

Cáncer diferenciado de tiroides (Consensos y disensos en el 2001)

Dr. Alfredo Peyroulou*

*"Tanto como el saber,
me deleita la duda"*

Dante, Infierno, XI, 93.

Introducción:

Es difícil referirse a **cáncer de tiroides** en forma general, pues se está abarcando en ese término a un conjunto de entidades biológicas, que constituye para los cirujanos un verdadero **desafío rico en controversias** ⁽²⁾.

Decía William Hazlitt, que **"cuando algo deja de ser controvertido deja de ser interesante"** y esto se ve reafirmado por la enorme profusión bibliográfica de los últimos años referida a esta patología, habiéndose publicado no menos de 15.000 trabajos referidos al tema.

El cáncer de tiroides tiene algunas características propias que lo hacen diferente a otras neoplasias, lo que entre otras cosas hace que a través de los años **no se haya encontrado acuerdo** en muchos aspectos del mismo, desde su denominación, clasificación, estadificación, métodos de diagnóstico y terapéutica tanto quirúrgica como adyuvante.

Aunque solo representa el 2% de todas las tiroideopatías ⁽⁵⁾, es el cáncer endócrino más frecuente (90% de los cánceres), y es responsable de más muertes que todos los otros cánceres endócrinos combinados ⁽⁴⁾, aunque en los casos de los cánceres diferenciados el pronóstico vital es muy bueno. Su prevalencia está aumentando mundialmente y sus características están cambiando, los cánceres papilares están incrementándose, a la vez que los foliculares y los anaplásicos decrecen, los pacientes se presentan con tumores cada vez más pequeños y en etapas más tempranas de la enfermedad, siendo la invasión capsular y extratiroidea cada vez menos frecuentes. ⁽⁶⁾ La incidencia del cáncer en el hombre está aumentando, en especial en edades mayores a los 50 años.

Aunque los nódulos tiroideos son extremadamente frecuentes en la práctica clínica, las lesiones malignas originadas en las células tiroideas son relativamente raras. Los carcinomas tiroideos clínicamente evidentes son menos del 1% de todos los tumores malignos ⁽⁷⁾. De ahí que Hamburger en 1979 expresara: **"Muchos pacientes tienen nódulos, algunos son malignos, pero no muchos; algunos de ellos mueren pero son pocos"** ⁽⁴⁾

Las células foliculares (parénquima tiroideo propiamente dicho) son las que originan la mayor

* Dictada en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 26 de setiembre de 2001.

Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital Central de las FF.AA.

Correspondencia: Dr. Alfredo Peyroulou
e-mail apeyro@movinet.com.uy

parte de los cánceres tiroideos. La excepción la constituyen los cánceres medulares que se originan en la célula parafolicular y de los que no nos ocuparemos en ésta exposición.

La expresión “Cánceres diferenciados” engloba a un conjunto de entidades que no solo **tienen diferencias histopatológicas**, sino que **tienen comportamientos diferentes** como por ejemplo la forma de difundirse en forma loco-regional, de **colonizar o no los ganglios satélites o de dar metástasis a distancia**. Por lo tanto ya desde la definición estamos hablando de entidades diferentes y que deberán recibir terapéuticas diferentes de acuerdo con sus características.

Otra característica que merece ser resaltada y que torna a los carcinomas tiroideos diferentes a los demás cánceres es la importancia de la **edad de aparición del tumor**.

Este factor cambia el pronóstico **independientemente del estadio** en que se encuentre el tumor. Tumores histológicamente similares y en igual estadio evolutivo tienen diferente pronóstico dependiendo de la edad del enfermo ⁽⁶⁾. Las mujeres menores de 50 años y los hombres menores de 40 tienen menores tasas de recurrencia y de mortalidad específica por la enfermedad si se les compara con pacientes de mayor edad aunque el estadio sea comparable. (31) Este será un factor a tener en cuenta en la elección de la terapéutica, tanto quirúrgica como adyuvante.

A diferencia de otros cánceres, el tiroideo es el único cáncer en el cual **la invasión ganglionar** no se relaciona **necesariamente a mal pronóstico**. Las metástasis ganglionares están presentes en el 40% de los cánceres papilares, en 10% de los cánceres foliculares y en el 25% de los cánceres de células de Hürtle. Si bien las metástasis ganglionares aumentan el riesgo de recidivas locales no parecen tener influencia en la sobrevida de estos pacientes ⁽⁶⁾ ⁽³²⁾.

En el presente trabajo, que no pretende cubrir todos los aspectos vinculados a esta patología nos referiremos a algunos puntos en los cuales hay

acuerdos y desacuerdos en las diferentes escuelas que se ocupan del tema con el objetivo (muy audaz por cierto), de pretender orientar a las jóvenes generaciones de cirujanos en el manejo de estos pacientes.

Los temas que tocaremos serán: clasificación de los cánceres diferenciados, estadificación y factores pronósticos, importancia de algunos métodos diagnósticos y en especial tratamiento poniendo énfasis en los **tratamientos quirúrgicos**, pero también refiriéndonos a los mecanismos radioterápicos y a la hormonoterapia supresora.

Clasificación de los cánceres diferenciados:

Las tradicionales clasificaciones anatomopatológicas de los cánceres tiroideos, basadas exclusivamente en factores morfológicos han ido modificándose hacia un sistema de clasificación que tiene en cuenta además de la arquitectura, las variaciones citológicas y **el comportamiento clínico** de los tumores en cuestión ⁽⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), La American Thyroid Association (A.T.A.) y el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de Washington consideran como **diferenciados al cáncer papilar** (con sus subtipos: papilar puro, papilo-folicular y variante folicular), y al **cáncer folicular**.⁽⁵⁾

El carcinoma **a células de Hürtle** es considerado un subtipo del carcinoma folicular, (y más raramente como un subtipo del carcinoma papilar), por la A.T.A y la O.M.S. Sin embargo, el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas y el grupo de la Universidad de California San Francisco ⁽⁵⁾ **lo consideran como un subtipo diferente** de cáncer diferenciado fundamentalmente **por su comportamiento más agresivo** y su peor pronóstico que los diferenciados propiamente dichos.

