

Diagnóstico e Tratamento do Câncer da Tireóide

*Sociedade Brasileira
de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*

Elaboração Final: 18 de Abril de 2001

Autoria: Ferraz AR, Araújo Fº VJF, Gonçalves AJ, Fava AS,
Lima RA

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Revisão de literatura e consensos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C: Relatos e séries de casos clínicos.

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Fornecer orientações sobre diagnóstico e tratamento do câncer de tireóide (Carcinoma bem diferenciado, carcinoma medular e carcinoma indiferenciado).

PROCEDIMENTOS:

- Aspectos Clínicos;
- Aspectos Diagnósticos;
- Fatores Prognósticos;
- Tratamento.

INTRODUÇÃO

Os tumores malignos da tireóide são provenientes de dois grupos celulares, de origens embriológicas distintas. As células C, neuroendócrinas, produtoras de calcitonina, cujo tumor é o carcinoma medular, e as células foliculares produtoras de T4 e tireoglobulina que originam os tumores bem diferenciados e os indiferenciados. Abordaremos estas neoplasias de forma separada, quanto aos seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

Um dado importante da literatura médica atual é a ausência de estudos prospectivos e bem conduzidos que estabeleçam, de forma indiscutível, as várias condutas terapêuticas, principalmente nos carcinomas bem diferenciados (papilífero e folicular), de longe os mais freqüentes. Uma das razões para isso é a evolução extremamente lenta destas neoplasias.

Para se definir se o melhor tratamento é a tireoidectomia parcial ou total, calcula-se ser necessário um estudo bem conduzido, prospectivo e randomizado, com dois braços de centenas de pacientes cada, por um período de 30 anos, o que na prática é algo extremamente difícil de ser realizado. Por este motivo, infelizmente, os trabalhos disponíveis são de níveis de evidência baixos.

Por outro lado, a linha de pesquisa subordinada a marcadores moleculares está suficientemente desenvolvida, devendo chegar a resultados mais expressivos a curto prazo, esclarecendo definitivamente a questão.

CARCINOMAS BEM DIFERENCIADOS - ASPECTOS CLÍNICOS

CARCINOMA PAPILÍFERO

É o tumor tireoidiano mais freqüente, responsável nos EUA por cerca de 80% dos casos de câncer de tireóide; é encontrado microscopicamente em 10% das necrópsias¹(C).

É 3 vezes mais comum em mulheres que em homens²(B) e ocorre em qualquer idade, com pico entre a 3ª e 4ª décadas de vida³(B).

Clinicamente, o tumor apresenta-se como um nódulo tireoidiano palpável, nem sempre notado pelo próprio paciente.

Alguns possuem nódulos cervicais metastáticos, com ou sem nódulos tireoidianos palpáveis. Poucos apresentam sinais ou sintomas de malignidade, como dor cervical, disфония, dispnéia ou hemoptise. O nódulo pode ter consistência firme ou cística. A glândula pode estar aumentada assimetricamente, difusamente ou ser multinodular³(B).

Em 10% dos casos há extensão extra-tireoidiana que pode ser suspeitada pelos sintomas acima ou mais freqüentemente diagnosticada na cirurgia⁴(C). Metástases cervicais são encontradas em quase 40% dos casos. Metástases microscópicas são ainda mais freqüentes⁵(D). Os linfonodos envolvidos são os centrais, laterais e mediastinais. Metástases a distância ocorrem entre 1% e 10%, principalmente para pulmões e ossos⁶(C).

Em crianças, o carcinoma papilífero parece ter um comportamento biológico diferente, sendo com maior freqüência multicêntrico e com alto índice de metástases regionais (60%-80%) e a distância (10%-20%)⁷(D). Esta elevada taxa de disseminação a distância deve ser considerada pelo cirurgião no sentido de dar preferência à tireoidectomia total, o que facilita o diagnóstico e tratamento com iodo radioativo, como discutido mais adiante. Neste grupo etário, cerca de 30% dos pacientes apresentam recidivas locais, regionais e a distância, mas a mortalidade é baixa(D).

