

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Sobrevida en cáncer de tiroides: seguimiento de 365 pacientes por un período de 37 años

Drs. MIGUEL GONZÁLEZ P, PATRICIO ANDRADES C, OSCAR CONTRERAS T, VICENTE IRARRÁZABAL P, PABLO PALADINES Z, RENÉ INTURIAS C, MIGUEL UMAÑA F

Equipo de Cirugía de Cabeza-Cuello y Plástica Máxilo-Facil, Servicio de Cirugía, Hospital Barros Luco-Trudeau

RESUMEN

Objetivo: Analizar la sobrevida del Cáncer de Tiroides (CT) y los factores que la influyen. **Material y Método:** Se revisan los antecedentes de 365 pacientes operados por CT entre 1963 y 1998. La muestra está constituida por 288 mujeres (78,9%) y 77 hombres (21,1%), con una edad promedio de 51 años (10-91). La mayoría los pacientes fueron sometidos a una tiroidectomía total, reservándose la linfadenectomía cervical para el compromiso locorregional y recidiva local. Se utilizó terapia con radioyodo sólo en pacientes con cánceres diferenciados de tiroides post-tiroidectomía total, cuando había sospecha de enfermedad residual y en los que presentaron metástasis a distancia. Para el cálculo de sobrevida actuarial se utilizó el método de Ederer y para el riesgo relativo, el Chi cuadrado. **Resultados:** El cáncer papilar se presentó en el 64%, el folicular en el 19%, el indiferenciado en 8% y el medular en 5%. El seguimiento fue de 92%, con un promedio de 18 años y rangos de 6 meses a 36 años. La sobrevida actuarial global a 5 y 35 años fue de 82 y 54% respectivamente. La sobrevida actuarial a 5 años para el tipo papilar fue de 87%, para el folicular de 84%, para el medular 58% y para el indiferenciado 39%. La mortalidad postoperatoria fue de 6,85%. Presentaron recidiva el 4,3% de los pacientes, la cual apareció en promedio a los 10 años de postoperado. Sólo un tercio de los fallecidos lo hace por el CT. EL mayor Riesgo Relativo de morir por CT lo tuvieron los hombres >40 años, las mujeres >50 años, aquéllos con compromiso local (enfermedad extratiroidea) y cuando hubo presencia de metástasis a distancia, todos resultados estadísticamente significativos. **Conclusiones:** Los CT de tipo papilar y folicular son los más frecuentes y con mejor sobrevida. Los factores de riesgo estudiados, como la edad, sexo, tipo histológico, el compromiso extratiroideo y la presencia de metástasis, deben tenerse presentes para la elección de un tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer de tiroides, sobrevida, factores de riesgo*

SUMMARY

Objective: To analyze Thyroid Carcinoma (CT) survival rate and the factors that influence it. **Materials and Method:** We review the clinical charts of 365 patients operated for CT between 1963 y 1998. There were 288 women (78.9%) and 77 men (21.1%) with an average age of 51 years (10-91). Almost all patients underwent a total thyroidectomy, and cervical lymphadenectomy was reserved for extrathyroid compromise or recurrences. Radioactive iodine therapy was used in patients with well differentiated carcinomas –after total thyroidectomy–, when there was residual disease and distant metastasis. For survival rate calculations the Ederer method was used, and for relative risk, the chi square. **Results:** Papillary carcinoma accounts for 64%, follicular for 19%, anaplastic for 8% and medullar for 5%. The follow up rate was 92%, with an average of 18 years and range between 6 months and 36 years. The global survival rate for 5 and 30 years was 82 and 54% respectively. The 5 year survival for papillary type was 87%, for follicular was 84%, for anaplastic

was 39% and for medullar was 58%. The postoperative mortality was 6.85%. There was a 4.3% recurrence, which occurred in an average of 10 years after surgery. Only one third of the deaths were caused by cancer. The major risk of dying because of cancer was in men over 40, women over 50, extrathyroid compromise and distant metastasis, all results with statistical significance. *Conclusions:* The papillary and follicular thyroid carcinoma were the most frequent and with better survival rate. The factors studied such as sex, age, histologic type, extrathyroid compromise and distant metastasis must be considered for the selection of the most adequate treatment.

