

Los carcinomas diferenciados pequeños del tiroides

Dres. Bolívar Delgado¹, Leonardo Risi²

Resumen

A propósito de una serie de 26 pacientes operados con carcinomas diferenciados del tiroides de un tamaño menor de 15 mm los autores realizan una revisión del tema destacando los caracteres principales de estos tumores: frecuentemente ocultos, de hallazgo incidental y con un pronóstico excelente tratados por tiroidectomía menos que total.

Palabras clave: Tiroides – tumores
Tiroides – carcinoma diferenciado
Tiroides – terapia

Summary

The authors make a revision of this subject as regards a series of 26 operated patients with small differentiated carcinomas of the thyroid (less than 15 mm). They point out these tumors' main features: they are frequently occult, of incidental finding, and with excellent prognosis when treated by means of a less-than-total thyroidectomy.

Introducción

Los factores pronósticos de mayor relevancia en el carcinoma diferenciado del tiroides (CDT) son: la edad del enfermo, el contenido de DNA del tumor y la extensión de la enfermedad al momento de la consulta.

Aunque también el tamaño tumoral tiene relevancia si se considera que los tumores más pequeños tienen mejor pronóstico⁽¹⁾.

El tamaño mínimo de un tumor tiroideo, que permite su reconocimiento preoperatorio es aproximada-

mente de 10 a 15 mm, por lo cual habitualmente tumores de menor tamaño son de hallazgo incidental en la cirugía tiroidea indicada por otras afecciones en general benignas.

Los tumores de ese tamaño (hasta 15 mm) tratados exclusivamente por cirugía, con resecciones glandulares limitadas, tienen un excelente pronóstico con una supervivencia de los pacientes comparable a la de un grupo control sano de la misma edad y sexo.

Estos tumores han sido clasificados diferentemente como microcarcinomas, carcinomas ocultos o carcinomas mínimos pero comparten características clínicas, terapéuticas y pronósticas. Por lo tanto, los consideraremos bajo la denominación común de «carcinomas diferenciados pequeños» (CDPT).

Material y método

En los últimos 12 años (1968-1980) hemos operado 26 pacientes con CDPT. Dado que en 5 de ellos existía más de un tumor, el total de los tumores tratados asciende a 33.

Sólo se consideraron para este análisis, los carcinomas diferenciados cuyo tamaño medido por el patólogo no sobrepasaba los 15 mm y eran macroscópicamente visibles. No se incluyeron por tanto, los focos microscópicos de los carcinomas multicéntricos.

Resultados

De estos 26 pacientes operados: 23 fueron del sexo femenino y sólo 3 del masculino (7.6/1) con una edad promedio de 43 años (rango de 19 a 60 años).

De los 33 tumores, 21 tenían menos de 10 mm y 12 entre 10-15 mm (se incluyó un solo caso de 17 mm pero que presentaba caracteres de carcinoma papilar esclerosante).

5 pacientes tuvieron más de un tumor:

a) 2 casos – 2 carcinomas papilares en diferentes lóbulos.

Trabajo de la Clínica Quirúrgica «F» y del Dpto. de Cirugía del Círculo Católico.

¹ Profesor Director de la Clínica Quirúrgica «F» y Jefe del Dpto. de Cirugía del Círculo Católico. ² Médico del Dpto. de Cirugía del Círculo Católico.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 8 de agosto de 1990.

Correspondencia: Dr. Bolívar Delgado. Brito del Pino 1554 ap. 602. CP 11600. Montevideo, Uruguay

- b) 1 caso – 3 carcinomas foliculares, 2 en un lóbulo y otro en el istmo.
- c) 1 caso – 1 carcinoma papilar y otro folicular en el mismo lóbulo.
- d) 1 caso – 3 carcinomas papilares en diferentes lóbulos.

La bilateralidad se dio pues en 3 casos (3/26) lo que equivale a un 11%.

16 tumores fueron catalogados como papilares: 8 infiltrantes, 5 esclerosantes, 3 encapsulados y 17 como tumores foliculares: 7 infiltrantes, 4 esclerosantes, 6 encapsulados (5 con rotura capsular).

10 pacientes fueron operados por nódulo tiroideo.

7 por bocio multinodular.

6 por bocio difuso (5 con tirotoxicosis).

