que el porcentaje es mucho menor en los bocios multinodulares que en los uninodulares (57, 76).

Si consideramos *estadísticas seleccionadas* encontramos:

1) *Pacientes operados*: 3.8 - 16% (46, 58, 68, 71)
a) en bocios multinodulares: 3.4 - 11% (3.4 (15), 5.6 (20), 6.6 (2), 7.6 (59), 9.8 (17), 11% (16,18))

b) en bocios uninodulares (sobre todo fríos): 3.5 - 30% (3.5 (31), 5.5 (53), 6.8 (63), 9.6 (72), 10 (26, 43, 83), 14.6 (79), 20 (42), 24 (17, 18, 20), 28.7 (34), 30% (65)). Es de señalar que las cifras extremas (31, 65) corresponden a estadísticas nacionales.

Si dentro de este grupo de nódulos solitarios hacemos sub-grupos tendremos por ejemplo:

b₁) en jóvenes de menos de 20 años: la frecuencia sube en forma evidente (18, 35, 83) llegando hasta 59% (22).

b₂) en nódulos "calientes" baja a 0.5-1.6% (3, 16, 18).

b₃) en nódulos "tibios" o neutros: 8.3 - 20% (5).

c) en bocios nodulares sin discriminación de si son uni o multinodulares: 1.72 - 22.9% (1.72 (43), 4.8 (3, 78), 10 (11), 14 (4), 15 (24, 64), 17.1 (18), 22.9 (8)).

En esta última serie que corresponde a Bowens (8) el porcentaje desciende significativamente a 3.4% en aquellos nódulos que habían sido catalogados clínicamente como benignos.

2) *Pacientes no operados*: 0% (13, 44) - 10% (68).

3) *Estadísticas Nacionales* (cuadro 1)

Hemos analizado 407 N.T. procedentes de nuestra clínica del Hospital Pasteur, del Hospital de Clínicas y de la actividad privada de uno de nosotros (B.D.). Hemos descartado de esta serie aquellos nódulos que eran cáncer diagnosticado antes de la operación (citología positiva, metastasis ganglionares

o/a distancia etc.). En cambio incluimos aquellos casos en que él o los nódulos no eran cáncer pero si se encontró en la histología un pequeño foco carcinomatoso, independiente de los nódulos a pesar de que autores como Tourniaire (72') cuando esos focos están a distancia de la cápsula los consideran dentro del grupo de nódulos benignos.

17 fueron carcinomas (4%); de ellos 4 (1%) correspondieron a pequeños focos de microcarcinoma hallazgo histológico. Por tanto los nódulos en cuestión fueron cáncer en el 3% de los casos cifra que nos acerca a la hallada por algunos autores compatriotas (15, 31) y nos pone al igual que ellos dentro de las cifras más bajas publicadas en la literatura.

Es de señalar también como hecho llamativo que se desprende del cuadro 1 y de las estadísticas señaladas anteriormente que la cifra que expresa el porcentaje mayor de cáncer en N.T. también corresponde a la casuística nacional (65).

III) Aspectos clínicos

El diagnóstico clínico positivo de la naturaleza del nódulo se realiza habitualmente entre 34% (43)-78% (26) - 86% (21) llegando en cánceres indiferenciados y en alguna series al 100% (43%).

Un porcentaje alto de cánceres del tiroides tienen elementos clínicos que hacen el diagnóstico (65% (59), 68% (40)), un 50% o más tienen adenopatías colonizadas (36, 40, 81) y es poco frecuente en nuestra experiencia y en la de otros (52) que sean un sorpresivo hallazgo en una operación por un supuesto bocio.

Como datos clínicos de valor a considerar como elemento de riesgo o sospecha de cáncer tenemos:

1 - *Edad*: 50-60 años o más (10, 42): esta edad aumenta 4 veces el riesgo de que un N.T sea un cáncer (11, 39); otros autores dicen 30 años o menos (65); entre 20-40 años (34, 59).

La frecuencia de cáncer por debajo de 20 años es muy significativa (hasta 59%)(18, 22, 35, 81, 83)

El riesgo mayor sería en hombres de más de 40 años y en mujeres de más de 50 años (10) sobre todo por la evolución.

