

# ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ МАЛИГНИХ ТУМОРА ТИРОИДНЕ ЖЛЕЗДЕ

Р. Џодић, М. Инић, И. Марковић, С. Тасић, М. Влајић

## ИНЦИДЕНЦА

Тироидни карциноми су најчешћи малигни тумори ендокриних длезда, а чине 1% свих малигних тумора. Годишња инциденца је између 0,1 и 3,7/100 000 код мушкараца и од 0,4 до 9,6/100 000 код жена. (Waterhous 1982) (1). Морбидитет од ове неоплазме је у порасту у Србији као и морталитет за старије од 50 година. (Пендић С., Ђорђевић М. 1994) (2). Инциденца тироидног карцинома код деце контаминиране радиоактивним јодом после Чернобиљске катастрофе знатно је порасла (3).

Код дивотиња је могуће индуковати добро диферентовани карцином тироиде продуженом стимулацијом са TSH (4). Код људи је утврђена веза између тироидног карцинома и спољашњег зрачења врата. Почетком прве половине двадесетог века ниске дозе радиотерапије примењиване су у лечењу бенигних болести главе и врата (увеканог тимуса, тонзиларне хипертрофије, турбекулозног аденитиса, хемангиома, невуса, екцема или акни). Трећина ове популације је касније у дивоту оболела од малигног тумора тироиде. Већина тих тумора били су папиларни карциноми. Ризик од настајања тироидног карцинома корелирао је са дозом зрачења. Учесталост је била већа уколико је зрачење проведено пре седме године дивота. Просечан латентни период био је 20 година, између 10 и 35. Публиковани су изоловани примери постирадијационих тироидних лимфома (5, 6). Тироидни карцином и друге тироидне абнормалности такође су настајале после високих доза зрачења тог региона било због Hodgkinove болести или других малигних неоплазми. Ретки случајеви тироидног лимфома су публиковани после радиотерапије врата (7).

Веза између сексуалних хормона и тироидних тумора није јасна, мада су чешћи у жена у пременопаузи.

Дефицит јода у храни може се повезати са фоликуларним, а повишен ниво са папиларним карциномом.

Фамилијарна појава папиларног тироидног карцинома такође је описана (9).

Доказана је веза медуларног карцинома и мутације RET онкогена на X-ом хромозому (10).

## ДИЈАГНОСТИКА

Просечно 4% популације између 30 и 60 година има један или више палпабилних нодуса у штитастој длезди. Већина је бенигна. Клиничка процена има за циљ да направи селекцију болесника за операцију како се не би превидео малигни тумор (11, 12).

Вероватноћа да се ради о малигну тумору расте код особа са претходном радиотерапијом врата, постојећим Hashimoto тироидитисом и посебно код особа са наследном формом медуларног карцинома у склопу Мултипле Ендокрине Неоплазије, MEN IIА и MEN IIВ, и Фамилијарног Медуларног Тироидног Карцинома (FMTC), где је индикована превентивна хирургија пре настајања инвазивне форме медуларног карцинома (10, 21).

Инциденца малигнитета је већа код деце и младих, код мушкараца и у подручјима са дефицитом јода.

Позитивна породична анамнеза независна од дијеталне јодне дефицијенције сугерише на дизморфогенетску гушу или медуларни карцином.

Могућност да је тироидни нодус малиган повећава се уколико постоји податак о претходном Hashimoto тироидитису.

Већина аденома расте споро, али је то одлика и већине добро диферентованих фоликуларних и папиларних карцинома. Брз раст постојећег нодуса упућује на недиферентовани карцином, али и/или крвављење у нодус.

Солитарни нодус је пре малиган од мултиплих. Проминентне, тврде и нерегуларне нодусе у мултинодозној струми треба сматрати суспектним.

Фиксирана тироидна длезда, ограничено покретна при гутању, парализа гласнице, упућује на малигнитет без обзира што неки од тих знакова могу упућивати и на тироидитис. Присуство удрудене хомолатералне аденопатије јасно указује на присуство малигнитета, посебно уколико нема знакова удрудене инфекције. Традиционални тест J131, уступа место J123 или 99Tc пертехнетату због мање излодености зрачењу (13, 14, 15). Тироидни нодуси су класификовани као хиперфункционални (топли), функционални и хипофункционални (хладни). Димензија од једног центиметра је неопходна да би хладни нодус био видљив овим техникама (15). Хиперфункционални нодуси су по правилу бенигни као и већина функционалних нодуса. Инциденца карцинома већа је код хипофункционалних нодуса мада је до 80% њих бенигно.

