

# Carcinoma medular y carcinoma de células de Hürthle del tiroides sincrónicos: una rara asociación lesional

## Presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía

Dres. Luis Cimarra<sup>1</sup>, Fernando Gutiérrez<sup>2</sup>, Carlos Acevedo<sup>3</sup>, Mariana Rosasco<sup>4</sup>, Ana Mariño<sup>5</sup>

### Resumen

Los autores presentan un raro caso de asociación lesional sincrónica e independiente de carcinoma medular del tiroides con metástasis ganglionares, y carcinoma de células de Hürthle del lóbulo tiroideo contralateral. Se destaca la falta de referencias en la literatura revisada de casos similares. Se describen detalladamente los pasos diagnósticos y terapéuticos seguidos con este paciente. La bibliografía consultada permitió realizar una puesta al día de los aspectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos de ambos tipos de cánceres tiroideos. A diez meses de la intervención quirúrgica el paciente se encuentra libre de enfermedad y en buenas condiciones, debiendo continuar con un estricto control evolutivo.

**Palabras clave:** Carcinoma medular  
Glándula tiroides  
Neoplasmas de la tiroides

### Summary

The authors present a rare case of synchronic and independent lesional association of medullar carcinoma of the thyroid with node methastasis and Hürthle cell carcinoma of the contralateral thyroid lobe. There is a lack of similar references in the reviewed literature. The authors describe in detail diagnostic and therapeutic steps followed with this patient. Bibliography revision made possible an update of diagnostic, therapeutical and prognostic aspects of both types of thyroid cancer. The patient is disease free and in good condition ten months after surgery, with a strict follow-up.

### Introducción

El cáncer de tiroides, a pesar de ser el más frecuente de todos los carcinomas endócrinos, constituye una enfermedad relativamente infrecuente, representando solamente 0,5-1% de todos los cánceres. Dentro de los carcinomas tiroideos, el carcinoma papilar y el carcinoma folicular representan 70-90% de los mismos (papilar 60-70%, folicular 10-20%). El carcinoma anaplásico o indiferenciado constituye aproximadamente un 10% de los cánceres tiroideos, siendo el carcinoma medular y el de células de Hürthle los tumores malignos primitivos de más baja incidencia en la patología tiroidea<sup>(1-4)</sup>.

El carcinoma medular tiroideo representa 3-10% de todos los cánceres tiroideos en EE.UU. y

1. Ex Asistente de Clínica Quirúrgica.

2. Ex Asistente de Clínica Quirúrgica, cirujano del Hospital Departamental de San José.

3. Asistente de Clínica Quirúrgica.

4. Ex Residente de Anatomía Patológica.

5. Profesora Adjunta de Anatomía Patológica.

Clínica Quirúrgica "A" Prof. Dr. F. Crestanello  
Cátedra de Anatomía Patológica Prof. Dr. H. Navarrete.

**Correspondencia:** Dr. Luis Cimarra. Tobas 3530 apto. 3. CP 12.000, Montevideo.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 23 de setiembre de 1998.

otros países occidentales <sup>(3-7)</sup>, y solamente 1-2% en Japón <sup>(8)</sup>. Se reconoce una forma esporádica de la enfermedad (80% de los casos), y tres formas familiares (20% de los casos): una autosómica dominante no MEN, y dos que integran el síndrome de neoplasias endócrinas múltiples (MEN), MEN 2 A y MEN 2 B respectivamente <sup>(5,6)</sup>.

En cuanto al carcinoma de células de Hürthle, resulta difícil establecer su incidencia dentro de los cánceres tiroideos, por cuanto la mayoría de los estudios representan casos aislados <sup>(9)</sup>. Perrone y colaboradores <sup>(10)</sup> en nuestro medio, sobre 419 tiroidectomías encontraron 41 cánceres tiroideos, de los cuales un porcentaje llamativamente grande (7,5%) fueron carcinomas de células de Hürthle. Sin embargo otros autores, sobre series grandes, encontraron una incidencia mucho más baja. A modo de ejemplo Brooks <sup>(4)</sup>, sobre 1.249 nódulos tiroideos solitarios encuentra 241 cánceres tiroideos, de los cuales solo 1,2% (tres casos) fueron carcinomas de células de Hürthle. Otros autores refieren una incidencia de 2-3% <sup>(11,12)</sup>.