2 por adenopatías secundarias sin tumor tiroideo palpable.

1 por tiroiditis de Hashimoto.

De los 10 operados por nódulo tiroideo, en 8 el nódulo correspondió a un carcinoma diferenciado pequeño y en los otros 2, el nódulo era un carcinoma papilar pero el CDPT fue un hallazgo incidental del mismo tipo histológico en el otro lóbulo.

En 16 pacientes (61.5%) el hallazgo del CDPT fue pues incidental.

Las operaciones realizadas fueron: 15 tiroidectomías casi totales, 6 tiroidectomías subtotales bilaterales, 4 tiroidectomías totales y 1 lobectomía.

Se efectuaron además 3 vaciamientos ganglionares de cuello.

No hubo mortalidad operatoria y en el seguimiento sólo se consideraron 2 pacientes que sobrepasaron los 10 años, ambos operados por carcinomas ocultos y que consultaron por adenopatías secundarias. A ambos se les realizó una tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, sin otro tratamiento complementario que hormono-terapia tiroidea sustitutiva. Uno de ellos consultó nuevamente a los 12 años por una recidiva ganglionar que se extirpó.

No ha muerto, hasta ahora, ningún paciente de la serie por cáncer.

Salvo el caso señalado, ninguno ha presentado recidivas o metástasis.

Comentarios

Los CDPT comparten 3 características:

- 1) tener un tamaño máximo de 15 mm·
- 2) su habitual hallazgo incidental y
- 3) su excelente pronóstico, tratados exclusivamente por cirugía conservadora.

Estas tres características tienen entre sí una estrecha interrelación, ya que por ser pequeños, habitualmente no se diagnostican preoperatoriamente y por lo tanto son de hallazgo incidental, teniendo excelente pronóstico.

Comúnmente son denominados microcarcinomas, carcinomas ocultos o carcinomas mínimos. El término microcarcinoma induce a confusión con los focos microscópicos de carcinoma, habitualmente multicéntrico y que no son considerados en este trabajo.

Si bien generalmente no se diagnostican clínicamente y su hallazgo es incidental, aquellos cuyo tamaño se acerca al máximo (15 mm) pueden ser palpados o detectados por los métodos auxiliares de diagnóstico perdiendo su carácter de oculto, tal como ocurrió en 8 pacientes de nuestra serie.

Por último, la denominación para ellos de carcinoma mínimo es ambigua. Por ello, nos ha parecido conveniente designarlos simplemente carcinomas pequeños (CDPT).

Su frecuencia es variable, dependiendo fundamentalmente de si se trata de series quirúrgicas o de autopsias, teniendo significativas diferencias geográficas. Es importante señalar la experiencia y el interés del patólogo en hallarlos.

En una revisión estadística realizada por Schindler⁽²⁾ los CDPT constituyeron el 10% de los tumores malignos del tiroides, el 25% de los carcinomas papilares y el 7.8% de los estudios de autopsia. En la serie de este autor hubo 15 CDPT que representaron el 7.7% de los carcinomas papilares y el 2.2% de los hallazgos de autopsia.

En la serie más extensa publicada (182 casos) correspondiente a la Clínica Mayo⁽³⁾ los CDPT representaron el 46% de 859 carcinomas papilares, en la serie de Ito⁽⁴⁾, el 8% de 727 carcinomas diferenciados del tiroides (58) y en la serie de la Clínica Lahey el 6% de 300 carcinomas diferenciados tiroideos⁽⁵⁾.

Según Bell⁽⁶⁾ la frecuencia de esos tumores en Estados Unidos oscila entre 1–13% y Thompson⁽⁷⁾ calcula que unos 10 millones de americanos tienen tumores ocultos, pero destaca que esta alta incidencia no está asociada a un aumento de la mortalidad.

En estudios de autopsia en los que el CDPT no ha sido la causa de la muerte, la frecuencia oscila entre 0.7–7.2%^(6–9), pero llegando algunos países como Japón a cifras tan altas como el 28%⁽¹⁰⁾.

En nuestra serie sobre 65 pacientes operados por CDT en este mismo período hubo 26 CDPT, es decir, un 40%.

Con relación al sexo, observamos un claro dominio del sexo femenino al igual que como ocurre con todos los CDPT, que en nuestra serie fue de 7/1 a diferencia de lo hallado en nuestro medio para todos los CDT, que es de 5/1⁽¹¹⁾. Sin embargo, en los estudios de necropsia estadiferente incidencia en relación al sexo no se ha demostrado^(9,10).

