

DETALLES MORFOLOGICOS
DE LAS PRINCIPALES FORMAS
DEL CARCINOMA DE LA GLANDULA TIROIDES

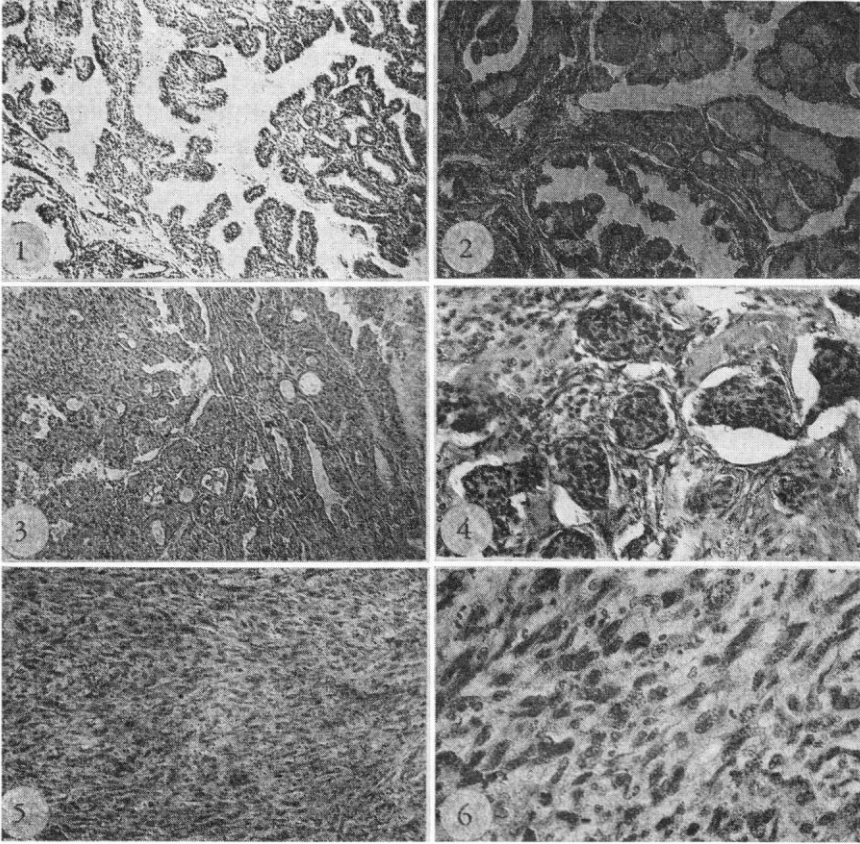


Fig. 1: Carcinoma diferenciado, de arquitectura papilar. **Fig. 2:** Carcinoma diferenciado multifocal; dos pequeños focos quisticopapilares separados por glándula indemne. **Fig. 3:** Carcinoma de células de Hürthle, de característica textura cordonal, papilar y de alvéolos de luz estrecha. **Fig. 4:** Carcinoma sólido o medular. Grupos de alvéolos o nidos desprovistos de luz y separados por estroma muy abundante. **Fig. 5:** Imagen topográfica de un carcinoma indiferenciado fusocelular, de equívoca textura sarcomatoide. **Fig. 6:** Detalle del carcinoma indiferenciado de la figura anterior, que revela su mareado carácter anaplásico.