KEY WORDS: *Thyroid carcinoma, survival rate, risk factors*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del Cáncer de Tiroides (CT) continúa generando considerable controversia por el curso relativamente favorable de los cánceres diferenciados, los que pueden presentar recidivas y/o metástasis a distancia varios años después de operados, lo que obliga a realizar un seguimiento por períodos largos de tiempo (30 a 40 años) para determinar la real mortalidad con las dificultades que esto implica. Esto hace muy difícil la evaluación de distintas modalidades de tratamiento y la realización de estudios prospectivos randomizados.¹⁻¹⁴

Por estos motivos es de gran importancia la búsqueda de factores pronósticos para identificar aquellos enfermos que pudieran beneficiarse de terapias más adecuadas. Sin embargo, hasta este momento estos intentos han sido infructíferos debido a que los distintos estudios han incluido un número relativamente reducido de pacientes, con diferentes modalidades de tratamiento, lo que no permite analizar cabalmente los múltiples factores involucrados.^{15-18, 19-31}

El objetivo del presente trabajo es mostrar nuestra experiencia en CT, haciendo énfasis en la sobrevida a largo plazo y en los factores que la influyen.

MATERIAL Y METODO

Entre enero de 1963 y diciembre de 1998 se operaron 365 pacientes portadores de un CT en el Servicio de Cirugía del Hospital Barros Luco Trudeau. La muestra está constituida por 288 mujeres (78,9%) y 77 hombres (21,1%), con una edad promedio de 51 años y rango entre 10 y 91 años.

Casi la totalidad de los pacientes fueron estudiados con ecografía, cintigrafía, punción citológica y hormonas tiroideas, siendo evaluados en el pre y en el postoperatorio en un junta médico-quirúrgica. La mayoría fue sometido a una tiroidectomía total o subtotal, efectuándose la linfadenectomía cervical en presencia de compromiso linfático y recidiva local. Se utilizó terapia con radioyodo sólo en pa-

cientes operados de cánceres diferenciados (post-tiroidectomía total), cuando había sospecha de enfermedad residual y en los que presentaron metástasis a distancia. En todos los pacientes se indicó terapia hormonal de por vida.

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes para tabular edad, sexo, tipo histológico del cáncer (informe anatomopatológico), existencia de compromiso locorregional o metástasis, tipo de cirugía y morbimortalidad postoperatoria. El seguimiento se llevó a cabo mediante controles en policlínico, registro civil y contactos telefónicos. El corte del seguimiento fue junio de 1999.

Los datos fueron almacenados en una planilla computacional Excel para su análisis y se utilizó el método de Ederer para cálculo de sobrevida actuarial y chi cuadrado para riesgo relativo.

RESULTADOS

La distribución según tipo histológico la podemos observar en la Tabla 1. El cáncer papilar se presentó en el 64%, el folicular en el 19%, el indiferenciado en 8% y el medular en 5%. Un 3,8% de los casos presentó otro tipo de cáncer, entre los que destacan 5 linfomas, 3 espinocelulares y 2 metástasis de hipernefoma. En 4 pacientes no se contó con el informe de la biopsia.

La distribución del tipo histológico, según sexo y edad, se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. El CT se presentó con una relación

Tabla 1
TIPO HISTOLÓGICO

	<i>n</i>	%
Papilar	233	63,8
Folicular	68	18,6
Anaplásico	30	8,2
Medular	20	5,6
Otros*	14	3,8
Total	365	100

*Linfoma(5), Ca Espinocelular(3), Hipernefoma(2), Sin datos(4).

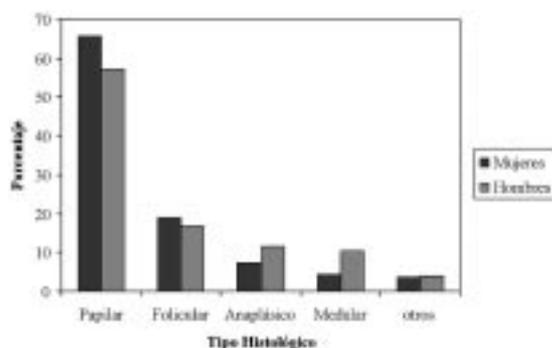


Figura 1. Distribución del tipo histológico según sexo

mujer:hombre de 4:1. Los cánceres diferenciados fueron más frecuentes en el sexo femenino, mientras que los indiferenciados lo fueron en el masculino. La edad promedio de presentación del cáncer papilar fue de 50 años, del folicular de 47, del anaplásico de 65 y del medular de 41, con un promedio de 51 años.

