

PRONOSTICO DEL CANCER PAPILAR Y FOLICULAR DE TIROIDES

Dr. Luis Pacheco Ojeda

RESUMEN

El cáncer de tiroides ocupa un lugar prominente en cuanto a incidencia en el Ecuador, siendo los tipos papilar y folicular los frecuentes. En estos últimos, la amplitud de la cirugía y el tratamiento complementario con 1131 han sido motivo de permanente controversia a nivel universal debido básicamente a la falta de ensayos terapéuticos randomizados. Tratando de adaptar el tratamiento a la extensión de la enfermedad se han propuesto varios índices pronósticos con sistemas de puntajes en base a los cuales proponer la estrategia de tratamiento. Utilizando el sistema AGES de la Mayo Clinic hemos encontrado que en una serie de 42 cánceres papilares y foliculares, los 30 casos considerados de bajo riesgo tuvieron una sobrevida actuarial de 100 o/o a 5 años en tanto que en los 12 casos de alto riesgo dicha sobrevida fue de 25 o/o. En consecuencia, en este último grupo se justifica una terapéutica mas amplia y agresiva.

Ecuador es un país de la región andina de Sudamérica, conocida por ser un área con alta incidencia de bocio endémico. Pero además, el cáncer de tiroides ocupa un lugar relativamente importante entre las localizaciones neoplásicas del país. La tasa estandarizada por edad de incidencia de cáncer en el área de influencia de Quito, capital de Ecuador, con una población de aproximadamente dos millones de habitantes, es 168,7 por 100.000 habitantes en el sexo masculino y de 209,6 en el femenino, según el Registro Nacional de Tumores (1). El cáncer de tiroi-

des ocupa el décimo lugar en el sexo femenino (6,6 por 100.000 habitantes) y el décimo quinto lugar en el sexo masculino (2,8 por 100.000 habitantes), excluidos los cánceres de piel (T173). Los tipos histológicos papilar y folicular constituyen el 68 o/o de casos, aunque esta cifra debe estar subdimensionada debido al hecho de que 19 o/o de casos de cáncer tiroideo del RNT no llegan con tipo histológico (Fig. 1).

La amplitud de la resección glandular en el cáncer diferenciado, clínicamente unilate-

ral, de tiroides ha sido motivo de controversia a nivel universal desde hace mucho tiempo como se puede apreciar en la revisión de la literatura en la Tabla 1. Según hay (24), las actitudes terapéuticas han sido básicamente tres: tiroidectomía parcial (unilateral) de rutina, tiroidectomía total de rutina y tiroidectomía total en pacientes seleccionados, portadores de factores pronósticos adversos.

El problema metodológico básico para la falta de acuerdo en el tipo de cirugía a utilizarse en cada paciente ha sido la ausencia de ensayos terapéuticos prospectivos randomizados que si han sido realizados en otras localizaciones neoplásicas como mama, testículo, etc. Es por eso que un número importante de parámetros han sido tomados en cuenta en diversos estudios retrospectivos para investigar su valor pronóstico y en base a ellos adoptar las actitudes terapéuticas más convenientes y adoptadas a cada caso en particular. Las proposiciones más rele-

vantes de los últimos años en relación al manejo del cáncer tiroideo han sido formuladas por Hay de la Mayo Clinic en 1987 (24) y Cady de la Lahey Clinic en 1988 (25).

En el presente trabajo hemos tratado de adoptar estos sistemas pronósticos a nuestros pacientes para evaluar mejor el tratamiento utilizado desde el punto de vista evolutivo, es decir, recidivas y sobrevida, excluyendo consideraciones de morbilidad relacionada a cada tipo de cirugía que si bien no influye en la sobrevida puede afectar su calidad.