Ултрасонографски, солидни нодуси чешће су малигни од цистичних, посебно они који су на изотопском испитивању хипофункционални. Само 1% до 3% цистичних нодуса ће бити малигно на патохистолошком прегледу. Улога Компјутеризоване томографије (СТ) и магнетне резонанце (MRI) у дијагностици малигнух тумора тироиде расте. MRI је у предности над СТ за евалуацију метастатских ретротрахеалних или медијастиналних промена (13).

Ниво Tg је повишен у болесника са папиларним и фоликуларним карциномом (посебно код ових других), док је нормалан код болесника са медуларним и анапластичним карциномом. Слично увећање серумског Tg прати и фоликуларни аденом и ниво тиреоглобулина се не може користити у диференцијалној дијагностици бенигног и малигног тумора пре операције. Мерење тиреоглобулина у серуму корисније је за праћење болесника којима је због папиларног или фоликуларног карцинома урађена тотална тиреоидектомија или операција допуњена применом терапијске дозе J131 (16, 17, 18).

Сумња на Медуларни карцином тироидне (МТЦ) длезде индикује проверу серумског Калцитонина и СЕА (19).

Значај високих вредности Калцитонина није пресудан у индиковању превентивне операције у случају хиперплазије С-ћелија у склопу фамилијарних форми медуларног карцинома. Одлука о превентивној хирургији медуларног карцинома се доноси на основу постојања RET онкогена на десетом хромозому.

Генетска испитивања имају за циљ проверу постојања мутације RET онкогена на X-ом хромозому у чланова породице болесника са Медуларним карциномом у склопу селективног скрининга фамилијарних форми. Уколико се установи постојање RET онкогена индикује се превентивна тиреоидектомија са дисекцијом лимфних нодуса врата. Најраније дијагностикован *in situ* медуларни карцином публиковали су код седмомесечне бебе са MEN IIB (20, 21, 45).

Биопсија иглом омогућује дијагностику пре операције. Постоје две могућности: аспирација танком иглом (FNA) или биопсија широком иглом прављеном за узимање ткивног исечка. Ова друга метода није наишла на велики број присталица, кориснија је за дијагнозу дифузне инфламаторне болести тиреоиде (Hashimoto тироидитиса) или узнатривало малигног тумора (недиферентованог карцинома) него у евалуацији солитарног тироидног нодуса.

Разлог за неприхватање ове друге технике су компликације које је могу пратити: крвављење, повреда нерва, перфорација душника или имплантација тумора. FNA се све чешће користи за евалуацију тироидних болести, посебно тироидних нодуса (22, 23) Метода је брза, није агресивна, и ризик од компликација укључујући и имплантацију тумора је минималан. Сензитивност и специфичност је већа од 90%. FNA се препоручује као иницијални тест у евалуацији тироидних нодуса (24). Већина папиларних карцинома и других малигнух тумора могу бити са лакоћом идентификовани. Најтеже је идентификовати добро диферентовани фоликуларни карцином.

Већина цитолога се сладе да микроскопски налаз моде да се означи као: вероватно бенигни нодус уколико се нађе колоид, хистиоцити, фоликулске ћелије нормалног изгледа. Уколико клинички налаз не индикује другачије овим болесницима се саветује праћење.

Фоликулска неоплазма када је целуларност већа него код хиперпластичног нодуса, али су нуклеарне одлике папиларног карцинома одсутне. Цитолошка дијагноза фоликулске неоплазме је индикација за операцију.

Папиларни карцином где постоје типичне цитолошке одлике папиларног карцинома. То је индикација за оперативно лечење. FNA моде да услови парцијални или комплетни инфаркт тумора где је само периферија очувана. Та компликација је чешћа код онкоцитних тумора (25) и моде резултовати у пролазном повећању нивоа серумског тироглобулина (26). Моде условити и папиларну ендотелијалну хиперплазију као последицу крвављења или тромбозе, а та промена моде довести до сумње на ангиосарком (22, 23, 24, 25, 26).

Остаје отворено питање да ли је на основу цитолошког налаза, а без хистолошке потврде могуће урадити радикалну операцију?

## ПАТОХИСТОЛОГИЈА

Тумори тироидне длезде могу се поделити у три велике групе: 1) порекла тироидних, фоликулских ћелија, 2) порекла парафоликулских С-ћелија (МТС) и 3) примарни тироидни лимфоми.