2 - *Sexo*: Si bien el cáncer de tiroides es más frecuente en mujeres, en cambio en hombres el porcentaje de N.T. que son cáncer es mayor (4, 25, 57, 75) señalándose hasta el doble de riesgo (11, 39).

3 - *Algunos antecedentes son importantes*

a) radioterapia en cabeza y cuello (4, 5, 11, 27, 34, 57, 60, 83) es un riesgo muy significativo.

En pacientes de menos de 15 años de edad con cáncer de tiroides al antecedente señalado se encuentra entre 32-80% (33, 34, 60, 76, 82).

b) antecedentes familiares de cáncer, feocromocitoma o enfermedad paratiroidea (4, 11, 43, 76).

c) antecedentes de bocio operado que recidiva (43).

4 - *Cambios en la velocidad del crecimiento*: aunque esto puede ser también debido a hemorragias intraquísticas en nódulos benignos.

En general se considera que un N.T. de muchos años de evolución sin cambios de tamaño o consistencia raramente es maligno (60).

CUADRO 1

AUTORES	PROCEDENCIA	No.	TIPO BOCIO	% CANCER
Asiner ² 1955	H. Cl. Q. "B"	45	Multin. operad.	6,6 %
Chiara (15) 1955	H.P. Q. "1"	29		3,4 %
Cerviño (13) 1969	I.E.	154	N.T. tibios o calientes	0 %
Maggiolo (43) 1969	I.E.	762	no operad. uninodular total de N.	0 % 10,2 % 1,72 %
Mautone (46) 1969	P	341	tiroidect.	3,8 %
Muxi(53) 1969	H.M.	36	uninodular	5,5 %
Proto(59) 1969	H.M. H.C. P.	312 107	multinod.	7,6 %
Saralegui (65) 1969	I.E.	86	N. Frio op. no operad.	30 % 0 %
Gregorio (31) 1974	I.E.	1390 250	N.T. N.Frío	3,5 %
Estrugo(26) 1976	H.P.		N.T. Frío	10 %
Tchekmedjian (71) 1978	H.C.	100	Tiroidect.	12 %
Autores 1981	H.C. y P. P.	407	N.T. Operad.	4 %

- 5 - *Nódulo único*: ya hemos señalado la mayor frecuencia de cáncer en esta situación; es conocido el frecuente error semiológico de hasta un 60% (83) y que en definitiva sea multinodular (53, 65).
- 6 - *Nódulo sólido*: sobretodo si es duro y mal limitado (4, 60).
Es importante señalar la baja frecuencia de cáncer en nódulos quísticos (1-3%) (11, 49, 52, 60).
- 7 - *Nódulo frío*: el 68% de todos los N.T. son fríos (12); 20 - 30% de ellos corresponden a cáncer (60).

A la inversa, el 75% de los cánceres del tiroides corresponden a nódulos fríos (4, 11) pero también la gran mayoría (83%) de los N.T. benignos son fríos o tibios (11).

Es muy raro que un nódulo caliente sea cáncer (11, 19, 60) (0.5-1%)(3). Cervino (13) en 154 nódulos tibios o calientes no encontró ninguno.

La incidencia de hiperoidismo en cáncer del tiroides ha sido estimada por Hancock (33) en 8.3% y el hallazgo de carcinoma en pacientes tiroidectomizados por hipertiroidismo en 0.4%.

- 8 - *Algunos caracteres físicos del nódulo* como ser su dureza, fijación, forma oval (72') etc.
- 9 - *La parálisis recurrencial* si bien orienta al cáncer no es un dato definitorio de la naturaleza del nódulo. (72').

IV) Exámenes auxiliares

- 1 - el hallazgo en una Rx de pequeñas calcificaciones en forma de granulado o punteado fino (cuerpos psamomatosos calcificados) es sugestivo de cáncer (60).
- 2 - el *test de valoración por radioinmunoensayo* de la tirocalcitonina es el único estudio de laboratorio específico para el diagnóstico de cáncer medular del tiroides (34, 76') pero este tipo de cáncer es muy poco frecuente.
- 3 - *Citología por punción*: procedimiento sencillo e inocuo difundido en nuestro medio por P. Paseyro tiene un alto grado de orientación diagnóstica (26, 53, 77) y un porcentaje de diagnósticos positivos por encima del 90% (11, 21, 48, 62, 76, 77).