Los carcinomas **papilares son habitualmente multicéntricos**. Un 30% son multifocales cuando se observa una sección histológica de la glán-

dula y hasta el 85% son multicéntricos cuando se observan secciones histológicas muy finas.

Los cánceres menores de 1 centímetro conocidos como ocultos o mínimos, son a menudo multicéntricos, ocurren con igual frecuencia en ambos lóbulos y su prevalencia depende de los tipos de cortes realizados, de la edad del paciente y de las series reportadas, pero oscila entre 0.45 y 36%⁽⁵⁾.

Las **metástasis ganglionares cervicales del cáncer papilar** en la mayoría de las series oscila entre **30 y 40%** y las **metástasis a distancia entre 2 y 14%**.

Los carcinomas **foliculares** son comunmente **unicéntricos** en el 90% de los casos, solo en 8% de los casos se describen tumores multifocales. Dan **metástasis en los ganglios cervicales en un 10%** de los casos y **metástasis hematógenas** (fundamentalmente hueso y pulmón) **en más de 33% de los casos**⁽⁵⁾.

El carcinoma a células de Hürtle se origina también en las células foliculares a pesar de que algunos autores los interpretaban como originándose en las células parafoliculares. Constituyen evidencia de ello: formas celulares de transición entre la folicular y la de Hürtle, la existencia de receptores para TSH, y las tinciones utilizando inmunohistoquímica en que se demuestra que son positivas para tiroglobulina y negativas para calcitonina. Pero son **sus características de mayor agresividad** que le dan perfil propio. Metastatiza los ganglios cervicales hasta en un 25% de los casos, tiene una mayor tasa de recurrencia local y mayor tasa de mortalidad a 10 años si se le compara con el carcinoma folicular, y además tiene una menor tasa de captación de yodo radiactivo que solo alcanza el 10% en comparación del 80% de captación del carcinoma folicular y 70% del papilar.

Estadificación y Factores Pronósticos

Desde hace una década la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), y el Comité Americano del Estudio del Cáncer (AJCC), adoptaron un esquema de estadificación único, basado en el

sistema TNM⁽⁷⁾⁽³³⁾. A diferencia de otros cánceres cuando se estadifica el carcinoma tiroideo **se valora muy especialmente el factor edad** para incluir a un paciente en uno u otro estadio.

La T significa tamaño del tumor, (T1 hasta 1 centímetro, T2 mayor de 1 cm. hasta 4 cm., T3 mayor de 4 cm y T4 cualquier tamaño pero con extensión extracapsular tiroidea). La N significa metástasis ganglionar y la M metástasis a distancia.

Combinando esas variables con **la edad menor o mayor de 45 años** del paciente se identifican 4 estadios (Tabla I).

Para los **menores de 45 años es estadio I** cualquier T, cualquier N **cuando hay M0**, y es **estadio II cuando hay M1**.

Para los **mayores de 45 años es estadio I** cuando el tumor es T1, es estadio II para los tumores T2 y T3, **estadio III** corresponde a **T4 ó N1** y es **estadio IV cuando hay M1**.

Estadio	< 45 años	> 45 años
I	M0	T1
II	M1	T2-T3
III	T4 o N1
IV	M1

Si bien el sistema TNM es una clasificación muy ampliamente aceptada y es el sistema standard utilizado en los hospitales de EE.UU. para describir la extensión clínica de un cáncer de tiroides, **no provee al médico toda la información necesaria** para clasificar a un paciente dentro de determinado **grupo de riesgo**. Es por ello que se han crea-

do **sistemas de estadificación** que permiten **incluir a los pacientes en grupos de riesgo**, que se originan en **análisis multivariados** y que incluyen factores como edad, tamaño del tumor, extensión extratiroidea, metástasis a distancia, grado histológico del tumor, tumor residual en caso de haberse intervenido al paciente etc. Entre los sistemas más conocidos se encuentran el creado en

Suecia por la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (sistema EORTC)⁽³⁴⁾, el de la Clínica Lahey, denominado AMES⁽³⁵⁾, los de la clínica Mayo, denominados AGES y MACIS,⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. En la tabla II (Tomada de Endocrine Practice, Vol 7 No3 May/June 2001)⁽⁷⁾ se hace un resumen de los diferentes sistemas comparando los elementos tenidos en cuenta en cada uno.

Tabla II

Componentes de los esquemas pronósticos usados para definir Grupos de Riesgo en pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides.

Sistemas de estadificación.

Variable Pronóstica	EORTC (1979)	AGES (1987)	AMES (1988)	U of C (1990)	MACIS (1993)	OSU (1994)	MSKCC (1995)
Factores vinculados al paciente:							
Edad.	X	X	X	X	X
Sexo	X	X
Factores vinculados al tumor.							
Tamaño	X	X	X	X	X	X
Multicentricidad	X
Grado histológico	X	X
Tipo histológico	X	+	X	+	X
Evasión tiroidea	X	X	X	X	X	X	X
Metástasis ganglio	X	X	X
Metástasis a distancia	X	X	X	X	X	X	X
Factores vinculados a la cirugía.							
Resección incompleta	X
X:	Variable usada en definir grupo de riesgo.						
.....:	Variable no usada.						
OSU:	Ohio State University						
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer. MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer C.						
AGES:	Edad, Grado tumoral, extensión extraglandular y tamaño del tumor primitivo.						
AMES:	Edad, Metástasis a distancia, Extensión extraglandular y tamaño del tumor						
U of C:	Universidad de Chicago MACIS: Metastasis, Edad, Grado de Resección, Invasión, Tamaño del tumor primitivo.						

Los sistemas que analizan factores pronósticos utilizando sistemas multivariantes permiten sacar conclusiones de mayor valor para estimar riesgo que cuando los factores son considerados aisladamente. Un ejemplo de ello es un estudio de la Clínica Lahey en el cual se agruparon por tipo histológico 940 carcinomas llegándose a la conclusión que las cifras de recidiva y mortalidad para el carcinoma folicular duplicaban las correspondientes al carcinoma papilar. Este hecho no se explicaba por la histología, sino porque la mayoría de los pacientes con tumores foliculares eran de edad avanzada, siendo la edad un factor primordial en el pronóstico ⁽¹⁾⁽³⁸⁾, al punto tal que cuando se agrupaban solamente por edad, los pacientes mayores de 50 años superaban en 3 a 4 veces las cifras de recidiva y mortalidad de los pacientes menores ⁽³⁹⁾.