Класификација Светске Здравствене Организације (WHO), базирана на морфологији дели малигне туморе тироидне длезде порекла фоликулских ћелија на диферентоване и недиферентоване карциноме (27). Поједностављеност ове класификације подцењује реалну комплексност тироидних тумора и искључује софистицираније методологије попут имунохистохемије, цитогенетике и молекуларне биологије.

Укључени су сви минимално инвазивни фоликуларни карциноми (заједно са онкоцитним туморима) и папиларни карциноми чисте форме и фоликуларна варијанта те недиферентовани (анапластични) тип карцинома. Улога frozen-section, ex tempore, или интраоперативних патоанатомских консултација је кључна у планирању опседности операције. Модда јој је улога умањена захваљујући FNA. Тумори које је обично лакше идентификовати су конвенционални типови папиларног карцинома, широко инвазивног фоликулског карцинома, слабо диферентовани карцином, недиферентовани (анапластични карцином) и медулски карцином.

Најчешћи проблем представља инкапулисани нодус са фоликуларном грађом где треба издиференцирати фоликуларни аденом, минимално инвазивни фоликуларни карцином и инкапулисану фоликуларну аденом, минимално инвазивни фоликуларни карцином и инкапулисану фоликуларну варијанту папиларног карцинома.

Интраоперативне патоанатомске консултације треба да дају одговор о хистолошком типу тумора, интратироидној проширености неоплазме, захваћености лимфних нодуса као и хистолошкој провери нормалних или патолошки измењених паратироидних длезда.

## СТАДИЈУМ И ГРАДУС ТИРОИДНОГ КАРЦИНОМА

Клиничка TNM класификација препоручена од стране UICC (International Union Against Cancer) (28) прихваћена је и од стране AJCC (American Joint Committee on Cancer) (29) (Табела)

T – Примарни тумор (одређен физикалним прегледом, ендоскопски и сликом)

TX Примарни тумор није могуће одредити

T0 Нема знакова примарног тумора

T1 Тумор 1 cm или мањи у највећем промеру, ограничен на тироидеу

T2 Тумор већи од 1 cm али не већи од 4 cm у највећем промеру, ограничен на тироидеу

T3 Тумор већи од 4 cm у највећем промеру, ограничен на тироидеу

T4 Тумор било које величине проширен ван капсуле тироидеу

Све категорије могу бити раздељене на:

- а) солитарни тумор
- б) мултифокални тумор

N – Регионални лимфни нодуси (цервикални и горњи медијастинални, одређени палпацијом и сликом)

NX Регионални лимфни нодуси нису могли бити одређени

N0 – нема регионалних лимфогених метастаза

N1 Регионалне лимфогене метастазе

N1a Метастазе у ипсилатералним цервикалним лимфним нодусима (нодусу)

N1b Метастазе у билатералним, централним, или контралатералним цервикалним или медијастиналним лимфним нодусима (нодусу)

M – Удаљене метастазе (одређене физикалним прегледом и сликом)

MX Присуство удаљених метастаза није могуће одредити

M0 нема удаљених метастаза

M1 Удаљене метастазе

Категорија M се може прецизирати:

PUL Плућну, костне

HEP хепатичне

BRA у мозгу

LYM Лимфни нодуси

MAR Костна срд

PLE плеура

PER перитонеум

SKI Кода

OTH друго

Патолошки стадијум. Користи клиничку терминологију и категорије уз додатак p: pT, pN, pM.

### Груписање у стадијуме

Папиларни или фоликуларни карцином (пацијенти млађи од 45 година)

Стадијум I	било који T	било који N	M0
Стадијум II	било који T	било који N	M1

Папиларни и фоликуларни карцином (болесници = или више од 45 година)

Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T2 или T3	N0	M0
Стадијум III	T4	N0	M0
Стадијум IV	било који T	N1	M0
	било који T	било који N	M1

Медуларни карцином

Стадијум I T1	N0	M0	
Стадијум II	T1, T3, или T4	N0	M0
Стадијум III	било који T	N1	M0
Стадијум IV	било који T	било који N	M1

Недиферентовани карцином

Стадијум IV било који T било који N било који M

Овај тип тумора је по дефиницији у стадијуму IV.

