

ARTÍCULO ORIGINAL

CANCER TIROIDEO RECURRENTE
Diagnostico, tratamiento y riesgo de supervivencia

****Oswaldo Gonzalez Aguilar** MAAC-FACS, **David O. Simkin** MAAC, ***Hugo A. Pardo** MAAC,
Roman Seva MAAC, **Daniel Delgado Marin** MAAC, **Roberto Lambertini**

DEL HOSPITAL MUNICIPAL DE ONCOLOGÍA MARIA CURIE
BUENOS AIRES - ARGENTINA

RESUMEN

Antecedentes: el 8 al 23 % de los pacientes con CDT, sufre una recurrencia. Dos tercios, dentro de los 10 años. Sin embargo, la mayoría tiene buena supervivencia.

Objetivo: analizar los factores de riesgo de supervivencia del CDT recidivado, tras su tratamiento.

Diseño: Retrospectivo. Observacional.

Lugar de aplicación: Hospital Público de atención terciaria de tumores.

Población: 114 pacientes, con una edad media 58,31 y una relación: 2.1 hombres por cada mujer. El 81.5% era de histología papilar, 12.2% folicular. En 44/114 de la serie propia, se efectuó tiroidectomía total extendida al cuello en el 27.2% y a la traquea en 6.8%. En los 70 restantes, el 50% recibió tiroidectomías < que total, el 48.6 % total, extendida al cuello en el 11.7%, y a la traquea en el 5.8%.

Métodos: El estudio endoscópico más frecuente fue la telaringoscopia, seguida por la fibrobroncoscopia y la fibroendoscopia digestiva alta. Entre las imágenes, las más utilizadas fueron la tomografía computada, seguida por la ecografía, la resonancia nuclear y el rastreo corporal. El 24.5% de los paciente sufría un cáncer recidivado localmente invasivo. La cirugía de la recurrencia se extendió a los ganglios del cuello en el 94.7%, a la vía aérea en 10.5%, a los músculos en 7.9% y fue solo local en 5.2%. En 35 pacientes se completó la tiroidectomía a la cirugía cervical.

Resultados: La cirugía produjo complicaciones en 28 -24.5%, encabezadas por hipocalcemia en 16. Se registraron 11 secuelas, predominando hipocalcemia definitiva en 6 y parálisis recurrencial en 3. 14/114-12.2% - habían sufrido > de 1 recurrencia. En el multivariado, fueron significativos la edad a favor de los <45 años y las neoplasias bien diferenciadas con p: 0.007 y 0.005 respectivamente. La supervivencia a 5 años fue del 70%.

Conclusiones: La morbilidad de la cirugía fue mayor. La edad <45 años y la histología bien diferenciada han tenido mejor comportamiento que su opuesta. La supervivencia a 5 años fue del 70%.

Palabras Claves: Cáncer tiroideo recurrente.
Cáncer diferenciado de tiroides. Supervivencia del cáncer tiroideo.

ABSTRACT

Background: 8 to 23% of patients suffering CDT have a recurrence. Two third parties in the following 10 years after treatment. However, large part of patients have good survival.

Objective: to analyze risk factors of survival in recurred CDT after treatment.

Design: Retrospective - Observational.

Setting: Public tertiary care head and neck referral center.

Population: 114 patients with mean age 58.31 years old and 2.1 men by each one woman. 81.5% was papillary and 12.2% follicular carcinoma. In 44/114 of own serie, a total thyroidectomy was performed, extended to lateral neck in 27.26% and trachea in 6.8%. In the rest, 50% received thyroidectomy less than total, 48.5% total thyroidectomy extended to the lateral neck in 11.7% and the trachea in 5.8%.

Methods: More frequent endoscopy was telaryngoscopy followed by fibrobronchoscopy and high digestive endoscopy. Computed tomography, magnetic resonance and ¹³¹I scanning were images frequently used. 24.5% of patients had a recurrent locally invasive carcinoma. Surgery of recurrence was extended to cervical nodes in 94.7%, to high respiratory tract in 10.5%, to the muscles in 7.9% and it was only local in 5.2%. In 35 patients thyroidectomy was completed.

Results: Surgery was accompanied of 24.5% complications, specially hipocalcemia in 16. 11 sequelae were reported , specially definitive hipocalcemia in 6 and recurrent laryngeal nerve paralysis in 3. 14/114 had more than 1 recurrence. In multivariate analysis age<45 years old and well-differentiated neoplasias were statically significative with p: 0.007 and 0.005 respectively. Survival was 70% a 5 years.