Se agrupan así los pacientes con carcinomas diferenciados en grupos de riesgo. Es necesario, según Hay ⁽⁴⁰⁾ **“que los cirujanos identifiquemos a la minoría de los pacientes con alto riesgo de morir por su enfermedad”**.

La identificación de los pacientes según los factores pronósticos en grupos de alto y bajo riesgo es al decir de Cady ⁽³⁹⁾ **“el camino para la selección de una terapéutica racional del carcinoma tiroideo”**.

Basándonos en dos de los grandes sistemas de análisis de riesgo, AGES (Clínica Mayo) y AMES (Clínica Lahey) es posible diferenciar dos grandes grupos, bajo y alto riesgo que muestran:

- **que la mayoría de los carcinomas diferenciados pertenecen al grupo de bajo riesgo.**
- **que las cifras de mortalidad por la enfermedad, son significativamente mayores para el grupo de alto riesgo.**

Estos dos hechos se visualizan claramente en la Tabla 3.

Tabla 3		
Sistema AGES	Carcinoma Papilar	Mortalidad
Bajo Riesgo	86%	2%
Alto Riesgo	14%	46%
Sistema AMES	Carcinoma Papilar/Folicular	Mortalidad
Bajo riesgo	89%	1.8%
Alto riesgo	11%	46%

Técnicas auxiliares en el diagnóstico

No nos extenderemos aquí en el exhaustivo análisis de las técnicas diagnósticas auxiliares al no ser ese el objetivo del trabajo. Sí haremos referencia a dos técnicas que consideramos de capital importancia **junto a la clínica**, para guiar la conducta terapéutica. Ellas son **la punción aspirativa con aguja fina** (citodiagnóstica) y la **biopsia extemporánea o por congelación**.

Con respecto a la punción citodiagnóstica el primer comentario es que fue en nuestro país que el Profesor Pedro Paseyro describió la técnica en los años 30 ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ y la dio a conocer en forma internacional. No obstante demoraron bastante en otros países para adoptarla, aunque hoy es considerada por **algunos el elemento diagnóstico pivotal** en el diagnóstico del cáncer de tiroides ⁽⁷⁾ o **“el método con mejor relación costo efectividad en distinguir nódulos benignos y malignos en el pre-operatorio”** ⁽¹⁾⁽¹¹⁾.

Tiene la ventaja de ser una técnica sencilla, indolora para el paciente, que se puede realizar en forma ambulatoria, que solo requiere una aguja

fina 24 g, una jeringa de 10 ml. y un citólogo entrenado con experiencia en el estudio. Es una técnica “operador dependiente” como lo decía el Dr. Bolívar Delgado en sus trabajos ^{(12) (13) (14)}. Permite la observación citológica “en fresco” bajo un cubreobjeto como lo describe Paseyro en sus trabajos originales, la tinción con diferentes colorantes, las técnicas de inmuno-histoquímica para determinación de tiroglobulina y calcitonina y modernamente la determinación de DNA y la utilización de anticuerpos monoclonales MoAb 47 ⁽¹⁵⁾ que permiten una buena aproximación al diagnóstico de cáncer.

Tiene rol protagónico en el diagnóstico de certeza del carcinoma papilar, medular, anaplásico y tumores que colonizan la tiroides en forma secundaria ⁽¹⁰⁾. Algunos autores sostienen que es útil en el diagnóstico de los linfomas, mientras que otros consideran que el diagnóstico diferencial con tiroiditis de Hashimoto puede resultar difícil ⁽¹⁶⁾.

El **gran problema** de esta técnica es el **diagnóstico diferencial entre el adenoma y carcinoma folicular** (agrupados ambos bajo la denominación de **neoplasmas foliculares**) ^{(16) (18) (19)}, aunque esta “dificultad” no es patrimonio solo de esta técnica, sino que también la tienen la biopsia extemporánea y a veces la misma biopsia diferida ^{(16) (20)}.

En la literatura son variables la sensibilidad 41 a 98% y la especificidad 66 a 93% del método ^{(10) (21)}, según se incluyan o no los neoplasmas foliculares cuando se considera el método. Los falsos negativos se reportan entre 2 y 3% y corresponden en especial a los nódulos quísticos y a la distinción de los neoplasmas foliculares. ⁽¹⁰⁾.

Hay sin embargo algunos autores que consideran que la punción citodiagnóstica puede originar problemas diagnósticos en lugar de aclarar los hechos. Entre los mismos se mencionan la necrosis total o casi total del tumor luego de la

punción lo que dificulta su diagnóstico por la biopsia intra y postoperatoria ^{(22) (23)}. Sostienen que dicho fenómeno se ve con mayor frecuencia, aunque sin explicación en los carcinomas papilares y los carcinomas a células de Hürtle. describen también imágenes de hiperplasia papilar endotelial originadas en la organización de los hematomas e imágenes de pseudoinvasión capsular en los pacientes que han sido puncionados ^{(24) (25) (66)}.

En nuestra práctica **la utilizamos en forma sistemática** en el diagnóstico de nódulos tiroideos al contar con un patólogo de experiencia como el Dr. Gonzalo Ardao.

Otro tema que **resulta controversial** es el de la consulta intraoperatoria con patólogo, **biopsia extemporánea** o por congelación.

Algunos consideran que aquellas lesiones que no son diagnosticadas por la punción citodiagnóstica tampoco lo serán por la biopsia por congelación ^{(16) (20)} y eso es especialmente válido para el cáncer folicular o para el de células de Hürtle en el cual hay que hacer muchos cortes para demostrar criterios de malignidad como angioinvasión o invasión capsular ^{(26) (27)}.

También se mencionan como dificultades del método la imposibilidad de reconocer las anomalías nucleares características de la variedad folicular del carcinoma papilar: núcleos en vidrio esmerilado, hendiduras intranucleares y núcleos superpuestos lo que no permite diferenciar un carcinoma papilar de un adenoma folicular encapsulado ⁽²⁷⁾.