Material y Métodos

Entre Enero de 1980 y Septiembre de 1992, 63 pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente por cáncer tiroideo por el autor. Los tipos histológicos aparecen en la Tabla II. Nueve casos (19 o/o) de cáncer papilar fueron operados por recidivas de lesiones previamente intervenidas en otros servicios y

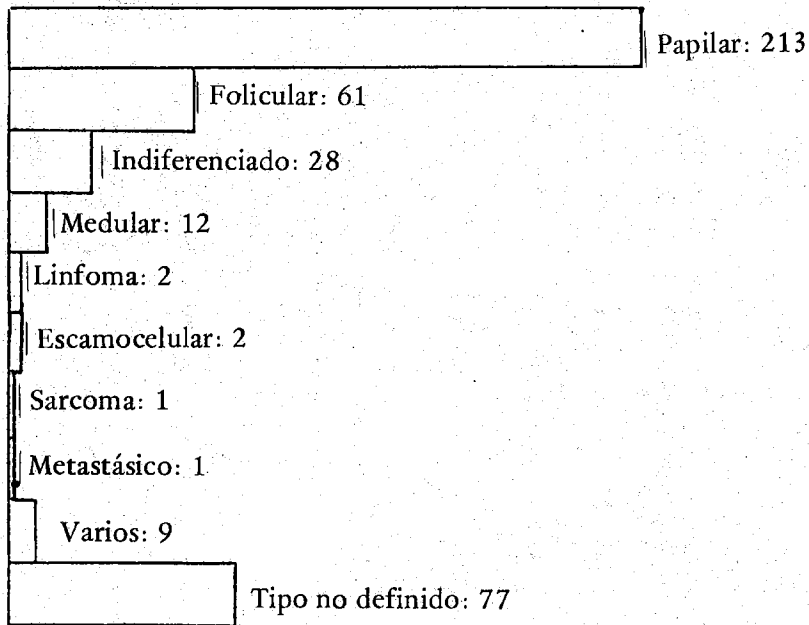


Fig. 1.- Histología del cáncer de tiroides en 406 casos del Registro Nacional de Tumores en 1986-1990 (1).

TABLA I. ESTRATEGIA TERAPEUTICA EN EL CANCER PAPILAR Y FOLICULAR DE TIROIDES

Autor	Año Institución	pt Ca.	Tratamiento realizado o recomendado
Beaugié (2)	1876 London Hospital	112 P F	CP (event. TST)
Wanebo (3)	1981 U. Virginia	157 P F	CP (event. TST en F)
Cohn (4)	1984 Karolinska	90 P	CP
Baker (5)	1985 Johns Hopkins	114 P	CP
Grile (6)	1985 Cleveland Clin.	84 F	CP
Sha (7)	1986 MSKCC, NY	816 P F	CP
Starnes (8)	1985 Brigham & Wom.	125 P F	LI vs TT (no d.s.)
Carcangiu (9)	1985 U. Florencia	241 P	LI vs TT (no d.s.)
Joensuu (10)	1986 U. Turku	200 P F	LI, TST, TT (no d.s.)
Vickery (11)	1987 Mass. Gen. Hosp	237 P.	LI, TST, TT (no d.s.)
Friedman (12)	1988 U. Illinois	133 P F	LI, TST, TT (no d.s.)
Rodríguez C (13)	1988 IMSS, México	332 P F	LI, TST, TT (no d.s.)
Harness (14)	1984 U. Michigan	37 F	TT I131
Bacourt (15)	1986 Hosp. A. Paré	375 P F	TT I131
Gandon (16)	1987 Clin P. Choisy	151 P F	TT I131
Chonkich (17)	1987 Loma Linda	52 P F	TT I131
Arnold (18)	1989 Camp Lejeune, NC	65 P F	TT I131
Sarda (19)	1989 IMS, New Dehli	150 P F	TST
Brennan (20)	1991 Mayo Clinic	100 F	TST
Mazzaferri (21)	1991 Ohio S.U.	1133 P F	TT I131
Trayagli (22)	1983 I. G. Roussy	461 P F	CP riesgo, TT riesgo
Andry (23)	1988 I. J. Bordet	152 P F	CP riesgo, TT riesgo
Hay (24)	1987 Mayo Clinic	860 P	CP riesgo, TT riesgo
Cady (25)	1988 Lahey Clinic	821 P F	CP riesgo, TT riesgo
Benken (26)	1989 MD Anderson	135 P F	CP riesgo, TT riesgo