Si el nódulo es quístico la punción y evacuación del contenido es diagnóstica y terapéutica (19) por lo que se sostiene que su uso sistemático disminuye significativamente las indicaciones de la tiroidectomía en los N.T. (19).

Sin embargo según afirma Paseyro (55, 56) a veces el diagnóstico de carcinoma diferenciado, sobretodo folicular (42), puede ser difícil o imposible.

Es sospechoso el extendido de tipo parenquimatoso a células tiroideas medianas (45, 56); el citograma a células de Hústle puede corresponder a un adenoma o a un carcinoma imposibles de diferenciar por este método (34, 45) y por tanto de indicación quirúrgica.

La escuela Sueca (42) sobre 18.000 citogramas tiroideos analiza 412 nódulos sospechosos de cáncer con confirmación operatoria ulterior, con los siguientes resultados: falsos positivos 0; falsos negativos 2.2% (97.8% positivos).

Otras series señalan hasta un 5-10% de falsos negativos (29) pero insistiéndose en la falta habitual de falsos positivos (76').

En nuestro medio Maggiolo (43) encuentra un 56.8% de positivos en el carcinoma diferenciado.

- 4 - *Biopsia tiroidea con trocar* (trépano neumático): no es usada en nuestro medio y logra entre un 62-92.3% de resultados positivos(57) pero se le ha atribuido el riesgo de siembra neoplásica en el trayecto o el daño de estructuras vitales vecinas 76'.

Por otra parte parece incierto que el pequeño fragmento extraído sea representativo de todo el nódulo (60).

Miller (48) compara los resultados de la punción citológica y de la biopsia por aspiración y encuentra que el 89% de los cánceres de su serie (47) habían sido catalogados por ambos procedimientos en el grupo de alto riesgo de cáncer y ninguno en el grupo de bajo riesgo, demostrando esto su alto valor diagnóstico. Este porcentaje disminuía en cambio cuando se usaba una sola de ambas técnicas.

- 5 - *Centellograma con radioisotopos*

Detecta nódulos mayores de 1 cm.; muestra si es uni o multinodular, frío, tibio o caliente pero no puede diferenciar un N.T. benigno de uno maligno. (1, 11, 34, 54).

Traibel (73) dice que se debe sospechar que un N.T. es cáncer cuando: 1) es un nódulo frío, inactivo y con imagen de amputación; 2) captación normal de I 131; 3) discreta o franca elevación del P.BI (131).

- 6 - *Ecotomograma*

Procedimiento no invasivo que da datos valiosos para el diagnóstico (4, 41) teniendo su máximo de precisión en nódulos entre 1-3 cm. de diámetro (7, 11) en donde permite diferenciar los nódulos sólidos de los quísticos con un alto porcentaje de certeza: 96% (62) - 98% (49).

Este hecho es de gran valor si recordamos como ya se ha señalado, que los N.T. quísticos sobretodo los de pared fina (76') raramente son carcinomas (1-3%).

Un 20% de los nódulos fríos gamagráficamente son quísticos (60); Walfish (77) en un estudio sobre 133 N.T. encuentra que el 72% son sólidos, 25% quísticos y 3% mixtos. Los nódulos de menos de 1 cm. no se detectan habitualmente (49) y los de más de 4 cm. corresponden en general a nódulos mixtos sólido-quísticos y en ellos no se puede diferenciar lo benigno de lo maligno (11).

Se puede afirmar que el uso de este procedimiento ha disminuido sensiblemente la indicación operatoria en los N.T. (41, 61).

V) Tratamiento médico y conservador

El tratamiento con hormona tiroidea de los bocios nodulares da en general buenos resultados (11, 14, 28, 30, 65) y es para algunos autores, menos peligroso que el tratamiento quirúrgico (11).

Los nódulos disminuyen o desaparecen en un porcentaje entre 10-54% (11, 57, 72) en un plazo entre 4-6 meses (57, 83).

