

Manejo del cáncer tiroideo invasivo del tracto aerodigestivo alto

Enrique Cadena (1), Brígida Martínez (2)

- 1 Instituto Nacional de Cancerología, Grupo Cirugía Cabeza y Cuello, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.
- 2 Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Departamento de Cirugía General, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

Objetivo: comparar la supervivencia de pacientes con cáncer de tiroides invasivo del tracto aerodigestivo alto sometidos a tratamiento quirúrgico radical o conservador.

Introducción: el cáncer de tiroides es considerado de curso benigno; sin embargo, en los casos de compromiso a estructuras vecinas, especialmente a órganos del tracto aéreo y digestivo alto, la evolución es desfavorable. Como al Instituto Nacional de Cancerología (INC) lo consultan pacientes con esta neoplasia en estadios avanzados, se realizó un estudio retrospectivo para revisar la experiencia del Grupo de Cabeza y Cuello.

Métodos: se revisaron 510 historias que corresponden a pacientes operados con cáncer de tiroides entre enero de 1994 y marzo del 2002. Se incluyeron los casos con invasión al tracto aerodigestivo alto, siendo repartidos en el grupo I los manejados con cirugía de rasurado del tumor y en el grupo II los sometidos a cirugía radical.

Resultados: se incluyeron 24 pacientes en el grupo I y 26 en el grupo II, para un total de 50. Se encontró un margen positivo en 20 (83,3%) del primero y en 7 del segundo (26,9%) ($p = 0,000$), persistencia en 9 (37,5%) del primer grupo y en 1 (3,8%) del segundo grupo ($p = 0,003$). Sin embargo, la recaída local fue del 13,3% para el grupo I y 8% para el grupo II ($p = 0,586$). Las cifras de morbilidad fueron similares: 45,8% para los de cirugía de rasurado y 57,7% para los de cirugía radical ($p = 0,402$); sin embargo, las complicaciones se presentaron más en los segundos (57,7%) que en los primeros (29,2%) ($p = 0,0402$). Una vez se aplicó la regresión de Cox controlando variables de confusión, no se encontró diferencia significativa de supervivencia entre los dos grupos.

Conclusiones: a pesar de que hubo mayor número de complicaciones para el grupo II, recomendamos cirugía radical en los pacientes con tumor invasor, porque este tipo de procedimiento disminuye la persistencia y mejora el control local.

Palabras clave: neoplasmas de la tiroides, terapia, cirugía.

Correspondencia:

Enrique Cadena, Grupo Cirugía Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.,
AV. 1ª No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia
Tel: 3340832
enriquecadena@hotmail.com

Recibido: 01/12/03; aceptado: 9/11/04

Management of thyroid carcinoma invading the aero- digestive tract

Abstract

Objective: To compare survival of patients with thyroid cancer invading the proximal aerodigestive tract, treated either by conservative or by radical surgery.

Introduction: Thyroid cancer usually follows a benign course; however, when surrounding structures, such as proximal airways or the digestive tract, are invaded by the primary tumor, its outcome may be unfavorable. Since cases referred to the National Cancer Institute of Colombia are frequently advanced, we undertook a retrospective study to review our experience at the Head and Neck Department.

Methods: We reviewed the clinical records from 510 patients operated in our Institute for thyroid cancer between January 1994 and March 2002. Patients with tumor invasion of the proximal aerodigestive tract were divided into two groups: those treated by tumor shaving surgery were placed in group I, whereas those treated by more radical surgery were included in group II.

Results: A total of 50 patients were finally included: 24 in group I, and 26 in group II. Both positive tumor margins and tumor persistence were more frequently found in group I patients (83,3% and 37,5%) than in group II patients (26,9% [$p = 0,000$], and 3,8% [$p = 0,003$], respectively). Local recurrence was 13.3% in group I patients, and 8% in group II patients ($p = 0,586$). Surgical morbidity was similar in both groups (45,8% vs. 57,7% [$p = 0,402$]), but surgical complications were more often seen in group II patients (57,7% vs. 29,2% [$p = 0,042$]). Once controlled for confounding factors, no differences were found for patient survival between the two groups by using the Cox regression model.

Conclusions: Despite a higher rate of complications among group II patients, we recommend radical surgery for thyroid cancer invading the aero-digestive tract, because it reduces tumor persistence and improves local control.

