

## Consenso de diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos no palpables

Claudia Campusano M<sup>1</sup>, Fernando Bello M<sup>2</sup>, Renato González E<sup>3</sup>, José Lam E<sup>4</sup>, Claudio Liberman G<sup>5</sup>, Fernando Munizaga C<sup>6</sup>, Jorge Sapunar Z<sup>7</sup> y Nelson Wohlk G<sup>8</sup>.

### *Consensus report on the diagnosis and management of non palpable thyroid nodules*

*With the availability of new diagnostic techniques, numerous alterations are found, whose real importance for health is uncertain. The term «incidentalomas», is used for non apparent tumors found in diagnostic procedures. In Endocrinology, the incidental finding of thyroid nodules is common. The occurrence of those incidental nodules requires a review of the «classical» statements for the management of palpable nodules. The most important issue is to rule out the presence of cancer. The Chilean Society of Endocrinology, Metabolism and Nutrition appointed a group of experts to generate a consensus on the management of non palpable nodules. These experts reviewed international literature, and the local experience, analyzed the value of thyroid ultrasound examination and the efficiency of fine needle aspiration biopsy. This consensus is a clinical guide for the management of non palpable thyroid nodules, considering that a unique and optimal approach is still lacking (Rev Méd Chile 2004; 132: 1249-55).*

**(Key Words:** *Thyroid neoplasms; Thyroid nodule; Ultrasonography*)

Recibido el 13 de abril, 2004. Aceptado el 18 de mayo, 2004.

Trabajo solicitado a los autores por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo. La actual versión del manuscrito está respaldada por dicha entidad.

Departamentos de Endocrinología de: <sup>1</sup>Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile; <sup>2</sup>Hospital Las Higueras de Talcahuano; <sup>3</sup>Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar; <sup>4</sup>Hospital Regional de Talca; <sup>5</sup>Hospital José Joaquín Aguirre, Santiago; <sup>6</sup>Hospital San Borja Arriarán, Santiago; <sup>7</sup>Hospital Regional de Temuco; <sup>8</sup>Hospital del Salvador, Santiago.

En los últimos años, la disponibilidad de técnicas de diagnóstico más sofisticadas y precisas ha cambiado el enfoque del manejo de muchas patologías en medicina y, específicamente, en endocrinología. Si bien la mayoría de estos avan-

ces ha tendido a facilitar el proceso diagnóstico, terapéutico y de seguimiento de nuestros pacientes, también ha abierto un campo de incertidumbre al encontrar alteraciones de las que no tenemos certeza si representan una patología real. La frecuencia de estos hallazgos ha llevado a acuñar el término «incidentalomas» para los tumores encontrados por exámenes realizados por otras razones. Dentro de éstos, un ejemplo que se

*Correspondencia a:* Dra. Claudia Campusano M. Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5º piso, Santiago. E-mail: ccampusa@med.puc.cl

ha hecho cotidiano, es el hallazgo incidental de nódulos tiroideos. Estos se diagnostican cuando se realizan estudios ecográficos del cuello por patología vascular carotídea, estudio de adenopatías, en la evaluación de un nódulo tiroideo palpable o de patología paratiroidea y, cada vez con mayor frecuencia, por estudios tiroideos de tamizaje o *screening*.

Hasta hace una década, el estudio y manejo de los nódulos tiroideos, que se restringía a los nódulos palpables, estaba bastante estandarizado, pero la aparición de los nódulos no palpables o incidentales ha obligado a replantear nuestros esquemas. El desafío, desde el punto de vista clínico, es lograr equilibrar los exámenes y tratamientos necesarios para minimizar los riesgos de los pacientes y no caer en la tentación de realizar estudios innecesarios que impliquen un aumento sustancial de los costos o morbilidad.

Específicamente, los nódulos tiroideos no palpables representan una patología muy frecuente y, al igual que en los nódulos palpables el objetivo primordial del estudio es descartar que se trate de un cáncer.

Con el propósito de establecer criterios para el manejo de esta patología en la realidad de nuestro país, la Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo nombró a un grupo de endocrinólogos dedicados a este tema para que recomendara los criterios para el manejo de los nódulos tiroideos no palpables. Para esto hemos revisado la literatura con respecto a las diferentes experiencias en el estudio y seguimiento de este tipo de nódulos y al valor de la ecografía en la evaluación de la patología tiroidea. También hemos evaluado nuestros rendimientos en procedimientos diagnósticos, especialmente en relación a las punciones para citología o biopsia de estos nódulos.