Es necesario recalcar que si bien el cáncer de tiroides, sobretudo el papilar, es muy sensible a la T.S.H. y por tanto al administrar hormona tiroidea a dosis supresiva puede disminuir de tamaño como si fuese un proceso benigno, no se ha visto desarrollar un cáncer extratiroideo en pacientes sometidos a tratamiento durante largo tiempo (83).

Si realizado el tratamiento médico con hormona tiroidea el nódulo no regresa en un plazo de 4-6 meses y por supuesto si por el contrario aumenta de tamaño, debe operarse porque este es una presunción importante de que sea un cáncer (4, 11, 57, 76' 83).

La política del tratamiento médico de los N.T. y su control evolutivo implica poco riesgo (4, 8, 76') y es de valor para seleccionar candidatos al tratamiento quirúrgico (83).

En los nódulos quísticos se plantea la punción-aspiración con aguja fina, citología del líquido y control evolutivo (9, 47, 48, 49, 60, 62, 65, 77).

VI) Resultados del tratamiento quirúrgico

La mortalidad de la cirugía tiroidea es muy baja y alrededor del 0%. Sobre 422 tiroidectomías analizadas por Belloso (6) en la Clínica Quirúrgica "1" 0.4%. En cambio la morbilidad es mucho más alta y en algunas estadísticas nacionales llega al 25% (71).

La lesión recurrencial ocurre con una frecuencia variable pero significativa, sobretudo en nuestro medio: 5.2 (26), 5.45 (6), 9.4 (23), 12% (71); siendo con frecuencia bilateral.

La tetania, según también estadísticas nacionales, ocurre entre un 1.65 (6) - 5.2% (26).

Las recidivas en los bocios multinodulares oscila entre un 4.4% (14) y un 15% (15).

Criterio de Selección

Teniendo en cuenta, el riesgo del cáncer, podemos señalar una serie de factores que cuando esten presentes en un paciente con un N.T. aumentan la posibilidad de ese diagnóstico.

- 1) sexo masculino
- 2) edad: más de 50 años o menos de 20
- 3) crecimiento rápido o cambios de la velocidad del crecimiento.
- 4) parálisis recurrencial demostrada
- 5) antecedentes de:
 - a) radioterapia en cabeza y cuello
 - b) familiares de cáncer, feocromocitoma o enfermedad paratiroidea.
 - c) bocio operado que recidiva
- 6) nódulo único
- 7) nódulo frío
- 8) nódulo sólido
- 9) nódulo duro, fijo, de forma oval con microcalcificaciones

10) citograma parenquimatoso s/t a células medianas o de Hustle

11) no responde al tratamiento médico

Deben ser operados en nuestra opinión, comparada por muchos autores, solamente aquellos N.T. que tengan más de uno de estos factores de riesgo (57, 60).

Algunos de ellos pesan más que otros y la asociación de algunos es una situación de altísimo riesgo. Por ejemplo: menos de 20 años de edad, nódulo único, frío, y sólido; 2 pacientes de nuestra serie que presentaban esos caracteres asociados correspondieron a cánceres del tiroides y fueron operados con ese diagnóstico presuntivo.

Los bocios uninodulares constituyen por sí mismos un factor de riesgo y es por ello que algunos autores proponen su tratamiento quirúrgico sistemático (34). La mayoría sin embargo los operan solamente si se les agregan otros factores de riesgo como por ejemplo que además sean fríos (57) o sólidos, o no mejoren con el tratamiento médico (57, 76', 83) etc.

Nosotros compartimos este último criterio.

Los bocios multinodulares no deben ser operados por el temor al cáncer salvo si tiene varios de los factores de riesgo señalados (57, 83).

De lo contrario deben ser sometidos a tratamiento conservador control y replanteo (83).

Su indicación operatoria surge habitualmente de razones mecánicas y/o estéticas.

En definitiva la selección del tratamiento del N.T. se basará en todos los elementos de juicio señalados (historia clínica, examen, estudios, complementarios) y se resolverá en base a ellos y a la experiencia del equipo tratante pero de ninguna manera se admite que esta conducta terapéutica sea sistemática en ningún sentido.