Key words: thyroid, neoplasms, surgery, therapy.

Introducción

Según el registro del Instituto Nacional de Cancerología (INC), entre 1996 y 1998 los tipos de cáncer tiroideo más frecuentes fueron los carcinomas bien diferenciados, como el carcinoma papilar (79%) y el carcinoma folicular (4,9%) (1). En un estudio realizado en Cali en 1.335 autopsias de rutina efectuadas a personas mayores de quince años se encontró cáncer de tiroides incidental y no relacionado con la causa de la muerte en un 0,4% (2). A pesar de ser más frecuente el bien diferenciado, en Colombia fallecieron por cáncer de tiroides, entre 1992 y 1995, 660 personas (1).

Dentro los factores pronósticos de recaída más importantes están la edad, el tamaño tumoral, la extensión tumoral y las metástasis a distancia; igualmente, ser mayor de 45 años aumenta 32 veces el riesgo de muerte; el riesgo relativo de muerte por cáncer papilar es 1,4 veces mayor por cada centímetro de tamaño tumoral y la invasión capsular se asocia con la presen-

cia de metástasis linfáticas y a distancia (1). *La Mayo Clinic* reportó 262 pacientes con carcinoma papilar avanzado; en este estudio, entre los sitios del tracto aerodigestivo alto comprometidos están la tráquea (37%), el esófago (21%) y la laringe (11%) (3). En los casos con compromiso de estas estructuras se pueden practicar dos tratamientos quirúrgicos diferentes: el primero es el rasurado del tumor, que consiste en la ablación laminar del órgano comprometido, y el segundo es la resección radical del tumor con la extirpación parcial o total del órgano comprometido (4-7).

Siendo el Instituto Nacional de Cancerología un centro de remisión del país para el manejo de pacientes con cáncer avanzado, consideramos importante realizar un estudio retrospectivo analizando los casos con cáncer de tiroides invasivo al tracto aerodigestivo alto para determinar cuál conducta terapéutica se asocia con un mejor pronóstico.

Materiales y métodos

Se revisaron todas las historias correspondientes a pacientes operados con cáncer de tiroides, en el INC, entre enero de 1994 y marzo de 2002. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que padecían invasión del tracto aerodigestivo alto. Los casos se clasificaron según el TNM de la Union Internationale contre le Cancer (UICC) (8).

Se recolectó información sobre edad, sexo, procedimiento quirúrgico previo al ingreso al INC, tratamiento quirúrgico practicado en el INC, exámenes de extensión tumoral, tratamiento postoperatorio con yodo, tratamiento posquirúrgico con radioterapia, persistencia, recaída, cirugía de rescate, complicaciones postoperatorias y estado al último control. Los pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron en dos grupos: un grupo I de pacientes inicialmente manejados con rasurado de la lesión y un grupo II de pacientes inicialmente manejados con resección radical. Para estos últimos las cirugías realizadas fueron extirpación parcial o segmentaria de la tráquea con reconstrucción y resección parcial o total de esófago, faringe o laringe. Se definió como persistencia tumoral la presencia de al menos una de las siguientes características: tumor macroscópico residual en el lecho quirúrgico o ascenso de los valores de tiroglobulina (TG) o de anticuerpos antitiroglobulina (ATG) durante los seis meses siguientes a la finalización del tratamiento. La recaída local se reconoció por presencia en el lecho quirúrgico de enfermedad detectable clínica o paraclínicamente, por tiroglobulina mayor a 10 o por imágenes diagnósticas después de seis meses de terminado el tratamiento. La recaída a distancia se definió como enfermedad ósea o pulmonar detectada por imágenes diagnósticas en los seis meses posteriores a la terminación del tratamiento (9-12). La presencia de disfonía por parálisis de pliegue vocal, disnea, broncoaspiración o disfagia se interpretó como morbilidad asociada al procedimiento quirúrgico. Además, la presencia de hipoparatiroidismo, fístula, infección, neumonía, hematoma o estenosis esofágica se catalogaron como complicaciones postoperatorias.

El análisis de resultados se efectuó en el paquete estadístico spss 11.5 con análisis univariado de sobrevivencia, para cada una de las variables descritas, mediante el método de Kaplan Meier; las funciones de supervivencia se compararon mediante la prueba *log-rank*. Con el fin de controlar la confusión se realizó un análisis multivariado de supervivencia mediante la regresión de Cox, haciendo uso de la prueba de Wald para corroborar la significancia de los parámetros en el modelo.