CARCINOMA FOLICULAR

Responsável por menos de 10% dos tumores malignos de tireóide, sua ocorrência parece estar diminuindo⁸(B). É muito raro em crianças e o pico de incidência é em idade um pouco mais elevada que o papilífero. É mais comum em mulheres²(B). Uma variante histológica importante é o carcinoma de células

de Hürthle, em que predominam as células de mesmo nome, ou células oxifílicas. Os pacientes são um pouco mais velhos que os portadores de carcinoma folicular, com média de 55 anos⁹(C). Estes tumores são classificados pela invasão vascular e capsular, em minimamente invasivos e altamente invasivos. Metástases regionais são raras, e a distância, para pulmões, ossos, cérebro, ocorrem em 20% dos casos¹⁰(B). Estas são mais comuns em carcinoma de células de Hürthle e em pacientes com mais de 40 anos (34%)¹⁰(B). Clinicamente, a apresentação mais usual é de uma massa tireoidiana assintomática.

CARCINOMAS BEM DIFERENCIADOS - ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

O exame de ultra-som (US)¹¹(D) é muito empregado no diagnóstico dos nódulos tireoidianos benignos e malignos e das metástases cervicais. Muitas vezes o nódulo é descoberto a partir de um US de rotina. No entanto, seus achados são muito inespecíficos para caracterização do nódulo, quanto à sua natureza.

Por esta razão, quase todos os nódulos são puncionados, através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), muitas vezes direcionada por US. A PAAF é excelente no diagnóstico do carcinoma papilífero (sensibilidade e especificidade muito elevadas) e muito pouco específica nos carcinomas foliculares e de células de Hürthle, quando o resultado usual de “Padrão Folicular” ou “Padrão de Células de Hürthle” não faz diagnóstico diferencial com bócios, adenomas e tireoidites crônicas¹²(D). Estes resultados são considerados suspeitos para malignidade e o tratamento freqüentemente é cirúrgico¹³(D).

O mapeamento tireoidiano na fase pré-operatória é atualmente pouco empregado por

ser muito inespecífico. Dosagens de hormônios tireoidianos e TSH, na maioria das vezes, são normais e os anticorpos específicos para a tireóide geralmente são negativos. A dosagem de tireoglobulina pré-operatória não tem maior importância no diagnóstico destes tumores(D).

CARCINOMAS BEM DIFERENCIADOS - FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores que afetam o prognóstico destes tumores estão relacionados ao tumor (tipo histológico, tamanho, invasão local, metástases regionais e a distância, transformação anaplásica, aneuploidia, anticorpos antitireoglobulina), ao paciente (idade, sexo, associação com doença de Graves), e relacionados ao tratamento (atraso no tratamento, extensão da tireoidectomia e reposição hormonal)^{3,14-16}(B). Destes, o mais importante é a idade. A mortalidade aumenta a partir dos 40 anos e a taxa de recorrência é maior nos extremos de idade, abaixo dos 20 e acima dos 60 anos³(B).

Os homens têm o dobro da mortalidade das mulheres. Na doença de Graves, o câncer pode ser mais agressivo^{14,16}(B). Tumores papilíferos localmente invasivos têm alta taxa de recidiva e mortalidade¹⁵(B). Os foliculares minimamente invasivos evoluem melhor que os mais invasivos. Quando há transformação anaplásica, e nos tumores menos diferenciados, o prognóstico é muito pior¹⁵(B).

Há autores¹⁷(B) que acreditam que metástases cervicais pioram o prognóstico. Outros que discordam¹⁸(C).

Globalmente, a taxa de recidiva e mortalidade em 30 anos para o carcinoma papilífero é de 31% e 6%, respectivamente, e para o carcinoma folicular de 24% e 15%¹⁵(B). O carcinoma de células de Hürthle tem

prognóstico um pouco pior, o que não é universalmente aceito^{19,20}(B).

CARCINOMAS BEM DIFERENCIADOS - TRATAMENTO

O tratamento é cirúrgico. Classicamente, a cirurgia recomendada é a tireoidectomia total²¹(D) sempre que um nódulo tireoidiano tem a confirmação diagnóstica de malignidade²²(B). Esta pode ser obtida pela PAAF na maioria dos casos de carcinoma papilífero, ou pelo exame de congelação no intra-operatório. Nos casos de carcinoma folicular, com muita frequência o diagnóstico é pós-operatório e o paciente deve ser submetido à nova intervenção para complementação da tireoidectomia, quando a mesma foi parcial inicialmente. A re-operação deve ser realizada o mais breve possível, em até 7 dias, para que o índice de complicações não seja muito elevado(D).