No existe un enfrentamiento óptimo ni único, pero creemos que el material reunido motivará un interesante debate que permitirá sugerir pautas coherentes y fundamentadas que faciliten un manejo racional de esta patología.

*Algunos comentarios sobre la ecotomografía tiroidea.* El examen ecotomográfico del cuello debe realizarse con transductores de alta frecuencia, idealmente superior a 10 MHz, lineales o de banda ancha. Las limitaciones de esta técnica radican en que es operador-dependiente y que no

permite evaluar lesiones intratorácicas o retrotraqueales.

Se han descrito numerosas características que sugieren malignidad en los nódulos, como: hipoeogenicidad, presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares, halo periférico grueso, irregular o ausencia de éste, adenopatías satélites y alto flujo intranodular al *doppler*. Por otra parte, la ausencia de estas características y la presencia de calcificaciones gruesas sugieren benignidad. Sin embargo, existe acuerdo en que no se puede distinguir ecográficamente, en forma categórica, entre lesiones malignas y benignas ya que no hay características patognomónicas<sup>1</sup>.

*Epidemiología de los nódulos tiroideos no palpables.* La incidencia de nódulos tiroideos es variable, dependiendo de la población analizada y del método empleado. Los nódulos son más frecuentes en mujeres, en personas de mayor edad, en áreas deficientes de yodo y luego de exposición a radiaciones externas. En Estados Unidos (USA), la incidencia de nódulos tiroideos detectados por palpación es 0,1% por año, con una prevalencia de 4 a 7% en la población general<sup>2</sup>. Carroll, en 1982, comunicó que la prevalencia de nódulos tiroideos incidentales fue 13% en pacientes sometidos a examen de carótidas<sup>3</sup>. En pacientes con hiperparatiroidismo, la frecuencia de nódulos tiroideos en la ecotomografía fue 40%<sup>4</sup>.

Un estudio más reciente realizado en 100 voluntarios asintomáticos encontró que 67% tenía tiroides uni o multinodular. La prevalencia de nódulos fue mayor en las mujeres (72 vs 41%,  $p < 0,02$ )<sup>5</sup>.

En neoplasias de 821 sujetos con un examen clínico normal, se encontró que 49,5% de las glándulas contenía uno o más nódulos y que 35,5% de éstos medían más de 2 cm<sup>6</sup>. Otro estudio, también en pacientes supuestamente normales, mostró nódulos tiroideos en 32,5% de los pacientes<sup>7</sup>.

*Riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos.* No existen estudios observacionales prospectivos que permitan establecer el pronóstico de los nódulos tiroideos incidentales. Los estudios transversales de necropsias anteriormente citados, muestran que la frecuencia de malignidad en nódulos tiroideos incidentales varía entre 0,4 y 12,5%<sup>2</sup>. La variabilidad de

estas cifras se explica por las características de las muestras de las poblaciones seleccionadas. En un estudio de autopsias no seleccionadas, se encontró un nódulo maligno en 4,2% de los bocios nodulares<sup>8</sup>. La prevalencia de cáncer oculto de tiroides varía entre 3,9 y 4,1% en población de USA siendo casi exclusivamente carcinomas papilares<sup>9,10</sup>.

Mediante citología obtenida por punción aspirativa bajo ecotomografía de nódulos pesquizados incidentalmente por la misma técnica, se encontró 4,2% de malignidad, confirmada por cirugía. Cuando el análisis se restringió a nódulos no palpables, la prevalencia aumentó a 7,2%<sup>11</sup>. Otra serie clínica mostró que de 450 nódulos pequeños o de difícil palpación que fueron puncionados, 90 fueron sometidos a cirugía, 20 de los cuales fueron carcinomas papilares (4,4%). De este último grupo, 16 fueron diagnosticados mediante la citología obtenida por punción preoperatoria pero hubo 3 muestras insuficientes y 1 falso negativo<sup>12</sup>.

En un reciente estudio retrospectivo que evaluó 267 pacientes con nódulos menores de 1,5 cm, en 32% de los casos la muestra obtenida fue insuficiente para el diagnóstico. Se encontró 12% de malignidad y, sorprendentemente, hasta 69% de compromiso extratiroideo y 39% de multifocalidad<sup>13</sup>. Sin embargo, la valoración exacta de estos hallazgos, en términos de morbilidad real o mortalidad, es muy controvertida<sup>14,15</sup>.