Sin embargo con las excepciones de los casos antedichos, **la presencia del patólogo en sala de operaciones es trascendente** como sostiene Delgado en sus trabajos ^{(14) (28) (29)}, ya que permite valorar las adenopatías macroscópicas, los límites de la resección cuando hay extensión extraglandular y eventualmente reimplantar alguna paratiroides que fue resecada en forma inadvertida ⁽³⁰⁾.

Tratamiento del carcinoma diferenciado

Es este quizás uno de los capítulos **más controvertidos** y ello se explica porque no todos los cánceres diferenciados son del mismo tipo y por lo tanto no tienen el mismo comportamiento biológico y aún en aquellos casos en que son del mismo tipo tienen diferentes factores de riesgo pronóstico de acuerdo a la edad, extensión metastásica etc.

Haremos referencia aquí a la conducta quirúrgica en lo que tiene que ver con la **extensión de la resección tiroidea** y a la **conducta con los ganglios**, y a la conducta que sigue a la cirugía, **tratamientos radiantes** y **hormonales** que los cirujanos debemos manejar para no ser simplemente “brazo armado del endocrinólogo” ⁽¹⁾.

Extensión de la Resección Tiroidea

Halsted en 1920 establecía que: **“la extirpación de la glándula tiroides tipifica quizás mejor que ninguna otra operación el supremo triunfo del arte del cirujano”**

La **cirugía** constituye sin duda alguna la **base del tratamiento del cáncer tiroideo** al ser el procedimiento **que extirpa la lesión y el órgano en que se originó**, disminuyendo de esa manera las posibilidades de recidiva local. La pregunta es:

¿cuánto tejido tiroideo hay que resecar para brindarle al paciente un tratamiento seguro?

No hay consenso respecto a este tema. Basta para poner esto de manifiesto que:

- En un informe reciente de la Sociedad Americana de Cáncer ^{(4) (41)}, los cirujanos en Estados Unidos realizan tiroidectomía total en 54,3% de los cánceres papilares y en 49,5% de los cánceres foliculares.
- En una encuesta realizada por la Sociedad Argentina de Cirujanos el 66% prefiere la

tiroidectomía total aunque no como único procedimiento ⁽⁴⁾.

- En el **Primer Consenso Uruguayo sobre Tratamiento y Seguimiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides** realizado en **marzo de 2000** ⁽³⁰⁾, refiriéndose al carcinoma folicular **el 50% de los cirujanos se inclinó por una tiroidectomía extensa** (lobectomía más istmectomía más resección subtotal del lóbulo **contralateral**), mientras que el **50% restante prefiere procedimientos de resección más “económicos”**: lobectomía o lobectomía más istmectomía.

Khrishnamurphy y Bland en un trabajo publicado hace ya algunos años en la revista *Cáncer* ⁽⁴²⁾ resumen bien esta situación: **“no parece existir una opinión unificada en la comunidad médica sobre la mejor forma del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides**, incluyendo en la selección del mismo aspectos filosóficos, emocionales y los inherentes al ámbito de formación profesional”.

Los que prefieren la tiroidectomía total basan sus argumentos en: el riesgo de multicentricidad de estos tumores, la posibilidad de recidivas centrales en el cuello con dificultades en la reintervención, la recidiva con formas anaplásicas tumorales de mayor agresividad que las originales, la facilidad de seguimiento de estos pacientes con radioyodo y con marcadores biológicos como la tiroglobulina cuando todo o casi todo el tejido tiroideo ha sido extirpado. ^{(5) (1) (2) (3)}.

Sin embargo otros sostienen que: los porcentajes de recidiva en el lóbulo contralateral 4,6 a 8,3% y la transformación anaplásica en 1% de los casos, **carece de significación clínica** si se le compara con porcentajes más elevados de hallazgos anatómo-patológicos ⁽¹⁾. La tiroidectomía total no habría demostrado mejores resultados en enfermos de bajo riesgo respecto a la supervivencia y tasas de recidiva que procedimientos menos extensos, por lo que la morbilidad derivada de la misma no

tendría justificación y se correría un riesgo más alto para realizar un procedimiento cuyo resultado no es del todo superior ⁽¹⁾ ⁽⁴³⁾.

En un estudio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y del MD Anderson se demostró que tanto la tiroidectomía total como la subtotal tienen un 7% de recidiva y la sobrevida a 20 años es de 73 y 82% respectivamente. La tasa de recurrencia del Anderson es de 23% a pesar de haberse practicado con mayor frecuencia la tiroidectomía total ⁽⁴⁾ ⁽⁴⁴⁾. Por lo tanto parecería que la sobrevida y el período libre de enfermedad **no dependen exclusivamente de la extensión de la resección**.

No hay hasta el momento en la literatura un estudio prospectivo randomizado que demuestre la superioridad de la tiroidectomía total sobre la hemitiroidectomía, ni la inversa.

A ello debe agregarse que como sostiene Schroeder ⁽⁴⁾ ⁽⁴³⁾, **“el objetivo de la cirugía del cáncer de tiroides debe ser magnificar la efectividad terapéutica y minimizar la morbilidad iatrogénica”**

Comunicaciones muy recientes hablan de una incidencia de lesiones permanentes del nervio recurrente de 0,7% y que la misma debería ser menor al 1% siempre ⁽⁴⁵⁾. Los mismos autores hacen referencia a una incidencia de hipoparatiroidismo permanente de 2,2%, y hacen referencia a otros trabajos que sostienen que una incidencia menor de 1% es posible. Sin embargo esas cifras que parecen ideales en manos de cirujanos “endocrinólogos” no son reales para centros en que los cirujanos no solo se ocupan de la cirugía tiroidea ⁽⁷⁾, como ocurre en nuestro medio.

La tiroidectomía total no es necesaria en todos los casos y la hemitiroidectomía tiene indicaciones precisas ⁽⁴⁾. Procedimientos menores como la **nodulectomía y la lobectomía parcial deben ser abolidos** en el tratamiento del cáncer de tiroides.