Se verificó gráficamente el supuesto de riesgos proporcionales; los demás supuestos se comprobaron mediante el análisis de residuales.

La comparación de las variables no relacionadas con el tiempo de supervivencia se hizo mediante las pruebas χ^2 y de Fisher para el caso de las variables categóricas; para el de las variables numéricas, la comparación se hizo mediante la pruebas T de Student o U de Mann-Whitney.

Resultados

Se revisaron 510 historias de pacientes con cáncer de tiroides, de los cuales 50 (9,8%) presentaron invasión a estructuras del tracto aerodigestivo alto. Los pacientes fueron distribuidos así: 24 (21 mujeres y 3 hombres) en el grupo I y 26 (23 mujeres y 3 hombres) en el grupo II. La mediana de edad de los pacientes del grupo I fue de 54 años (rango: 12-77) y la del grupo II fue de 56,6 años (rango: 18-84). En los estudios realizados para evaluar la extensión local, la ecografía y la gammagrafía no aportaron información para definir la extensión del tratamiento quirúrgico. Por el contrario, la tomografía axial demostró infiltración al tracto aerodigestivo alto en 13 casos (26%) y desplazamiento del mismo en 11 casos (22%). La nasofibrolaringoscopia visualizó infiltración del tracto aerodigestivo alto en 5 casos (10%) y desplazamiento en 3 casos (6%). La endoscopia digestiva alta evidenció infiltración al tracto digestivo alto en 5 pacientes (10%) y desplazamiento en 3 pacientes (6%).

Los pacientes se clasificaron por el TNM así: 10 (20%) en estadio I, 1 (2%) en estadio II, 34 (68%) en estadio III y 5 (10%) en estadio IV. Los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, 24 a cirugía conservadora y 26 a cirugía radical con intención curativa (ver tabla 1). En la patología definitiva se reportaron márgenes positivos en 20 pacientes (83,3%) del grupo I y en 7 pacientes (26,9%) del grupo II ($p = 0,000$). El diagnóstico histopatológico más frecuente fue carcinoma papilar (83,3% para el grupo I y 84,6% para el grupo II), seguido de carcinoma anaplásico (12,5% para el primero y 0 para el segundo) ($p = 0,098$) (tabla 2).

En cuanto a morbilidad asociada al procedimiento, ésta se presentó en 11 pacientes (45,8%) del grupo I y en 15 (57,7%) del grupo II ($p = 0,402$). Igualmente, hubo mayor número de complicaciones en el grupo II (15 pacientes: 57,7%) que en el grupo I (7 pacientes: 29,2%) ($p = 0,0402$) (tablas 3 y 4).

Tabla 1. Procedimientos quirúrgicos realizados según grupos.

Tipo de cirugía	Frecuencia	%
<i>Grupo I</i>		
Rasurado	24	48,9
<i>Grupo II</i>		
Resección tubo digestivo	7	14,0
Resección circunferencial tráquea	4	8,0
Resección parcial tráquea	5	10,0
Laringectomía total	2	4,0
Laringectomía parcial	5	10,0
Resección tráquea + esófago	2	4,0
Resección parcial tráquea + esófago	1	2,0
TOTAL GRUPO II	26	56,1
TOTAL	50	100

Tabla 2. Diagnóstico histológico según grupos.

Histología	Grupo I		Grupo II	
	Número	%	Número	%
Papilar	20	83,3	22	84,6
Anaplásico	3	12,5	0	0
Medular	0	0	2	7,7
Folicular	1	4,2	0	0
Escamoide Indiferenciado	0	0	1	3,8
Leiomiomasarcoma	0	0	1	3,8
TOTAL	24	100	26	100

Tabla 3. Morbilidad postoperatoria según grupos.

Morbilidad	Grupo I		Grupo II	
	Número	%	Número	%
Parálisis pliegue vocal	8	72,7	14	93,3
Disnea	1	9,1	0	0
Broncoaspiración	1	9,1	0	0
Disfonía, broncoaspiración	1	9,1	1	6,7
TOTAL	11/24	45,8	15/26	57,7

Tabla 4. Complicaciones postoperatorias según grupos.