A nivel nacional, existen 2 series relativamente grandes de pacientes estudiados prospectivamente (no publicadas). Una de ellas estudió 452 pacientes con nódulos tiroideos pequeños o de difícil palpación. Se obtuvieron muestras adecuadas para biopsia en 93,4% casos y de éstas 7,7% correspondieron a carcinomas tiroideos, lo que corresponde a valores similares a los encontrados por el mismo grupo en los nódulos palpables. Otra experiencia local compara la frecuencia de carcinoma papilar en 104 nódulos palpables y 27 nódulos sólidos inferiores a 10 mm, encontrando también una proporción cercana al 7% en ambos grupos.

#### FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE TIROIDES EN LA POBLACIÓN

Los factores de riesgo de cáncer de tiroides se relacionan básicamente con factores ambientales o exógenos, siendo los más importantes el déficit

de yodo, la ingestión de sustancias bociógenas y las radiaciones externas.

El déficit de yodo y las sustancias bociógenas fueron presuntamente responsabilizados de los carcinomas tiroideos foliculares, por la suposición de que el déficit hormonal induce aumento de TSH que, a su vez, estimula la hiperplasia del tejido y eventualmente la aparición de cáncer. En la actualidad esta teoría está en discusión ya que la génesis de los tumores del tiroides estaría determinada por la presencia de oncogenes desde su inicio, haciendo excepción a ello la modificación del gen RET inducido por las radiaciones externas, que podría modificar la evolución de un adenoma benigno a un cáncer<sup>16,17</sup>.

Sin duda que el factor de riesgo actual más importante es el de las radiaciones ionizantes (radioterapia, en dosis baja, de cabeza y cuello para el tratamiento de hipertrofia del timo, amígdalas y adenoides, adenitis tuberculosa y acné). Así, en la década 1960-69, el 80% de los niños con cáncer de tiroides habían recibido radiación<sup>18</sup>.

Finalmente, es de interés revisar la experiencia de la tragedia de Chernobyl, en 1986. El aumento de cáncer tiroideo en Bielorrusia y Ucrania después del desastre nuclear de Chernobyl, que se manifestó ya a los 4 años después del accidente, es una consecuencia de la exposición a yodo radioactivo<sup>19</sup>. El efecto de la radiación estaría dada por la generación del oncogen RET/PTC, en el cual uno de los genes involucrados en la carcinogénesis del tiroides (RET) se une a otros genes para dar origen al gen RET/PTC, el cual es específico para el cáncer papilar, siendo el subtipo RET/PTC3 el que más se asocia al efecto de la radiación<sup>20,21</sup>. Especial mención se debe hacer a la falta de relación de cáncer de tiroides en pacientes sometidos a terapia con <sup>131</sup>I por hipertiroidismo. En estudios de seguimiento desde el inicio del uso de <sup>131</sup>I en tratamiento de patologías tiroideas como el hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow o el bocio multinodular, no se han demostrado anomalías genéticas ni mayor incidencia de cáncer. Aunque existen algunos reportes que mostrarían un aumento del riesgo relativo de ciertos tipos de cáncer, no han sido confirmados en grandes series<sup>22</sup>. Las razones para el bajo riesgo estarían determinadas porque el efecto directo del <sup>131</sup>I sobre las células, provoca su destrucción total, no dejando células con

alteraciones del ADN que pudieran degenerar en células neoplásicas.

Otro factor de riesgo a considerar es la aparición de un nódulo tiroideo durante el embarazo. Una de las características de estos nódulos es su crecimiento rápido a pesar de terapia hormonal supresora. Esto se debería a un efecto TSH-simil de la gonadotropina coriónica más que a efecto estrogénico, ya que se desarrollan en las primeras semanas de la gestación, cuando los niveles de estrógenos son muy bajos. En algunas series se ha encontrado cáncer de tiroides en alrededor del 40% de las embarazadas con nódulos tiroideos<sup>23</sup>, aunque otras experiencias no encuentran esta asociación<sup>24</sup>.

Otra situación especial a considerar es la presencia de un nódulo en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow. Pacini et al<sup>25</sup> encontraron carcinoma de tiroides en 6 de 86 pacientes operados (7%), pero de 1.137 pacientes tratados con procedimientos distintos a la cirugía (yodo radioactivo o drogas antitiroideas) sólo 1 desarrolló cáncer. En el mismo estudio, 4 de 18 pacientes (22%) con nódulos palpables tenían cáncer mientras que ninguno de los 147 pacientes que no fueron a cirugía desarrolló cáncer durante un seguimiento de 15 años.

