

# Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales

Martín Granados García<sup>1</sup>, Enrique Estrada Lobato<sup>2</sup> y Ángel Apodaca Cruz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Nuclear. Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna. Instituto Nacional de Cancerología.

## Resumen

EL CÁNCER DE LA TIROIDES es la neoplasia endocrina más común y suele tener un comportamiento benévolo, pero también puede manifestarse como una neoplasia consistentemente letal. El pilar del tratamiento es la cirugía, esto es especialmente cierto en el caso del cáncer diferenciado y el cáncer medular, aunque su extensión es motivo de controversia. También son controvertidas las indicaciones de tratamiento adyuvante en el cáncer diferenciado.

La controversia surge de la ausencia de estudios controlados, que son difíciles de realizar debido a la necesidad de reclutar grandes números de pacientes y seguirlos durante décadas. Mientras tanto las recomendaciones se fundamentan en la identificación de los factores pronósticos y el conocimiento de su impacto en la supervivencia y en el control local, en inferencias con relación a los efectos del tratamiento, pero también en la consideración de la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico y médico.

## Abstract

*Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm and uses to be indolent, nevertheless can be a lethal disease. The cornerstone of treatment is surgery, especially for well differentiated and medullar cancer; but its extent and indications of adjuvant treatment are a controversial issue. Disagree arise from the lack of controlled trials, because it is needed to enroll a large amount of patients and long term follow up, usually for decades. Meanwhile recommendations are based in the knowledge of prognostic factors and its impact on survival, local control and inferences in relation with the effects of treatment, but the morbidity of surgical and medical treatment too.*

**Key words:** Thyroid cancer, Diagnosis, Evaluation, Thyroid nodule, Epidemiology.

**Palabras Clave:** Cáncer de tiroides, Diagnóstico, Evaluación, Nódulo tiroideo, Epidemiología.

### Correspondencia:

**Martín Granados García**

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología.  
San Fernando 22. Col. Sección XVI. Tlalpan D.F.  
e-Mail: martingranadosmx@yahoo.com.mx

## Introducción

La glándula tiroides recibe su nombre de la palabra griega *thyreoeides* o escudo, debido a su forma bi-lobulada. La tiroides fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656 y descrita en su texto *Adenographia*, mientras que la tiroxina fue identificada en el siglo XIX.

Los italianos de la época del renacimiento ya habían documentado la tiroides. Leonardo da Vinci incluyó la tiroides en algunos de sus dibujos en la forma de dos glándulas separadas una a cada lado de la laringe. En 1776 Albrecht von Haller describió la tiroides como una glándula sin conducto. Se le atribuía a la tiroides varias funciones imaginativas, incluyendo la lubricación de la laringe, un reservorio de sangre para el cerebro y un órgano estético para mejorar la belleza del cuello femenino.

La cirugía de la tiroides siempre fue un procedimiento peligroso con extremadamente elevadas tasas de mortalidad. El primer relato de una operación de tiroides fue en 1170 por Roger Frugardi. Para la mitad del siglo XIX, aparecieron avances en anestesia, antisepsia y en el control de la hemostasis, lo que le permitió a los cirujanos operar en la tiroides con tasas de mortalidad reducidas. Los cirujanos de tiroides más conocidos de la época fueron Emil Theodor Kocher (1841-1917) y C. A. Theodor Billroth (1829-1894). (1)

## El Cáncer Diferenciado

La glándula tiroides es asiento de enfermedades de distinta naturaleza, pero para fines prácticos se distinguen aquellas que alteran su forma o su nivel de función, y las neoplásicas, entre las a que destacan por su frecuencia el denominado cáncer diferenciado y con menor frecuencia, los carcinomas poco diferenciados, estos últimos incluyen al cáncer medular y el cáncer anaplásico, que no serán tratados en esta revisión.

El cáncer diferenciado es la forma más común del cáncer tiroideo e incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, que suelen relacionarse con un excelente pronóstico.