Conclusions: Morbidity of surgery was higher. Age<45 years old and well differentiated histology had better outcome. 5 years survival was 70%.

Key words: Recurrent thyroid cancer. Well-differentiated thyroid carcinoma. Thyroid cancer survival.

Recibido el 9 de mayo de 2011

Ningún conflicto de intereses que declarar

**Profesor Titular Consulto de Cirugía- UBA Director de la Carrera de Especialistas de Cabeza y Cuello. UBA.

*Jefe de la División Cirugía Oncológica.

Leído el 11 de Mayo de 2011, Academia Argentina de Cirugía

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es el de mejor pronóstico entre los de cabeza y cuello con excepción del cáncer cutáneo no melanoma⁶. Dos trabajos históricos señalan que el 8 al 23 % de los pacientes con CDT libres de enfermedad después de un tratamiento inicial adecuado, sufre una recurrencia. Dos tercios de ellas, dentro de los 10 primeros años. Sin embargo, la mayoría tiene buena super-vivencia¹⁴⁻²⁹. Ahora bien, no tiene igual evolución el enfermo que tiene 1 sola, que varias recurrencias de la enfermedad. Así lo señaló el grupo del Mount Sinai de Toronto al demostrar que las recurrencias múltiples conspiran contra la supervivencia global y específica de la enfermedad²⁴.

Hay 2 conceptos básicos que recordar. Uno es el riesgo de supervivencia que se predice por la estadificación de la AJCC/UICC y otro el de recurrencia, que se debe a la existencia de metástasis regionales o a distancia, invasión vascular, de tejidos vecinos, histología poco diferenciada y captación fuera de la celda tiroidea¹. A modo de ilustración, el MD Anderson CC tiene un 23% de recurrencias, el Memorial SKCC 7% y el Hospital María Curie 23,2% en enfermos vírgenes de tratamiento⁹.

En nuestro medio, solo un trabajo se refiere específicamente al riesgo de recurrencia y muerte del carcinoma papilar y otro, al de recurrencia. El 1º es de Novelli²¹ siendo los factores estadísticamente significativos, la edad y el compromiso ganglionar y en el segundo Relato Oficial de 1997, en el que se demostró que la edad, el tamaño, las adenopatías, la extensión extratiroidea y las metástasis a distancia tenían un riesgo relativo de 1.04, 2.47, 2.06 y 4.30 respectivamente.

El propósito de esta presentación es analizar los factores de riesgo de supervivencia del CDT recidivado, tras su diagnóstico y tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el período comprendido entre 1995 y 2005 fueron atendidos 123 pacientes portadores de recurrencias.

Son incluidos en este análisis, todos los enfermos de cualquier edad y sexo, sucesivamente tratados de una recurrencia local, regional o a distancia, correspondientes a carcinomas diferenciados de tiroides, sus respectivos subtipos y con seguimiento mínimo de 5 años o hasta su muerte.

Fueron excluidos aquellos enfermos con contraindicaciones quirúrgicas, asociados a segundos primarios, derivados de inicios a planes de cuidados paliativos, y metástasis múltiples a dis-

tancia, quedando para el análisis 114 pacientes, con una edad media 58,31 (23- 84), una mediana de 60 y una relación: 2.1 hombres por cada mujer.

El pico etario se registró en la 7º década. El lugar de residencia de los enfermos analizados demuestra, que por cada un residente del distrito Capital, 1.3 residía en el Interior o países limítrofes, 81.5% era de histología papilar y 12.2% folicular. Se agregan a la muestra 3 tall cells, 2 carcinomas de Hürtle, 1 esclerosante difuso y 1 con focos de insular.

En 44 de 114 (38.6%) de la serie propia, se efectuó tiroidectomía total, extendida al cuello en 12 de 44 (6.8%) de ellas. El 100% de estos enfermos (6,8%) hizo I¹³¹ terapéutico. En los 70 de 114 (61.4%) restantes inicialmente operados en otros Centros, el 50% recibió tiroidectomías menores que total, 34 de 70 (48,6%) total, extendida al cuello en 4 de 34 (11.7%) y a la traquea en 2 de 34 (-5.8%). Un enfermo había recibido solo un vaciamiento cervical.