Recentemente, alguns autores têm recomendado a tireoidectomia parcial para tumores de baixo risco, principalmente pacientes com menos de 40 anos, do sexo feminino com tumores pequenos, menores que 1,5cm, não-invasivos e sem metástases. Há estudos retrospectivos²³(D) de grande casuística que oferecem respaldo a esta conduta, mostrando resultados equivalentes à tireoidectomia total. O argumento a favor da cirurgia parcial é que a taxa de complicações (lesão definitiva do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo definitivo) é menor, com resultados semelhantes.

No entanto, cumpre salientar que a tireoidectomia total é a que melhor possibilita um seguimento fidedigno no pós-operatório, mercê da dosagem de tireoglobulina(D).

As cadeias linfáticas de risco (Níveis II, III, IV e VI) devem ser cuidadosamente inspecionadas na cirurgia e se algum gânglio suspeito é encontrado, o mesmo é ressecado e submetido à biópsia de congelação. Caso seja positivo para doença metastática, realiza-se o esvaziamento cervical que pode ser o mais seletivo e conservador possível. Se o nódulo é do nível VI, o esvaziamento do compartimento central é suficiente. Se o linfonodo é da cadeia jugular todos os níveis citados acima devem ser tratados²⁴(D).

Após a tireoidectomia total, o paciente é submetido à Pesquisa de Corpo Inteiro com I¹³¹ (PCI), sempre realizada com níveis de TSH elevados, para diagnóstico de metástases regionais e a distância. Frequentemente, há captação residual cervical e há controvérsias quanto à porcentagem de captação que deve ser “queimada” com iodo radioativo. O mais aceito atualmente é que, captações maiores que 1% ou a presença de massas cervicais ou a distância suspeitas para metástases, devem ser tratadas com dose terapêutica do iodo²⁵(B). Alguns autores não concordam com o benefício do I¹³¹, alegando que não há, em muitos casos, vantagem comprovada²⁶(D).

Após a PCI, com ou sem o tratamento com radioiodo, o paciente é tratado com hormônio tireoidiano, usualmente a tiroxina, em dose supressiva, ou seja, deixando-se o TSH em seu limite inferior com a intenção de se evitar o crescimento de metástases microscópicas não detectadas pela PCI²⁷(B). Segue-se também com dosagens de tireoglobulina sérica, que está indetectável ou muito baixa após a tireoidectomia total. Aumentos da tireoglobulina indicam doença ativa, quando se torna necessária nova PCI. Este seguimento tão importante está evidentemente prejudicado nas tireoidectomias

parciais, quando a dosagem de tireoglobulina torna-se não confiável²⁸(B). Deve-se dosar o anticorpo antitireoglobulina, que pode neutralizar a tireoglobulina e torná-la indetectável²⁹(B). A sensibilidade da tireoglobulina é 88% e a especificidade 99%³⁰(B).

Em casos de tumores invasivos, menos diferenciados, em que não há captação de iodo pós-operatório, pode-se empregar radioterapia externa³¹(D).

A maioria das recidivas ocorre na primeira década após a cirurgia, mas o seguimento deve ser por toda a vida do paciente³²(B).

CARCINOMA MEDULAR - ASPECTOS CLÍNICOS

O carcinoma medular de tireóide (CMT) é responsável por 7% de todos os tumores malignos desta glândula³³(D). Tem leve predominância no sexo feminino. Há ocorrência familiar em 20% dos casos. A idade de maior incidência nos casos familiares é 21 anos³⁴(B) e nos esporádicos entre a 4ª e 6ª décadas. No CMT esporádico, o tumor é unilateral, não há associações com outras endocrinopatias múltiplas e o fenótipo do paciente é normal. Nos casos familiares o tipo MEN 2 A (Síndrome de Sipple), é autossômica dominante, em que ocorre CMT bilateral ou hiperplasia de célula C, hiperparatireoidismo, feocromocitoma ou hiperplasia medular adrenal, e fenótipo normal. A MEN tipo 2 B, que pode ser familiar (autossômica dominante) ou esporádica, e está associada ao CMT bilateral ou hiperplasia de células C, doença paratireoidiana (raramente), feocromocitoma ou hiperplasia medular adrenal, fenótipo anormal, ganglioneuromas mucosos múltiplos e “habitus marfanóide”. Há ainda o CMT familiar sem associação com endocrinopatias que é autossômica dominante, tumor tireoidiano bilateral ou

hiperplasia de células C e com fenótipo normal, sem doença adrenal ou paratireoidiana³⁵(D).