P: papilar; F: folicular; i.: intratiroideo; CP: cirugía parcial; LI: loboistmectomía; TST: tiroidectomía subtotal; TT: tiroidectomía total; d.s.: diferencia significativa. En TT riesgo: I131

fueron excluidos del presente estudio por insuficiencia de datos relativos al tratamiento inicial. De los 44 casos restantes, tratados inicialmente por nosotros, en 40 casos de cáncer papilar y en 2 de carcinoma de células de Hurthle fue factible encontrar datos susceptibles de ser utilizados en el sistema de puntaje pronóstico AGES para cáncer papilar y el AMES para cáncer papilar y folicular (24,25). Incluimos los casos de carcinoma de células de Hurthle entre los cánceres

foliculares siguiendo la clasificación del texto de Robbins (27). En el sistema AGES se da un puntaje según la edad ($>$ o $<$ a 40 años), el grado de diferenciación (G1 a G4), la extensión intratiroidea, extratiroidea o a distancia, y el tamaño en cm; se consideran de bajo riesgo los pacientes con un puntaje igual o inferior a 3,99 y de alto riesgo aquellos con un puntaje superior a 4,00 (24). En el sistema AMES se consideran de bajo riesgo, los pacientes jóvenes sin metástasis a dis-

TABLA II. TIPOS HISTOLOGICOS DEL CANCER DE TIROIDES DE LA PRESENTE SERIE

Histología	No. casos
Ca. papilar	48
Ca. células Hurthle	2
Ca. papilar focos indiferenciados	2
Ca. anaplásico	7
Ca. medular	2
Ca. escamocelular	1
Linfoma	1
Total	63

tancia y los pacientes mayores: con extensión intratiroidea en caso de papilar, con invasión capsular mínima caso de folicular, menores a 2 cm y sin metástasis a distancia; se consideran de alto riesgo, todos los pacientes con metástasis a distancia o los pacientes mayores: con extensión extratiroidea en caso de papilar, con invasión capsular importante en caso de folicular o de más de 2 cm (25).

Treinta casos (71 o/o) recibieron un puntaje inferior a 3,99 y fueron catalogados como de "bajo riesgo" y los 12 restantes (29 o/o) tuvieron un puntaje superior a 4,00 por lo que fueron catalogados como de "alto riesgo", de acuerdo a la clasificación AGES. Todos los pacientes, excepto uno, coincidieron en su clasificación tanto en sistema AGES como AMES, por lo que a continuación nos referiremos sólo al primero.

De los 30 pacientes con bajo riesgo, 16 fueron sometidos a loboistmectomía y 10 a tiroidectomía total mientras que de los 12 de alto riesgo, 2 solamente fueron sometidos a loboistmectomía y 10 a tiroidectomía subtotal o total. Esta conducta terapéutica fue decidida anteriormente a la adopción del sistema AGES. Es así que una tiroidectomía total fue realizada en

19 casos por las siguientes razones: de principio (factores considerados como adversos previamente al presente estudio) en 10, tumor bilateral en 8 y congelación falsamente positiva en un caso.

El 1131 no fue utilizado de manera sistemática y en dosis fijas por dificultades de importación regular de dicho fármaco, por una parte, y por ausencia de uniformidad de criterio con el servicio de Medicina Nuclear, por otro.

Resultados

El seguimiento mínimo fue de 13 meses y el seguimiento promedio de 42 meses. La evolución de estos dos grupos aparece en la Tabla 3. Sólo 2 de los 30 pacientes catalogados como de bajo riesgo y, tratados mediante tiroidectomía total, han recidivado, uno localmente y otro regionalmente; estos casos fueron tratados mediante resección local amplia y disección de cuello, encontrándose actualmente sin enfermedad. De los 12 pacientes considerados de alto riesgo, uno recidivó regionalmente siendo sometido a linfadenectomía, encontrándose sin enfermedad actualmente; 6 han fallecido por: metástasis a distancia en 3 casos, recidiva local en 2 y compli-

TABLA III. CLASIFICACION Y EVOLUCION DE 42 PACIENTES CON CANCER PAPILAR Y FOLICULAR SEGUN EL SISTEMA AGES.

Score	Cirugía	VSE	MCE	MSE
3,99	LI	16	—	—
30 casos (71 o/o)	TT	12	—	—
	Sistrunk	2	—	—
4,00	LI	1	1	—
12 casos	TST	2	—	1
(29 o/o)	TT	3	4	—

LI: loboistmectomía; TST: tiroidectomía subtotal; TT: tiroidectomía total; VSE: vivo sin enfermedad; MCE: muerto con enfermedad; MSE: muerto sin enfermedad.

cación de la cirugía en uno.