Si bien como veremos más adelante se han descrito algunas asociaciones lesionales de otros cánceres tiroideos en pacientes con carcinoma medular del tiroides, la asociación lesional independiente y sincrónica dentro de la misma glándula de cáncer medular y cáncer a células de Hürthle, constituye una rareza que los autores no han logrado encontrar publicada en la extensa bibliografía consultada.

Se presenta a continuación un caso clínico operado en la Clínica Quirúrgica A del Hospital de Clínicas, donde el paciente asociaba un extenso carcinoma medular tiroideo con masivas metástasis ganglionares, con dos focos de carcinoma de células de Hürthle en el lóbulo contralateral.

### Caso clínico

RAE, 69 años, procedente del Departamento de San José, fumador, sin antecedentes personales ni familiares a destacar, que consulta en mayo de 1997 en el Hospital Departamental de San José por presentar una tumoración de crecimiento progresivo, de aproximadamente 6 meses de evolución, a nivel de la región antero-lateral izquierda del cuello. En ese momento llama la atención un gran conglomerado adenopático ca-

rotídeo y supraclavicular izquierdo por lo cual, debido la sospecha de linfopatía tumoral o bien de secundarismo carcinomatoso fuera de posibilidades quirúrgicas, se decide efectuar biopsia ganglionar.

11 de junio de 1997: Hospital San José: Biopsia ganglionar de ganglio carotídeo izquierdo alto, con anestesia local, de tipo incisional. Anatomía patológica: tumor de tipo oncocítico (células de Hürthle u oxifilas) maligno, que puede corresponder a metástasis ganglionar de un tumor tiroideo o bien a oncocitoma parotídeo. Se decide realizar tomografía axial computarizada cervico-torácica para aclarar la etiología de la lesión.

23 de setiembre de 1997: Se realiza tomografía axial computarizada cervico-torácica, comprobando un gran tumor del lóbulo izquierdo del tiroides, de unos 8-10 cm de diámetro, con grandes conglomerados adenopáticos yúgulo-carotídeo y supraclavicular izquierdos, así como un lóbulo tiroideo derecho aumentado de volumen y de aspecto multinodular. En la base del hemitórax izquierdo presenta una imagen compatible con una atelectasia laminar. Dado el diagnóstico probable de cáncer tiroideo a células de Hürthle (oncocitoma) de gran extensión lesional, y la necesidad de un tratamiento oncológico agresivo y multidisciplinario, el paciente es derivado a la Clínica Quirúrgica A del Hospital de Clínicas.

5 de noviembre de 1997: ingresa a la Clínica Quirúrgica A. Examen físico: paciente lúcido, con buen estado general, peso 70 kg, talla 1,65 m, bien coloreado, moderada disfonía. En el examen del cuello se constata la presencia de tres tumoraciones en estrecha contigüidad. En primer lugar presenta a nivel de la región infrahioidea, en el sector correspondiente a la hemilogía tiroidea izquierda, un gran tumor que sustituye completamente el lóbulo izquierdo del tiroides, de aproximadamente 10 cm de diámetro. Desplaza groseramente el eje visceral a derecha, se introduce en el mediastino ánterosuperior, con maniobra de Marañón-Pemberton positiva y matidez del manubrio esternal, y desplaza el paquete yúgulo-carotídeo hacia afuera. La consistencia del tumor es firme, siendo indoloro y sin fenómenos fluxivos locales. En segundo lugar se aprecia un gran conglomerado adenopático multilobulado a nivel de la región carotídea izquierda, con estrecha relación respecto al tumor tiroideo. Dicho

conglomerado mide aproximadamente 8 x 6 cm. Por último, presenta un segundo conglomerado adenopático supraclavicular izquierdo de 4 x 4 cm, con estrecha relación a los dos anteriores. El lóbulo derecho tiroideo está notablemente desplazado a derecha, palpándose algo aumentado de tamaño y de superficie irregular. No presenta adenomegalias cervicales derechas.

En el examen pleuropulmonal se destaca la presencia de una parálisis frénica izquierda y un síndrome en menos en la base del hemitórax izquierdo. El resto del examen físico es normal. En suma: gran tumor tiroideo izquierdo con metástasis ganglionares cervicales masivas homolaterales, probable parálisis recurrencial izquierda y parálisis frénica izquierda con atelectasia basal secundaria.