CARCINOMA MEDULAR - ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

O tumor manifesta-se como uma massa única e indolor na maioria dos casos esporádicos. Alguns pacientes podem ter sintomas de doença invasiva como dor e rouquidão. Metade dos pacientes com CMT esporádico tem linfonodos metastáticos no momento do diagnóstico. Ocasionalmente, há metástases a distância em pulmões, fígado, ossos e cérebro. Cerca de 1/3 dos casos de CMT esporádicos tem diarreia, mediada por hormônios³⁶(D).

Ao US, o nódulo pode ser único, na forma esporádica, e a punção faz a suspeita de malignidade que pode ser confirmada por estudo imunohistoquímico. Pode haver hipercalcemia. A calcitonina costuma estar elevada³⁷(C).

Pode-se realizar testes de estímulo com cálcio e/ou pentagastrina, para diagnóstico precoce em casos familiares³⁶(D), bem como a detecção do RET. Existem outras doenças em que há elevação de calcitonina, como câncer de mama e pulmão, tireotoxicose e hipotireoidismo, o que deve ser levado em conta no diagnóstico diferencial³⁶(D).

CARCINOMA MEDULAR - PROGNÓSTICO

O CMT é um tumor bem mais agressivo que os carcinomas bem diferenciados de tireóide e tem uma sobrevida entre 60% e 80%³⁸(B), que está significativamente correlacionada à idade, sexo e estágio da doença³⁹(B). A sobrevida em 10 anos é cerca de 90% em doença confinada à tireóide, 70% na presença de linfonodos e 20% com metástases a

distância. O tipo MEN 2 A tem prognóstico melhor³⁸(B). Talvez o prognóstico pior do tipo esporádico seja devido não ao tumor, mas à idade mais avançada dos pacientes⁸(B).

CARCINOMA MEDULAR - TRATAMENTO

O tratamento cirúrgico é a única opção terapêutica e deve ser realizado de forma completa e o mais rápido possível após o diagnóstico. Se houver feocromocitoma, este deve ser tratado antes. A cirurgia é a tireoidectomia total, com esvaziamento cervical de compartimento central eletivo e jugular de necessidade³⁶(D). Doença cervical residual ou inoperável pode ser tratada com radioterapia externa⁴⁰(D).

A calcitonina é utilizada no seguimento, mas pode demorar até 6 meses para retornar ao normal, e o CEA também é um bom marcador³⁸(B).

CARCINOMA INDIFERENCIADO - ASPECTOS CLÍNICOS

O carcinoma indiferenciado ou anaplásico geralmente ocorre por uma indiferenciação de outros tumores de longa duração, e está sendo cada vez menos diagnosticado⁴¹(C). Incide em pacientes com mais de 60 anos e com frequência um pouco maior em mulheres.

Mais da metade dos pacientes tem história de longa duração de bócio, que repentinamente alterou seu padrão de crescimento. O tumor é de crescimento muito rápido, com compressão importante, disfagia, dispnéia, tosse, rouquidão, dor. O tumor geralmente é muito volumoso e fixo no pescoço. Metástases cervicais costumam estar presentes, mas são difíceis de palpar pelo tamanho do tumor primário. Metástases a distância estão

presentes em quase metade dos pacientes⁴²(B). A PAAF com frequência indica malignidade, mas de forma inespecífica(D).

Quase todos os pacientes morrem, a maioria de sufocamento, em 6 a 8 meses, com média de 3 meses. Praticamente todos vão a óbito em 1 ano(D). O diagnóstico diferencial deve ser feito com o linfoma de tireóide que tem quadro clínico semelhante e está associado com tireoidite de Hashimoto.

CARCINOMA INDIFERENCIADO - TRATAMENTO

É cirúrgico, mas a extensão é controversa. Há quem indique tireoidectomia total⁴²(B), subtotal⁴³(C) ou cirurgias mais radicais⁴⁴(C). Muitas vezes, o que é possível e necessário, é apenas traqueostomia para diagnóstico histológico e descompressão.