Este último se debió a una infección mediastinal anterior subsecuente a la realización de resección de tumor mediastinal traqueotomía simultáneas. La sobrevida actuarial de 5 años fue de 100 o/o para el primer grupo y de 25 o/o para el segundo. La diferencia fue significativa ($p: 0,001$) al

utilizar el cálculo de X^2 con la corrección de Yates (28) (Fig. 2). De los 30 pacientes con bajo riesgo, 16 fueron sometidos a loboistmectomía y 12 a tiroidectomía total mientras que de los 12 de alto riesgo, 2 solamente fueron sometidos a loboistmectomía y 10 a tiroidectomía subtotal o total. Es así que una tiroidectomía total fue reali-

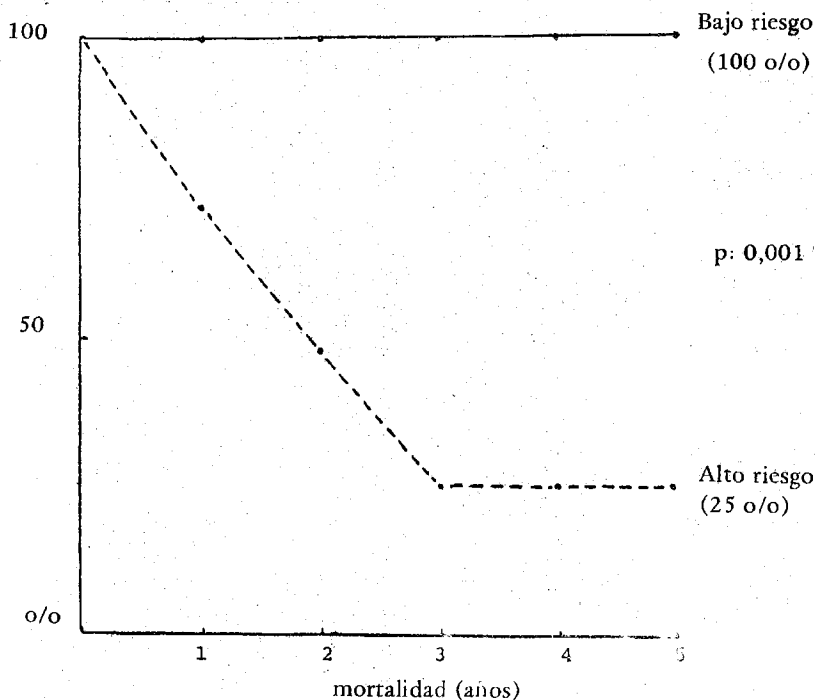


Fig. 2.- Sobrevida actuarial de cáncer papilar y folicular de tiroides según el sistema AGES

zada en 19 casos por las siguientes razones: de principio (factores adversos considerados así previamente al presente estudio) en 10, tumor bilateral en 8 y congelación falsamente positiva en ambos lóbulos en un caso.

Analizando individualmente los componentes del sistema AGES en la presente serie encontramos que tuvieron valor estadísticamente significativo en relación a la supervivencia a 5 años: la extensión (intratiroidea, 100 o/o, versus extratiroidea o a distancia, 65 o/o, $p: 0,02$) y la diferenciación (bien diferenciado, 90 o/o, versus focos indiferenciados, 0 o/o, $p: 0,001$). La edad fue un factor cuya influencia pronóstica estuvo en los límites de la significación (- 40 años, 95 o/o, versus 40 años, 68 o/o, $p: 0,05$). No encontramos valor pronóstico significativo al tamaño (- 2 cm, 91 o/o, versus 2 cm, 77 o/o, $p: 0,5$).

Discusión

A pesar de ser una de las principales localizaciones neoplásicas en el Ecuador, el cáncer de tiroides ha recibido mucho menos atención que el bocio endémico que constituye un problema nacional de salud pública (29). Una posible asociación etiológica entre estas dos entidades es aún sujeto de controversia (30,31).

La discrepancia acerca del valor pronóstico de diferentes parámetros en el cáncer diferenciado de tiroides puede deberse al hecho de que dichos factores cambian de una población a otra (32).