Otro de los factores de riesgo a mencionar son las formas familiares de los cánceres tiroideos. El cáncer medular es el más conocido de los cánceres hereditarios de tiroides, relacionados con mutaciones del gen RET y corresponde al 20 a 30% de los cánceres medulares. También hay que destacar que 5% de los carcinomas papilares pueden presentarse en forma familiar y no asociado a otras patologías. En ellos se ha descrito una mayor agresividad del tumor<sup>26</sup>. También el cáncer papilar de tiroides puede asociarse a patologías de tipo familiar como diversas formas de poliposis intestinal o al cáncer medular no familiar. Finalmente se debe mencionar la presentación familiar de cáncer papilar y folicular entre 3 y 7% de los casos<sup>27</sup>.

Antiguamente se había planteado que la palpación de más de un nódulo hacía menos probable que se tratara de un carcinoma, comparado con un nódulo único. Desde el advenimiento de la ecotomografía, se ha comprobado la presencia de más de un nódulo en muchos bocios que parecían uninodulares y la presencia de cáncer en los bocios uninodulares es igual que en los

multinodulares; más aún, puede existir un cáncer en nódulos pequeños que no corresponden al palpable o dominante<sup>28</sup>.

## PROPOSICIONES

De acuerdo a los argumentos anteriormente mencionados, este grupo de trabajo ha establecido una propuesta para el manejo de los nódulos tiroideos descubiertos incidentalmente.

Desde un punto de vista general, la ecografía tiroidea no debiera ser aún incorporada como un examen de rutina en pacientes sin los factores de riesgo mencionados. Si bien no es censurable solicitarla, la conducta recomendable, en un análisis de costo-beneficio es no realizar este examen rutinariamente en la población asintomática y sin riesgo.

En el caso de encontrarse un nódulo tiroideo en forma incidental, nuestras proposiciones son las siguientes:

### 1. Estudio de laboratorio

Para todos los pacientes debe realizarse un estudio mínimo para evaluar la función tiroidea. Sugerimos la determinación de TSH ultrasensible. En la gran mayoría de los casos, no se justifica solicitar T3, T4 o T4 libre.

Si la TSH está en valores subnormales o suprimida, se sugiere evaluar hormonas tiroideas (T3 y T4L) y buscar la etiología del hipertiroidismo. Los nódulos hiperfuncionantes tienen un riesgo de cáncer mucho menor y pueden no requerir una punción biópsica<sup>29</sup>. Si el nódulo no es hiperfuncionante, debe asumirse que su aparición durante la supresión tiroidea es equivalente a un nódulo que crece bajo tratamiento con hormona tiroidea (ver más adelante).

Si se encuentra un hipotiroidismo, éste deberá ser tratado y repetir la ecografía una vez alcanzado el eutiroidismo y dar un tiempo razonable (6 a 12 meses) al tejido tiroideo para adaptarse a un status hormonal normal que revierta una posible hiperplasia focal.

No es necesario solicitar la determinación de anticuerpos antitiroideos para la toma de decisión del manejo de la patología nodular del tiroides, ya que los pacientes con tiroiditis crónica presentan similar incidencia de cáncer tiroideo que la pobla-

ción general<sup>30</sup>. Tampoco resulta de utilidad la realización de cintigrama tiroideo ya que no permite la discriminación de defectos pequeños y, aún más, el valor predictivo de un nódulo frío para cáncer es menor a 10%. Aun en los nódulos palpables, el cintigrama sólo tiene utilidad en la evaluación de pacientes con TSH inferior a 1 mUI/l.

Tampoco se justifica la medición rutinaria de tiroglobulina sérica, ya que puede estar elevada en cáncer tiroideo o hipertiroidismo, pero valores bajos no excluyen malignidad.

Un aspecto diferente y que es motivo de controversia corresponde a la determinación de calcitonina sérica rutinaria en pacientes con nódulos tiroideos. Una publicación reciente encontró 0,40% (44/10864) de cáncer medular tiroideo en pacientes con enfermedad nodular<sup>31</sup>. Se justificaría la medición rutinaria de calcitonina ya que ésta es más sensible que los estudios cito-histológicos. Al comparar la evolución de estos 44 pacientes con un grupo diagnosticado antes del uso rutinario de medición de calcitonina, el primer grupo fue intervenido en un estadio más temprano, permitiendo realizar una cirugía más radical, lo cual pudiera darles un mejor pronóstico y supervivencia. En nuestro medio, la medición rutinaria de calcitonina como método de tamizaje en patología nodular sería de un costo muy elevado (\$ 5.000.000 para detectar un caso), por lo que no podemos recomendarlo en la rutina de los estudios de los nódulos tiroideos.