En el año 2002, en México se reportaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas y la relación entre mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1. En el mismo año, ocurrieron 460 muertes por cáncer tiroideo, para una tasa de mortalidad 0.4 por 100,000 habitantes. (2)

Según nuestra base de datos, proveniente de un hospital de referencia nacional para adultos, donde se atiende un promedio de 64 casos nuevos de malignidades tiroideas por año, 85.6% de los casos de cáncer de tiroides ocurre en mujeres, para una relación de 5.9 a 1, mientras que la máxima frecuencia ocurre entre los 41 y 50 años y el 60% de los casos ocurren entre los 31 y 60 años.

De nuestra experiencia también se desprende, que del total de las malignidades tiroideas, el carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3% mientras que el carcinoma folicular y sus variantes solo el 2.4%. (Cuadro 1)

La frecuencia relativa de carcinoma folicular es mayor en regiones donde la dieta es escasa en yodo, mientras que la exposición a radiación se ha vinculado con el cáncer diferenciado, aunque se ha señalado que sólo 1.8 a 10% de los expuestos lo desarrollan clínicamente. Además, se ha postulado la existencia de un síndrome de cáncer de tiroides familiar, sin relación con el cáncer medular, que explicaría menos de 5% de los casos y que se caracteriza por una mayor agresividad. También se reconoce la relación con la poliposis adenomatosa familiar, con el síndrome de Gardner, enfermedad de Cowden, con carcinoma papilar de tiroides/neoplasia papilar del riñón, pero en forma importante, para la gran mayoría de casos se carece de una causa identificable. (3,4)

Cuadro 1 ■

Tipos histológicos del cáncer tiroideo en el Instituto Nacional de Cancerología (1999-2004, n=167/286 con diagnóstico histopatología)

Tipo Histológico	Porcentaje
Carcinoma papilar convencional	64.6
Carcinoma papilar variante folicular	10.2
Carcinoma papilar variantes de mal pronóstico*	5.4
Carcinoma folicular	1.2
Carcinoma de células de Hurtle	1.2
Carcinoma insular	3.0
Carcinoma medular	5.4
Carcinoma anaplásico	6.0
Otros	1.8
Total	100

### *La Transformación Neoplásica*

El proceso de carcinogénesis está compuesto de múltiples pasos, donde se alteran las funciones normales de los oncogenes y genes supresores, resultando en una producción incrementada de factores de crecimiento, receptores de superficie celular, incremento en la señalización intracelular o en la producción de factores de transcripción. Estas alteraciones llevan a una proliferación desordenada, destrucción de los tejidos adyacentes y capacidad de diseminarse a distancia.

Específicamente, desde el punto de vista de la biología molecular, los carcinomas papilares se caracterizan en 70% de los casos por la presencia de rearrreglos de RET/PTC o una mutación activante de los genes de RAS o BRAF que inducen la activación constitutiva de la vía de MAP quinasa. En contraste, los carcinomas foliculares se caracterizan por la presencia de mutaciones de RAS o rearrreglos de POAX8-PPARC, mientras que las mutaciones inactivantes del gen p53 se encuentran solo en los carcinomas poco diferenciados y anaplásicos. (5-7)

Estos y otros conocimientos seguramente conducirán a tratamientos más específicos y eficientes en un futuro no muy lejano.

### *La Diseminación Neoplásica*

En forma muy interesante, una vez desarrollado, el cáncer diferenciado suele permanecer confinado a la glándula por largo tiempo, pero a medida que avanza la edad en la que se hace evidente la enfermedad clínica, se relaciona con mayor agresividad local y mayor capacidad metastásica. (8,9)

La agresividad local se manifiesta por extensión extratiroidea e infiltración de los tejidos adyacentes, entre los que se incluyen, en orden decreciente de frecuencia, los músculos pre-tiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, laringe, esófago e incluso la piel. (10,11)

Las metástasis ganglionares son especialmente comunes en el cáncer papilar y particularmente entre los jóvenes. En la experiencia de los autores estas son palpables al diagnóstico en 8.2% de los pacientes y

ocurren con más frecuencia en los ganglios peritiroideos y luego en la cadena yugular profunda, pero pueden afectar incluso los ganglios mediastinales.