mismo puede ser una afección grave aun mortal. Por otra parte, su potencial de malignidad se acrece en las edades más avanzadas y en general se considera que su agresividad es mayor a partir de la quinta década (4, 5). Comprende dos formas anatómicas fundamentales: el adenocarcinoma papilar y el adenocarcinoma folicular, que con frecuencia se asocian dando lugar a formas mixtas o formas predominantemente papilares o foliculares. La íntima asociación entre ambas formas, que es casi la regla, invalida la neta separación que habitualmente se establece, asignando un mayor grado de malignidad a la forma folicular. Este parentesco es tan estrecho, que frecuentemente tumores primitivos de arquitectura folicular adoptan en la metástasis ganglionar una morfología papilar o viceversa. Por tal razón parece justificado considerar como fundamental la condición de carcinoma diferenciado y asignar un significado accesorio a la citoarquitectura del tumor, que variará según los casos de la forma papilar pura a la folicular también pura, con una gama de formas intermedias. Hay otra forma del carcinoma diferenciado que se conoce como microcarcinoma esclerosante o tumor esclerosante no encapsulado (19), identificado también como carcinoma papilar oculto (47) o carcinoma esclerosante oculto (25). Se presenta como una lesión pequeña, en general por debajo de 1 cm. de diámetro, circunscrita, pero frecuentemente de contorno estelar, de consistencia firme y color blanco grisáceo, que puede confundirse con un nódulo fibroso cicatrizal; está constituido por un magma fibroscleroso, a veces con calcificaciones esferulares, sembrado de pequeñas estructuras papilares o mixtas, papilares y foliculares. La esclerosis y la calcificación no son exclusivas de esta variedad del carcinoma diferenciado; se las encuentra también en las formas habituales del carcinoma papilar o folicular. El carcinoma diferenciado adopta comúnmente la forma de una lesión nodular, en general bien circunscrita, a veces con encapsulación parcial (17). Más raramente se evidencia como lesión difusa de extensión variable, que ocasionalmente puede extenderse a la totalidad de un lóbulo; excepcionalmente a la totalidad de la glándula. El tumor se desarrolla en cualquier zona de la glándula; la localización más frecuente corresponde al lóbulo derecho; la menos común al istmo. Aunque en general es una lesión única, se suelen observar tumores multifocales. La real incidencia de esta variedad anatómica es difícil de establecer, en razón de que los valores porcentuales que le asignan los diferentes autores son muy dispares. Para algunos llega hasta el 80% con extensión habitual a ambos lóbulos, justificando tratamientos radicales en todos los casos (2, 21). Estos valores, a la luz de nuestra experiencia personal, impresionan como evidentemente exagerados. Cifras del 20% parecen más ajustadas a la

realidad (1, 47). Por otra parte, es también oscuro el significado de los focos tumorales múltiples; mientras que en general se les considera como expresión de tumorigénesis multicéntrica, para algunos autores corresponden a difusión linfática intraglandular (2, 36). Estas formas multifocales se presentan como una constelación de micronódulos dispuestos alrededor del área tumoral principal y dispersos en zonas más o menos amplias según los casos; en nuestra experiencia personal sólo excepcionalmente hemos comprobado extensión al lóbulo centrolateral.

Las siembras metastásicas, con su característica evolutividad a largo plazo, son una manifestación fundamental en la biología del carcinoma diferenciado. Como blastoma maligno que es, en rigor no tiene límites a la difusión metastásica; pero las localizaciones más importantes y características son las metástasis en los ganglios linfáticos regionales, en el esqueleto y en los pulmones, en orden decreciente de frecuencia. Las metástasis ganglionares son casi siempre homolaterales; sólo en un pequeño porcentaje de casos de tumores lobulares o en los casos de topografía ístmica se pueden encontrar metástasis bilaterales. La colonización tumoral afecta principalmente los ganglios pretraqueales, los ganglios carotídeos y los ganglios supraclaviculares. Un grupo ganglionar ubicado por encima del istmo tiroideo y por delante de la zona cricotiroidea, conocido como ganglios délficos, suele ser invadido precozmente (3). No siempre el infarto ganglionar corresponde a siembras tumorales; a veces sólo se encuentran lesiones de adenitis hiperplásica simple. Con frecuencia el tumor adopta en los ganglios una morfología diferente al tumor primitivo; tumores predominantemente foliculares suelen mostrar en la siembra ganglionar una textura papilar o predominantemente papilar; tumores papilares sólidos pueden dar lugar a metástasis puramente foliculares, constituidas por vesículas tiroideas maduras difícilmente diferenciables de las vesículas tiroideas normales o adenomatosas. Estos hechos, de observación común, certifican la estrecha relación que existe entre las diversas formas anatómicas de los blastomas que se identifican bajo el rubro de carcinomas diferenciados.