SUMMARY

Management of Thyroid Nodule

The authors analyze the characteristics of the thyroid nodules regarding the possibility of cancer, emphasizing the high risk factors in that respect.

They maintain that the thyroid nodules should not be operated on systematically fearing cancer; it is necessary instead to select only those patients that present several high risk factors for that treatment.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALDERSON P.O., SUMMER W.H. and SIEGEL B.A. The single palpable thyroid nodule. Evaluation by ^{99m}Tc-pertechnetate imaging. *Cancer* 37: 258, 1976.
2. ASINER B., GIBERT P. y ARRUTI C. Estudio estadístico sobre 158 casos de bocio tratados en la Clínica Quirúrgica B. Congr. Uruguayo Cir. 6o., 1: 145, 1955.
3. BEHARS O.H., PEMBERTON J., BLACK M. Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol.* 11: 1157, 1951.
4. BEHARS O.H. Indications for excision of the clinically solitary thyroid nodule. En: Varco R.L. and Delaney J.P.: *Controversy in surgery*. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, 1976.

5. BELLOSO R. Aspectos quirúrgicos del nódulo tiroideo. Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina de Montevideo. 1975 (inedita).
6. BELIOSO R., GATEÑO N., ROSSI J., YAMETTI L. y JAMANDREU DE LOPEZ S. Complicaciones en Cirugía Tiroidea. En: B. Delgado, A. Aguiar y C. Ormaechea: Complicaciones en Cirugía. Primera Parte. Ed. Delta, Montevideo 1981.
7. BLUM M., GOLDMAN A.B., HERSKOVIC A., HERNBERG J. Clinical applications of thyroid echography. *New England J. Med.* 287, 1164, 1972.
8. BOWERS O.M. and VANDER J.B. Thyroid nodules and thyroid malignancy. The risk involved in delayed surgery. *Ann. Inter. Med.* 57: 245, 1962.
9. BURCH W.M. A method of aspirating thyroid cysts. *Surg. Gyn. Obst.* 148: 95, 1979.
10. CADY B., SEDWICK C.E., MEISSNER W.A., WOOL M.S., SAIZNIAN F.A. and WEBER J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 43: 810, 1979.
11. CASSIDI C.E. Treatment of the clinically solitary thyroid nodule with thyroid hormone. En: Varco R.L. and Delaney J.P. Controversy in surgery. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1976.
12. CERVINO J.M. Bocios nodulares funcionantes. *Di. Med. Uruguayo* 394: 789, 1966.
13. CERVINO J.M., GARRA P., CERVINO S. Nódulos tiroideos no funcionantes. Congr. Nac. Med. Int. (Montevideo) 50., 1: 72, 1969.
14. CERVINO J.M. Tratamiento del bocio. Congr. Uruguayo Cir. 60., 1: 11, 1955.
15. CHIARA T. 134 casos de cirugía del tiroides. Congr. Uruguayo Cir. 60., 1: 89, 1955.
16. COLE W.H., SLAUGHTER D.P. and ROSSITER L.J. Potencial dangers of nontoxic nodular goiter. *J.A.M.A.* 127: 883, 1945.
17. COLE W.H., SLAUGHTER D.P. and MAJARAKIS J.D. Carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Gyn. Obst.* 89: 349, 1949.
18. COLE W.H., MAJARAKIS J.D. and SLAUGHTER D.P. Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. *J. Clin. Endocrinol.* 9: 1007, 1949.