Desde el punto de vista histopatológico se documentan metástasis ganglionares en 70 a 80% de los productos de la disección del cuello cuando esto se ha hecho en forma electiva. Pero en forma importante y en contraste con otras neoplasias, las metástasis ganglionares tienen un impacto mínimo en la supervivencia, excepto, tal vez, cuando existe enfermedad ganglionar extensa bilateral o mediastínica. Existe evidencia firme que indica que una proporción significativa de las metástasis ganglionares permanece microscópica y subclínica incluso por décadas. (12)

Por otra parte, las metástasis distantes al momento de la presentación son raras, pero indican pronóstico menos favorable, en especial entre los pacientes viejos. Ocurren principalmente en pulmones, hígado y cerebro. En la experiencia de los autores, 7% de los pacientes con cáncer papilar se presentaron con metástasis a distancia.

Otro fenómeno interesante es la multicentricidad del cáncer papilar. La presencia de múltiples focos de tumor en la glándula ocurre en 20 a 88% de los pacientes, pero es rara en el cáncer folicular. Es importante resaltar que no se traduce en un peor pronóstico de supervivencia. (14)

En contraste, el carcinoma folicular rara vez se asocia a metástasis ganglionares, pero son frecuentes las metástasis a distancia. Histológicamente se define por la demostración de invasión capsular y vascular, y a mayor invasión peor pronóstico: cuando sólo existe invasión capsular, 14% de los pacientes desarrolla metástasis a distancia; cuando sólo los vasos están invadidos, 27% desarrolla metástasis, cuando hay invasión capsular y vascular, 50%, y cuando los vasos capsulares, los vasos extratiroideos y los tejidos están invadidos, 75% desarrolla metástasis. (16)

También hay correlación con el tamaño del tumor; para los tumores de menos de 2 cm, 17% desarrolla metástasis,

cuando son de 2 a 4 cm, 32%; de 4 a 6 cm, 29% y cuando el tumor es mayor de 6 cm, el 73% desarrolla metástasis.

Es más común la presentación del cáncer folicular con metástasis distantes respecto al cáncer papilar, cuando esto ocurre, predominan las metástasis óseas.

Por último, es importante señalar, que la recaída del cáncer diferenciado ocurre con más frecuencia en los cinco primeros años, aunque algunas recaídas ocurren aún después de 15 años.

### *Las Manifestaciones Clínicas*

El cáncer diferenciado suele presentarse como un nódulo tiroideo discreto por demás asintomático. Menos frecuente es la presencia de un carcinoma asociado a un bocio. En ocasiones se presenta como adenopatías metastásicas cervicales, sin tumor primario evidente. (17)

En el caso del crecimiento tiroideo (bocio), no es rara la presencia de múltiples nódulos, pero un nódulo dominante, por su tamaño o consistencia (duro), sugiere malignidad asociada y debe ser sometido a estudio cuidadoso.

Los raros tumores localmente avanzados pueden cursar con disfonía, disfagia, disnea o esputo hemoptoico. Es importante es señalar que la ausencia de disfonía no descarta afección del nervio laríngeo recurrente y la consecuente parálisis cordal. La lenta invasión y destrucción del nervio permite la compensación por la cuerda vocal contralateral, por ello se hace necesaria la laringoscopia en cualquier paciente con un tumor tiroideo.

Por otra parte, las manifestaciones debidas a metástasis son raras, aunque es relativamente común la enfermedad pulmonar metastásica en el cáncer papilar. Radiográficamente suele presentarse como infiltrado micro-nodular bilateral de predominio basal. Muy rara vez los pacientes tienen dolor o deformidad ósea debido a metástasis, esto es especialmente cierto en el caso del cáncer folicular.