En este tipo de tumor adquiere especial significación el tiempo de aparición de las metástasis en relación con el hallazgo del tumor primitivo. En una primera situación, la más simple, la metástasis puede ser contemporánea con el tumor tiroideo y una o múltiples adenopatías se reconocen en el examen clínico o en la exploración operatoria; el número de ganglios afectados no comporta una modificación substancial del pronóstico y por tanto no corresponde introducir variantes en el plan terapéutico, que en general debe orientarse hacia intervenciones conservadoras. Si la exéresis ganglionar fuese inadvertidamente parcial, la lenta

evolución habitual de las metástasis siempre ofrecerá oportunidades para intervenciones complementarias económicas (31). Una segunda eventualidad está constituida por el tumor tiroideo que no se acompaña de metástasis ganglionares en la exploración clínica y corroborada en la intervención quirúrgica. El diagnóstico puede ser positivo o presuntivo a través de la investigación citodiagnóstica, o más frecuentemente sólo es reconocido en el examen anatomopatológico. En esta situación se puede observar el desarrollo de metástasis ganglionares después de periodos de tiempo en general largos, que se cuenta por años o aun por décadas; estas manifestaciones tardías, aleatorias, permiten tratamientos diferidos, evitando reintervenciones inmediatas que podrían ser innecesarias. Más interesante aún es la tercera eventualidad, caracterizada por la presencia de adenopatías metastásicas en ausencia de una lesión aparente a nivel de la glándula. Aproximadamente una cuarta parte de los carcinomas diferenciados presentan esta modalidad evolutiva (16). Durante largo tiempo se consideró que la presencia de tejido tiroideo tumoral en las regiones laterales del cuello correspondía a carcinomas desarrollados en restos de tejido tiroideo aberrante. Actualmente está establecido firmemente que se trata de metástasis de carcinomas clínicamente inaparentes (15, 23, 24, 40, 43). Las adenopatías se presentan como nódulos cervicales habitualmente de larga evolución, que con frecuencia se interpretan como quistes branquiales o como adenopatías crónicas, generalmente de etiología tuberculosa (16). La lesión de la glándula es siempre pequeña, de un volumen que no alcanza a modificar la forma ni el tamaño del órgano; muchas veces la lesión es de un volumen tan reducido, 1 mm. o aún menos, que sólo un minucioso examen de la pieza operatoria puede revelar la presencia del tumor primitivo (28, 48). Aun exámenes cuidadosos pueden fracasar en el intento de descubrir tumores muy pequeños, de cuya existencia no existen dudas.

A la metástasis ganglionar sigue en frecuencia la colonización tumoral esquelética. Las localizaciones más frecuentes corresponden al cráneo, costillas, esternón, vértebras y huesos de la pelvis (29). Estas lesiones óseas suelen presentarse a veces con el aspecto clínico de los aneurismas arteriovenosos. Habitualmente la textura histológica corresponde a la forma folicular, con formación de vesículas tan maduras que impresionan como tejido tiroideo normal. En la glándula se puede encontrar una lesión nodular aparentemente benigna, conocida de antiguo como bocio benigno metastizante o bocio coloide metastizante (17); o bien un carcinoma diferenciado típico. Con cierta frecuencia el tumor óseo puede ser el primer síntoma de la enfermedad y en el tiroides se encuentra un tumor clínicamente inaparente. La metástasis pulmonar, de escasa frecuencia, puede corresponder a nódulos

únicos o múltiples, con la textura característica del carcinoma diferenciado. En general se observan en casos de carcinomas tiroideos conocidos; eventualmente habría que admitir la existencia de nódulos pulmonares en relación con tumores tiroideos clínicamente inaparentes.

CARCINOMA INDIFERENCIADO

Con la denominación de carcinoma indiferenciado se conoce un tumor formado por elementos desprovistos de los atributos morfológicos, funcionales e inmunológicos del tejido tiroideo. En un tumor anaplásico, altamente invasor, que ha perdido completamente su filiación histogenética tiroidea y por tanto no es influenciado por los factores hormonales que regulan la actividad del tejido tiroideo. Está caracterizado, por su alto grado de malignidad anatómica y biológica, por su rápida evolución y por su incidencia exclusiva en sujetos de edad madura de la quinta o sexta década en adelante, principalmente mujeres. Presenta características estructurales que no permiten reconocer el origen tiroideo, ya que se aparta totalmente de la morfología de la glándula e incluye variedades histológicas que con frecuencia simulan tumores de estirpe mesenquimatosas. Entre estas variedades se destacan el carcinoma indiferenciado de pequeñas células, tumor constituido por un crecimiento compacto de elementos uniformes que puede confundirse con el linfosarcoma; el carcinoma indiferenciado fusocelular, tumor de indudable estirpe epitelial que, sin embargo, puede ser interpretado equivocadamente como un sarcoma fibrofusocelular; el carcinoma indiferenciado giganteocelular se caracteriza por un marcado polimorfismo con abundantes formas gigantes, que recuerda la imagen del sarcoma polimorfo. Todavía se encuentran otras, como la variedad hipernefroide, tumor formado por células claras que recuerdan los carcinomas renales.