## 2. Procedimientos

Para el estudio dirigido de los nódulos encontrados incidentalmente, recomendamos:

- Quistes simples pequeños: no deberían estudiarse.
- Nódulos de hasta 10 mm, en general, observación periódica.
- Nódulos >10 mm: punción bajo visión ecográfica para realizar estudio citológico o histológico. Las posibles excepciones a este planteamiento son las siguientes:
  - Nódulos de 5 a 10 mm en niños o en pacientes con factores de riesgo establecido (radiación previa, cáncer tiroideo familiar, embarazadas, etc) o que presenten características ecográficas muy sospechosas de malignidad (ver antes) deberán ser puncionados bajo ecografía.

- Nódulos mayores de 10 mm pueden ser seguidos sin estudio histológico si éstos están presentes en pacientes mayores o con patología asociada que signifique un riesgo (ej: tratamiento anticoagulante) o si el nódulo presenta calcificaciones gruesas o periféricas que sugieren benignidad o largo tiempo de evolución estable.

## 3. Tratamiento

El estudio histológico o citológico de la muestra obtenida por punción de un nódulo tiroideo nos entrega información sobre si éste es benigno, maligno o sospechoso de malignidad. En cualquiera de estos 2 últimos casos, la conducta será la cirugía. Si la biopsia es benigna, el paciente debe ser seguido. Podría iniciarse tratamiento con levotiroxina (previa determinación de TSH), en pacientes con bocio uninodular, en las dosis necesarias para alcanzar niveles de TSH a 0,5-1,0 mUI/ml. Este tratamiento está recomendado sólo en pacientes jóvenes y sin patología agregada. No se sugiere la administración de hormona tiroidea en condiciones en la que ésta pueda condicionar o agravar patologías (pacientes mayores, mujeres postmenopáusicas y en riesgo de osteoporosis, pacientes con enfermedades cardiovasculares). No existen evidencias que demuestren la eficacia del tratamiento con hormonas tiroideas en los bocios multinodulares. Aún más, el dar hormona tiroidea a un paciente mayor con bocio multinodular incrementa el riesgo de hipertiroidismo que per se tienen los bocios multinodulares y, por ende, mayor frecuencia de arritmias.

Si el tratamiento es efectivo, es decir hay disminución del tamaño nodular, puede mantenerse indefinidamente. Si no se observa efecto al cabo de un año, se sugiere suspenderlo. A pesar de esta práctica de tratamiento, la literatura no demuestra que sea muy efectivo con casuísticas que muestran una reducción del tamaño del nódulo en 17% de los casos pero crecimiento en 10%<sup>32</sup>.

## 4. Seguimiento y control

En cuanto al seguimiento ecográfico, la mayoría de la literatura internacional sugiere plazos iguales o superiores a 12 meses<sup>33</sup>.

Considerando que esta patología puede generar ansiedad en los pacientes, y que no existen

trabajos que establezcan aún con certeza una conducta inequívoca, nuestra recomendación es:

- en pacientes de alto riesgo: cada 6 meses,
- en pacientes de bajo riesgo: cada 6-12 meses,
- si un nódulo no crece en el primer control, el 2º control debiera realizarse a los 12 meses.

Debe considerarse que un cambio de tamaño es significativo si existe una variación de tamaño supe-

rior al 20%, siempre que esta variación sea mayor a 2 mm. Otro criterio considera un crecimiento de 15% en el volumen. El crecimiento de un nódulo plantea cierta autonomía de éste ante la supresión de TSH lo cual puede deberse a que se trate de un tumor maligno pero, en la mayoría de los casos, el diagnóstico seguirá siendo benigno, ya que se ha observado que 46% de los nódulos benignos crecen a los 3 años y 89% a los 5 años de seguimiento<sup>34</sup>.