19. CRILE G.Jr. Needle Biopsy of thyroid nodules. En: Varco R.L. and Delaney J.P. Controversy in surgery. Saunders Company, Philadelphia, London; Toronto, 1976.
20. CRILE G. Jr. Cancer of the thyroid. *J. Clin. Endocrinol.* 10: 1152, 1950.
21. CRILE G. Jr. and HAWK W.A. Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg. Gyn. Obst.* 136: 241, 1973.
22. DAILEY M.E. and LINDSAY S. Thyroid neoplasm in youth. *J. Pediat.* 36: 460, 1950.
23. DE MARCO S., SORRENTINO E., ACOSTA M.A. y ARDIGO R.E. Complicaciones recurrentes en cirugía tiroidea. *Rev. Argentina Cir.* 26: 125, 1974.
24. EDIS A.J. Surgical Treatment for thyroid cancer. *Surg. Clin. N. Amer.* 57: 533, 1977.
25. ESSESTYN C.B. Jr. and CRILE G. Jr. Needle aspiration and needle biopsy of the thyroid. *World J. Surg.* 2: 231, 1978.
26. ESTRUGO R., PERRONE L., PAPERAN J. (h), BERCIANOS C., GREGORIO L., TOLEDO N. e IRAOLA M. 171 casos de tiroidectomías. *Cir. Uruguay* 46: 275, 1976.
27. EXELBY P.E. and FREGELLE E.L. - Carcinoma of the thyroid in children. *Surg. Clin. N. Amer.* 49: 249, 1969.
28. FATTERAS VALENTI P., ROSMAN C. Medicina Interna. Ed. Marin, Nicaragua, Barcelona T II, 1978.
29. FRABLE W.J. - Thin-needle aspiration biopsy. *Am. J. Clin. Pathol.* 65: 168, 1976.
30. GREEOR M.A. and ASTWOOD E.B. The treatment of simple goiter with thyroide. *J. Clin. Endocrinol.* 13: 1312, 1953.
31. GREGORIO L.A. Cancer tiroideo. A propósito de 60 casos. *Cir. Uruguay* 44: 166, 1974.
32. GROSSO P.F., PASEYRO P. y MAGGIOLO J. Elementos de patología tiroidea. Ed. Científica, Facultad de Medicina, Montevideo, 1964.
33. HANCOCK B.W., BING R.F., DIRMIKIS S.M., MUNRO D.S. and NEAL F.E. Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism. *Cancer* 39: 298, 1977.
34. HOFFMAN G.L., THOMPSON N.W. and HEFFRON CH. The solitary thyroid nodule. *Arch Surg.* 105: 379, 1972.
35. HORN R.C. Jr., WELTY R.F., BROOKS F.P., RHOADS J.E. and PENDERGRASS E.P. Carcinoma of the thyroid. *Ann Surg.* 126: 140, 1947.
36. HORN R.C. Jr. and RAVDIN I.S. Carcinoma of the thyroid gland in youth. *J. Clin. Endocrinol.* 11: 1166, 1951.
37. IADA F. Surgical significance of capsule invasion of the adenoma of the thyroid. *Surg. Gyn. Obst.* 144: 710, 1977.
38. IRAOLA M.L. Anatomía patológica del nódulo tiroideo. 5o. Congr. Nac. Med. Int., Montevideo 1969.
39. KOUTROS D.A., LIVADAS D., SPONTOURIS J., MESSARIS G. and STATHERON P.K.: A study of 408 cold thyroid nodules in a country with endemic goitres. *Nucl. Med.* 7: 165, 1968.
40. LAVINA R.E., ROSSI SPERA J.J., CRESTANELIO F. Neoplasma del tiroides. Revisión de 35 casos observados en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" entre los años 1953 y 1973. *Di. Med. Uruguayo* 40: 338, 1974.
41. LEES W.R., VAHL S.P., WATSON L.R. and RUSSELL R.C.G. The role of ultrasound scanning in the diagnosis of thyroid swellings. *Br. J. Surg.* 65: 681, 1978.