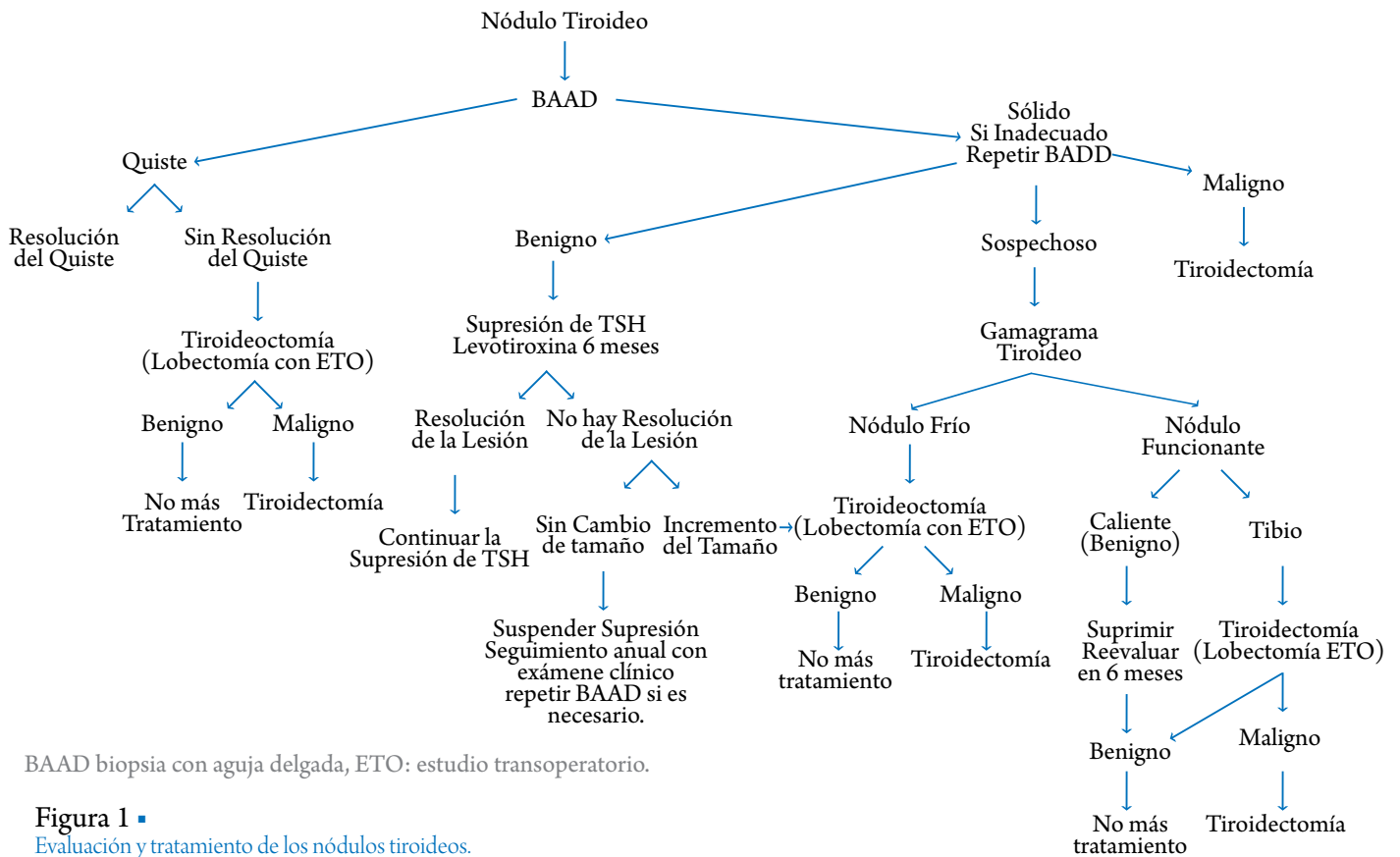
### *La Evaluación del Paciente*

La forma más común de presentación es mediante un nódulo tiroideo en un paciente por demás asintomático. Operativamente, se define como nódulo tiroideo a