Son tumores que tienen un curso rápido, casi agudo, que alcanzan rápidamente un tamaño considerable y síntomas precoces de obstrucción digestiva y respiratoria. Es común el desarrollo de grandes adenopatías metastásicas cervicales que suelen fusionarse con el tumor de la glándula, dando lugar a la formación de una voluminosa masa tumoral única inextirpable. En la glándula se inicia como una lesión nodular o más frecuentemente difusa, que rápidamente se extiende al resto de la glándula. Con cierta frecuencia se presenta en pacientes portadores, desde larga data, de diferentes formas de bocio, en general bocio multinodular, que bruscamente cambian la evolución clínica de una lesión crónica, quiescente, a un proceso de curso rápido con aumento de volumen de la glándula, disfagia, disfonía y a veces dolor (17). En años recientes se ha señalado por diferentes auto-

res la posibilidad de transformación del carcinoma diferenciado en carcinoma indiferenciado (21, 49). Existe un hecho indudable: la presencia de un tumor de morfología papilar o folicular aproximadamente en el 10% de las glándulas portadoras de un carcinoma indiferenciado (49). Más azarosa es la interpretación de que se trata de un fenómeno de transformación; parece más lógico interpretar estos hallazgos como el desarrollo de un carcinoma indiferenciado en una glándula portadora de un carcinoma diferenciado tratado o desconocido, del mismo modo que puede iniciarse en un tiroides con lesiones previas de otra naturaleza, como por ejemplo un bocio multinodular o un adenoma.

OTRAS FORMAS DEL CARCINOMA TIROIDEO

Existen otras formas del carcinoma tiroideo que por sus caracteres generales y fundamentalmente por su potencial biológico se aproximan a una u otra forma de los carcinomas diferenciados e indiferenciados. Se encuentra además un tipo tumoral que ocupa una posición intermedia entre ambas formas, se trata de un tumor conocido como carcinoma alveolar sólido o simplemente carcinoma sólido, denominado también carcinoma medular (18, 19), descrito por algunos autores como variedad compacta del carcinoma indiferenciado (44) o como una forma extremadamente anaplásica del adenocarcinoma folicular (29). Sin embargo, parece justificado considerarlo como una forma autónoma, ya que presenta caracteres clínicos, morfológicos y evolutivos que lo alejan tanto del carcinoma diferenciado como del indiferenciado. Su grado de malignidad es evidentemente mayor que el del carcinoma diferenciado, pero no alcanza la extrema gravedad del carcinoma indiferenciado; por otra parte, se observa en todas las edades, aun en individuos jóvenes, lo que los aleja indudablemente del carcinoma indiferenciado. Se caracteriza por la presencia de formaciones alveolares llenas, desprovistas de luz, de células uniformes, que se alojan en un estroma fibroconjuntivo, en general muy abundante y ocasionalmente calcificado; se considera como hallazgo frecuente la degeneración amiloidea del estroma (19). Si bien su textura general se aparta de la morfología del carcinoma diferenciado, se pueden observar algunas veces esbozos de estructuras foliculares; por otra parte, en los carcinomas diferenciados pueden alternar ocasionalmente figuras alveolares sólidas entre los elementos foliculares y papilares. Las metástasis son frecuentes, fundamentalmente ganglionares y reproducen la citoarquitectura del tumor original.