Al momento de la operación existía compromiso locorregional en el 27,7% de los enfermos, siendo mucho más frecuente en los indiferenciados (en 76,6% de los anaplásicos y en 45% de los medulares). En algún momento de su evolución sólo el 5,2% de los casos presentan metástasis alejadas y un 4,3% desarrolla recidiva local. En los cánceres diferenciados la recidiva se presentó en promedio a los 9 años para el papilar y 11 años para el folicular, después de ser operados (Tabla 2).

La cirugía efectuada con más frecuencia fue la tiroidectomía total y subtotal, aproximadamente en el 65% de los casos. La linfadenectomía cervical (radical o modificada) se realizó en el 29,1% de los pacientes. Destaca sólo un 3,6% de totalizaciones en enfermos con lobectomías insuficientes (Tabla 3).

La lesión del nervio recurrente se presentó en 3,8% y el hipoparatiroidismo en el 4,7%. La mortalidad postoperatoria (hasta 30 días de postoperado) fue de 6,85%, constituida por pacientes de edad avanzada, en mal estado general, o portadores de

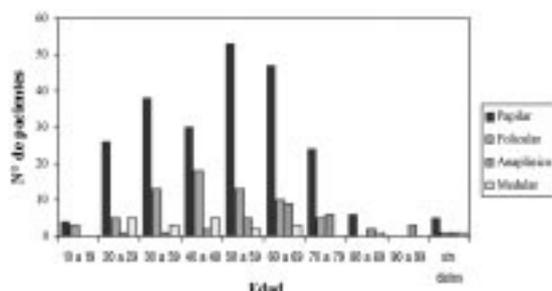


Figura 2. Distribución del tipo histológico según edad.

Tabla 2
COMPROMISO EXTRATIROÍDEO Y RECIDIVAS

	Locorregional	Metástasis	Recidiva
Papilar	26,6%	11	10 (2-18, 9 años)
Folicular	10,3%	5	4 (4-25, 11 años)
Anaplásico	76,6%	3	0
Medular	45%	0	2 (4-10 años)
Total	27,7%	19*(5,2%)	16 (4,3%)

*Metástasis: Pleuro-pulmonares(14), Cerebrales(5), Oseas(4).

Tabla 3

TIPO DE CIRUGIA

	Papilar	Folicular	Anaplásico	Medular	Total	%
Exploración + Bp.	3	1	4	0	8	2,2
Resección parcial	1	1	3	0	5	1,4
Tiroidect.subtotal	37	28	2	1	68	20,0
Tiroidectomía total	167	65	7	8	247	69,0
Vaciamiento radical de cuello	49	6	7	8	70	19,6
Vaciamiento cervical modificado	23	5	3	3	34	9,5
Totalizaciones	9	4	0	0	13	3,6
Sin datos	1	0	0	0	1	0,3

CT indiferenciado, que desarrollan una sepsis e insuficiencia respiratoria en el postoperatorio inmediato (Tabla 4).

Al momento del corte del seguimiento, el 56,4% de los enfermos está vivo. El 30,4% está fallecido, pero sólo un tercio de estas muertes se debieron al CT. Se pierden 29 pacientes, logrando un seguimiento de 92,1%, con un promedio de 18 años y rangos de 6 meses a 36 años (Tabla 5).

La supervivencia actuarial global a 5 y 30 años es de 81,7 y 54% respectivamente (Figura 3). La

Tabla 4
MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA

	n	%
Lesión N.Recurrente	7	3,8
Hipoparatiroidismo	5	4,7
Mortalidad	25	6,85
Diferenciados	8	2,19
Indiferenciados	17	4,66

Tabla 5
SEGUIMIENTO

	<i>n</i>	%
Vivos sanos	206	56,4
Vivos con enfermedad	4	1,1
Fallecidos	111	30,4
Por cáncer	33	29,7
Por otra causa	68	70,3
Perdidos	29	7,9
Seguimiento		92,1

sobrevida según tipo histológico (Figura 4) es más favorable para los cánceres diferenciados, cuyo descenso es muy paulatino en el tiempo, mientras los indiferenciados muestran una rápida caída durante los primeros 5 años, y nuevamente a los 20 años de seguimiento.