42. LÖWHAGEN T., GRANBERG P.O., LUNDEI G., SKINNARI P., SUNDBLAD R., and WILLEMS J.S.: Aspiration biopsy cytology (A B C) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg. Clin. N. Amer.* 59: 3, 1979.
43. MAGGIOLO J. Cancer de tiroides. Diagnóstico y formas clínicas. *Congr. Uruguayo Cir.* 180., 1: 25, 1967.
44. MAGGIOLO J. Nódulo tiroideo y carcinoma tiroideo. *Congr. Nac. Med. Int.* (Montevideo) 50., 1: 129, 1969.
45. MANZANO O., MUXI F., MAUTONE J. Correlación entre el examen citológico por punción y la anatomía patológica de 31 nódulos tiroideos. *Congr. Nac. Med. Int.* (Montevideo). 50. 1: 5, 1969.
46. MAUTONE J.A. - Incidencia y naturaleza del nódulo tiroideo en 341 tiroidectomías parciales. *Congr. Nac. Med. Int.* (Montevideo) 50., 1: 15, 1969.
47. MILLER J.M., ZAFAR S.V., The cystic thyroid nodule recognition and management. Programme of the 48th. Annual Meeting of the American Thyroid Association. Chicago 1972 (citado por 49).
48. MILLER M.J., HAMBURGER J.I., KINI S.: Diagnosis of thyroid nodules. Use of fine-needle aspiration and needle-biopsy. *J.A.M.A.* 241: 481, 1979.
49. MISKI M., ROSEN I.B. and WALFISH P.G.-B-Mode ultrasonography in assessment of thyroid gland lesions. *Ann. Int. Med.* 79: 505, 1973.
50. MORTE SEN J.D., WOOLNER L.B. and BENNET W.A. Gross and microscopic findings in clinically thyroid glands. *J. Clin. Endocrinol.* 15: 1270, 1955.
51. MORTENSE J.D., BENNET W.A. and WOOLNER L.B. Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. *Surg. Forum* 5: 569, 1954 (citado por 4).
52. MOSER G. et SPILIOPOULOS A. Tumeur maligne primitive de la thyroïde. *Med et Hyg.* 38: 2314, 1980.
53. MUSE I.M., OTEG I., PUPPO DE GREZZI S., PONASSO H., TORRES J., NAVARRO A. El síndrome obstructivo respiratorio alto en los cánceres tiroideos, aspectos clínicos, fisiopatológicos, histopatológicos, pronósticos y terapéuticos. *Ar. Fac. Med. Montevideo* 4: 11, 1981.
54. MUXI F., MANZANO O., PORTOS M., MAUTONE J. Aspectos clínicos de los nódulos tiroideos únicos. 5o. Congr. Nac. Med. Int. pag. 1, Montevideo 1969.
55. NELSON R.L., WAHNER H.W. and GORMAN C.A. Rectilinear thyroid scanning as a prediction of malignancy. *Ann Inter. Med.* 88: 41, 1978.
56. PASEYRO P. Cáncer de tiroides. Diagnóstico citológico e inmunológico. *Congr. Uruguayo Cir.* 180. 1: 65, 1967.
57. PASEYRO P. Contribución de la citología obtenida por punción al diagnóstico del nódulo tiroideo clínicamente único. *Congr. Nac. Med. Int.* (Montevideo) 50., 1: 111, 1969.
58. PERA C. Avances en cirugía: el nódulo tiroideo. Salvat, Barcelona 1978.
59. PERINETTI H., STANELONI L.N., YACIOPANO C.A., NACIF N.A., GINER M., SANCHEZ TEJEDA J. y PERINETTI H.A. Cáncer tiroideo en una región de bocio endémico. *Rev. Argentina de Cirugía* 26: 129, 1974.
60. PROTO A., GREZZI DE PUPPO S., VOIONTE M.R., MANZANO O., SPAGNA A., BOSANO J. y ROJAS A.