Se solicitan exámenes paraclínicos con vistas a evaluar la extensión lesional y la resecabilidad.

#### Paraclínica

- Revisión de la tomografía axial computarizada cérvico-torácica del 23 de setiembre de 1997: El gran tumor tiroideo izquierdo tiene estrecho contacto con el eje visceral, particularmente con el esófago cervical, contacta también directamente con el paquete yúgulo-carotídeo, los músculos escalenos y el esternocleidomastoideo. Existe severa distorsión anatómica de todas estas estructuras. Hay además un prolongamiento tumoral por detrás del eje visceral, y otro mediastinal que llega hasta el borde superior del cayado aórtico. La masa ganglionar yúgulo-carotídea envuelve estos vasos completamente y no presenta claros planos de clivaje respecto al tumor tiroideo y al conglomerado supraclavicular.
- Radiografía simple de cuello frente y perfil: gran aumento de las partes blandas del sector izquierdo del cuello y del sector retrovisceral, grosera desviación traqueal a derecha. Imagen nodular calcificada de un cm en la proyección del lóbulo derecho del tiroides.
- Radiografía de tórax frente y perfil: marcado ascenso del hemidiafragma izquierdo, opacidad basal izquierda de aspecto aplanado, compatible con atelectasia laminar.
- Centellograma con  $I^{131}$ : Sin captación en el lóbulo izquierdo del tiroides, captación inhomogénea en el lóbulo derecho.
- Dosificación de T3, T4 y TSH: normales.
- Citología por punción, dosificación de Tg y de tirocalcitonina: dado el informe de la anatomía patológica de la biopsia realizada no se solicitaron.
- Fibrobroncoscopia: laringe y tráquea desplazadas a derecha, paresia de cuerda vocal izquierda, mucosa laringo-traqueal normal, árbol bronquial sin lesiones.
- Rutinas de laboratorio: normales.

#### Discusión terapéutica

Dado que se trataba de un probable carcinoma de células de Hürthle u oncocitoma, TSH independiente y con una gran extensión lesional locoregional, se decidió intentar como primer gesto terapéutico una cirugía oncológica resectiva de intención curativa sobre el tumor y sus metástasis ganglionares, es decir tiroidectomía total con vaciamiento radical modificado homolateral del cuello. Se planteó considerar a posteriori el tratamiento complementario postoperatorio de acuerdo a los hallazgos operatorios y la anatomía patológica definitiva.

#### Operación (21 de noviembre de 1997):

Intubación orotraqueal fibrobroncoguiada, posición de tiroidectomía en hiperextensión cervical con lateralización a derecha.

Incisión tipo Kocher muy amplia, prolongada en palo de Hockey hacia la izquierda ascendiendo en forma curvilínea hasta la mastoides. Confección de grandes colgajos por debajo del músculo cutáneo del cuello. Se expone ampliamente la región infrahioidea, carotídea y supraclavicular izquierdas.

Exploración: lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño y de arquitectura multinodular, no hay ganglios a derecha. Tumor tiroideo izquierdo sólido, de 9 x 7 cm, que infiltra los músculos infrahioideos izquierdos, involucra el nervio recurrente y las glándulas paratiroides izquierdas, comprime el nervio frénico sin infiltrarlo, se introduce en el mediastino superior hasta la aorta, y adhiere a la muscular del esófago cervical. Conglomerado ganglionar carotídeo izquierdo que infiltra la vena yugular interna. Conglomerado ganglionar supraclavicular izquierdo en continuidad con los ganglios carotídeos, y estos en contigüidad con el tumor tiroideo.



secreción neuroendócrina. Dos técnicas complementarias resultan de gran utilidad en el diagnóstico de CMT. Con la técnica del rojo congo la sustancia amiloide presenta congofilia y dicroísmo positivo al ser expuesta a la luz polarizada. A su vez, con la técnica de Grimelius se logra la impregnación argéntica de los gránulos citoplásmicos de secreción neuroendócrina. Finalmente, la técnica más confiable en el diagnóstico de CMT, sobre todo en aquellos casos dudosos, es la demostración de tirocalcitonina por inmunohistoquímica en los gránulos citoplásmicos <sup>(5,6,11,12)</sup>.