Микроскопски градус

Препорука UICC је да се сви карциноми главе и врата укључујући и тироидну длезду микроскопски градирају по следећем принципу:

GX Градус није могуће одредити

G1 Добро диферентован

G2 Умерено добро диферентован

G3 Слабо диферентован

G4 Недиферентован

Већина тироидних карцинома настаје из фоликулских ћелија (добро диферентовани и недиферентовани тип). Укључени су сви минимално инвазивни фоликулски карциноми заједно са онкоцитним туморима и чисти папиларни карцином као и фоликулска варијанта папиларног карцинома и најзад слабо диферентовани и недиферентовани, анапластични карцином. Rosai за слабо диферентован фоликулски и папиларни карцином препоручује термин инсуларни карцином. За медулски карцином не препоручује градус (25).

### Лечење тироидног карцинома

Идеално лечење има за циљ да у потпуности одстрани примарну болест, редукује учесталост локалног рецидива и удаљених метастаза, олакша лечење метастазе, излечи максимално могућ број болесника са минималним морбидитетом и квалитетним дивотом. Лечење је базирано на ризичним групама и сагласно проширености основне болести (46).

Иницијална терапија најчашће је хируршка. Стандардни тип операције је лобоистмектомија, субтотална тироидектомија и титална тироидектомија (30, 31, 32). Нодектомија, односно екстирпација тумора је одбачена због ризика од рецидива.

Морбидитет код лобектомија и субтоталних тироидектомија је минималан (<1%). Морбидитет у облику хипопаратироидизма или парализе рекуренса зависи од искуства хирурга. Контроверзе постоје по питању опсега операције, али већина хирурга избегава, када је то год могуће тоталну тироидектомију код добро диферентованих карцинома (папиларних и фоликуларних). Бројни аутори раде опседније операције укључујући титалну тироидектомију и дисекције лимфних нодуса врата због мање учесталости рецидива (33, 34, 35, 36, 37, 38). Учесталост компликација тироидектомије најпре зависи од утренираности хирурга (47).

Титалном тироидектомијом се одстрањују потенцијални мултицентрични фокуси тумора и интратироидне метастазе. Мања је учесталост локалних рецидива а после тоталне тироидектомије олакшано је праћење болесника мерењем нивоа серумског тироглобулина.

Дисекције лимфних нодуса врата, уколико су лимфни нодуси клинички негативни, су одбачене од многих аутора. С друге стране, дисекције централних лимфних нодуса врата и ех темроге провера доњих југуларних лимфних нодуса могу да помогну у интраоперативној дијагностици метастаза, прецизнијем стадирању болести, али и истовремено постављању сигурне индикације за дисекцију латералних лимфних нодуса врата (33, 36).

Уколико су лимфни нодуси палпабилни или се интраоперативно открију током тироидектомије препоручује се модификована дисекција врата са очувањем акцесорног нерва, југуларне вене, стерноклеидомастоидног мишића, што даје добар функционални и козметски резултат.

Хирургија медулског карцинома почев од превентивне до куративне подразумева тоталну тироидектомију и дисекције лимфних нодуса врата. (21, 39). Најраније дијагностикован *in situ* медулски карцином код седмомесечне бебе публикован је 1998. године (45).

Постоперативна додивотна орална примена тироидних хормона у количини која је довољна да супримира TSH (thyroid stimulating hormone) користи се рутински за фоликуларне и папиларне карциноме, што има за последицу смањену инциденцу рецидива (40). Cadu и сар. (37) су показали да примена тироидних хормона нема статистички значајног утицаја на предивљавање уколико су болесници подељени према ризичним групама и патолошком типу

тумора.

Примена радиоактивног јода базирана је на принципу да: 1) функционално тироидно ткиво везује јод, 2) већина добро диферентованих тироидних карцинома задржава ту особину, 3) уколико примарни тумор веде јод треба очекивати да и метастазе слично везују (41, 42).

Употреба радиоактивног јода треба да буде селективна и у принципу примењивана за нересектабилне и метастатске добро диферентоване карциноме. Спољашња радиотерапија је резервисана за туморе које хируршки није могуће локално контролисати. У већини серија резултати су осредњи (43). Праћење има за циљ откривање рецидива и метастаза у инфраклиничком стадијуму. Укључује физикални преглед, радиографије, radiosken и мерење нивоа тиреоглобулина у серуму за туморе порекла фоликулских ћелија и мерење нивоа серумског калцитонина, СЕА и chromogranina A за туморе С-ћелија. Лечење метастатске тироидне болести укључује хируршку ексцизију (за локални рецидив, лимфогене метастазе или изоловане удаљене метастазе); радиоактивни јод (високо ефикасан за добро диферентоване туморе) и спољашњу радиотерапију (42). Хемиотерапија је показала малу корист и индикована је код еволутивних метастаза недиферентованих и медуларних карцинома (44).