Al carcinoma diferenciado se aproximan el carcinoma encapsulado angioinvasor y el carcinoma de células de Hürthle. El primero, al que se asigna una importancia singular en la literatura norteamericana, a tal punto que se considera que la cuarta parte de los carcinomas tiroideos corresponden a esta forma (44), conocido entre muchas denominaciones como carcinoma de bajo grado de malignidad, adenoma maligno, adenoma potencialmente maligno y otras (20, 44), es un tumor que presenta la morfología general de los adenomas tiroideos con el agregado de invasión vascular o capsular. Son blastomas de muy bajo grado de malignidad, aunque en un pequeño porcentaje de casos puedan recurrir, dar metástasis y aun producir la muerte del paciente (20). La invasión vascular, señalada tempranamente por Graham (13), se admite como un indicio seguro de malignidad (13, 20, 44) en estos tumores que carecen de los atributos morfológicos característicos de los tumores malignos, especialmente su capacidad de infiltrar los tejidos vecinos; en efecto, se trata de tumores encapsulados desprovistos de aptitud invasora local, es decir, tumores no infiltrativos. Aisladamente o asociada a la invasión vascular, se puede observar rotura de la cápsula, signo morfológico que algunos autores consideran como un índice de malignidad más seguro (7). Esta forma de carcinoma en nuestro material es un hallazgo excepcional.

El carcinoma de células de Hürthle es, como se desprende de su propia denominación, un tumor formado total o principalmente por células tiroideas especiales, conocidas como células de Hürthle o Askanazy-Hürthle (17). En general, no se admite como una forma especial del carcinoma y se tiende a considerarlo como una variante del carcinoma folicular (44); por tanto, sería simplemente una variedad del carcinoma diferenciado. Es evidente que se trata de un tumor sin fisonomía clínica propia y en el aspecto de la evolutividad es similar al carcinoma diferenciado. Sólo las peculiaridades características morfológicas de la célula de Hürthle y su fácil identificación citodiagnóstica, justifican su mantenimiento como una forma tumoral autónoma. Sus características estructurales son en general similares al adenoma homónimo, del cual se diferencia fundamentalmente por la ausencia de encapsulación y por su condición de crecimiento infiltrante y metastazante. Es difícil establecer la relación recíproca entre ambas formas porque las casuísticas son contradictorias; más frecuente el carcinoma para algunos autores (9), se invierte la relación para otros (12). En nuestra casuística son más numerosos los adenomas, dentro de la relativa infrecuencia del conjunto de los tumores de células de Hürthle.

El carcinoma pavimentoso es un tumor raro y de alto grado de malignidad (22, 44), cuya estructura es similar a los carci-

nomas pavimentosos que se observan en otros territorios. Por sus características clínicas, por su agresividad, por su incidencia en sujetos de edad madura, es asimilable al carcinoma indiferenciado.

Los carcinomas secundarios, ya sea por propagación directa de tumores o por siembra metastásica, son un hallazgo infrecuente. Aunque ocasionalmente se describen observaciones de pacientes con carcinomas metastásicos que tienen expresión cística y son tratados quirúrgicamente (11), en general son hallazgos necrópsicos en sujetos con carcinomatosis generalizada (41). Los más diversos tumores pueden sembrar la glándula tiroidea, pero lo hacen más frecuentemente los carcinomas broncogenéticos, los melanomas, los tumores mamarios y los carcinomas renales (46). Los casos con sintomatología clínica son decididamente infrecuentes; en pacientes portadores de un carcinoma conocido de cualquier otro órgano, la presencia de un nódulo tiroideo corresponde en la mayoría de los casos a una lesión propia de la glándula y sólo excepcionalmente a un tumor metastásico; en tal situación la punción citodiagnóstica y la investigación inmunológica combinadas podrán resolver el diagnóstico, salvo si se trata de un carcinoma tiroideo indiferenciado (17).

CLASIFICACION GENERAL DE LOS CARCINOMAS DE LA GLANDULA TIROIDES

Bajo grado de malignidad		<p style="text-align: center;">Carcinoma encapsulado angioinvasor.</p> <p style="text-align: center;">CARCINOMA DIFERENCIADO:</p> <p style="text-align: center;">Papilar, foliular, microcarcinoma.</p> <p style="text-align: center;">Carcinoma de células de Hürthle.</p>
Intermedio		<p style="text-align: center;">Carcinoma sólido o medular.</p>
Alto grado de malignidad		<p style="text-align: center;">CARCINOMA INDIFERENCIADO:</p> <p style="text-align: center;">De pequeñas células, fusocelular, gigantocelular.</p> <p style="text-align: center;">Carcinoma pavimentoso.</p>
		<p style="text-align: center;">Carcinomas secundarios.</p>

Del estudio analítico de las diferentes formas del carcinoma de la glándula tiroides surge la clasificación expuesta, que trata de expresar sus rasgos fundamentales a través de sus caracteres morfológicos principales, de su potencial biológico y por ende una orientación terapéutica general.