En nuestro caso, realizamos la tiroidectomía total en aquellos pacientes que tienen diagnóstico

preoperatorio de cáncer papilar, evidencias de extensión extra capsular, metástasis ganglionares, lesiones nodulares bilaterales y tumores sospechosos en pacientes del grupo de alto riesgo. Coincidimos con Suiffet, en que debe analizarse cada paciente para plantear un tratamiento quirúrgico a su medida y no aplicar recetas preestablecidas. ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾

Preferimos la lobectomía con istmectomía en aquellos pacientes con nódulos que aún sospechosos no tiene confirmación y que integran el grupo de bajo riesgo. Cuando la anatomía patológica nos muestra que es un cáncer invasor reoperamos al paciente para completar la tiroidectomía. Si se trata de un cáncer folicular pequeño en pacientes jóvenes en el cual no hay evidencias de invasión, preferimos no reoperarlo y controlarlo periódicamente.

Coincidimos con aquellos que sostienen que el mayor avance de la cirugía oncológica en los últimos años ha sido el buscar los menores procedimientos quirúrgicos capaces de obtener las mismas tasas de sobrevida que las cirugías radicales ⁽³⁾.

La posibilidad de ser conservadores o más radicales en los cánceres diferenciados de tiroides **se apoya en el conocimiento de los factores de riesgo**, distinguiendo aquellos que presentarán una evolución clínica más favorable de los que presentarán una evolución agresiva.

Conducta con los ganglios

Tampoco en este tema hay un consenso generalizado.

Hay quienes están a favor de vaciamientos electivos, basando su conducta en: la incidencia de metástasis ganglionares microscópicas, la mayor tasa de recidivas ganglionares, el agravamiento del pronóstico en los casos de recidiva y la aparición de formas menos diferenciadas en la recidiva ganglionar ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾.

Otros sostienen que la frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes no sometidos a va-

ciamientos electivos es de 5 a 7%, que la mayoría de las metástasis microscópicas permanecen silenciosas, y que la aparición de adenopatías y el vaciamiento ganglionar diferido no empeoran la evolución ni modifican la sobrevida^{(44) (49) (50)}.

Hoy no es aceptado el vaciamiento lateral de cuello con criterio profiláctico.⁽⁷⁾

Cuando hay **ganglios macroscópicamente palpables o demostrables por ecografía** la conducta es el **vaciamiento funcional o radical modificado** que implica la exéresis del tejido celulo-linfo-ganglionar desde la clavícula hasta el hioides incluyendo los ganglios que rodean al nervio espinal accesorio. Durante la exéresis se respetan dicho nervio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo excepto cuando están invadidos.⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽³⁰⁾

Las operaciones que solo realizan la exéresis de los ganglios macroscópicamente afectados, **picking berry son desaconsejadas** por la posibilidad de abandonar tejido neoplásico residual y crear condiciones dificultosas para una reintervención⁽⁴⁾.

Merece mencionarse que se han hecho intentos por identificar **el ganglio centinela** en pacientes con nódulos sólidos sospechosos de cáncer⁽⁵¹⁾. Los hallazgos preliminares han mostrado que la determinación y estudio **del ganglio centinela puede detectar metástasis ganglionares no palpables al igual que en el melanoma y en el cáncer mamario**. De todos modos el significado clínico de esta técnica en cáncer de tiroides aún no está demostrada.

En nuestra práctica personal realizamos el vaciamiento funcional o radical modificado, aunque en algunos casos como los que muestra la fotografía hemos resecado **la vena yugular interna desde la base de cráneo hasta su entrada en el tórax, en block con el tejido ganglionar que invadía la pared** de la misma, en dos casos de carcinoma papilar y uno de cáncer medular.

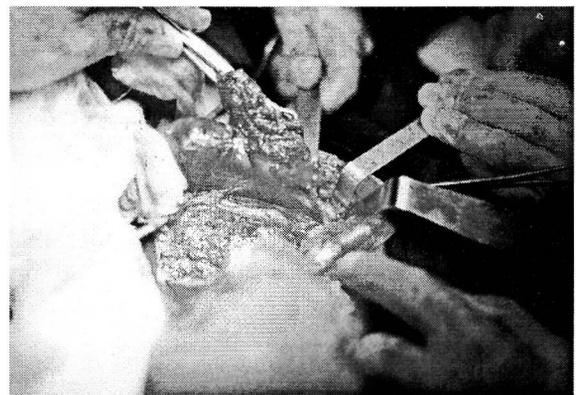
Terapia Adyuvante

Haremos referencia aquí a la terapia hormonal supresiva y a la terapia radiante, mencionando en este último caso la utilización de yodo 131 y la radioterapia externa.

Terapia Hormonal Supresiva

Desde hace más de 40 años y a propuesta de Crile⁽⁴⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾ ha sido uno de los pilares del **tratamiento de los cánceres diferenciados tiroideos originados en las células foliculares**. La supresión de la TSH endógena, utilizando altas dosis de levotiroxina elimina un importante factor de crecimiento de las células de origen folicular. El objetivo buscado ha sido la completa supresión de la secreción hipofisaria de TSH expresada en niveles indetectables de TSH en sangre o en la ausencia de incremento de niveles séricos de TSH ante la inyección de hormona liberadora de tirotrópina. La ausencia de estudios prospectivos no permite sacar conclusiones válidas sobre la eficacia de esta terapia.

Hoy se dispone de métodos de análisis de tercera o cuarta generación que permiten medir niveles de TSH plasmática inferiores a 0.01 micro UI/ml.⁽⁷⁾ y los niveles inferiores a 0,1 micro U/ml son consideradas equivalentes a la ausencia de respuesta al test de la hormona liberadora de tirotrófina que se ha dejado de utilizar.



Vaciamiento de cuello

Los estudios retrospectivos disponible **muestran también controversia en cuanto a sus beneficios**

Mazzaferry ⁽⁵⁴⁾ sostiene que la tasa de recidiva es infinitamente inferior en los pacientes tratados con hormonoterapia supresiva en comparación con los que no la reciben y reporta cifras de 13% contra 40%.

Cunningham ⁽⁵⁵⁾, demostró también menores tasas de recidiva, pero los efectos solo fueron evidentes en pacientes mayores de 50 años.

Cady ⁽³²⁾ sostiene que no hay diferencias en la sobrevida cuando los enfermos son estratificados en grupos de riesgo.