Sin embargo, muchos autores han insistido en la gran diversidad de patrones histopatológicos que puede presentar el CMT, habiéndose descrito diferenciación a células oxífilas, diferenciación escamosa, y cánceres mixtos foliculo-medulares, entre otros <sup>(6,8,11-16)</sup>. Parker <sup>(17)</sup> describió un raro caso de tumor tiroideo que asociaba áreas de carcinoma medular, papilar, folicular e indefinido; los cuatro patrones histológicos del tumor daban metástasis en los ganglios linfáticos cervicales. Bussolati <sup>(18)</sup> enfatiza la gran heterogeneidad de los patrones histológicos que puede presentar el CMT, lo cual exige gran precaución en la interpretación diagnóstica, siendo aparentemente la demostración inmunohistoquímica de calcitonina el mejor criterio para el diagnóstico diferencial.

Han sido descritas asociaciones lesionales sincrónicas dentro de la misma glándula de otros cánceres tiroideos en pacientes con CMT, siendo la más frecuente la asociación de carcinoma papilar independiente <sup>(19-23)</sup>. Los autores no han encontrado ningún caso publicado de asociación sincrónica de cáncer medular con carcinoma de células de Hürthle en la misma glándula, a pesar de la extensa revisión de la bibliografía que realizaron.

En el caso clínico que nos ocupa, el diagnóstico de carcinoma medular se basó en el aspecto histomorfológico típico, con áreas que presentaban patrón neuroendócrino, presencia de amiloide con congofilia focal y dicroísmo positivo, así como positividad focal de la técnica de Grimelius. La inmunohistoquímica para calcitonina no fue en este caso del todo concluyente debido a dificultades en el procesamiento del material. El tumor fue también negativo para tiroglobulina por inmunohistoquímica, apoyando el diagnóstico de

CMT. Las masivas metástasis ganglionares homolaterales presentaban idénticas características.

El CCH del tiroides es un tumor originado en las llamadas células foliculares de Hürthle también conocidas como células oxífilas u oncocitos. Baber describió por primera vez la célula de Hürthle en el tiroides de un cachorro en 1877; Hürthle demostró la existencia de esta célula en el tiroides de un perro en 1894, llamándola "*oxiphilic parafollicular thyroid cell*", Askanazy describió por primera vez esta célula en el tiroides humano en 1898, fue Ewing quien introdujo por primera vez el término "*Hürthle cell tumors*" en 1928 (tomado de Perrone <sup>(10)</sup>). Las neoplasias de células de Hürthle se definen como aquellos tumores tiroideos benignos o malignos compuestos en más de 75% por oncocitos <sup>(6,11,12)</sup>. El CCH predomina en la edad media de la vida (promedio 55 años).

Macroscópicamente se trata con frecuencia de tumores de tamaño significativo, generalmente sólidos, color marrón-pálido, con áreas de hemorragia, describiéndose una variante mínimamente invasiva y otra invasiva, de acuerdo al grado de infiltración capsular. Microscópicamente presenta células foliculares polimorfas de gran tamaño, con alta relación N/C, amplio citoplasma intensamente acidófilo (oxifílico) de aspecto granular debido al elevado número de mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso, que se disponen en un patrón trabecular-sólido-cordonal. Estos tumores son negativos para las técnicas de rojo congo, Grimelius, e inmunohistoquímica para calcitonina, lo cual los diferencia claramente de la variante oxífila del carcinoma medular. La inmunohistoquímica para tiroglobulina suele ser positiva, lo cual también lo diferencia del CMT oxífilo. Como variantes en su patrón histopatológico han sido descritos los patrones macro y microfocular, y el pseudopapilar y papilar. Pese a la controversia generada previamente por algunos autores en cuanto al potencial maligno de las neoplasias de células de Hürthle, está bien establecido hoy en día que los criterios para diagnosticar malignidad (es decir diferenciar entre adenomas y carcinomas) son los mismos que para el carcinoma folicular, es decir demostración de invasión capsular o angioinvasión o ambas, por lo cual la tiroidectomía total solo se justifica en los carcinomas <sup>(6,9-12,24)</sup>. Sabo <sup>(25)</sup>, sobre 20 casos de