GENESIS DEL CARCINOMA TIROIDEO

Durante cierto tiempo tuvo aceptación generalizada la idea de que la mayoría de los carcinomas se desarrollaban por transformación de adenomas preexistentes (26, 44). La evidencia acumulada ha obligado a desechar tal concepto y se admite actualmente que el carcinoma tiene su origen en glándulas hasta entonces sanas o portadoras de cualquier otro tipo de lesión (16, 29, 32, 33, 38, 39). Aproximadamente el 65% de los carcinomas se desarrollan en glándulas hasta entonces normales (32). Otras lesiones preexistentes comprenden el bocio multinodular, que se observa con relativa frecuencia, nódulos únicos y grados diversos de linfomatosis tiroidea (tiroiditis crónica) (33, 37). Con cierta frecuencia se encuentran adenomas en glándulas portadoras de un carcinoma; pero habitualmente el adenoma constituye una lesión independiente y en el curso de la evolución puede ser invadido por la proliferación maligna (17). Por tanto, el adenoma con su expresión clínica de bocio uninodular, no debe considerarse necesariamente como el precursor del carcinoma; en cambio el nódulo único es la forma más frecuente de presentación clínica del carcinoma. De ahí que se justifique la exéresis de los nódulos únicos, no porque correspondan a adenomas que puedan sufrir una transformación carcinomatosa, sino porque existe la posibilidad de que se trate de una lesión maligna desde el comienzo (17, 29). Este planteamiento tiene mayor validez cuanto más joven es el paciente, a tal punto que se admite que en el niño un alto porcentaje de lesiones nodulares, para algunos autores por encima del 50% (29), corresponden a carcinomas. En el adolescente y en el adulto joven la proporción todavía es alta; en los individuos de mayor edad la posibilidad de que un nódulo único sea la expresión clínica de un carcinoma es cada vez más frecuente.

RESUMEN

1) El carcinoma de la glándula tiroides comprende distintas formas anatómicas, de diferente potencial biológico, que admiten planes terapéuticos diversificados que deben ser adaptados a cada caso en particular.

2) La más alta proporción de carcinomas se observa en individuos jóvenes, corresponden a formas de bajo grado de malignidad y justifican la institución de terapéuticas conservadoras.

3) Los tumores altamente malignos son de baja frecuencia, exclusivos de sujetos de avanzada edad y exigen terapéuticas radicales si es posible arribar al diagnóstico en tiempo oportuno.

4) Una forma intermedia, el carcinoma sólido o medular, de baja frecuencia, presenta características clínicas y evolutivas que lo separan tanto del carcinoma diferenciado como del indiferenciado.

BIBLIOGRAFIA

1. BLACK, B. M.; KIRK, T. A. and WOOLNER, L. B. Multicentricity of papillary adenocarcinoma of the thyroid: influence on treatment. "J. Clin. Endocrinol.", 20: 130; 1960.
2. CLARK, R. L. (Jr.); WHITE, E. C. and RUSSELL, W. O.—Total thyroidectomy for cancer of the thyroid: significance of intraglandular dissemination. "Ann. Surg.", 149: 858; 1959.
3. COPE, O.; DOBYNS, B. M.; HAMLIN, E. (Jr.) and HOPKIRKE, J.—What thyroid nodules are to be feared? "J. Clin. Endocrinol.", 9: 1012; 1949.
4. CRILE, G. (Jr.) and HAZARD, J. B.—Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. "Ann. Surg.", 138: 33; 1953.
5. CRILE, G. (Jr.); HAZARD, J. B. and DINSMORE, R. S.—Carcinoma of the thyroid gland, with special reference to a clinicopathologic classification. "J. Clin. Endocrinol.", 8: 762; 1948.
6. CHESKY, V. E.; DREESE, W. C. and HELLWIG, C. A. Hemangioendothelioma of the thyroid. Review of the literature and report of a case. "J. Clin. Endocrinol.", 13: 801; 1953.
7. CHESKY, V. E.; DREESE, W. C. and HELLWIG, C. A.—Invasive adenoma of the thyroid. Analysis of 46 cases. "Surg. Gynec. and Obst.", 98: 581; 1954.
8. DE SMET, M. P.—Pathological anatomy of endemic goitre. En: "Endemic goitre". World Health Organization. Geneva. 1960.
9. FRAZELL, E. L. and DUFFY, B. J.—Hürthle cell cancer of the thyroid. "Cancer", 4: 952; 1951.
10. FRAZELL, E. L. and FOOTE, F. W.—The natural history of thyroid cancer. A review of 301 cases. "J. Clin. Endocrinol.", 9: 1023; 1949.
11. FREUND, H. R.—Surgical treatment of metastases to the thyroid gland from other primary malignancies. "Ann. Surg.", 162: 285; 1965.
12. GARTNER, L. W.—Hürthle-cell tumors of the thyroid. "Arch. Path.", 59: 372; 1955.