La edad, el tamaño del tumor, la invasión local (capsular, a vasos linfáticos, a tejidos extratiroideos y la presencia de metástasis a distancia han sido los factores más frecuentemente descritos como de valor pronóstico adverso, en diversas series (6, 10,11,12,13,15,20,21,23,24,26). Estos dos últimos factores, incluidos bajo una sola denominación, y la edad fueron los únicos

encontrados con valor pronóstico estadísticamente significativo en un análisis multivariado realizado por el Registro de Cáncer de Noruega en 1055 casos entre 1970 y 1979 (32). En un reporte nacional (Canadian survey) de 1578 casos de cánceres papilares y foliculares (33), los factores con valor pronóstico encontrados mediante análisis multivariado fueron: edad, invasión extratiroidea y grado de diferenciación histológica entre los papilares; e invasión extratiroidea, metástasis a distancia, tamaño del tumor, invasión ganglionar, edad y estatus postoperatorio entre los foliculares. El sexo, el tipo histológico (papilar versus folicular) y la presencia de adenopatías cervicales no fueron hallados como de valor pronóstico ni en el estudio noruego ni en el de Beenken del MD Anderson Hospital (26,32). En un estudio de 76 hospitales de Illinois incluyendo 2282 pacientes se reportó que el estadio, la edad, el sexo, la raza y el uso de hormona tiroidea o 1131 postoperatoriamente fueron factores con valor pronóstico significativo (34). Otros factores mencionados en la literatura como de valor pronóstico han sido la multicentricidad, la aneuploidia del DNA, la enfermedad de Graves y la radioterapia previa (4,21).

La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) propuso un índice pronóstico basado en la edad, sexo, diferenciación celular, invasión extratiroidea y metástasis a distancia en 1979. Utilizando este índice, Andry (23) reportó una clara diferencia en el pronóstico entre los pacientes con puntajes mayores o menores a 50 y recomendó un tratamiento más o menos agresivo en función de este índice. Kerr (35) reportó 5 grupos de riesgo basados en este índice cada uno de los cuales tuvo una supervivencia diferente (con significación estadística) lo que probó la fiabilidad pronóstica de este índice.

Hay (24) de la Mayo Clinic diseñó en

1987 un sistema de puntaje pronóstico basado en la edad, grado histológico, extensión tumoral y tamaño del tumor (AGES scoring system) sobre una serie de 860 casos. El factor de menor importancia de más difícil definición fue el grado histológico. Cady (25) publicó inmediatamente después una clasificación con 2 grupos de alto y bajo riesgo, excluyendo el factor grado histológico pero dividiendo la extensión en 2 factores: local y a distancia (AMES). La tasa de mortalidad a 25 años en la serie de Hay fue 2 o/o y 46 o/o para los pacientes con alto y bajo riesgo, respectivamente. Cady encontró tasas similares: 1,8 o/o y 46 o/o para cada uno de los dos grupos luego de un seguimiento medio de 13 años.

Debido al tamaño limitado de nuestra serie no ha sido factible aún hacer estudios de factores pronósticos.

El interés de la definición de grupos de mayor o menor riesgo reside en su repercusión en el manejo terapéutico: extensión de la resección glandular y el uso de 1131 como tratamiento complementario. La realización de tiroidectomía total como tratamiento de rutina ha sido objeto de controversia desde hace muchos años. Cohn (4) resumió los argumentos en pro y en contra de este tipo de intervención. Aquellos favorables serían: 1) temor de que los focos neoplásicos multicéntricos causen recidiva local y muerte; 2) riesgo de transformación anaplásica del tumor microscópico no resecado; 3) toxicidad de altas dosis de 1131 para destruir tejido normal residual; 4) falta de criterios fiables del grado de malignidad y de identificación de pacientes de alto riesgo. Sin embargo: 1) estudios de autopsia han demostrado incidentalmente cáncer papilar hasta en un 24 o/o de pacientes fallecidos por otras causas; 2) la prevalencia de transformación anaplásica del cáncer papilar parece ser inferior al 1 o/o; 3) la morbilidad asociada al tratamiento con 1131 parece ser ausente o míni-

ma; 4) se han identificado ya factores de riesgo en series importantes de pacientes. Utilizando el sistema AGES, Hay (24) encontró que la tiroidectomía total mejoraba el pronóstico pero sólo de los pacientes con alto riesgo (score superior a 4): 65 o/o versus 35 o/o de mortalidad a 25 años con cirugía parcial o total, respectivamente; esto no pudo ser demostrado en la serie de Cady (25). En cambio, ambos autores hallaron que las cirugías unilateral y total tenían prácticamente una mortalidad idéntica: Hay: 1 o/o versus 2 o/o, Cady 1,6 o/o versus 1,8 o/o, respectivamente, en pacientes con bajo riesgo. En este mismo sentido, Vickery (11) en su estudio de 237 pacientes con cáncer papilar intratiroideo operados en el Massachusetts General Hospital, luego de un promedio de seguimiento de 14 años, no encontró ninguna recidiva local y tan sólo un 2,7 o/o de mortalidad.