tumores de células de Hürthle encuentra cinco adenomas, dos adenomas atípicos, y 13 carcinomas, representando estos últimos 65% del total. Sin embargo, Carcangiu <sup>(26)</sup> en una impresionante recopilación de 153 casos de tumores de Hürthle obtenidos de tres centros de referencia, encuentra solo 28 cánceres (18%), 90 adenomas y 35 adenomas atípicos. En nuestro medio Perrone <sup>(10)</sup>, sobre ocho casos de tumores de células de Hürthle; encuentra tres cánceres (37%) y cinco adenomas. La variante papilar del CCH (carcinoma papilar oxífilo de células de Hürthle), es una forma histopatológica poco frecuente pero bien descrita en la literatura, y cuyo comportamiento biológico no difiere del CCH más frecuente (trabecular y folicular), siendo ambas formas tumorales más agresivas que el frecuente carcinoma papilar tiroideo <sup>(27,28)</sup>.

Existen escasas referencias en la literatura acerca de las asociaciones lesionales sincrónicas posibles de otros cánceres tiroideos en pacientes con CCH. En la extensa serie de Carcangiu <sup>(26)</sup> cuatro adenomas y un carcinoma se asociaron con carcinoma papilar independiente. En este mismo trabajo un solo paciente con adenoma de células de Hürthle asoció un CMT anatómicamente independiente, constituyendo la asociación lesional (hallada en la literatura por los autores) más parecida al caso clínico que nos ocupa.

En nuestro paciente se encontraron dos CCH en el lóbulo derecho, lo cual plantea la posibilidad de multicentricidad. Ambos presentaban una estructura sólido-quística, con una disposición arquitectural en sectores típicamente papilar, constituyendo así en esas áreas carcinomas papilares oxífilos de células de Hürthle, con clara invasión capsular. El diagnóstico se fundamentó en su típico aspecto histopatológico y su negatividad para rojo congo, Grimelius y calcitonina. Además de las diferencias histopatológicas entre el gran tumor lobar izquierdo (CMT), y los dos pequeños tumores del lóbulo derecho (CCH), se destaca la muy neta separación anatómica entre ambos tipos de lesiones y sus diferentes apetencias tintoriales, tal como describimos. Las masivas metástasis ganglionares del CMT están en concordancia con la alta probabilidad estadística de las mismas en este tipo de tumor: 50-70% <sup>(5,8,11,12)</sup>, en tanto que según Grant <sup>(9)</sup>, la probabili-

dad de metástasis ganglionares es de sólo 7% en los CCH (comparable al carcinoma folicular).

El tratamiento quirúrgico realizado en este paciente se basó en conceptos clínico-terapéuticos bien establecidos en la literatura <sup>(2,5,7,9,10,26)</sup>. Tanto el CMT como el CCH son tumores TSH independientes, donde el tratamiento tanto con I<sup>131</sup> como con hormona tiroidea es ineficaz por lo cual el gesto terapéutico fundamental una vez hecho el diagnóstico es la tiroidectomía total (TT). La TT es la mejor forma de lograr el control local de la enfermedad, y ella debe ser extendida a las estructuras vecinas si las mismas están comprometidas, tal como se realizó en nuestro paciente. Como la probabilidad de metástasis ganglionares es baja en el CCH, no se recomiendan los vaciamientos ganglionares profilácticos sistemáticos, realizándose estos sólo en presencia de ganglios demostradamente metastásicos mediante biopsia intraoperatoria. En el caso del CMT, y dada la alta probabilidad de compromiso ganglionar, se recomienda como mínimo el vaciamiento profiláctico peritiroideo y del compartimiento central del cuello; en caso de demostrarse compromiso de estos ganglios por biopsia intraoperatoria, o bien en caso de evidentes metástasis ganglionares cervicales laterales, está indicado el vaciamiento radical modificado homolateral del cuello. En nuestro paciente las masivas metástasis ganglionares obligaron a una disección radical del cuello con inclusión de los ganglios supraclaviculares.

En acuerdo con la Cátedra de Endocrinología y el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, se administró en este paciente una dosis ablativa de I<sup>131</sup> de 100 milicurios. No está demostrado el beneficio de este proceder en pacientes con CMT o bien CCH, ya que no captan el yodo, y el tratamiento se dirige sobre todo a la destrucción del tiroides sano remanente. Accesoriamente se persigue el objetivo teórico (de beneficio no probado) de obtener "irradiación de vecindad" de eventuales restos tumorales, sobre todo en casos de CMT <sup>(5,7,9,10,26,29,30)</sup>.