En cuanto a la edad, cabe señalar que habitualmente ocurre en pacientes mayores de 40 años, como lo demostró la serie de Ann Arbor⁽⁶⁾. En la nuestra el 70% eran mayores de esa edad, con un promedio de 43 años. Aunque tampoco en los estudios de necropsia se han señalado diferencias en cuanto a la

edad. En la serie de Bondenson ⁽⁹⁾ casi todos eran mayores de 40 años.

En cuanto al tamaño de estos tumores hay un grupo de autores que acepta como máximo los 10 mm ^(3,4,6,12,13) lo que corresponde en la clasificación de la UCI ⁽¹⁴⁾ al T1. Otro autores en cambio se refieren a los 15 mm como medida máxima ^(2,15-18) criterio que hemos seguido

Referente al tamaño mínimo, éste es el de la visión macroscópica. En la serie de necrosis de Bondenson ⁽⁹⁾ por ejemplo de 36 CDT menores de 10 mm, 15 tenían menos de 3 mm y 6 menos de 1 mm.

En cuanto a la relación existente entre el tamaño tumoral y el pronóstico es necesario señalar que las diferencias significativas han sido indicadas por la mayoría de los autores para los tumores mayores o menores de 40-50 mm ^(3,4) es decir los T3 de la UCI ⁽¹⁴⁾.

Para el carcinoma folicular, Crile ⁽¹⁹⁾ señala que entre tumores de 30 mm y aquellos de 30-50 mm no hay diferencias significativas de sobrevida (71 y 64% respectivamente) y en cambio ésta existe para aquellos mayores de 50 mm (39% de sobrevida).

La Escuela de Michigan ⁽²⁰⁾, comprueba que en un grupo de 798 CDT tratados entre 1940-1986 hubo 172 muertos y todos tenían tumores mayores de 40 mm.

Para Mc Conahey ⁽³⁾ el tamaño del tumor está altamente relacionado a la aparición de recidivas locales y metástasis, pero esto sobre todo en tumores mayores de 40 mm.

De acuerdo a Buckwalter ⁽²¹⁾ en el carcinoma estadio I (intratiroideo sin metástasis ganglionares ni a distancia) la sobrevida alejada no muestra diferencias entre los tumores de menos de 25 mm con la de aquellos de 25-40 mm pero sí con los mayores de esa cifra que tienen peor sobrevida.

Parecería pues evidente la significación del tamaño del tumor; sin embargo, autores como Hamming ⁽²²⁾ no lo acepta como de significativo valor pronóstico.

Por otra parte, el peso de la edad como factor pronóstico es tan formidable que para la UCI ⁽¹⁴⁾ el tamaño del tumor no interesa para la estadificación en pacientes menores de 45 años.

En general los CDPT son papilares y para algunos autores sólo ocasionalmente foliculares ^(2,13). Las series más extensas publicadas como las de la Clínica Mayo ⁽³⁾ corresponden a carcinomas papilares y en las series de autopsia de Fukunaga ⁽¹⁰⁾ sobre 139 CDPT sólo uno era folicular. En la de Bondenson ⁽⁹⁾ también de autopsia sólo 11% correspondieron a carcinomas foliculares.

Dentro de los CDPT de tipo papilar existe una variedad denominada microcarcinoma papilar esclerosante, término aceptado por la OMS ⁽²⁾ que corresponde a un tipo de carcinoma papilar caracterizado por ser «tumores pequeños, circunscriptos, pero de contorno irregular, estelar, de aspecto similar al de un núcleo fibroso cicatricial» ⁽²³⁾. Esta variedad es relati-

vamente frecuente y en la serie de Schindler ⁽²⁾ representó el 60% de los CDPT.

No hemos encontrado que se hayan señalado diferencias pronósticas entre los carcinomas pequeños foliculares y papilares, ni de éstos con su variedad esclerosante, pero es de anotar que las series más extensas publicadas corresponden a carcinomas papilares.