Complicación	Grupo I		Grupo II	
	Número	%	Número	%
Hipoparatiroidismo	2	28,6	6	40
Fístula faríngea	1	14,3	4	26,7
Fístula faríngea + hipoparatiroidismo	0	0	1	6,7
Fístula quilosa	2	28,6	0	0
Infeción herida	2	28,6	1	6,7
Neumonía	0	0	2	13,3
Hematoma	0	0	1	6,7
TOTAL	7/24	29,2	15/26	57,7

Algunos pacientes recibieron tratamiento complementario con yodo 11 pacientes (45,8%) del grupo I y 15 (57,7%) del grupo II y con radioterapia, 5 (20,8%) del grupo I y 6 (23,1%) del grupo II. La persistencia local se detectó en 9 (37,5%) del grupo I y 1 (3,8%) del grupo II ($p = 0,003$), y la persistencia a distancia, en 5 (20,8%) del grupo I y 4 (15,4%) del grupo II ($p = 0,616$).

La recaída local se hizo evidente en 2 pacientes (13,3%) del grupo I y en 2 (8%) del grupo II ($p = 0,586$). Recaída a distancia no hubo en ningún caso del grupo I; sin embargo, sí la hubo en 3 (13,6%) del grupo II ($p = 0,095$) (tabla 5).

Tabla 5. Seguimiento postoperatorio según grupos.

Característica	Grupo I		Grupo II		Log-rank <i>p</i>
	Número	%	Número	%	
Persistencia local	9	37,5	1	3,8	0,003
Persistencia a distancia	5	20,8	4	15,4	0,402
Recaída local	2	13,3	2	8	0,586
Recaída a distancia	0	0	3	13,6	0,095

Una vez se determinó persistencia local o recaída local, fueron llevados a cirugía de rescate 8 pacientes (33,3%) del grupo I y 2 pacientes (7,7%) del grupo II ($p = 0,024$). La mediana de seguimiento en el tiempo fue de 693 días (rango: 2-1,825) para el grupo I y de 556 días (rango: 2-1,825) para el II. La supervivencia a 5 años de los pacientes que recibieron yodo fue de 86,6% y la de los que no lo recibieron fue de 52,30% ($p = 0,291$). Igualmente, se calculó la supervivencia a 5 años de los pacientes con radioterapia postoperatoria, que fue de 58,2%, y la de los que no la recibieron fue de 78,09% ($p = 0,190$), mientras que la supervivencia a 5 años de los pacientes con persistencia de enfermedad fue de

58,82% y la de los que no tuvieron persistencia fue de 81,53% ($p = 0,049$). Finalmente, la supervivencia a 5 años, según el grado de diferenciación del tumor, en los pacientes con cáncer bien diferenciado fue de 81,69%; en los moderadamente diferenciados, de 50%, y en los mal diferenciados, de 20% ($p = 0,0000$). Los pacientes que con persistencia tuvieron supervivencia a 5 años de 58,82%, mientras que la de los que no quedaron persistentes fue de 81,53% ($p = 0,0496$).

Al finalizar el tratamiento se encontró un mayor número de pacientes vivos sin enfermedad en el grupo II (65,4%) que en el grupo I (29,2%) ($p = 0,003$) (tabla 6).

Tabla 6. Estado vital al finalizar el estudio.

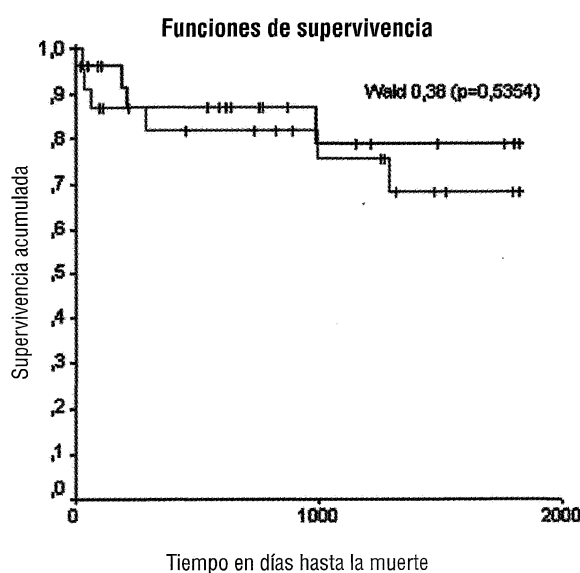
Estado vital	Grupo I		Grupo II	
	Número	%	Número	%
Vivo sin enfermedad	7	29,2	17	65,4
Vivo con enfermedad microscópica	7	29,2	0	0
Vivo con enfermedad a distancia	1	4,2	4	15,4
Vivo con enfermedad microscópica y a distancia	1	4,2	1	3,8
Muerto por la enfermedad	6	25	3	11,5
Muerto por otra causa	2	8,3	1	3,8
TOTAL	24	100	26	100