El otro gran problema es que la utilización de la terapia supresiva con levotiroxina causa efectos secundarios perjudiciales a **nivel óseo y cardíaco** en especial en pacientes añosos ^{(56) (57) (58)}. De ahí que algunos autores como Jaffiol y Cooper ^{(59) (60)} **recomiendan el uso de la supresión completa de TSH (niveles entre 0,1 y 0,01 microU/ml), en aquellos pacientes que son catalogados de alto riesgo de recidiva y mortalidad y en los cuales ha quedado tejido tiroideo que no se ha podido erradicar.**

En contraste para aquellos tumores catalogados como de bajo riesgo consideran que un descenso de los valores de TSH entre 0,1 y 0,4 es suficiente para controlar la situación.

En nuestro medio ⁽³⁰⁾, se acepta que en los pacientes de bajo riesgo se debe alcanzar un rango de TSH menor de 0,1 microU/ml en los primeros 5 años de tratamiento, disminuyendo posteriormente la exigencia a un rango entre 0,1 y el rango mínimo normal aceptado.

En los pacientes de **alto riesgo, debe mantenerse un nivel de TSH menor de 0,01 microU/ml.**

Terapia con yodo 131

La ablación del tejido remanente utilizando radioyodo tiene la finalidad de destruir el tejido tiroi-

deo residual luego de la tiroidectomía quirúrgica ⁽⁷⁾. En otras palabras completar la tiroidectomía y tratar la enfermedad metastásica.

La naturaleza multicéntrica de estos tumores, la recurrencia en el tejido remanente y la recidiva como formas anaplásicas son los argumentos que se utilizan para indicarla de rutina ⁽⁴⁾⁽⁶¹⁾.

La utilización de la técnica además de destruir la enfermedad residual facilita el seguimiento de estos pacientes mediante la determinación de tiroglobulina en sangre y los centellogramas con radio-yodo para detectar metástasis.

Las indicaciones en algunos casos son indudables: **cáncer localmente invasivo, focos loco-regionales grandes captantes de yodo, metástasis a distancia y formas histológicas de comportamiento agresivo.**

Las dosis elevadas de radio-yodo tienen a su vez efectos indeseables, algunos frecuentes como la tiroiditis o la inflamación de las glándulas salivales, leucemias, cáncer de vejiga. Otras más raras pero no por ello menos graves, como la parálisis recurrencial bilateral que requiere traqueostomía definitiva ⁽⁴⁾.

No existe un estudio prospectivo que permita afirmar la necesidad de utilizar radio-yodo en todos los casos y ello requeriría estudiar por lo menos 4000 pacientes para luego de un seguimiento de 25 años determinar si hay una diferencia de mortalidad de 10% entre los que reciben yodo y los que no. ^{(4) (55)}.

La controversia se ha planteado a través del tiempo entre los que sostenían que: **“no hay duda de que el radio-yodo debe formar parte del tratamiento del cáncer” diferenciado de tiroides»** ^{(4) (63)}. Y otros como el grupo de la Cleveland ⁽⁵³⁾ **que no hallaban diferencias en la sobrevida o en el período libre de enfermedad entre los que eran sometidos a tiroidectomía total más supresión hormonal o tiroidectomía total más radio-yodo. Finalmente un tercer grupo, entre los que se cuenta la Clínica Lahey ⁽⁵³⁾ solo comprobó beneficios en casos de voluminosos**

residuos patológicos, extensión extratiroidea, recidivas o metástasis a distancia.

Otro tema en el que **no se ha logrado consenso es en la dosis del fármaco a ser empleada** ⁽⁷⁾. La dosis estándar utilizada en el pasado era de 75 a 150 mCi. En los últimos años se han utilizado dosis menores, entre 25 y 30 mCi. en especial cuando el remanente de tiroides es pequeño. Las dosis más pequeñas tienen la ventaja de ser menos onerosas, provocar menor irradiación al organismo y permitir terapias ambulatorias ⁽⁶²⁾.

Sí existe acuerdo en que si se utiliza radioyodo **debe ser utilizado en un plazo ideal de un mes luego de la cirugía** (o si no fue así administrarlo lo antes posible), que **debe evaluarse al paciente completamente antes de calcular la dosis**, y que esa evaluación debe ser clínica, ecográfica centellográfica y de determinaciones hormonales. De la misma manera **deben suspenderse las terapias con hormonas tiroideas (T4 4 a 6 semanas y T3 2 semanas)**, y evitar el consumo de alimentos o medicaciones que contengan yodo ⁽³⁰⁾.

Radioterapia externa

La irradiación externa raramente es utilizada en el manejo inicial del cáncer diferenciado de tiroides ⁽⁷⁾ ⁽⁶³⁾. Sin embargo tiene algunas indicaciones como ser: tumores pobremente diferenciados, que no captan yodo, evidencias de invasión local extensa, que hace presumir enfermedad residual microscópica después de la tiroidectomía.

Indudablemente que en otros tumores como el medular localmente invasivo y los linfomas tiroideos también tiene indicación la irradiación externa del cuello.

La radioterapia externa puede constituirse en el único tratamiento en grandes tumores no operables o en pacientes que no desean ser operados.

Finalmente en el tratamiento de las metástasis óseas o encefálicas como forma de reducir el tumor y muchas veces como método analgésico ⁽³⁰⁾

Epílogo:

Hemos tratado de recorrer aquí algunos aspectos de algunos cánceres tiroideos (los más frecuentes), que muchas veces son origen de controversias apasionantes y que aún hoy en el siglo XXI a pesar de los avances tecnológicos permanecen no definidos totalmente. Nos han quedado en el tintero muchísimos aspectos por tocar.

Es sin duda el estudio de la patología tumoral tiroidea un apasionante desafío que debe motivar a las generaciones de jóvenes cirujanos que están arribando a la especialidad.

Antes de terminar me permito tener un recuerdo para aquellos Maestros de la Cirugía Nacional, que nos enseñaron estos temas durante muchos años, entre ellos los Dres. Walter Suiffet, Luis Gregorio, Bolívar Delgado y nuestro entrañable y querido **MAESTRO**, Caco Castiglioni.