En nuestra serie no hubo diferencias de frecuencia entre los diferentes tipos histológicos corroborando una característica del CDT en nuestro medio ⁽¹¹⁾ que discrepa con la experiencia internacional donde predomina netamente el carcinoma papilar; 9 carcinomas nuestros correspondieron a la variedad esclerosantes (9/33 = 27%) pero llamativamente 4 de ellos fueron foliculares.

En una revisión de la Clínica Mayo ⁽¹⁷⁾ el 70% de los CDPT fueron bilaterales, en la serie de Bondenson ⁽⁹⁾ el 15.6% y en la nuestra el 11%.

El hallazgo de los CDPT es frecuentemente incidental y ocurre en el curso de operaciones realizadas para el tratamiento de enfermedades tiroideas no tumorales sobre todo de la enfermedad de Basedow, del bocio multinodular y de los nódulos tiroideos ^(6,10-13,17,18,24) como ocurrió en nuestra serie donde la frecuencia del hallazgo incidental fue de 61.5%.

Con cierta frecuencia también estos CDPT presentan adenopatías secundarias ^(25,26) que pueden ser su primera y única expresión clínica ^(6,15,27,28). En la serie de Schindler ⁽²⁾ 20%; en la extensa experiencia de Clínica Mayo ⁽¹⁷⁾ 55 casos o sea el 40%; 73% de ellos consultaron por una masa en la región lateral del cuello y en 75% de los casos las metástasis ganglionares fueron múltiples.

Esta situación corresponde en general a carcinomas papilares ^(3,27,29,30). En la serie de Maggiolo ⁽²⁹⁾ sobre 14 casos de CDPT que consultaron por una adenopatía secundaria 9 fueron papilares y el resto foliculares.

Esta forma de presentación se ve en el 14-50% de los CDT ^(31,32) y entre el 10-28.5% de los carcinomas papilares ^(3,17,30).

En nuestra serie 2 pacientes consultaron por adenopatías secundarias y tenían un CDPT, hallazgo de la exploración operatoria correspondiendo ambos a carcinomas papilares.

En las series de necropsias ⁽⁹⁾ la frecuencia de metástasis ganglionares en los CDPT es baja (3%).

El tratamiento quirúrgico realizado en los CDPT es comúnmente el habitual de la enfermedad tiroidea que motivó la operación ⁽¹³⁾ y en general suficiente. Existe acuerdo que, en el CDT la operación resectiva glandular de menor extensión aceptada es la lobectomía o la istmectomía ^(5,21,33-36) pero ante la invasión de los 2 lóbulos o el riesgo de multicentricidad debe ser una tiroidectomía total o casi total ^(18,32,35,37,39). Ya hemos visto la frecuencia de la bilateralidad de acuerdo a la revisión efectuada y a nuestra propia serie (11%).

El trabajo de Mazzaferri ⁽⁴⁰⁾ puso en evidencia que en los carcinomas papilares menores de 15 mm el porcentaje de recidivas y/o metástasis es el mecanismo cualquiera que sea la operación realizada.

Numerosos autores sostienen que para el carcinoma papilar no se han demostrado diferencias significativas de sobrevida con la tiroidectomía total ^(41,42). Para la Escuela de Carolina del Norte tampoco éstas existirían para el carcinoma folicular ⁽²¹⁾ afirmando autores como Crile ⁽⁴³⁾ que no hay relación entre la sobrevida y la extensión de la resección glandular.

Por tanto, si el límite de resección está libre de tumor y no hay ganglios colonizados, el tratamiento quirúrgico realizado debe considerarse radical y definitivo ⁽¹⁵⁾.

En el caso de demostrarse la existencia de ganglios colonizados se asociará a la resección glandular, la exéresis local o mejor aún el vaciamiento ganglionar correspondiente ⁽³²⁾.

En la extensa serie referida de la Clínica Mayo ⁽³⁾ la operación de elección realizada entre 1955–1970 fue la tiroidectomía casi total; no se actuó sobre los ganglios en el 53.4% de los casos y solamente el 4% de los pacientes que no tenía metástasis en el momento de la consulta recibió I¹³¹ ablativo; desde 1970 se indicó hormona tiroidea posoperatoria en dosis terapéuticas y no supresivas.

En nuestra serie la tiroidectomía casi total fue la operación más frecuentemente realizada y en solo 3 casos se actuó sobre los ganglios.