Al realizar el análisis multivariado controlando simultáneamente tipo de cirugía, edad, tratamiento con yodo postoperatorio, tratamiento con radioterapia postoperatoria, persistencia y tipo histológico, mediante la regresión de Cox, el único parámetro que resultó ser significativamente distinto de cero fue el asociado con el tipo histológico, lo que significa que los pacientes con cáncer moderadamente diferenciado y mal diferenciado tienen un riesgo de morir entre 50 y 34 veces mayor que los sujetos con cáncer bien diferenciado (tabla 7). En el análisis de supervivencia según el tipo de cirugía realizada no se observó diferencia estadísticamente significativa (gráfico 1).

Tabla 7. Resultados del análisis multivariado mediante regresión de Cox.

Variable	Riesgo	p
Rasurado – Cirugía radical	2,149	0,432
Edad	0,997	0,919
Yodo postoperatorio	1,114	0,912
Radioterapia postoperatoria	1,301	0,768
Persistencia	2,594	0,243
Ca. bien diferenciado	0	0,010
Ca. moderadamente diferenciado	50,918	0,021
Ca. mal diferenciado	34,594	0,005

Gráfico 1. Curva de supervivencia a cinco años.



Discusión

La incidencia de invasión del tracto aerodigestivo alto por cáncer tiroideo fue cercana al 10%, cifra muy alta si se compara con la de 5,2% reportada por Bayles y la de 6,5% reportada por Grillo (12,13). Es probable que esta diferencia con los estudios publicados se deba a que el Instituto Nacional de Cancerología es el centro de remisión, para toda Colombia, de enfermedades neoplásicas. Bayles y Grillo recomiendan cirugía radical en los pacientes con cáncer que invade estructuras de tracto aerodigestivo alto, especialmente cuando se acompaña de hemoptisis. Para el primer autor, este síntoma está presente en 14% de los pacientes; sin embargo, nosotros no encontramos este síntoma en ningún paciente (12,13).

Es importante la realización de estudios de extensión local en los pacientes con cáncer localmente agresivo, especialmente en patología tiroidea. Es preciso analizar la afectación de ciertos órganos como la tráquea, el esófago y los senos piriformes; por eso se recomienda realizar escanografía, ecografía, endoscopia digestiva alta y broncoscopia (12,14). En el análisis de la infiltración de estructuras vecinas a la glándula tiroides hecha por estos medios diagnósticos encontramos un bajo compromiso (sólo 16%) para los estudios endoscópicos, mientras que la tomografía axial computarizada sí mostró alta correlación con los hallazgos intraoperatorios al reportar desplazamiento o infiltración de la tráquea en 48% de los casos, lo que coincide con Nakao y Bayles (12,14). Estos autores recomiendan realizar tomografía axial computarizada, broncoscopia y biopsia antes del procedimiento quirúrgico para planear la extensión de la resección quirúrgica; dicha recomendación ha sido incluida en el INC como protocolo del estudio preoperatorio en casos de cáncer de tiroides localmente avanzados.

Para Lipton, la cirugía de rasurado, comparada con la cirugía radical, tiene la misma tasa de supervivencia, pero con menor frecuencia de morbilidad y complicaciones (15). A pesar de encontrar una mayor tasa de complicaciones en los pacientes de cirugía radical (54,5%) que en los de cirugía conservadora (44,4%) ($p = 0,402$), coincidimos con Bayles y McCaffrey, quienes recomiendan cirugía con intención de resección completa como buena paliación, evitando así la hemorragia y la obstrucción de la vía aérea (6,12).