Al analizar los factores de riesgo, los hombres mayores de 40 años, las mujeres mayores de 50, la presencia de enfermedad extratiroides y de metástasis a distancia resultaron tener mayor riesgo relativo de morir por cáncer, en forma estadísticamente significativa (Tabla 6).

DISCUSION

Las características de esta serie, en cuanto a distribución por sexo, edad y tipo histológico, son similares a las publicadas en la literatura nacional.^{1-3, 11, 13, 31-45} e internacional⁴⁶⁻⁶²

El manejo de los cánceres bien diferenciados continúa siendo controvertido. Los proponentes de la tiroidectomía total argumentan que esta operación puede efectuarse con una incidencia de lesión de nervio recurrente y de hipoparatiroidismo inferior al 4%, que existe menor riesgo de recidiva local que con cirugía conservadora y que el dejar tejido tiroideo dificulta la detección de metástasis (regionales o a distancia) mediante el radioyodo y la tiroglobulina. Por otro lado, los que apoyan la ciru-

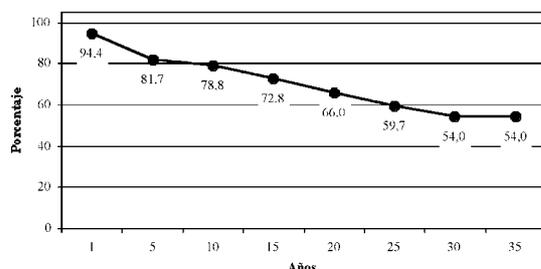


Figura 3. Sobrevida global.

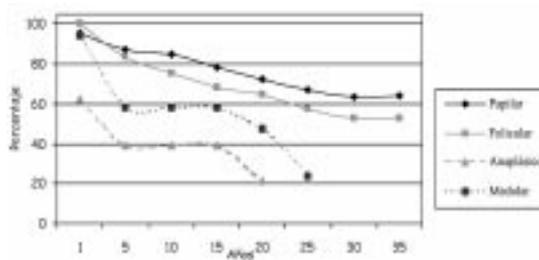


Figura 4. Sobrevida según tipo histológico.

gía más conservadora, argumentan que con ella existe menor riesgo de lesión del nervio recurrente y de las glándulas paratiroides, que es raro que con la tiroidectomía total se remueva todo el tejido tiroideo, que las recurrencias pueden manejarse exitosamente con reoperaciones y que no existen datos que demuestren mejor supervivida con cirugía radical.^{5, 61, 62}

Al igual que otros,^{50, 53, 61} nosotros proponemos la tiroidectomía total como primera aproximación, ya que en cirujanos entrenados la morbimortalidad es similar a la lobectomía,⁶¹ se cuenta con toda la glándula para su estudio histológico evitando pasar por alto la multicentricidad,¹⁴ y permite una mejor efectividad de la terapia con radioyodo, y un mejor seguimiento con tiroglobulina. Se evita así reintervenciones innecesarias y se favorece la detección de recidivas alejadas en el tiempo.²²

El tratamiento quirúrgico efectuado en este grupo fue, por tanto, más bien agresivo. Siguiendo nuestro protocolo, la conducta fue realizar una tiroidectomía total o casi total cuando había elementos de juicio que apoyaban el diagnóstico de CT: consistencia al examen físico, tiempo de evolución, punción citológica positiva, nódulo mal delimitado (al corte de sección intraoperatorio), biopsia rápida intraoperatoria que confirma el diagnóstico. Procedimientos menores se realizaron cuando no se sospechó el diagnóstico o no fue informado adecuadamente en la biopsia rápida; también en aquellos casos avanzados en que sólo se practicó una biopsia incisional (con fines diagnósticos) o

Tabla 6
FACTORES DE RIESGO

Hombre > 40 años	RR= 2,91 (p=0,0004397)
Mujer > 50 años	RR= 4,85 (p=0,000001)
Compromiso locorregional	RR= 2,28 (p=0,0002396)
Metástasis	RR= 2,44 (p=0,0000071)

RR: Riesgo relativo
p: significativo < 0,01

una operación de aseo paliativa, más que nada para liberar la vía aérea superior.