Bibliografía

- 1) Botta, F. Carcinoma de Tiroides. Cir. Uruguay, 1992; 62: 100-15
- 2) Di Giorno, H. Tratamiento Quirúrgico del Carcinoma Diferenciado de Tiroides no Medular. En: Novelli, J.; Piazza, V.; Sanchez, A. Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Rosario (Argentina): UNR, 1996. p. 207-11.
- 3) Marques Barbosa, M. Tratamiento Quirúrgico del Cáncer Diferenciado de Tiroides no Medular. En: Novelli, J.; Piazza, V.; Sanchez, A. Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Rosario (Argentina): UNR, 1996. p. 197-206
- 4) González Aguilar, O. Cáncer de Tiroides. Relato Oficial al Congreso Argentino de Cirugía. Rev. Argent. Cirug., 1997; 73(Número Extraordinario)
- 5) Kebebew, E.; Clark, O.H. Differentiated Thyroid Cancer "Complete Rational Approach". World J. Surg., 2000; 24: 942-51.
- 6) Rossi, R.L.; Majlis, S. Rossi, R.M. Thyroid Cancer. Surg. Clin. North Am., 2000; 80 (2): 571-80
- 7) Thyroid Carcinoma Guidelines. Endocrine Pract. 2001; 7 (3): 203-20.
- 8) Piaggio Blanco, R.; Paseyro, P. La punción de los órganos hematopoyéticos en el diagnóstico de las hemopatías. Arch. Urug. Med. Cir. Esp., 1938, 13: 169-78.
- 9) Paseyro, P., Grosio, O. El citograma tiroideo. An. Fac. Med. Montevideo, 1958, 43: 191-200.

- 10) Paseyro de Morelli, A.M. Diagnóstico Citológico en las Lesiones Nodulares: Alcances y Limitaciones. En :Novelli, J.; Piazza, V.; Sánchez, M. Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Rosario (Argentina): UNR, 1966. p.65-71
- 11) Hamberger, B.; Gharib, H.; Melton, L.J.; Goellner, J.R.; Zinsmeyer, A.R. Fine Needle Aspiration of Thyroid Nodules. Impact of Thyroid Practice and Cost of Care. *Am. J. Med.*, 1982, 73: 381-4.
- 12) Delgado, B.; Yametti, L. Costo Efectividad en los Estudios Secuenciales en el Diagnóstico del Carcinoma Tiroidéico. *Cir. Uruguay*, 1985, 55: 215-22.
- 13) Delgado, B.; Yametti, L.; Berazategui, R. Valor del Estudio Citológico en los Nódulos Tiroidéicos. *Cir Uruguay*, 1982, 52: 572-6.
- 14) Delgado, B.; Perrone, L.; Iraola, M.L. Salisbury, S., Folle, E., Risi, L y Chevalier, N. Estudio Comparativo de la Biopsia por punción y la Biopsia Extemporánea en el Diagnóstico de los Nódulos Tiroidéicos. *Cir. del Uruguay*, 1989; 59 (1): 24-
- 15) De Micco, C.; Vasko, V.; García, S., Zoro, P., Denizot, A., Henry, J.F. Fine-needle aspiration of thyroid follicular neoplasms: diagnostic use of thyroid peroxidase immunocytochemistry with monoclonal antibody 47. *Surgery*, 1994, 116:1031-5.
- 16) Livolsi, V. *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990.
- 17) Van Herle, A.; Rich, Ph.; Britt-Marie, E.; Jung, L.; Ashcraft, M.W.; Solomon, D.H.; Keeler, E.B. The thyroid nodule. *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96: 221-32
- 18) [No authors listed]. The thyroid nodule. *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96:221-32.
- 19) Grant, C.; Hay, I. Gough, I., McCarthy, P.M., Goellner, J.R. Long-term follow-up of patient with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery*, 1989, 106: 980-6.
- 20) Rosai, J. *Thyroid Gland*, In: Ackerman. *Surgical Pathology*. St. Louis: Mosby, 1989.
- 21) Löwhagen, T.; Granberg, P.; Lundell, G., Skinnari, P., Sundblad, R. Willems, J.S. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg. Clin. North Am.*, 1979, 59 (1): 3-18
- 22) Elsner, P. Punción Aspirativa de Tiroides. *Patología (Mex)*, 1995, 32:205
- 23) Ramp, U.; Pfitzer, P. Gabbert, H.E. Fine Needle Aspiration (FNA), Induced Necrosis of Tumors of the Thyroid. *Cytopathology*, 1995, 6: 248
- 24) Axiotis, C.A.; Merino, M.J.; Ain, K.; et al. Papillary Endothelial Hyperplasia in the Thyroid Following Fine Needle Aspiration. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1991, 115:240
- 25) Livolsi, V.; Asa, S.L. The Demise of Follicular Carcinoma of the Thyroid Gland. *Thyroid*. 1994, 4: 233.
- 26) Hamburger, J.L.; Hamburger, S.M. Declining Role of Frozen Section in Surgical Planing of Thyroid Nodules. *Surgery*, 1985, 98:307
- 27) Elsner, B.; Curutchet, H.P.; Bellotti, M.J.; et al. Carcinoma Folicular de trioides. *Estudio Clínico Patológico*. Medicina, Bs. Aires, 1980, 40: 501.
- 28) Delgado, B.; Iraola, M.L.; Perrone, L.; Chevalier, N.; Salisbury, S.; Folle, E.; Risi, L. Valor de la Biopsia Extemporánea en el Nódulo Tiroidéico. *Cir. Uruguay*, 1989, 59 (1/2): 28-31
- 29) Delgado, B.; Yametti, L. Botta, F. La Consulta Intraoperatoria con el Patólogo en las Lesiones Foliculares de Tiroides. *Cir Uruguay*, 1992, 62 (4/6): 145-6.
- 30) Consenso Uruguayo Sobre Tratamiento y Seguimiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides, 1º. Montevideo. Marzo 2000.
- 31) Sanders, L.B.; Cady, B. Reexamination of Risk Group and Outcome of Treatment. *Arch. Surg*. 1998, 133: 419-25.
- 32) Cady, B.; Rossi, R.L. An Expanded View of Risk Group Definition in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Surgery*, 1989, 104: 947-53.
- 33) Fleming, I.D.; Cooper, J.S. Henson, D.E.; et al. (American Joint Comitee of Cancer), *Manual for Staging of Cancer*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997.
- 34) Tenvall, J.; Biorklund, A.; Moller, T.; et al. In the EORTC Prognostic Index of Thyroid Cancer Valid in Differentiated Thyroid Carcinoma?. *Cancer*, 1986, 57: 1405-14
- 35) Cady, B.; Rossi, R.L. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 1988, 104:947-53.
- 36) Hay, I.D.; Taylor, W.F. Mc Conahey, W.M. A Prognostic Score for Predicting Outcome in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrinology*, 1986, 1(Suppl):1-15.
- 37) Hay, I.D. Bergstralh, E.J. Goellner, J.R.; et al. Predictin Outcome in Papillary Thyroid Carcinoma. Development of a Reliable Prognostic Scoring System in a Cohort of 1779 Patients Surgically Treated at One Institution During 1940 Trough 1989. *Surgery*, 1993, 114: 1050-8.
- 38) Bacourt, A.; Asselai, N.B.; Savoie, J.C.; et al. Multifactorial Study of Prognostic Factors, in Differentiated Thyroid Carcinoma and Reevaluation of the Importance of Age. *Br.J.Surg.*, 1986, 73:274.
- 39) Rossi, R.L.; Cady, B. Differentiated Carcinoma of Thyroid Gland. In: Cady, B.; Rossi, R.L. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991.
- 40) Hay, I.D.; Berglstram, E.J.; Goellner, J.R.; et al. Factors Influencing Prognosis and Outcome in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Head and Neck Cancer*. Amsterdam: Elsevier Science, 1993. p. 889-94
- 41) Steele, G.D. Jessup, J.M.; Winchester, D.P. et al National Cancer Data Base. *American Cancer Society*. 1995: 100-2.