Para Bayles y colaboradores, la cirugía de rasurado deja enfermedad en el lecho quirúrgico, predisponien-

do al paciente a recaída local, como lo demuestran en su estudio realizado en la Emory University School of Medicine de Atlanta, en el que reportaron 100% de recaída a 5 años de los pacientes con cirugía parcial (12). En nuestro estudio no fue posible demostrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en relación con la recaída, pero es importante anotar que ésta fue mayor en los pacientes con cirugía parcial (13,3%) que en los de cirugía radical (8%) ($p = 0,586$). Sin embargo, sí encontramos que aquellos con enfermedad persistente tuvieron un riesgo de recaída hasta 2,5 veces mayor que quienes no tuvieron persistencia ($p = 0,243$).

Al aplicar la regresión de Cox, y controlando variables de confusión, no pudimos hallar diferencias de supervivencia entre los dos grupos, probablemente por el escaso número de casos del presente estudio. Bayles y Lipton, por separado, tampoco encontraron diferencia significativa de supervivencia global. Por el contrario, Ishihara reportó en 1991, en la University of School of Medicine de Keio, en Tokio, una mayor su-

pervivencia a 5 años de los pacientes con resección completa (78,1%) que aquellos pacientes con cirugía incompleta (41,1%) (12,15,16).

Grillo considera que la resección de la vía aérea comprometida mejora la sintomatología del paciente de una manera adecuada y aumenta la supervivencia; también considera que la presencia de metástasis no es una contraindicación para la cirugía de resección completa (13). Consideramos que, en comparación con la cirugía conservadora, la cirugía radical puede facilitar el manejo de los pacientes con cáncer invasivo al tracto aerodigestivo alto, mejorando el control local, con tasas de morbilidad y mortalidad similares.

Agradecimientos

Al Grupo de Epidemiología Clínica, especialmente a la Dra. Teresa Martínez, epidemióloga, y al Dr. Ricardo Cendales, estadístico, que contribuyeron activamente en el diseño y el análisis de la base de datos.

REFERENCIAS

1. Castro CJ, Patiño JF, Ramírez G et al. Cáncer de tiroides. En: Castro CJ, Patiño JF, Ramírez G, eds. Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2001.p.205-225.
2. Heinz W, Wahner, Cuello C, Correa P, Uribe L. Thyroid carcinoma in an endemic goiter area: Cali, Colombia. *Am Med* 1966;40:58-66.
3. Jossart G, Clark O. Well differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 1994;938-1011.
4. Buitrago JE. Carcinoma invasor en tumores del tiroides. *Rev Colomb Cancerol* 2000;4(3): 21-25.
5. Friedman M, Pacella B. Total versus subtotal thyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23: 413-427.
6. McCaffrey T, Bergstrahl E, Hay I. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck* 1994;16(2):165-172.
7. Musholt Th, Musholt P, Behrend M et al. Invasive differentiated thyroid carcinoma: Tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery* 1996;126:1078-1088.
8. Hermanek, RVP Hutter, LH Sobin. Cáncer de tiroides. En: Hermanek P, ed. Atlas TNM UICC. Berlin: Springer Verlag; 1998. p.50-58.
9. Cadena E. Recurrencia en cáncer bien diferenciado de tiroides. *Rev Colomb Cancerol* 2000;4:26-33.
10. Friedman M. Surgical management of thyroid carcinoma with laringotraqueal invasión. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:495-507.
11. Ronga G, Filesi M, Ventroni G et al. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1999;26: 1448-455.

12. Bayles S, Kingdom T, Carlson G. Management of thyroid carcinoma invading the aerodigestive tract. *Laryngoscope* 1998;108:1402-1406.
13. Grillo H, Chi Suen H, Mathisen D. Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thorac Surg* 1992;54:3-10.
14. Nakao K, Miyata M, Izukura M. Radical operation for thyroid carcinoma invading the trachea. *Arch Surg* 1984;119:1046-1049.
15. Lipton R, McCaffrey Th. Surgical treatment of invasion of the upper aerodigestive tract by well differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1987; 154:363-367.
16. Ishihara S, Kobayashi K, Kikuchi K. Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma invading the trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102: 717-720.
17. Ain, K B. Papillary thyroid carcinoma: etiology, assessment and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24(4):711-760.
18. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T. Aggressive surgical approach for locally invasive papillary carcinoma of the thyroid in patients over forty-five years of age. *Surgery* 1986;100:1098-1107.
19. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: An analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003;13:949-958.