una lesión discreta dentro de la tiroides, que es palpable y ultrasonográficamente distinta del tejido tiroideo adyacente, sin embargo, algunas lesiones palpables podrían no corresponder a anomalías radiológicas, en tal caso no se consideran nódulos tiroideos.

El paciente con un nódulo es sometido a una cuidadosa historia clínica enfocada a factores de riesgo, como antecedentes de radiación o historia familiar de tumores tiroideos. La exploración física se enfoca en la evaluación de la tiroides y la búsqueda de ganglios regionales crecidos. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es el mejor medio para la evaluación inicial del nódulo. La sensibilidad, especificidad y seguridad diagnóstica de la BAAF rebasan el 90%. (18,19) La BAAF permite clasificar al nódulo como benigno, indeterminado o como francamente maligno. Además, distingue a los tumores quísticos, que suelen ser benignos, pero se debe considerar que en las lesiones asociadas a bocio la sensibilidad es menor por errores de muestreo. (20) Un quiste recurrente luego de haberse aspirado completamente se recomienda sea sometido a cirugía, ya que el riesgo de malignidad subyacente se incrementa substancialmente. Una lesión sólida que persiste luego de la aspiración de un quiste asociado también es sospechosa.

Un diagnóstico citológico definido y benigno, como bocio coloide o tiroiditis, permite observar al paciente o tratarlo médicamente, mientras que el reporte de malignidad indica la necesidad de intervención quirúrgica. (21) Por otra parte, un aspirado indeterminado, debido a la presencia de células foliculares o linfoides, puede significar, entre otras entidades, adenoma o carcinoma folicular en el primer caso, y tiroiditis linfocítica o linfoma en el segundo. (22) (Vea “El diagnóstico de neoplasia folicular” en este mismo número) En este caso, el gammagrama tiroideo podría ser útil si demostrara un nódulo hipercaptante o caliente, ya que éste rara vez es maligno (1 a 3%), pero en la mayoría de las ocasiones se demuestra un nódulo frío cuya probabilidad de malignidad alcanza apenas 10 a 20%. Por ello, el gammagrama ha caído en desuso y el diagnóstico definitivo suele establecerse mediante una lobectomía con estudio transoperatorio. (23) (*Figura 1*).



BAAD biopsia con aguja delgada, ETO: estudio transoperatorio.

**Figura 1** ■  
Evaluación y tratamiento de los nódulos tiroideos.

Un aspirado inadecuado o insuficiente es indicación de repetir la BAAF, preferentemente en forma dirigida con ultrasonografías para minimizar los errores de muestreo.

El ultrasonido (US) en forma aislada es poco útil para establecer el diagnóstico de malignidad, pero es muy útil en la evaluación de una glándula que es difícil de palpar debido a un cuello corto y grueso, también es muy útil en la evaluación del cuello documentando adenopatías sospechosas y guiando biopsias de lesiones primarias o ganglionares, pero también es útil para medir lesiones que se someterán a observación o supresión hormonal (un crecimiento del 20% en su diámetro en 6 a 18 meses se considera sospechoso de malignidad). También resulta valiosa en la evaluación de lóbulos remanentes después de cirugía tiroidea y en el estudio de glándulas crecidas con múltiples nódulos, ayudando a definir el o los nódulos sospechosos para someter a BAAF. (24,25)

Los datos ultrasonográficos que sugieren malignidad son la presencia de una lesión sólida hipocogénica con

vasos intralesionales o microcalcificaciones, pero aún con estas características el valor predictivo es bajo. Por otro lado, los ganglios sospechosos son mayores de 10 a 15 mm de diámetro, tienden a ser esféricos, son hipocóicos y carecen de hilio ecogénico. Las áreas quísticas o con microcalcificaciones son altamente sugestivas de malignidad. (26) Si se establece el diagnóstico citológico de malignidad, la información proporcionada por el ultrasonido puede modificar el plan quirúrgico.