Esto quiere decir que en pacientes con bajo riesgo el pronóstico es muy bueno y una actitud terapéutica agresiva no parece aportar un beneficio adicional. Por ello, nuestra conducta actual en tumores unilaterales de bajo riesgo es realizar una lobotomía y en los de alto riesgo una tiroidectomía total.

Es posible que en el futuro la determinación del ADN celular que en la Mayo Clinic así como en el Instituto Karolinska de Suecia (20,36) ha sido hallado como de valor pronóstico significativo sea incorporado al sistema de puntaje pronóstico.

Aunque en el primero de estos centros (37) el uso de 1131 no ha mejorado significativamente la supervivencia, si ha mejorado en control local pero en los límites de la significación. En cambio, Mazzaferri (21) en serie ha encontrado que disminuye significativamente el riesgo de recidivas ($p = 0,01$) y de la mortalidad por cáncer. Su uso, en casos de alto riesgo, parece ser indiscutible. Así lo estamos utilizando sistemáticamente en dichos pacientes actualmente.

SUMMARY

Thyroid cancer is one of the most common malignant tumors in Ecuador. The papillary and follicular carcinomas are the most usual types. In these neoplasms a great controversy in the extent of treatment, has occurred universally basically due to the lack of randomized therapeutic trials. The treatment should be adapted to the extent of disease. For this purpose, several prognostic indexes have been proposed. By using the AGES system of the Mayo Clinic in a series of 42 papillary and follicular carcinomas we have found a 100 o/o 5-year actuarial survival in 30 low risk patients and a 25 o/o 5-year actuarial survival in 12 patients with high risk tumors. In the latter patients, a more aggressive treatment is justified.

Bibliografía

1. Corral F: Cáncer en Quito 1990. Registro Nacional de Tumores, anuario No. 6, Quito, 1992, p 54.
2. Beaugié JM, Brown CL, Doniach I, Richardson JE: Primary Malignant Tumors of the Thyroid: The Relationship Between Histological Classification and Clinical Behavior. *Br J Surg* 63:173-181, 1976.
3. Wanebo H, Andrews W, Kaiser DL: Thyroid Cancer: Some Basic Considerations. *Am J Surg* 142:474-479, 1981.
4. Cohn KH, Backdahl M, Forsslund G et col: Biologic Considerations and Operative Strategy in Papillary Thyroid Carcinoma: Arguments Against Routine Performance of Total Thyroidectomy. *Surgery* 96:957-970, 1984.
5. Baker RR, Hyland J: Papillary Carcinoma of the Thyroid Gland. *Surg Gynecol Obstet* 161:546-550, 1985.
6. Crile G, Pontius KI, Hawk WA: Factors Influencing the Survival of Patients with Follicular Carcinoma of the Thyroid Gland. *Surg Gynecol Obstet* 160:409-413, 1985.
7. Sha JP: Differentiated Thyroid Cancer. In: Bloom HJG: *Head and Neck Oncology*, Raven Press, New York, 1986, p 207-214.
8. Starnes HF, Brooks DC, Pinkus GS, Brooks JR: Surgery for Thyroid Carcinoma. *Cancer* 55:1376-1381, 1985.
9. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A et col: Papillary Carcinoma of the Thyroid. A Clinicopathologic Study of 241 Cases Treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55:805-828, 1985.
10. Joensuu H, Klemi PJ, Paul R, Tuminen J: Survival and Prognostic Factors in Thyroid Carcinoma. *Acta Radiol Oncology* 25:243-248, 1986.
11. Vickery AL, Wang C, Walker A: Treatment of Intrathyroidal Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Cancer* 60:2587-2595, 1987.
12. Friedman M, Deitch R, Grybauskas VT, Skolnik EM: Thyroid Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North America* 2:363-373, 1988.
13. Rodríguez Cuevas SA, Labastida S, Reyes JM et col: Cáncer de Tiroides en México: Análisis de 500 Casos. *Oncología (México)* 3:9-15, 1988.
14. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK: Follicular Carcinoma of the Thyroid Gland: Trends and Treatment. *Surgery* 96:972-980, 1984.
15. Bacourt F, Asselain B, Savoie JC et col: Multifactorial Study of Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Carcinoma and a Re-evaluation of the Importance of Age. *Br J Surg* 73:274-277, 1986.