MÉTODOS

El estudio endoscópico más frecuente fue la telaringoscopia en poco menos del 100% de los pacientes, seguida de lejos por la fibrobroncoscopia y la fibroendoscopia digestiva alta. Entre las imágenes, los procedimientos más utilizados fueron la tomografía computada en 81 pacientes, seguida en orden decreciente por la ecografía, la resonancia nuclear y el rastreo corporal. El 90% presentaban dosaje de tiroglobulina por encima de los valores normales. El 24.5% de los paciente sufría un cáncer recidivado localmente invasivo. La cirugía de la recurrencia se extendió a los ganglios del cuello en 108 de 114 (94,7%) enfermos, a la vía aérea en 12 de 114 (10.5 %), a los músculos en 9 de 114 (7.9%) y fue solo local en 6 de 114 (5.2%). En 34 pacientes se completó la tiroidectomía a la cirugía cervical. El 96.5% recibió I¹³¹ posttiroidectomía total, el 16.6% radioterapia externa y en 3 de estos últimos, como único tratamiento radiante.

En aquellos enfermos que recidivaron más de una vez, se consideró solo la primera a los fines estadísticos. Los enfermos recidivados perdidos al seguimiento, fueron considerados muertos a partir del último registro médico. Aquellos en igual situación, que permanecieron libres de enfermedad a los 5 años, fueron considerados vivos. Se distinguieron las muertes específicas de las producidas por causa ajena. A los óbitos perioperatorios, se les dió 1 mes de supervivencia.

El seguimiento medio de la muestra fue 61.7 meses (1- 120).

Se analizaron menores de 45 vs. mayores de 45 años, femeninos vs. masculinos, el grado histológico, invasivos vs no invasivos, extensión de la cirugía local inicial y la aplicación de I¹³¹ postoperatoria, enfrentados al evento supervivencia. Se utilizó a tal fin el Programa: SPSS Versión 15.0 para Windows, las categorías excluyentes, fueron obtenidas por X² con corrección de Yates o prueba exacta de Fischer según correspondiera, las variables continuas por el test «t» de Student y «U» Mann - Whitney, los factores de riesgo por regresión de Cox y la supervivencia por el test de Kaplan - Meier.

RESULTADOS

La cirugía produjo 28 de 114 (24.5%) complicaciones, encabezadas por hipocalcemias en 16 de ellos, paresia recurrencial unilateral en 8 pacientes, mientras las restantes, 2 fueron de orden general, 1 de ellas fue un óbito perioperatorio y otras 2 locales: 1 fístula y 1 hematoma.

Se registraron 11 de 114 (9,6%) secuelas, predominando hipocalcemia definitiva en 6/114 -5.2%- y parálisis recurrencial en 3 (2,6%) 1 parálisis diafragmática y 1 traqueostomía definitiva.

El 14 de 114 (12.2%) habían sufrido más de 1 recurrencia al finalizar la observación, pero no registran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la recurrencia única.

El análisis univariado de supervivencia, indicó que la edad >45 años, la histología menos diferenciada, y la invasión extratiroidea fueron estadísticamente significativas con p: 0.008, 0.008 y 0.012 respectivamente. En el multivariado, continuaron siendo significativos la edad a favor de los <45 años y las neoplasias bien diferenciadas con p: 0.007 y 0.005 respectivamente. En cambio, el cáncer localmente invasivo perdió significación estadística. La mortalidad global a los 60 meses fue 34 de 114 (29,8%) correspondiendo 32 de ellas a causa específica. La supervivencia registrada fue 70% en igual período.

DISCUSIÓN

Es conocida en la mayoría de las series y en la propia, la mayor incidencia de secuelas luego de tratar la recurrencia de cualquier cáncer tiroideo. En una serie de 685 reoperaciones, el Grupo de La Pitié incrementó el porcentaje de

secuelas recurrenciales y duplicó el de hipocalcemias definitivas, respecto a la cirugía en enfermos vírgenes de tratamiento¹³, situación semejante a la observada en la propia experiencia.

Se deben considerar 3 puntos, 1º) los requisitos de una apropiada vigilancia, 2º) cómo evaluar la enfermedad clínicamente no evidente y 3º) cómo evaluar la enfermedad clínicamente evidente.