- Nódulo tiroideo. Aspectos clínicos. *Congr. Nac. Med. Int. (Montevideo) 50.*, 1: 26, 1969.
60. REMINE W.H., and Mc CONAHEY M.W. Management of thyroid nodules. *Surg. Clin. N. Amer.* 57: 523, 1977.
 61. ROSEN I. B., WALFISH G.P. and MISKIN M. The use of B mode ultrasonography in changing indications for thyroid operations. *Surg. Gyn Obst.* 139: 193, 1974.
 62. ROSEN I.B., WALFISH P.G. and MISKIN M. The ultrasound of thyroid masses. *Surg. Clin. N. Amer.* 59: 19, 1979.
 63. SACHSEVA M.S., WIG J.D., BOSE S.M., CLUEDARY G.C. and DUTTA B.N. The solitary thyroid nodule. *Brit. J. Surg.* 61: 368, 1974.
 64. SANFILIPPO P.M., BEHARS O.H., Mc CONNHEY W.H. and THORVALDSSON S.E. Indications for thyroidectomy. *Mayo Clin. Proc.* 48: 269, 1973.
 65. SARALEGUI BUELA J.P., JOURDAN DE BAYLEY E. Tratamiento del nódulo tiroideo. *Congr. Nac. Med. Int. (Montevideo) 50.*, 1: 177, 1969.
 66. SHIMOOKA K., BADILLO J., SOKAL J.E. and MARCHETTA F.C. Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. *J.A.M.A.* 181: 179, 1962.
 67. SLOAN I.W. Of the origin, characteristics and behavior of the thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol.* 14: 1309, 1954.
 68. SOKAL J.E. A long term follow-up of non toxic nodules goiter. Effect of clinical selection on the observed incidence of malignancy. *Arch. Int. Med.* 99: 60, 1957.
 69. SOTO R.J. Aspectos clínicos y dinámicos del nódulo tiroideo. *Congr. Nac. Med. Int. (Montevideo) 50.*, 1: 183, 1969.
 70. SUIFFET W. Carcinoma tiroideo. Tratamiento quirúrgico. *Cir. Uruguay* 44: 159, 1974.
 71. TCHEKMEDJIAN V., DELBENE R. y AGUIRRE C. Complicaciones y secuelas de la cirugía tiroidea. *Cir. Uruguay* 48: 457, 1978.
 72. THOMAS C.G., and BUCKWALLEN J.A. - Cáncer de thyroid. *Advances in Surgery* 10: 245, 1976.
 - 72'. TOURNAIRE J., BERNARD M.H., MAMELIE N., DUTRIEUX-BERGER N., CHALENDAR D., ROU-
 - THIER J.L. Nodules froids thyroïdiens. Etude prospective des critères de malignité chez 407 malades opérés. *Nour. Presse Med.* 10: 309, 1981.
 73. TRABEL J.A., ARRIBELTZ B., VISTA AGUIAR N. Nódulos tiroideos. Estudio radioisotópico. *Congr. Nac. Med. Int. (Montevideo) 50.*, 1: 138, 1969.
 74. VANDER J.B., GOSTON E.A. and DAWBER T.R. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann. Int. Med.* 69: 537, 1968.
 75. VEITH F.J., BROOKS J.R., GRISBY W.P. and SELENKOW H.A. The nodules thyroid gland and cancer. *England J. Med.* 270: 431, 1964.
 76. WAGNER D.H., RECAN T.W.M. and EVANS R.H. A review of one hundred and fifty thyroidectomies following prior irradiation of the head, neck and upper part of the chest. *Surg. Gyn. Obst.* 147: 903, 1978.
 - 76'. WALDSTEIN S.S. The evaluation and management of nontoxic thyroid disease. Current surgery. January-February pag 1, 1981.
 77. WALFISH P.G., HAZANI E., STRAWBRIDGE H.T. C., MISKIN M. and ROSEN B.I. A prospective study of combined ultrasonography and needle aspiration biopsy in the assessment of the hypofunctioning thyroid nodule. *Surg.* 82: 474, 1977.
 78. WARD R. Malignant goiter. *Surg.* 16: 783, 1944.
 79. WILLIAMS A.C., DAVIS J.M. and KIELLY A.A. Thyroid cancer in 1330 cases of surgical goiter. *Am. J. Surg.* 104: 672, 1962.
 80. WINSHIP T., and ROSVOLL R.V. Childhood thyroid carcinoma. *Cancer* 14: 734, 1961.
 81. WITHERS E.H., ROSENFELD I., O'NEILL J., LYNCH J.B. and HOLCOMB G. Longterm experience with childhood thyroid carcinoma. *J. Pediatric Surg.* 14: 332, 1979.
 82. WITT T.R., MENG R.L., ECONOMOU S.G. and SOUTHWICK H.W. The approach to the irradiated thyroid. *Surg. Clin. N. Amer.* 59: 45, 1979.
 83. WRIGHT H.K., BURROW G.N., SPALDING S., SHEAHAN D.G. Terapéutica actual de los nódulos tiroideos. *Clin. Quirur. N. Amer.* pag. 277, Abril 1974.