El pronóstico de los CDPT tratados exclusivamente por cirugía es excelente e igual que el de sujetos normales de la misma edad y sexo ⁽³⁴⁾ teniendo en la serie de la Clínica Mayo ⁽³⁾: con un seguimiento de 28 años, una sobrevida para los carcinomas de menos de 10 mm del 99.5% y para aquellos de hasta 15 mm del 99.2%. En dicha serie hubo un solo muerto por cáncer que correspondió a un carcinoma multicéntrico que presentaba metástasis ganglionares y a distancia en el momento de la consulta.

Hay otras series publicadas, no tan extensas como la referida pero con resultados similares ^(2,4,5,16,18).

Es de señalar que en las series de autopsia en las que se halló CDPT estos no habían sido la causa de la muerte ^(9,10).

Se ha insistido como de significativo valor pronóstico el hecho que el tumor sea intratiroideo ^(16,44) hecho habitual en los CDPT. En la serie de la Clínica Lahey ⁽⁴⁴⁾ por ejemplo los carcinomas intratiroideos tuvieron una mortalidad alejada del 3% para los papilares y del 17% para los foliculares, cifras que ascienden al 38% y 54% respectivamente en los tumores con extensión extratiroidea.

De acuerdo a los resultados de la Mayo ^(3,34) la existencia de ganglios colonizados no influye en la sobrevida, sobre todo si son metástasis ocultas ⁽²⁶⁾. Por tanto parecería aconsejable frente a un CDPT realizar una tiroidectomía casi total, aunque si la operación que se hubiese realizado fuera una lobectomía

y en la exploración operatoria el otro lóbulo apareció sano muy probablemente lo es efectivamente. En caso de que existan adenopatías lo aconsejable es realizar un vaciamiento radical modificado.

No parece indicado en estos pacientes el I¹³¹ postoperatorio y la hormona tiroidea a dosis terapéuticas solamente si fuera necesario.

Bibliografía

- Thomas C G Jr. Bocio nodular y neoplasias benignas y malignas del tiroides. En: Sabiston DC Jr. Tratado de Patología Quirúrgica. México: Interamericana, 1974 p. 586.
- Schindler AM. Le carcinome papillaire occulte de la thyroïde. Schweiz. Med. Wochenschr 1982, 112: 339–42.
- McConahey W.M., Hay I.D., Woolner L.B., Heerden M.B. Ch. B, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 Throug 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. Mayo Clin Proc 1986; 61: 978–96.
- Ito J, Noguchi S, Murakami N, Noguchi A. Factors affecting tye prognosis of patients with carcinoma of the thyroid. Surg Gynecol Obstet 1980; 150: 539–44.
- Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, Horner TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. Worl J Surg 1986; 10: 612–22.
- Bell RM. Thyroid carcinoma. Surg Clin North Am 1986, 66: 13–30.
- Thompson NW, Nishiyama RH, Horness JK. Thyroid carcinoma. Curr Probl Surg 1979, 25: 5–67.
- Sampson RJ, Woolner LB, Balin RC et al. Occult thyroid carcinoma in Almstead Country, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagashaki, Japan. Cancer 1974, 34: 2072–6.
- Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. Cancer 1981, 47: 319–23.
- Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. Cancer 1975, 36: 1095–9.
- Delgado B, Farre I, Risi L. Cáncer diferenciado del tiroides. Uruguay 1986. Cir Uruguay 1989; 59 (5–6): 180–8.
- Hazar JB, Crile G Jr, Dempsey WS. Nonencapsulated sclerosing tumors of the thyroid. J Clin Endocrinol 1949, 9: 1216 (citado por 24).
- Lewis DW, Cady B. Carcinoma of the thyroid. En: Watne AL. Problems in General Surgery. head and neck cancer ilsite specific problems. Philadelphia: Lippincott 1988(5): 252–62.
- Unión internacional contra el cáncer. TNM. Clasificación de los tumores malignos. Berlín: Springer Verlag 1987: 33–5.
- Riccabona G. Thyroid cancer. Berlín; Spinger Verlag: 1987.
- Kramer JB, Wells SA Jr. Thiroid carcinoma. Adv Surg 1989, 22: 195–224.
- Hubert JP Jr, Kiernan PD, Beahrs OH et al. Occult papillary carcinoma of the thyroid. Arch Surg 1980; 115: 394–8.
- Block MA. Surgery of thyroid nodules and malignancy. Cur Probl Surg 1983, 20: 134–202.
- Crile G Jr. The treatment of papillary carcinoma of the thyroid occurring after irradiation. Surg Gynecol Obstet 1980, 150: 850–2.
- Harness JK, McLeod MK, Thompson NW et al. Death due differentiated thyroid cancer: a 46 year perspective. World J Surg 1988, 12: 623–9.
- Buckwalter JA, Thomas CG Jr. Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinomas. Ann Surg 1972. 176: 565–77.
- Hamming FJ, Lodewijk JDM, Cornelisse CJ et al. Pronostic value of nuclear DNA content in papillary and follicular thyroid cancer. World J Surg 1988, 12: 503–8.
- Grosso OF, Paseyro P, Maggiolo J. Elementos de patología tiroidea. Montevideo: Ed. Científica Fac. Medicina, 1964.
- Perrone L, Papan J, Estrugo R et al. Hipertiroidismo y cáncer de tiroides. Cir Uruguay 1978, 12: 503–8.
- Carcangui ML, Zampi G, Pupi A et al. Papillary carcinoma of the thyroid clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer 1985, 55: 805–28.
- Frauenhoffer CM, Patchefsky AS, Cobanoglu A. Thyroid carcinoma. A clinical and pathologic study of 125 cases. Cancer 1979, 43: 2414–21.
- Delgado B. Adenopatía neoplásica secundaria del cuello. Pri-