La vigilancia de un CDT exige que no haya evidencia clínica de tumor ni captación dentro ó fuera de la celda tiroidea y que la Tg sea indetectable durante la supresión de TSH en ausencia de anticuerpos que interfieran, lo cual no asegura que el enfermo no recurrirá, aunque tenga mayor intervalo libre de enfermedad²⁶. Son varios los algoritmos de seguimiento propuestos desde la Conferencia de San Francisco de 2002¹⁵. En todos, se hallan presentes la Tg, el rastreo corporal total (RCT) y la ecografía.

Para responder el 2º punto, la Tg resultó un marcador altamente sensible y específico luego de tiroidectomía total más I¹³¹. Esto es recomendación «A» en la Guía de la American Thyroid Association (ATA)⁵. Además, se comporta como predictivo de recurrencia en el 40% de los pacientes con Tg > 5mg/ml³. El RCT se ha comportado como esencial en enfermos de intermedio y alto grado, pudiendo obviarse en los de muy bajo grado de la European Society of Medical Oncology (ESMO) y según la revisión 2009 incluso en los de bajo riesgo de la ATA³⁴.

La ecografía pudo detectar adenopatías cervicales aún con Tg indetectable¹⁹. En algunas menores a 1cm, la PAAF y el estudio inmunohistoquímico con resultados altos de Tg, certifican la recurrencia de la enfermedad, clínicamente no evidente.

Al igual que en otras series³⁵, la diseminación ganglionar resultó más frecuente, resultante del elevado lote de carcinomas papilares. Hay que tener en cuenta, que su individualización quirúrgica puede llegar a ser dificultosa. En los últimos años, en tres enfermos de la actividad extrainstitucional, se ha aplicado la marcación ecográfica con alambre, propuesta por el grupo del Mount Zion de San Francisco con buenos resultados³³. En otras 3, la marcación con carbón vegetal fue de utilidad en la individualización de las mismas¹⁰. Alternativas a ambas son la identificación eco y radioguiada intraoperatoria de Tc99m-Sestamibi, que proponen otros autores¹²⁻²⁸.

El F¹⁸ FDG PET Scan figura como alternativa de diagnóstico y tiene su mayor aplicación cuando la Tg se halla elevada y no se puede localizar la recurrencia por otros medios. Posee una sensibilidad del 60-94% y una especificidad del 25-90%¹¹, pero

no se hizo necesario en la serie analizada⁸⁻¹⁸⁻²⁴. Recientemente Zuidwijk³⁶ demuestra, 92% de sensibilidad, 88% de especificidad, 94% de valor predictivo positivo y 83% de valor predictivo negativo y el City of Hope halla 100% de certeza diagnóstica quirúrgica, pero en 20 pacientes con RCT (-) y Tg elevada en ausencia de anticuerpos anti Tg²⁷. De cualquier forma, la sensibilidad y la especificidad varían según los niveles de Tg. Es del 60% con Tg < a 5 mg/ml, 63% con Tg de 5-10 y del 72% con Tg > a 10 X mg/ml., de igual forma que con los niveles de calcitonina en el medular³⁰. Un avance significativo se ha logrado con la fusión de PET/TAC principalmente en pacientes que no captan el I¹³¹⁷. Mirallié¹⁷ encuentra en esos enfermos una sensibilidad del 63%, un valor predictivo positivo del 75 y un índice de certeza del 53%.

Respecto al 3º punto, en todos los enfermos fue fundamental el examen clínico completo y el conocimiento de la estirpe histológica. Se agregó ecografía, laringoscopia, TAC, RNM según correspondiera. El Pet Scan resulta esencial ante la sospecha de metástasis a distancia²⁰⁻³².

En primer término se debe señalar que el tratamiento depende de la avidez de la recurrencia por el I¹³¹ y del tamaño de la misma. Dentro de las conductas posibles se hallan las cirugías más I¹³¹ o radioterapia externa, ablación por radiofrecuencia o etanol.

El trabajo histórico de Coburn⁴ decía que «la probabilidad de vivir o morir luego de tratar una recurrencia, dependía de la forma de diagnosticarla clínicamente o por rastreo», hallando diferencias significativas entre ambas¹⁶.

La cirugía tiene como máximo objetivo dejar márgenes libres de enfermedad, redundando en favor del control local y la supervivencia a largo plazo², dependiendo si se trata de recurrencias aisladas o múltiples. Las primeras y las denominadas subclínicas, demuestran un fenotipo benigno y mayor intervalo libre de enfermedad tras su tratamiento³¹.