16. Gandon J, Barrault S: *Cancers du Corpus Thyroïde. Cours de Cancerologie Cervico-Faciale*, Institut Gustave Roussy, 1985 (monografía).
17. Chonkich GD, Petti GH, Goral W: Total thyroidectomy in the Treatment of Thyroid Disease. *Laryngoscope* 97:897-900, 1987.
18. Arnold RE, Edge BK: A Descriptive Experience of Total Thyroidectomy as the Initial Operation for Differentiated Carcinoma of the Thyroid. *Am J Surg* 158:396-398, 1989.
19. Sarda AK, Bal S, Kapur MM: Near-total Thyroidectomy for Carcinoma of the Thyroid. *Br J Surg* 76:90-92, 1989.
20. Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, McConahey WM: Follicular Thyroid Cancer Treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial Manifestations, Pathologic Findings, Therapy, and Outcome. *Mayo Clin Proc* 66:11-22, 1991.
21. Mazzaferri EL: Treating Differentiated Thyroid Carcinoma: Where Do We Draw the Line? *Mayo Clin Proc* 66:105-111, 1991.
22. Travagli JP, Blazquez D, Schlumberger M et col: Le Traitement Chirurgical Initial des Epithéliomas Différenciés de la Thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 44:273-274, 1983.
23. Andry G, Chantrain G, Van Glabekke M, Dor P: Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Individualization of the Treatment According to the Prognosis of the Disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24:1641-1646, 1988.
24. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM: Ipsilateral Lobectomy versus Bilateral Resection in Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis of Surgical Outcome Using a Novel Prognostic Scoring System. *Surgery* 102:1088-1095, 1987.
25. Cady B, Rossi R: An Expanded View of Risk-group Definition in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Surgery* 104:947-953, 1987.
26. Beenken S, Guillaumondegui O, Shallenberger R et col: Prognostic Factors in Patients Dying of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:326-330, 1989.
27. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 4th ed., Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, p 1233.
28. Schwartz D: *Méthodes statistiques a l usage des médecins et des biologistes*, 3eme ed., Paris, Flammarion, 1963, p 97.
29. Fierro-Benítez R, Stanbury JB et col: Endemic Goiter and Endemic Cretinism in the Andean Region. *N Engl J Med* 280:296-299, 1969.
30. Belfiore A, La Rosa G, Padova G et col: The Frequency of Cold Thyroid Nodules and Thyroid Malignancies in Patients From a Iodine-Deficient Area. *Cancer* 60:3096-3102, 1987.
31. Gaitan E, Nelson NC, Poole GV: Endemic Goiter and Endemic Thyroid Disorders. *World J Surg* 15:205-215, 1991.
32. Thoresen SO, Akslen LA, Glatte E et col: Survival and Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer. A Multivariate Analysis of 1055 Cases. *Br J Cancer* 59:231-235, 1989.
33. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS et col: Papillary and Follicular Thyroid Cancer: Prognostic Factors in 1578 Patients. *Am J Medicine* 83:478-488, 1987.
34. Cunningham MP, Duda RP, Recant W et col: Survivals Discriminants for Differentiated Thyroid Cancer. *Am J Surg* 160:344-347, 1990.
35. Kerr DJ, Burt AD, Boyle et col: Prognostic Factors in Thyroid Tumors. *Br J Cancer* 54:475-482, 1986.
36. Backdahl M, Wallin G, Auer G et col: Cellular DNA Content in Thyroid Tumors. A Reliable Factor for Grading and Prognosis. In: Roher HD, Clark OH: *Progress in Surgery* 19:40-53, 1988.
37. Hay ID: Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metabolism Clin North America* 19:545-576, 1990.