La placa simple de tórax, aunque tienen una sensibilidad limitada, permite documentar lesiones metastásicas. Si existe disfagia, se indica el esofagograma, la endoscopia o ambos, pero es necesario saber que su sensibilidad es limitada reconociendo invasión faríngea o esofágica.

Muy importante, como ya señalamos, es la laringoscopia que debe ser practicada en todos los pacientes para evaluar motilidad cordal, ya que aún con parálisis cordal, la disfonía no siempre es obvia, esto es especialmente importante en pacientes que se someterán a reintervenciones.

La tomografía por computadora (TC) o la imagen de resonancia magnética nuclear (IRM) del cuello y el mediastino superior se indican cuando existen lesiones primarias grandes, cuando la lesión se introduce al estrecho superior del tórax, cuando existen adenopatías palpables voluminosas o se sospecha de invasión local. También se indica para evaluar la resecabilidad de recaídas locales o regionales. La ventaja de la TC respecto a la IRM es su accesibilidad y menor costo.

Si los datos clínicos o tomográficos sugieren invasión traqueal, se indica la broncoscopia, pero nuevamente es poco sensible descartando invasión mural traqueal. Importante es señalar que el contraste yodado puede interferir con la efectividad del eventual tratamiento con yodo 131, por lo que se recomienda posponer el tratamiento ablativo hasta 3 meses después del uso de contrastes yodados.

Se ha propuesto usar determinaciones rutinarias de calcitonina en la evaluación de los pacientes con nódulos tiroideos, especialmente si existe antecedente familiar de cáncer tiroideo o una citología sugestiva o compatible con cáncer medular. Los datos sugieren que esta conducta se asocia con diagnóstico temprano de cáncer medular, cirugías completas y mayor supervivencia. (27) Las pruebas de función tiroidea son poco útiles en el diagnóstico de malignidad, sin embargo una TSH elevada sugiere benignidad. La tiroglobulina preoperatoria es inútil, ya que es insensible e inespecífica de malignidad.

### Factores de Pronóstico

Como ya señalamos, el factor del pronóstico de mayor peso específico es la edad. Después de 40 a 45 años se incrementa significativamente y paulatinamente la agresividad local y la capacidad metastásica a distancia, con la consecuente mayor mortalidad. Otros factores pronósticos importantes son la presencia de metástasis a distancia, el tamaño tumoral creciente y la presencia de extensión extra-tiroidea. (28-30) Como ya se mencionó, ni las metástasis ganglionares ni la enfermedad multicéntrica influyen de manera significativa en el pronóstico de supervivencia, pero se relacionan con un mayor riesgo de recaída locorregional y esto debe ser considerado en el diseño del tratamiento. (6)

### Sistemas Pronósticos

Existen varios sistemas para predecir el pronóstico, pero el sistema AMES (Cuadro 2) es el más útil porque es fácil de recordar y reproducir. De acuerdo con éste sistema, los pacientes en el grupo de bajo riesgo tienen una mortalidad de 2%, mientras que el grupo de alto riesgo tiene una mortalidad de 46%. Por desgracia, estos sistemas son menos útiles guiando el tratamiento.

Otros sistemas pronósticos como AGES, DAMES, MACIS, etc son menos útiles guiando el tratamiento ya que se requiere conocer factores que a menudo solo son definidos después de cirugía y el estudio histopatológico de la pieza operatoria.