El riesgo relativo de supervivencia del CDT, decía el Relato de 1997⁹, era 1.07 para la edad y 4.78 para el tamaño del tumor primario. Pero tales factores y la estadificación TNM, no predicen el riesgo de recurrencia²². Los factores de riesgo de supervivencia de un enfermo que ya ha recurrido tienen otro significado y por lo tanto es diferente. Para el grupo del Mount Sinai de Toronto²², la extensión extratiroidea en cambio, si lo es, a pesar que en la serie presentada perdiera significación en el multivariado, probablemente debido a que tuvo su mayor expresión en las neoplasias < diferenciadas, las cuales tuvieron mayor influencia en la supervivencia.

Es notorio observar que el enfermo recidivado tuvo un comportamiento peor que el que no recidivó.

Además si éstas son múltiples se agrava la situación²⁴, hecho no comprobado en la serie propia por lo exiguo de la muestra. El Memorial³¹ ha podido determinar que la edad de aparición de la recurrencia, su método de detección, su resección completa o incompleta, se integran en la evolución de estos pacientes.

En conclusión la correcta utilización de los métodos diagnósticos y la aplicación adecuada de cada tratamiento, es esencial en la evolución de las recurrencias.

La conducta a seguir debe adaptarse a los hallazgos clínicos y de las imágenes.

En la serie analizada, la edad menor 45 años y la histología bien diferenciada han tenido mejor comportamiento que su opuesta, en la supervivencia de la enfermedad. Contrariamente la invasión extratiroidea perdió significación, dado que la misma tuvo su mayor expresión en las neoplasias menos diferenciadas. A su vez, si bien en series mayores las recurrencias múltiples se acompañan de menor supervivencia, no ha sido posible demostrarlo por el tamaño de la muestra. El seguimiento a 5 años mostró una mortalidad en 34 de 114 (29,8) y una supervivencia del 70%.

PARTICIPACIÓN DE CADA AUTOR:

Dres. Osvaldo González Aguilar y David Simkin: diseño y elaboración del trabajo.

Dr. Hugo A. Pardo: Confección de la multimedia.

Dr. Román Seva: Registros médicos y revisión

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Asakawa H., Kobayashi T., Komoike Y., Matsuzawa and Mondem M. *Prognostic factors in patients with recurrent differentiated thyroid carcinoma*. J. Sur Oncol 1997;64;202-206.
- 2.- Azrif M., Slevin N. J. Sykes A. J. Swindell R. and Yap B. K. *Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation*. Radiother Oncol 2008; doi: 10. 1016/j. radonc 2008.05.023
- 3.- Black E. G. Sheppard M. C. and Hoffenberg R. *Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma*.