Las linfadenectomías cervicales^{52, 55} se indican en presencia de enfermedad regional (demostrada por palpación, estudio de imágenes, y hallazgos intraoperatorios), efectuándose: (a) para cánceres diferenciados procedimientos limitados y funcionales (en cuanto a conservación del músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio espinal) y (b) para los cánceres medulares e indiferenciados, radicales clásicos. Al comienzo de nuestra experiencia nuestros procedimientos fueron siempre más bien radicales. A pesar de ser ahora más conservadores, tenemos en nuestra casuística aproximadamente un 30% de procedimientos realizados sobre los linfáticos, de diversa índole.

El tratamiento con radioyodo^{44, 63} se efectuó sólo en cánceres diferenciados, como complemento a la cirugía (en el postoperatorio relativamente inmediato), cuando hubo sospecha de enfermedad residual, y en los que presentaron metástasis a distancia. Recientemente hemos incorporado la radioterapia externa⁵ en casos de enfermedad extratiroidea, también en forma complementaria a la cirugía. No utilizamos quimioterapia.

Con este protocolo obtuvimos una mortalidad postoperatoria de 6,85%, con lesión de nervio recurrente en 3,8%, hipoparatiroidismo en 4,7%, recidiva local en 4,3%, metástasis a distancia en 5,3% y sobrevida global a largo plazo (30 años) del 54%. Nuestros resultados muestran una morbimortalidad comparable a series que utilizan cirugía conservadora^{1, 23, 35, 64, 65} pero con menor recidiva local e igual sobrevida.

En cuanto a los cánceres indiferenciados, se trataron en su mayoría con tiroidectomía total y linfadenectomía inmediata, conducta aceptada ampliamente.^{48, 54} Llama la atención la sobrevida obtenida para el tipo anaplástico, con 2 pacientes viviendo por más de 10 años, lo que pone en duda la exactitud del examen anatómo-patológico el cual no pudo ser revisado.⁶⁶ Por otro lado, el cáncer medular presentó un alto porcentaje de compromiso extratiroideo inicial y una buena sobrevida a largo plazo como lo informan otros trabajos.⁴⁸ No se realizó seguimiento familiar ni estudios con calcitonina. Sin embargo, tenemos un caso de endocrinopatía neoplásica múltiples, tipo MEN II,⁶⁷ operada por nosotros a los 18 años de edad y que fuera operada en otro centro por un feocromocitoma diez años después (falleció de su enfermedad).

Se identificaron como factores de riesgo la edad, el compromiso extratiroideo y la presencia de metástasis en forma estadísticamente significativa como lo han hecho otros estudios.^{15- 21, 23-28, 45, 51, 68}

Sin embargo, estos datos son insuficientes para determinar qué pacientes con estadíos más precoces van a desarrollar una recidiva a largo plazo y requieren un tratamiento más agresivos. Trabajos en biología molecular como estudios cuantitativos del DNA^{15, 18} podrían ser útiles en ayudar a precisar este punto.

Como conclusión, podemos decir que la participación de un equipo médico-quirúrgico con un manejo agresivo, criterios uniformes y un adecuado seguimiento de los enfermos permite obtener buenos resultados a largo plazo en el tratamiento del cáncer de tiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre A, Cereceda P, Villagrán G y cols: Cáncer de Tiroides. Rev Chil Cir 1994; 46: 237-43.
2. Baeza A: Evaluación clínica y tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo. Rev Chil Cir 2000; 52: 344-54.
3. Baeza MM. Cáncer del tiroides. Arch Soc Cir Chile 1955; 7: 992.
4. Beahrs O; Wollner L: The Treatment of Papillary Carcinoma of the Thyroid Gland. Surg Gynecol Obstet 1959; 108: 43-48.
5. Blair E, Barnes G: Carcinoma of the thyroid and parathyroid glands. Berger D, Faig B, Fuhrman G (eds): The M.D. Anderson surgical oncology handbook. Houston, USA. Little & Brown 1995. Cap.15: 275.
6. Buckwalter J, Thomas C: Selection of Surgical Treatment for Well Differentiated Thyroid Carcinoma. Ann Surg 1972; 176: 565-78.
7. Cabello AI, Arias G, Baeza A, Guerra R: Cáncer de tiroides. Arch Soc Cir Chile 1975; 27: 63-7.
8. Cady B, Sedgwick C, Meisner W *et al*: Changing Clinical, Pathological, Therapeutic, and Survival Patterns in Differentiated Thyroid Carcinoma. Ann Surg 1976; 184: 541-53.
9. Cady B: Surgery of the Thyroid Cancer. World J Surg 1981; 5: 3-14.
10. Cattell R, Colcock B: The Present-Day Problem of Cancer of the Thyroid. J Clin Endocrinol Metabol 1953; 13: 1408-15.
11. Chonkich G, Petti G: Treatment of thyroid carcinoma. Laryngoscope 1992; 102: 486-91.
12. Clark OH: Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated cancer. Ann Surg 1982; 196: 361-70.
13. Contreras O, Atria A, Rodríguez A *et al*: Alternativas en el Tratamiento Quirúrgico del Cáncer del Tiroides. Cuadernos de Cirugía. Cap Chil Am Coll Surg 1969; 14: 39-44.
14. Crile G, Jr: Changing End Results in Patients with Papillary Carcinoma of the Thyroid. Surg Gynecol Obstet 1971; 132: 460-8.
15. Backhal M, Cartensen J, Aver G *et al*: Statistical evaluation of prognostic value of nuclear DNA contents in thyroid tumors. World J Surg 1986; 10: 974-80.