- 42) Krishnamurphy, G.I.; Bland, W.H. Radioiodine I 131 Therapy in the Management of Thyroid Cancer. *Cancer* 1977, 40: 195-202.
- 43) Schroeder, D.M.; Chambors, A.; France, C.J. Operative Strategy for Thyroid Cancer. Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986, 58: 2320-8.
- 44) Samaan, N.A.; Shultz, P.N. Hickey, R.C. et al. The Results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A retrospective review of 1599 patients. *J.Clin Endocrinol. Metab.* 1992, 75: 714-20.
- 45) Gough, I.R.; Wilkinson, M.B.B.S. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J.Surg.* 2000, 24: 962-5.
- 46) Hughes, C.H.; Shaha, A.R.; Shaha, J.P. and Loree, I.R. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: A matched pair analysis. *Head and neck* 1996, 18: 127-32.
- 47) Noguchi, M.; Murakami, N. And Kawamoto, H. Clasificación de papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J.Surg.* 1994, 18: 552-8.
- 48) Sanders, L.E.; Rossi, R.L. Occult well differentiated thyroid carcinoma presenting as cervical node disease. *World J. Surg.*, 1995, 19(4): 642-7.
- 49) Coburn, M.C. and Wabo, H.J. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastasis of thyroid cancer. *Am.J.Surg.*, 1992, 164: 671-6.
- 50) Sellers, M.; Beenken, S.; Blaukenship, A.; et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am.J.Surg.*, 1992, 164: 578-81.
- 51) Kelemen, P.R.; Van Herle, A.J.; Giuliano, A.E. Sentinel Lymphadenectomy in Thyroid Malignant Neoplasms. *Arch. Surg.*, 1998, 133: 288-92.
- 52) Gharib, M.; Mazzaferri, E.L. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 128: 386-94.
- 53) Dulgeroff, A.J.; Hershman, J.M. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr. Rev.*, 1994, 15: 500-15.
- 54) Mazzaferri, E.L. and Jhiang, S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am.J.Med.*, 1994, 97: 418-28.
- 55) Hay, I.D.; Grebe, S.K.G. in Shah, J.P. and Johnson, J.T. Relative value of medical treatment with radioactive iodine and thyroid suppression as adjuvants, after primary surgery for differentiated follicular cell derived thyroid carcinoma. *Proceedings of the International Conference on Head and Neck Cancer*, 4th. USA, 1996. p. 988-94
- 56) Burman, K.D. How serious are the risks of thyroid hormone over replacement. *Thyroid Today* 1995, 18: 1-9
- 57) Cobin, R.H. Thyroid hormone excess and bone. A clinical review. *Endocr. Pract.* 1995, 1: 404-9.
- 58) Sawin, C.T.; Geller, A.; Wolf, P.A.; et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older patients. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331: 1249-52.
- 59) Pujol, P.; Daures, J.P. Nsakala, N.; Baldet, L.; et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81: 4318-26.
- 60) Cooper, D.S.; Specker, B.; Ho, M.; et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1999, 8: 737-44
- 61) Leung, S.F.; Law, M.W.M. and Ho, S.K.W. Efficacy of low dose iodine 131 ablation of post-operative thyroid remnants. *Radiology* 1992, 65: 905-9.
- 62) De Groot, L.J.; Reilly, M.. Comparison of 30 and 50 mCi. doses of Iodine 131 for thyroid ablation. *Ann. Intern. Med.* 1982, 96: 51-3.
- 63) Brieley, J.D.; Tsang, R.W. External Radiation Therapy in the Treatment of Thyroid Malignancy. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 1996, 25: 141-57.
- 64) Vercelli Retta, J. Almeida, E.; Ardao, G., Paseyro, A.M.; Pedreira, g.; Morelli, R.; Balboa, O. Capsular pseudoinvasion after fine needle aspiration of follicular adenomas of the thyroid. *Diagn. Cytopathol.* 1997, 17(4): 295-7.
- 65) Suiffet, W.; Grosio, O.; Maggiolo, J.; Paseyro, P.; Traibel, J. Cáncer de tiroides. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 18°. Montevideo, 1967. v.1. p.80-96.
- 66) Suiffet, W. Carcinoma tiroideo. *Tratamiento Quirúrgico. Cir. Uruguay*, 1974, 44: 159-65