La administración de hormona tiroidea en los pacientes en los cuales se realiza TT por CMT o bien CCH, se realiza con el criterio de sustituir la función tiroidea, no teniendo efecto alguno sobre el tumor residual o sus metástasis <sup>(7,9,10,26,31)</sup>.

El tratamiento complementario del CMT con radioterapia externa ha sido motivo de controversia, pero en varios trabajos publicados se ha logrado un beneficio en el control locorregional en pacientes resecaos que presentaban alto riesgo de recidiva local, o en presencia de enfermedad residual micro o macroscópica luego de la cirugía. También han sido publicados resultados paliativos satisfactorios en pacientes con tumores irresecaos (5,7,30,32,33). En cambio, no se ha logrado demostrar beneficio alguno con el uso de radioterapia externa en pacientes con CCH (9,10,26). En el caso clínico que nos ocupa, la RT externa se fundamentó en la gran extensión locorregional del CMT del lóbulo izquierdo, y por lo tanto en su elevada probabilidad de recidiva.

Resulta difícil establecer el pronóstico de este paciente, con tan rara asociación de dos cánceres poco frecuentes del tiroides. Lógicamente, todo parece indicar que el pronóstico está marcado por la lesión de mayor tamaño y compromiso locorregional, es decir el CMT. Bergholm (34) realizó un largo seguimiento de todos los pacientes con CMT diagnosticados en Suecia entre 1959 y 1981; ellos fueron 247 pacientes (113 hombres y 134 mujeres). La tasa global de supervivencia a 10 y 15 años fue respectivamente de 69,2% y 64,7%. Los pacientes con formas esporádicas de CMT tuvieron peor pronóstico: 60,8% y 53,7% respectivamente. En este estudio la gran mayoría de los pacientes fueron sometidos a TT, y en 57% de los casos se realizaron vaciamientos ganglionares. Dunn (5) sin embargo, en una revisión comunica mejores tasas de supervivencia a siete años para el CMT esporádico: 70%. Grebe (35) publica una disminución significativa de las tasas de supervivencia del CMT en presencia de metástasis ganglionares. Las tasas de supervivencia del CCH son bastante comparables a las del carcinoma folicular (o ligeramente menores), es decir 70-80% a 20 años cuando este se trata con TT, aunque al parecer las tasas de recidiva local son mayores (9,26).

En el caso clínico descrito, a la fecha de presentación de este trabajo el paciente lleva 10 meses de postoperatorio, y se encuentra clínicamente libre de enfermedad.

## Bibliografía

1. **Delgado B (coordinador)**. Carcinoma diferenciado del tiroides. In: Clínicas Quirúrgicas de Facultad de Medicina. Actualizaciones en Cirugía. Montevideo: Librería Médica, 1992 (vol. 11).
2. **Salvadori B, Andreoni B, Sironi M**. Neoplasias del tiroides. In: Salvadori B y colaboradores. Manual de Oncología Quirúrgica. Buenos Aires: El Ateneo, 1991.
3. **Staunton MD, Bourne H**. Malignant Thyroid Tumours 1932-1972: The Outcome in 492 Patients. Eur J Surg Oncol 1992; 18(5): 469-74.
4. **Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC, Pelkey JN**. Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1.249 solitary thyroid nodules. Surgery 1988; 104(6): 940-6.
5. **Dunn JM, Farndon JR**. El carcinoma medular del tiroides. Br J Surg 1993; 80: 6-9.
6. **Li Volsi V**. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
7. **Estrugo R, Paperan J, Iraola M, Toledo N, Maggiolo T, Gregorio LA**. Cáncer medular del tiroides. Cir Uruguay 1977; 47: 362-77.
8. **Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, et al**. Medullary thyroid carcinoma: experienced at Kanazawa University Hospital. J Surg Oncol 1996; 61: 27-33.
9. **Grant C**. Tratamiento operatorio y postoperatorio de pacientes con carcinomas de células foliculares y de Hürthle, ¿difieren entre sí?. Clin Quir Norte Am 1995; 3.
10. **Perrone L, Estrugo R, Iraola M, Botta F, Doassans C, Maggiolo T**. Tumores del tiroides a células de Hürthle. Cir Uruguay 1986; 56: 91-5.
11. **Lechago J**. Bloodworth's Endocrine Pathology. 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
12. **Rosai J, Carcangiu ML, Delelles R**. Tumores de la glándula tiroidea. Atlas de patología tumoral. AFFIP: Washington DC, 1996.
13. **Domínguez-Malagon H, Delgado-Chávez R, Torres-Najera M, et al**. Oxyphil and squamous variants of medullary thyroid carcinoma. Cancer 1989; 63 (6): 1183-8.
14. **Kos M, Separovic V, Sarcevic B**. Medullary carcinoma of the Thyroid: Histomorphological, Histochemical and Immunohistochemical Analysis of Twenty Cases. Act Med Croatica 1995; 49(4-5): 195-9.
15. **Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, et al**. Mixed medullary - follicular carcinoma of the thyroid gland: A clinicopathologic variant of medullary thyroid carcinoma. Mod Patol 1996; 9(6): 631.
16. **Papotti M, Negro F, Carney JA et al**. Mixed medullary - follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. Virchows Arch 1997; 430(5): 397-405.
17. **Parker LN, Kollin J, Wu SY et al**. Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary, papillary, follicular, and undifferentiated pattern. Arch Intern Med 1985; 145(8): 1507-9.
18. **Bussolati G, Papotti M, Pagani A**. Diagnostic problems in medullary carcinoma of the thyroid. Pathol Res Pract 1995; 191(4): 332-44.
19. **Pastolero GC, Coire CI, Asa SL**. Concurrent medullary and papillary carcinomas of thyroid with lymph node metastases: a collision phenomenon. Am J Surg Pathol 1996; 20(2): 245-50.