- 4.- Coburn M., Teates D. and Wanebo H. J. *Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (¹³¹I)*. Ann Surg 1994; 219; 6: 587-595.
- 5.- Cooper D. S., Doherty G. M. *Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid 2006; 16(2).
- 6.- Cooper J. S., Porter K. *National cancer database report on cancer of the head and neck: 10-year update*. Head and Neck 2009; 31: 748-758.
- 7.- Dolgorf D., Higgins K. M. and Ehrlich L. *PET/CT fusion technology: its role in managing recurrent, well-differentiated thyroid cancer*. Can J Surg 2008; 51(1): E21-E22.
- 8.- Farrag T. Y., Agrawal N. *Alogarithm for safe and effective reoperative thyroid bed surgery for recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma*. Head neck 2007; 29: 1069-1074.
- 9.- González Aguilar O. *Cáncer de tiroides*. Relato Oficial Congreso Argentino de Cirugía Rev. Argent. Cirug. 1997. Nº Extraordinario.
- 10.- Hartl D. M. Chami L., *Charcoal suspension tattoo localization for differentiated thyroid cancer recurrence*. Ann Surg Oncol DOI 10 1245 10434-009-0572-8.
- 11.- Khan N., Oriuchi N., Higuchi T., Zhang H. and Endo K. *PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer*. Br. J Radiol 2003; 76: 690-695.
- 12.- Lee L. and Steward D. L. *Sonographically - directed neck dissection for recurrent thyroid carcinoma*. Laryngoscope 2008; 991-994
- 13.- Lefevre J. H., Tresallet Ch., Lentardt L., Jublane Ch. Chigot J-P. and Menegaux F. *Reoperative surgery for thyroid disease*. Langenbecks Arch Surg 2007; 392: 685-689.
- 14.- Mazzaferri E. L. and Jhiang S. M. *Long-term of initial surgical and medical therapy for papillary and follicular thyroid cancer*. Am J Med 1994; 97: 418-28.
- 15.- Mazzaferri E. L. R. J. Robbins, C. A. *A conseus of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients wuith Papillary Thyroid Carcinoma*. J Cl Endocrinol Metab 2003; 88: 1433-1441.
- 16.- Mendoza A. Shaffer B., Karakla D., Mason M. E., Elkins D. and Goffman T. E. *Quality of life with well-diferentaited cancer: treatment toxicities and their reduction*. Thyroid 2004; 14(2): 133-140.
- 17.- Mirallié E., Guillan T., *Therapeutic impact of ¹⁸FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma*. Surgery 2007; 142: 952-958.
- 18.- Mittendorf E. A., Wang X. *Follow-up of patients with papillary thyroid cancer: in search of optimal alogaritm*. JACS 2007; 205: 239-247.
- 19.- Monchik J. M. and Delellis R. A. *Re-operative surgery for well-diferentiated thyroid caner of collicular origin*. J Surg Oncol 2006; 94: 714-718.
- 20.- Mydlarz W. K., Wu J. *Management considerations for differentiated thyroid carcinoma presenting as a metastasis to the skull base*. Laryngoscope 2007; 117: 1146-1152
- 21.- Novelli J. L. y Alarcón M. *Factores pronóstico de recurrencia y muerte en 202 pacientes seleccionados con carcinoma papilar de tiroides*. Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço 2007; 36(3): 124-127.
- 22.- Orlov S., Orlov D., *Influence of age and primary tumor size on the risk for residual / recurrent well-differentiated thyroid carinoma*. Head and Neck 2009; 31: 782-788.
- 23.- Pacini F., Castagna M. G., Brilli L. and Jost L. *Diferentiated thyroid cancer; ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*.
- 24.- Palme C. E., Waseem Z., Raza N., Spiro E., Walfish P. and Freeman J. L. *Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 819-824.
- 25.- Palme C. E., and Freeman JL: *Surgical strategy for thyroid bed recurrence in patients with well-differentiated thyroid carcinoma*. Otolaryngol 2005; 34: 7-12.
- 26.- Phan A. T. T., Jager P. L. *The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation*. Eur J. Endocrinol. 2008; 158: 77-83.
- 27.- Roberts M., Maghami E., Kandeel F., Yamahichi D., Ellehorn H. L. and Ellenhorn J. D. I. *The role of positron emission tomography scanning in patients with radioactive iodine scan-negative, recurrent differentiated thyroid cancer*. Am Surg 2007; 73(10): 1052-1055.
- 28.- Rubello D., Salvatori M., *^{99m}Tc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional ¹³¹Iodine negative recurrent thyroid cancer*. EJSO; 2007; 33: 902-906.
- 29.- Shamman N. A., Schultz P. N. and Hickey R. C. *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retyrospective review. Of 1599 patents*. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 714-20.
- 30.- Shammas A., Degirmenci B. *¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-diferentiated thyroid cancer*. J Nucl Med 2007; 48: 48: 221-226.
- 31.- Stojadinovic A., Shoup M., *Recurrent differentiated thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection and site and extent of recurrence*. Ann Surg Oncol 2002; 9(8): 789-798.
- 32.- Sugitani I., Fujimoto Y. abde Yamamoto N. *Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: Survival predictor and the importance of local control*. Surgery 2008; 143: 35-42.
- 33.- Triponez F., Poder L., *Hook needle-guided excision of recurrent differentiated thyroid cancer in previously operated neck compartments: a safe technique for small, nonpalpable recurrent disease*. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4946-4947.
- 34.- Wartofsky L. *Highlights of the American Thyroid association for patientes with thyroid nodule o differentiated thyroid carcinoma: The 2009 revision*. Thyroid 2009; 19(11): 1139-1143.
- 35.- Yanir Y. and Doweck I. *Regional metastases in well-differentiated thyroid carcinoma: patterns spread* Laryngoscope 2008; 11: 433-436.

- 36.- Zijdwijk M. C., Vogel W. V., Corstens F. H. M. and Oyen W. J. G. *Utility of fluorodeoxyglucose-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma*. Nuci Med Commun 2008; 29: 636-641.