#### REFERENCIAS

1. PAPINI E, GUGLIELMI R, BIACHINI A, CRESCENZI A, TACCOGNA S, NARDI F ET AL. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules; predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
2. TAN GH, GHARIB H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226-31.
3. CARROLL BA. Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. *AJR* 1982; 138: 499-501.
4. STARK DD, CLARK OH, GOODING GA, MOSS AA. High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 1983; 94: 863-8.
5. EZZAT S, SARTI DA, CAIN DR, BRAUNSTEIN GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Int Med* 1994; 154: 1838-40.
6. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol* 1955; 15: 1270-80.
7. FURMANCHUK AW, ROUSSAK N, RUCHTI C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. *Histopathology* 1993; 23: 319-25.
8. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol* 1955; 15: 1270-80.
9. SAMPSON RJ, WOOLNER LB, BAHN RC, KURLAND LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1974; 34: 2072-6.
10. NISHIYAMA RH, LUDWIG GK, THOMPSON NW. The prevalence of small papillary thyroid carcinoma in 100 consecutive necropsies in an American population. En: DeGroot LJ, ed. *Radiation-Associated Thyroid Carcinoma*. New York: Grune & Stratton; 1977; 123-35.
11. KHURANA KK, RICHARDS VI, CHOPRA PS. The role of ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable and palpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 511-5.
12. LEENDHARD L, HEJBLUM G, FRANC B, FEDIAEVSKY LD, DELBOT T, LE GUILLLOUZIE D ET AL. Indications and limits of ultrasound guided cytology in the management of non palpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 24-8.
13. NAM-GOONG IS, KIM HY, GONG G, LEE HK, HONG SJ, KIM WB ET AL. Ultrasonography guided fine needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 1: 21-8.
14. TOPLISS D. Thyroid incidentaloma: the ignorant in pursuit of the impalpable. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 18-20.
15. PARKIN DM, MOSS SM. Lung cancer screening: improved survival but no reduction in deaths the role of «overdiagnosis». *Cancer* 2000; 89 (11 Suppl): 2369-76.
16. SUÁREZ HG. Molecular basis of epithelial thyroid tumorigenesis. *CR Acad Sci III* 2000; 323: 519-28.
17. BUCCI A, SHORE-FREEDMAN E, GIERLOWSKI T, MIHAILESCU D, RON E, SCHNEIDER AB. Behavior of small thyroid cancers found by screening radiation exposed individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3711-6.
18. DUFF BJ, FITZGERALD PJ. Cancer of the thyroid in children: report of 28 cases. *J Clin Endocrinol* 1950; 10: 1296-308.

19. TUTTLE RM, BECKER DV. The Chernobyl accident and its consequences: update at the millennium. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 133-40.
20. SALABE GB. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 39-53.
21. COLLINS BJ, CHIAPPETTA G, SCHNEIDER AB, SANTORO M, PENTIMALLI F, FOGELFELD L ET AL. RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3941-6.
22. PAUWELS EK, SMIT JW, SLATS A, BOURGUIGNON M, OVERBEEK F. Health effects of therapeutic use of <sup>131</sup>I in hyperthyroidism. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 333-9.
23. MCCLELLAN DR, FRANCIS GL. Thyroid cancer in children, pregnant women, and patients with Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin NA* 1996; 25: 27-47.
24. KUNG AWC, CHAU MT, LAO TT, TAM SCF, LOW LCK. The Effect of Pregnancy on Thyroid Nodule Formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1010-4.
25. PACINI F, ELISEI R, DI COSCIO GC, ANELLI S, MACCHIA E, CONCETTI R ET AL. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 107-12.
26. UCHINO S, NOGUCHI S, KAWAMOTO H, YAMASHITA H, WATANABE S, YAMASHITA H ET AL. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 2002; 26: 897-902.
27. LOTE K, ANDERSEN K, NORDAL E, BRENNHOVD IO. Familial occurrence of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 1291-7.
28. MARQUSEE E, BENSON CB, FRATES MC, DOUBILET PM, LARSEN PR, CIBAS ES ET AL. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 696-700.
29. GABRIELE R, LETIZIA C, BORGHESE M, DE TOMA G, CELI M, IZZO L ET AL. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2003; 60: 79-83.
30. KEBEBEW E, TRESELER PA, ITUARTE PH, CLARK OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001; 25: 632-7.
31. ELISEI R, BOTTICI V, LUCHETTI F, DI COSCIO G, ROMEI C, GRASSO L ET AL. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163-8.
32. ZELMANOVITZ F, GEMRO S, GROSS JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3881-5.
33. WOEBER KA. The year in review: The thyroid. *Ann Intern Med* 1999; 21; 131: 959-62.
34. ALEXANDER EK, HURWITZ S, HEERING JP, BENSON CB, FRATES MC, DOUBILET PM ET AL. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138: 315-8.