16. Bottger T, Potratz D, Schernus B *et al*: The value of quantitative analysis in evaluating the prognosis of differentiated thyroid cancer. *Chirurg* 1994; 65:190-3.
17. Clark OH: Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med* 1996; 165: 131-8.
18. Hara H, Fulton N, Yashiro T *et al*: N-Ras mutation: An independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 1010-16.
19. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR *et al*: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic score system in a cohort of 1779 patients treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-8.
20. Hay ID, Grant CS, Taylor WF *et al*: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088-94.
21. Ito J, Noguchi Sh, Murakami N, Noguchi A: Factors Affecting the Prognosis of Patients with Carcinoma of the Thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 539-44.
22. Mazzaferri EL: Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? *Mayo Clin Proc* 1991; 55: 105.
23. Rossi R: Carcinoma tiroideo diferenciado: tendencias, características biológicas, indicadores pronósticos y sus implicancias terapéuticas. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 37-43.
24. Russell W, Ibañez M, Clark R, White E: Thyroid Carcinoma - Classification, Intraglandular Dissemination, and Clinicopathological Study Based upon Whole Organ Sections of 80 Glands. *Cancer* 1963; 16: 1425-60.
25. Schindler A; van Melle G; Evequoz B; Scazziga B: Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1991; 68: 324-30.
26. Sedgwick C: Considerations in the Management of Thyroid Malignancy. *Surg Clin North Am* 1973; 53: 307-11.
27. Shah J, Loree T, Dharker D *et al*: Prognostic Factors in Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland. *Am J Surg* 1992; 164: 658-61.
28. Shaha A; Loree T; Shah J: Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118: 1131-38.
29. Shaha A; Shah J; Loree T: Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 534-8.
30. Waisntein E, Saito E: Estado actual del tratamiento del cáncer de tiroides. Cuadernos de Cirugía (Am Coll Surg, Cap. Chil.) 1977; 21: 124-8.
31. González M: Tiroides. En: Tratado de Cirugía, Dr. Raúl Romero Torres 2000; 14: 513-36.
32. González P: Cáncer de tiroides. Relato oficial LX Congreso Chileno de Cirugía- Pucón, 1987.
33. Guerra R, Cabello A, Aristides G, Guerra C, Rudolph A, Baeza A: Aspectos clínicos del cáncer de tiroides en la IX Región. *Rev Chil Cir* 1999; 51: 601-6.
34. Lavín GA, Alvarado R, Parada M, Sklabos K, Manieus S: Afecciones malignas del tiroides. *Arch Soc Cir Chile* 1962; 14: 767-73.
35. Pérez JA, Franco MJ, Goldsack E, Pérez A: Cáncer de tiroides en niños. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 355-9.
36. Pérez JA, Poblete MT, Ramirez R y cols: Carcinoma diferenciado de tiroides. Experiencia del Hospital de Valdivia. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 585-92.
37. Pérez JA: Tendencias actuales en el manejo de los nódulos tiroideos. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 571-3.
38. Sepúlveda L, León J, De Amesti F *et al*: Mesa Redonda sobre Cáncer de tiroides. Symposium sobre Diagnóstico y tratamiento del Cáncer. Osorno, Noviembre 1961. Cuadernos de Cirugía (American College of Surgeons, Capítulo Chileno) 1962; 6: 145-9.
39. Silverman J, West R, Larkin E *et al*: The role of five needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm cancer. *Cancer* 1986; 57: 1164-70.
40. Torres J, León J, Contreras O, Moraga M: Cáncer del tiroides. *Arch Soc Cir Chile* 1963; 15: 228-32.
41. Torres J, López E, Volpato R, Maira J. Cáncer del tiroides. *Rev Chil Cir* 1980; 32:152-5.
42. Torres J, Volpato R, Power E *et al*: Thyroid cancer - Survival in 148 cases followed for 10 years or more. *Cancer* 1985; 56: 2298-304.
43. Torres J, Volpato R, Power E *et al*: Cáncer diferenciado del tiroides. Sobrevida en 148 casos con más de 10 años de control. *Rev Chil Cir* 1984; 36: 290.
44. Torres J: Cáncer diferenciado del tiroides. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 211-8.
45. Tsuchiya A, Suzuki S, Kanno M *et al*: Prognostic factors associated with differentiated thyroid cancer. *Jpn J Surg* 1995; 25: 778-82.
46. Warren Sh, Meissner W: Tumors of the Thyroid Gland. Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institut of Pathology, Washington D.C., 1953.
47. Hay I, Grant C, Van Heerden J *et al*: Papillary thyroid carcinoma. A study of 535 cases observed in a 50 year period. *Surgery* 1992; 112: 1139-47.
48. Kallinowski F, Buhr J, Meybier H *et al*: Medullary carcinoma of the thyroid: therapeutic strategy derived from 15 years of experience. *Surgery* 1993; 114: 491-6.
49. Lam K, Lo C, Chan K, Wan K: Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: A 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg* 2000; 231: 329-38.
50. Lerch H, Schober O, Kuwert T *et al*: Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2067-75.
51. Mazzaferri E, Robyn J: Postsurgical management of differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 637-62.
52. Meissner W, Colcock B, Achenbach H: The Pathological Evaluation of Radical Neck Dissection for Carcinoma of the Thyroid Gland. *J Clin Endocrinol Metabol* 1955; 15: 1432-36.
53. Mellièrre D, Berrahal D, Hindie E *et al*: Cancers thyroïdiens différenciés. *Press Med* 1997; 26: 1276-83.

54. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M *et al*: Clinicopathological significance of poorly differentiated thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 23: 205-11.
55. Noguchi S, Murakami N, Yamashita H *et al*: Papillary thyroid carcinoma: Neck dissection improves prognosis. *Arch Surg* 1998; 133: 276-80.
56. O'Riordain D, O'Brien T, Weaver A *et al*: Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116: 1017-23.
57. Rossi R, Nieroda C, Cady B, Wool MS: Malignancies of the thyroid gland. The Lahey Clinin Experience. *Surg Clin NA* 1985; 65: 211-30.
58. Rossi RL, Majlis S, Rossi RM: Thyroid Cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 571-9.
59. Selenkow H, Karp P: An Approach to Diagnosis and Therapie of Thyroid Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine* 1971; 1: 461-73.
60. Gauger P, Reeve T, Delbridge L: Intraoperative decision making in follicular lesions of the thyroid: Is tumor size important? *J Am Coll Surg* 1999; 189: 253-8.
61. Reeve T, Curtin A, Fingleton L *et al*: Can total thyroidectomy be performed safely by general surgeons in provincial centers as by surgeons in specialized endocrine surgical units? *Arch Surg* 1994; 129:834-9.
62. Wanebo H, Andrews W, Kaiser D: Thyroid Cancer: Some Basic Considerations. *Am J Surg* 1981; 142: 474-479.
63. DiRusso G, Kern K: Comparative analysis of complications from I-131 radioablation for well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 1024-30.
64. Gemsejagen E, Heitz P, Martina B: Selective treatment of differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 546-52.
65. Rossi R, Cady B, Silverman M, Wool M, Horner T: Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986; 10: 612-22.
66. López E, Torres J, Domínguez M *et al*: Cáncer de Tiroides: Aspectos Clínicos de 320 Casos Recolectados en 27 Años. *Rev Med Chil* 1982; 110: 123-32.
67. Ojeda D, Pineda G, Charlin R *et al*: Neoplasia Endocrina Múltiple II-B. *Rev Méd Chile* 1981; 109: 339-45.
68. Woolner L, Beahrs O, Black M, McConahey Wi, Keating R: Classification and Prognosis of Thyroid Carcinoma. *Am J Surg* 1961; 102: 354-87.