### Прогноза тироидних карцинома

Најважнији прогностички значај имају узраст и пол болесника, микроскопски тип и стадијум болести. Ови и други фактори су понекад комбиновани у прогностичке индексе, попут препоруке са Mayo Клинике (AGES), Lahey Клинике (AUES) и European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC).

Cady и Rossi (37) су препоручили модификовану верзију ризичних група укључивши неке факторе EORTC система.

Ниско ризична група укључује:

А. Све млађе болеснике без удаљених метастаза (мушкарце < 41 годину, дене < 51 годину)

Б. Све старије болеснике са:

1. Интратироидним папиларним карциномом или фоликуларним карциномом са минималном инвазијом капсуле тумором, и
2. Примарни карцином < 5 cm у промеру, и
3. Без удаљених метастаза

Ова група чини 89% свих случајева, где стопа смртности чини 1,8 процената.

Високо ризична група укључује:

А. Све болеснике са удаљеним метастазама

Б. Све старије болесника са:

1. Екстратироидним папиларним карциномом или фоликуларним карциномом и великом туморском инвазијом капсуле, и

2. Примарни карцином 5 cm у промеру или већи у склопу проширености болести

Ова друга група чини 11% случајева с тим да носи 46% морталитета. Однос морталитета између прве и друге групе је 1:26. Према микроскопском типу, већина смртних исхода је последица недиферентованог, онкоцитног и медуларног карцинома. Ова група чини мање од 25% свих тироидних карцинома.

Значај лимфонодалних метастаза и опсега операције као елемената прогнозе вероватно ће бити доказан после праћења болесника дудег од три деценије. Хирург је фактор прогнозе јер од квалитета операције зависи дудина предивљавања без болести, дудина слободног интервала без релапса и најзад од квалитета хирургије зависи учесталост постоперативних компликација и квалитет дивота (47).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Waterhouse J., Muir C., Shanmugaratnam K., Powell J.: Cancer incidence in five continents. Lyon, L'Arc Scientific publication 42: 760–1, 1982.

2. Пендић С., Борђевић М.: Епидемиологија и етиопатогенеза малигнома штитасте дљезде. Онколски архив 2(2):59–63, 1994.
3. Kazakov V. S., Demidchik EP, Astakhova Ln.: Thyroid cancer efdter Chernobyl. Nature 359:21, 1992.
4. Schaller R. T., Stevenson J. K.: Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. Cancer 19:1063–7, 1966.
5. Fjälling M., Tissel L-E, Carlson S., Hansson Lundberg L-M., Odén A.: Benign and malignant thyroid nodules after neck irradiation. Cancer 58:1219–24(5), 1986.
6. Shneider A. B.: Radiation-induced thyroid tumors. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 19:495–508. (6), 1990.
7. Bisbee A. C., Thoeny R. H.: Malignant lymphoma of the thyroid following irradiation. Cancer 35:1296–9, 1975.
8. Williams E. D., Doniach I, Bjarnason P. O., Mickie W.: Thyroid cancer in an iodide rich area. Cancer 39:215–22, 1977.
9. Staffer et al.: Familial papillary carcinoma of the thyroid. American Journal of Medical Genetics 25:775–82, 1986.
10. Mulligan L. M. et al.: Germ-line mutation of the RET protooncogene in multiple endocrine neoplasia type IIa. Nature 363:458–60, 1993.
11. Rojeski M. T.; Gharib H.: Nodular thyroid disease: evaluation and management. New England Journal of Medicine 313:428–36, 1985.
12. Krenning E. P., Ausema L., Hennemann G.: Clinical and radio-diagnostic aspects in the evaluation of thyroid nodules with respect to thyroid cancer. European Journal of Cancer 24:299–304, 1988.
13. Friedman M., Toriumi D. M., Mafee M. F.: Diagnostic imaging techniques in thyroid cancer. Am J Surg 155:367–75, 1988.
14. Shulkin B. I., Shapiro B.: The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am 19:523–44, 1990.
15. Noyek A. M., Greyson N. D., Steinhardt M. I., et al.: Thyroid tumor imaging. Arch Otolaryngol 109:205–24, 1983.
16. Shlossberg A. H. Jacobson J. C., Ibbertson H. K.: Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 10:17–27, 1979.
17. Ericsson U. B., Tegler J. I.: Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma. Acta Chir Scand 150:367–75, 1984.
18. Ramanna L., Waxman A. D., Brachman M. B., et al.: Correlation of thyroglobulin measurements and radioiodine scans in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Cancer 55:1525–9, 1985.
19. Hennesy J. F. et al.: A comparison of pentagastrin iwection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:487–95, 1974.
20. Lips C. J. M. et al.: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N. Eng. Med. 331:828–35, 1995.
21. Wells S. A. et al.: Predictive DNA Testing and Prophylactic Thyroidectomy in Patients at risk for Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. Ann. Surg. 220:237–50, 1994.
22. Frable W. J., Frable M. A.: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Histopathologic and clinical correlations. In: Fenoglio C. M., Wolff M., eds. Progres in surgical pathology, vol I. New York: masson, 105–18, 1980.
23. Miller J. M., Kini S. R., Hamburger J. I.: Needle biopsy of the thyroid. New York: Praeger, 1983.
24. Akerman M., Tennvall J., Biorklund A., Maartensson H., Moler T.: Sensitivity and specificity of fine deedle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of thyroid gland. Acta Cytol. 29:850–5, 1985.
25. Rosai J., Miller J. M., Abrash M. P., Gaba A., Johnson T.: Post-fine needle aspiration biopsy infarction in thyroid nodules (Abstract). Lab Invest 58:48A, 1988.
26. Lever E. G., Refetoff S., Scherberg N. H., Carr K.: The influence of percutaneous fine needle aspiration on serum thyroglobulin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 56:26–9, 1983.
27. Hendinger C., Williams E. D., Sobin L. H.: The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the Second Edition. Cancer 63:908–11, 1989.