13. GRAHAM, A.—Malignant tumors of the thyroid epithelial types. "Ann. Surg.", 82: 30; 1925.
14. GROSSO, O. F. y PASEYRO, P.—El problema de los llamados tumores tiroideos laterales aberrantes. La punción citodiagnóstica. "An. Fac. Med. Montevideo", 39: 267; 1954.
15. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. et CASSINELLI, J. F. Les metastases ganglionnaires cervico-latérales dans les carcinomes thyroïdiens cliniquement inapparents. A propos de trois nouvelles observations. "Ann. Endocrinol.", 1 : 34; 1957.
16. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. y MAGGIOLO, J.—Contribución al diagnóstico del cáncer del tiroides. A propósito de 40 observaciones de carcinoma infiltrativo. "An. Fac. Med. Montevideo", 44: 53; 1959.
17. GROSSO, O. F.; PASEYRO, P. y MAGGIOLO, J.—"Elementos de patología tiroidea". Editorial Científica de la Facultad de Medicina. Montevideo, 1964.
18. HAZARD, J. B.; CRILE, G.; DINSMORE, R. S.; HAWK, W. A. and KENYON, R.—Neoplasm of the thyroid. Classification, morphology and treatment. Scientific Exhibit. "Arch. Path.", 59: 502; 1955.
19. HAZARD, J. B.; HAWK, W. A. and CRILE, G.—Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. "J. Clin. Endocrinol.", 19: 152; 1959.
20. HAZARD, J. B. and KENYON, R.—Encapsulated angioinvasive carcinoma (angioinvasive adenoma) of thyroid gland.
21. IBÁÑEZ, M. L.; RUSSELL, W. O.; ALBORES-SAAVEDRA, J.; LAMPERTICO, P.; WHITE, E. C. and CLARK, R. L. (Jr.).—Thyroid carcinoma behavior and mortality. "Cancer", 19: 1039; 1966.
22. JAFFE, R. H.—Epithelial metaplasia of the thyroid gland with special reference to the histogenesis of squamous cell carcinoma of the thyroid gland. "Arch. Path.", 23: 821; 1947.
23. KARLEN, M. A.; MATTEO, A. L. y PASEYRO, P.—Los llamados tumores tiroideos laterales aberrantes. "Bol. Soc. Cir. Uruguay", 22: 225; 1951.
24. KING, W. L. and PEMBERTON, J. de V.—So called lateral aberrant thyroid tumors. "Surg. Gynec. and Obst.", 74: 991; 1942.
25. KLINCK, G. H. and WINSHIP, T.—Occult sclerosing carcinoma of the thyroid "Cancer", 8: 701; 1955.
26. LALLEY, F. H. and HARE, H. F.—Malignancy in adenomas of the thyroid. "J. A. M. A.", 145: 689; 1951.
27. LALLEY, F. H.; HARE, H. F. and WARREN, S.—Carcinoma of the thyroid. "Ann. Surg.", 112: 977; 1940.
28. LATOURRETTE, F.; PASEYRO, P. y CASINELLI, J. F.—Diagnóstico de carcinoma tiroideo clínicamente inaparente por el examen inmunológico de su metástasis cervicolateral. "Rev. Cir. Uruguay", 36: 233; 1966.
29. LINDSAY, S.—"Carcinoma of the thyroid gland". Charles C. Thomas. Springfield, Illinois, 1960.