Pode ser empregada, sem muito sucesso, radioterapia externa pós-operatória e quimioterapia⁴⁵(B).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, et al. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990; 65:1173-9.
2. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer* 1995; 75:338-52.
3. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414-24.
4. Blass DA, Delaney M, Spagnolo SV. Hemoptysis as the sole presentation of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1985; 26:1039-41.
5. Mazzaferri EL, de los Santos ET, Rofagha-Keyhani S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1988; 72:1177-211.
6. Beierwaltes WH. Radioiodine therapy of thyroid disease. *Int J Rad Appl Instrum [B]* 1987; 14:177-81.
7. De Keyser LF, Van Herle AJ. Differentiated thyroid cancer in children. *Head Neck Surg* 1985; 8:100-14.
8. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *Horm Metab Res Suppl* 1989; 21:21-5.
9. Chonkich GD, Petti GH Jr, Goral W. Total thyroidectomy in the treatment of thyroid disease. *Laryngoscope* 1987; 97:897-900.
10. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:501-8.
11. Barraclough BM, Barraclough BH. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *World J Surg* 2000; 24:158.
12. St. Louis JD, Leight GS, Tyler DS, et al.

- Follicular neoplasms: the role for observation, fine needle aspiration biopsy, thyroid suppression, and surgery. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:5-11.
13. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328:553-9.
14. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:830-5.
15. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-28.
16. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, et al: Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990; 14:437-40.
17. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, et al. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res* 1991; 51:1234-41.
18. Al-Saleh MS, Al-Kattan KM. Incidence of carcinoma in multinodular goitre in Saudi Arabia. *J R Coll Surg Edinb* 1994; 39:106-8.
19. Arganini M, Behar R, Wu TC, et al. Hürthle cell tumors: a twenty-five-year experience. *Surgery* 1986; 100:1108-15.
20. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, et al. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:555-60.
21. Rossi RL, Majlis D, Rossi RM. Thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80:571-80.
22. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:978-96.
23. Shaha AR. Congroversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000; 110:183-93.
24. Mann B, Buhr HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma - who benefits?. *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383:355-8.
25. Krishnamurthy GT, Bland WH. Radioiodine I-131 therapy in the management of thyroid cancer. A prospective study. *Cancer* 1977; 40:195-202.
26. Crile G Jr, Antunez AR, Esselstyn CB Jr, et al. The advantages of subtotal thyroidectomy and suppression of TSH in the primary treatment of papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1985; 55:2691-7.
27. Bartalena L, Martino E, Pacchiarotti A, et al. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 849-55.
28. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:98-105.
29. Haapala AM, Soppi E, Morsky P, et al. Thyroid antibodies in association with

- thyroid malignancy II: qualitative properties of thyroglobulin antibodies. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55:317-22.
30. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1994; 35: 257-62.
31. Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:42-9.
32. Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, et al. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977; 56:171-96.
33. Brunt LM, Wells SA Jr. Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987; 67:263-79.
34. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, et al. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; 35:695-704.
35. Williams ED. Medullary carcinoma of the thyroid. In: DeGroot LJ, editor. *Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989.
36. Sizemore GW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Semin Oncol* 1987; 14:306-14.
37. Sizemore GW, Carney JA, Heath H 3rd. Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroid gland: a 5-year experience (1971-1976). *Surg Clin North Am* 1977; 57:633-45.
38. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63:319-42.
39. Schroder S, Brocker W, Baisch H, et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, gender, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer* 1988; 61:806-16.
40. Simpson WJ, Palmer JA, Rosen IB, et al. Management of medullary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1982; 144:420-2.
41. Mooradian AD, Allam CK, Khalil MF, et al. Anaplastic transformation of thyroid cancer: report of two cases and review of the literature. *J Surg Oncol* 1983; 23:95-8.
42. Shvero J, Gal R, Avidor I, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. A clinical, histologic, and immunohistochemical study. *Cancer* 1988; 62: 319-25.
43. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:51-8.
44. Niederle B, Roka R, Fritsch A. Transsternal operations in thyroid cancer. *Surgery* 1985; 98:1154-61.
45. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, et al. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 1994; 74:1348-54.