**Cuadro 2** ■  
Clasificación pronóstica AMES de Cady

#### Grupo de bajo riesgo

**a.** Todos los pacientes hombres menores de 41 años y mujeres menores de 51 años, sin metástasis a distancia.

**b.** Los pacientes mayores sin metástasis a distancia y:

1. - Cáncer intratiroideo, o invasión capsular menor por carcinoma folicular
2. - Tumor primario menor de 5 cm.

#### Grupo de alto riesgo

**a.** Todos los pacientes con metástasis a distancia.

**b.** Los pacientes mayores con:

1. Cáncer papilar extratiroideo o invasión capsular mayor por carcinoma folicular
2. Tumores primarios de 5 cm de diámetro o mayores sin importar la extensión de la enfermedad.

### Referencias:

1. Chigot JP. Theodor Emil Kocher. Pioneer de la chirurgie moderne Chirugie 2000; 125: 884-892 ■
2. Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México: Mortalidad y Morbilidad 2002 ■
3. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. Sem Surg Oncol 1999; 16: 16-18 ■
4. Moore FD. Inherited Aspects Of Papillary Thyroid Carcinoma. Journal Of Surgical Oncology 2006; 94:719-724 ■
5. Lacroix L, Soria JC, Bidart JM, Schlumberger M. Oncogènes et tumeurs de la thyroïde. Bull Cancer 2005; 92 (1): 37-43 ■
6. Segev DL, Umbrich C, Zeiger MA. Molecular Pathogenesis of thyroid cancer. Surg Oncol 2003; 12: 69-90 ■
7. Delellis RA. Pathology and Genetics of Thyroid Carci-

- noma. *Journal of Surgical Oncology* 2006; 94:662-669 ▪
- 8.** Hay I.D. 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: 1088-1094 ▪
- 9.** Cady B, Rossi R.: An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988, 104:947-953 ▪
- 10.** McCaffrey TV, Bergstrahl E, Hay I. Locally invasive papillary thyroid cancer. *Head neck* 1994; 16: 165-172 ▪
- 11.** Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion. *Am J Surg* 2000; 179: 86-91 ▪
- 12.** Cady B, Rossi R.: An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988, 104:947-953 ▪
- 13.** Shattuck T, Westra W, Larderson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *New Eng J Med*. 2005; 352: 2406-2412 ▪
- 14.** Hay I.D. 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: 1088-1094 ▪
- 15.** Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:246-255 ▪
- 16.** Emerick GT, Duh QY, Saperstein AE, Burrow GN, and Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993, 72: 3287-3295 ▪
- 17.** Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Kato M, Fujimoto Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J Surg* 1998; 22:731-737 ▪
- 18.** Amedee RG, Dhurandhar NR. Fine-needle aspiration biopsy. *Laryngoscope* 2001; 111 (9): 1551-1557 ▪
- 19.** Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of thyroid nodules : past, present and future. *Endocr Pract* 2004;10 (3):234-241 ▪
- 20.** Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantage, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44-49 ▪
- 21.** Ko HM, Jhu IK, Yang SH, Lee JH, Nam JH, Juhng SW, Choi C. Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta Cytol* 2003; 47 (5): 727-732 ▪
- 22.** Stanley MW. Selected problems in fine needle aspiration of head and neck masses. *Mod Pathol* 2002; 15 (3): 342-50 ▪
- 23.** Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 2004; 14 (1): 35-41 ▪
- 24.** Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002; 132 (4): 648-654 ▪
- 25.** Pacini F.: The thyroid. *Eur J Nucl Med*. 2002; 29(suppl.2):S492-S496 ▪
- 26.** Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002; 132 (4): 648-654 ▪
- 27.** Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonina on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol and metabolism* 2004; 89(1): 163- 168 ▪
- 28.** Tenvald J, Biorklund A, Moller T, Ranstam J, Akerman M.: Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated Thyroid carcinoma. Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow up. *Cancer* 1986, 57: 1405-1414 ▪
- 29.** Cady B, Rossi R.: An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988, 104: 947-953 ▪
- 30.** Hay I.D. 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: 1088-1094 ▪