30. LINDSAY, S. and DAILEY, M. E.—Malignant lymphoma of the thyroid gland and its relation to Hashimoto's disease: a clinical and pathological study of 8 patients. "J. Clin. Endocrinol.", 15: 1332; 1955.
31. MAGGIOLO, J.; GROSSO, O. F.; PASEYRO, P.; TRAIHEL, J. y SUIFFET, W.—Tratamiento del carcinoma tiroideo diferenciado; a propósito de una observación. "An. Fac. Med. Montevideo". (En prensa.)
32. MEIER, D. W.; WOOLNER, L. B.; BEAHR, O. H. and McCONAHEY, W. M.—Parenchymal findings in thyroidal carcinoma: pathological study of 256 cases. "J. Clin. Endocrinol.", 19: 162; 1959.
33. MEISSNER, W. A. and McMANUS, R. G.—A comparison of the histologic pattern of benign and malignant tumors. "J. Clin. Endocrinol.", 12: 1474; 1952.
34. PASEYRO, P.; MAGGIOLO, J. y GROSSO, O. F.—Diagnóstico inmunológico de las metástasis del carcinoma tiroideo diferenciado. "An. Fac. Med. Montevideo". (En prensa.)
35. PASEYRO, P.; NEGRIN, E.; MORATO MANARO, J. and GROSSO, O. F.—Antithyroid antibodies: their utilization in the investigation of antigenic substances in material obtained by cytologic aspiration. "J. Clin. Endocrinol.", 23: 287; 1963.
36. RUSSELL, W. O.; BAÑEZ, M. L. and CLARK, R. L. (Jr.)—Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. "Cancer", 16: 1425; 1963.
37. SCHLICKE, C. P. and SCHULTZ, G. F.—Carcinoma in chronic thyroiditis. "Surg. Gynec. and Obst.", 111: 552; 1960.
38. SLOAN, L. W.—Of the origin, characteristic and behavior of thyroid cancer. "J. Clin. Endocrinol.", 14: 1309; 1954.
39. SOKAL, J. E.—A long term follow-up of nontoxic nodular goiter. Effect of clinical selection on the observed incidence of malignancy. "Arch. Int. Med.", 99: 60; 1957.
40. SUIFFET, W. y SCANDROGLIO, J. J.—Epitelioma tiroideo a evolución lenta. Pseudotumor tiroideo lateral aberrante. "2º Congreso Uruguayo de Cirugía". A. Monteverde y Cía., 516; 1951.
41. TOLEDO CORREA, N.—Cánceres secundarios de tiroides. A propósito de cuatro casos. "Arch. Histol. Norm. y Pat.", 7: 177; 1958.
42. WALT, A. J.; WOOLNER, L. B. and BLACK, B. M.—Small-cell malignant lesions of the thyroid gland. "J. Clin. Endocrinol.", 17: 45; 1957.
43. WARREN, S. and FELDMAN, J. D.—The nature of lateral aberrant thyroid tumors. "Surg. Gynec. and Obst.", 88: 31; 1949.
44. WARREN, S. and MEISSNER, W. A.—"Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology". Section IV, fascicle 14. Washington D. C. Armed Forces Institute of Pathology, 1953.
45. WILENSKY, A. O. and KAUFMAN, P. A.—Hürthle cell tumor of the thyroid gland. "Surg. Gynec. and Obst.", 66: 1; 1938.
46. WILLIS, R. A.—Metastatic tumours in the thyroid gland. "Am. J. Path.", 7: 187; 1931.

47. WOOLNER, L. B.; LEMMON, M. L.; BEAHRS, O. H.; BLACK, B. M. and KETTING, F. R.—Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30 year period. "J. Clin. Endocrinol.", 20: 89; 1960.
48. WOZENCRAFT, P.; FOOTE, F. W. (Jr.) and FRAZELL, E. L.—Occult carcinomas of thyroid: their bearing on concept of lateral aberrant thyroid tissue. "Cancer", 1: 574; 1948.
49. WYCHULIS, A. R.; BEAHRS, O. H. and WOOLNER, L. B.—Papillary carcinoma with associated anaplastic carcinoma in the thyroid gland. "Surg. Gynec. and Obst.", 120: 28; 1965.