20. **Meinhard K, Michailov I.** Simultaneous occurrence of medullary and papillary carcinoma in the same thyroid lobe. *Zentralbl Pathol* 1995; 140 (6): 459-64.
21. **Oishi S, Sasaki M, Sato T, et al.** Coexistence of MEN 2 A and papillary thyroid carcinoma and a recurrent pheochromocytoma 23 years after surgery: report of a case and a review of the japanese literature. *J Clin Oncol* 1995; 25(4): 153-8.
22. **Kobayashi K, Teramoto S, Maeta H, et al.** Simultaneous occurrence of medullary carcinoma and papillary carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol* 1995; 59(4): 276-9.
23. **Darwish A, Satir AA, Hameed T, et al.** Simultaneous medullary carcinoma, occult papillary carcinoma and lymphocytic thyroiditis. *Malays J Pathol* 1995; 17(2): 103-7.
24. **Grant CS, Barr D, Goeliner JR, et al.** Benign Hürthle cell tumours of the thyroid: a diagnosis to be trusted? *World J Surg* 1988; 12: 488-95.
25. **Sabo R, Zohar Y, Schwartz A, et al.** Thyroidal oxyphilic tumours. *Harefuah* 1994; 126 (4): 183-6.
26. **Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, et al.** Follicular Hürthle cell tumours of the thyroid gland. *Cancer* 1991; 68 (9): 1944-53.
27. **Beckner ME, Heffess CS, Oertel JE.** Oxyphilic papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995; 103 (3): 280-7.
28. **Herrera M, Ian D, Hay MB, et al.** Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg* 1992; 16: 669-75.
29. **Lagos G.** Tratamiento del carcinoma tiroideo diagnosticado. Tratamiento con radioyodo. In: *Clínica Quirúrgica 1. Curso de actualización en cirugía tiroidea*. Montevideo: Oficina del Libro-AEM, 1989: 107-10.
30. **Estругo R.** Factores que influncian el pronóstico del cáncer de tiroides. Terapéutica. In: *Clínica Quirúrgica 1. Curso de actualización en cirugía tiroidea*. Montevideo: Oficina del Libro-AEM, 1989: 123-36.
31. **Leiva N.** Tratamiento hormonal del cáncer de tiroides. In: *Clínica Quirúrgica 1. Curso de actualización en cirugía tiroidea*. Montevideo: Oficina del Libro-AEM, 1989: 105-6.
32. **Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al.** Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996; 6 (4): 305-10.
33. **Fife KM, Bower M, Harmer CL.** Medullary thyroid cancer: the role of radioteraphy in local control. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 588-91.
34. **Bergholm V, Bergström R, Ekblom A.** Long term follow - up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997; 79: 132-8.
35. **Grebe SK, Hay I.** Thyroid cancer nodal metastases. Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5 (1): 43-63.