28. Hermanek P., Sobin L. H., eds.: Classification of malignant tumours. 4th ed. International Union Against Cancer. New York: Springer-Verlag, 33–5, 1987.
29. Bearhs O. H., Henson D. E., Hutter R. V., Myers M. H., eds.: Manual for staging of cancer. 3rd ed. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia: JP Lippincott Co., 57–62, 1988.
30. Brooks J. R., Starnes H. F., Brooks D. C., Pelkey J. N.: Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 04:940–6, 1988.
31. Demeure M. J., Clark O. H.: Surgery in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 19:663–84, 1990.
32. Mazzaferri E. L.: Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? (Editorial) *Mayo Clin. Proc.* 66:105–11, 1991.
33. Lacour J., Le Heritier M., Petit J. Y., Genin J., Michel G., Lasser P. H., Sancho H.: Surgical treatment of differentiated thyroid cancer at the Institut Gustave-Roussy. *Ann Radiol*, 20:767–70, 1977.
34. Thompsom N. W., Nishiyama R. H., Harness J. K.: Thyroid carcinoma: current controversies. *Current Problems in Surgery* 25:1–17, 1978.
35. Clark O. H.: Total thyroidectomy, the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Annals of Surgery* 196:361–70, 1982.
36. Noguchi S., Murakami N.: The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg. Clin. North. Am* 67:251–61, 1987.
37. Cady B., Rossi R.: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104:947–53, 1988.
38. Grant C. S. et al.: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important. *Surgery* 104:954–62, 1988.
39. Russel C. F., Van Heerden J. A., Sizemore G. W., et al.: The surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 197:42–8, 1983.
40. Clark O. H.: TSH supresion in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J. Surg.* 5:39–47, 1981.
41. Maxon H. R. II, Smith H. W.: Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 19:685–718, 1990.
42. Lee K. Y., Lore J. M.: The treatment of metastatic thyroid disease. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 23:475–93, 1990.
43. Banker G., Olbricht T., Reinwein D., et al.: Survival rates in patients with differentiated thyroid carcinoma. Influence of postoperative external radiotherapy. *Cancer* 65:1517–20, 1990.
44. Williams S. D., Birch R., Einhorn L. H.: Phase II evaluation of Doxorubicin plus Cisplatin in advaced thyroid cancer. *Southeastern Cancer Study Group Trial Treat. Rep.* 70:405–7, 1986.
45. Delepine N., Guillausseau J. P., Alkallaf S. et al.: Multiple endocrine neoplasia MEN IIa and IIb requires a screening of the Medullary thyroid carcinoma (MTC) in infancy. *Eur. Jour. Surg. Oncol.* 24, 3, abstr 1998.
46. Džodić R.: Thyroid carcinoma. *Monduzzi ed.* 1996. *Balkan kongr. Oncoll.* 117–123.
47. Pasička L. J.: The surgeon as a prognostic factor in endocrine surgical diseases. *Surg Oncol. Clin. North. Am.*, 9, 1: 13–20. 2000.