- mitivo tiroides. Mesa Redonda Congreso Uruguayo de Cirugía 40ª 1989 (en prensa).
28. **Latourrette F, Paseyro P, Cassinelli JF.** Diagnóstico de carcinoma tiroideo clínicamente inaparente por el examen inmunológico de su metástasis cérvico lateral. *Rev Cir Uruguay* 1966, 36: 233-9.
 29. **Maggiolo J.** Cáncer de tiroides. Diagnóstico y formas clínicas. Congreso Uruguayo de Cirugía, 18ª 1967, 1: 25-64.
 30. **Laviña RE, Rossi Spera JJ, Crestanello F.** Neoplasma del tiroides. *Día Med. Uruguayo* 1974, 40: 338-40.
 31. **Delgado B.** La extensión de la resección glandular en el carcinoma diferenciado del tiroides. *Cir Uruguay* 1990, 60 (1-3): 7.
 32. **Suiffet W.** Cáncer del tiroides. Tratamiento quirúrgico. Congreso Uruguayo de Cirugía, 18ª, 1967, 1: 80-114.
 33. **Delgado B.** La extensión de la resección glandular en el carcinoma diferenciado del tiroides. *Cir. Uruguay* 1990, 60 (1-3): 7.
 34. **Talbot Ch.** The management of the solitary thyroid nodule. En: I. Taylor *Progress in surgery*. Edinburg: Churchill Livingstone 1985, 1: 39-47.
 35. **Thomas GC Jr, Buckwalter JA.** Cancer of the thyroid. *Adv Surg* 1976, 10: 245-85.
 36. **Ozaki O, Notsu T, Hirai K, Mori T.** Differentiated carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 1983, 7: 181-5.
 37. **Edis AJ.** Surgical treatment for thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1977, 57: 533-42.
 38. **McKenzie AD.** The natural history of thyroid cancer. *Arch Surg* 1971, 102: 274-82.
 39. **Parmentier C.** Les epitheliomas diferencies du corps thyroide. *Rev Pract* 1982, 32: 1981-94.
 40. **Mazzaferrri EL, Young RL, Aertel JE et al.** Papillary thyroid carcinoma: impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977, 56: 171-85.
 41. **Crile G Jr.** Changing and results in patients sith papillary carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1971, 132: 460-71.
 42. **Perinetti HA, Staneloni L, Nasif J.** Thyroid cancer surgery and the risk of the opposite recurrent after 15 years of follow-up. *Proc. First Latin American Thyroid Congr.* 1982. Buenos Aires: Panamericana, 1982 p. 352.
 43. **Crile G Jr., Pontius KI, Hawk WA.** Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1985, 160: 409-13.
 44. **Rossi R, Nieroda C, Cady B, Wool MS.** Malignancies of the thyroid gland. The Lahey Clinic experience. *Surg Clin North Am* 1985, 65: 211-30.