

Hiperparatiroidismo, bocio y carcinoma tiroideo bien diferenciado: una relación frecuente con implicaciones diagnósticas

Ángel Rivo Vázquez^a, José Eduardo Rivo Vázquez^b, Nieves Cáceres Alvarado^a, Reyes Meléndez Villar^a, Concepción Páramo Fernández^c, Hipólito Piñeiro Martínez^a y Pedro Gil Gil^a

^aServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^bServicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^cServicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

Resumen

Objetivo. Estudiar la enfermedad tiroidea encontrada en pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo (HPT) comparando la frecuencia de carcinomas tiroideos bien diferenciados entre los distintos tipos de HPT.

Pacientes y método. Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 124 pacientes intervenidos de HPT de manera consecutiva en nuestro servicio por un mismo cirujano entre enero de 1998 y junio de 2006.

Resultados. Se trata de 105 (84,7%) mujeres y 19 (15,3%) varones, con una media de edad de 59,7 ± 15,66 años. De ellos, 115 (92,7%) presentan HPT primario (HPTP) y 9 (7,3%), HPT renal (HPTR). En 3 (2,6%) HPTP y en ninguno de los HPTR hay antecedente de radioterapia cervical. En 43 (34,7%) pacientes se realizó simultáneamente algún tipo de cirugía del tiroides, 40 (34,8%) de los HPTP y 3 (33,3%) de los HPTR ($p = 1,00$). Entre los 115 pacientes intervenidos por HPTP, encontramos 6 (5,2%) carcinomas papilares y entre los 9 afectos de HPTR, 2 (22,2%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,105$).

Conclusiones. La afección tiroidea es frecuente en pacientes intervenidos por HPT, pero no más que en series de autopsias. No se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de carcinoma papilar de tiroides entre los HPT primario y renal. La radioterapia cervical no parece ser en la actualidad un fac-

tor clínicamente relevante en el desarrollo de carcinoma papilar de tiroides en los pacientes afectos de HPTP. La prevalencia de enfermedad tiroidea en la población general justifica la realización de una ecografía preoperatoria de forma sistemática.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo. Bocio. Carcinoma tiroideo. Radiación. Cirugía.

HYPERPARATHYROIDISM, GOITER AND WELL-DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. A COMMON ASSOCIATION WITH DIAGNOSTIC IMPLICATIONS

Objective. To analyze thyroid gland disease incidentally found in patients undergoing surgery for hyperparathyroidism and to compare the frequency of nonmedullary thyroid carcinoma among different hyperparathyroidism varieties.

Patients and method. We retrospectively reviewed 124 clinical records of patients who underwent surgery for hyperparathyroidism by a single surgeon from January 1998 to June 2006.

Results. There were 105 women (84.7%) and 19 men (15.3%). The mean age was 59.7 ± 15.66 years old. Of these, 115 (92.7%) were diagnosed with primary hyperparathyroidism and 9 (7.3%) with renal hyperparathyroidism. In the primary hyperparathyroidism group, 3 patients (2.6%) had received neck irradiation compared with none in the renal hyperparathyroidism group. Thyroid gland surgery was performed simultaneously in 43 patients (34.7%), 40 (34.8%) of them belonging to the first group and three (33.3%) to the second group ($p = 1.00$). Among the 115 patients operated on for primary hyperparathyroidism, 6 papillary thyroid carcinomas (5.2%) were found and 2 (22.2%) were found among the 9 patients with renal

Correspondencia: Dr. A. Rivo.

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Avda. Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra. España.

Correo electrónico: anxorivo@yahoo.es

Manuscrito recibido el 15-2-2007 y aceptado el 28-3-2007.

hyperparathyroidism, but this difference was not statistically significant ($p = 0.105$).

Conclusions. An incidental finding of thyroid disease in patients undergoing surgery for hyperparathyroidism is fairly frequent but no more so than that found in autopsy series. No statistically significant differences were found between primary and renal hyperparathyroidism in the prevalence of papillary thyroid carcinoma. Currently, neck irradiation does not seem to be a clinically significant factor in this issue. The high prevalence of thyroid disease in the general population warrants systematic neck ultrasound before hyperparathyroidism surgery.

Key words: *Hyperparathyroidism. Goiter. Thyroid carcinoma. Radiation. Surgery.*

Introducción

Durante los últimos años se ha dicho en numerosos estudios que la enfermedad tiroidea es incluso más prevalente en pacientes afectados de hiperparatiroidismo (HPT) que en la población general¹⁻³. Aunque esta asociación ha sido cuestionada, sí parece constatarse al menos en lo referente al carcinoma tiroideo bien diferenciado^{4,5}.

La radiación cervical previa, factor etiológico común del HPT primario (HPTP) y del carcinoma tiroideo, es el desencadenante que en más ocasiones se ha citado como causa de dicha asociación⁶⁻⁹. De ser cierto eso, la sospecha de malignidad en pacientes con enfermedad nodular tiroidea e HPT renal (HPTR) sería marcadamente menor y, por lo tanto, nuestra actitud terapéutica podría ser diferente. Sin embargo, aunque no dudamos del papel de la radiación cervical en la asociación descrita, creemos que no es el único factor. De hecho, algún trabajo apunta hacia la asociación del carcinoma tiroideo con el HPTR (especialmente el secundario) y revisando la literatura científica no es infrecuente encontrar series en las que la proporción de carcinomas tiroideos es similar entre pacientes con HPT secundario y pacientes con HPTP¹⁰⁻¹³.

El objetivo de este estudio es analizar la enfermedad tiroidea encontrada en pacientes intervenidos por HPT comparando la frecuencia de carcinomas tiroideos bien diferenciados entre los distintos tipos de HPT.

Pacientes y método

Revisamos de manera retrospectiva las historias clínicas de 124 pacientes intervenidos de manera consecutiva por HPT en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Xeral-Cies entre enero de 1998 y junio de 2006. Todos los pacientes tienen el diagnóstico bioquímico de HPT en el momento de la cirugía y son intervenidos por un único cirujano (PGG) con amplia experiencia en cirugía endocrina. Se excluyó a un paciente con un cuadro de HPT secundario recidivado que fue intervenido para la exéresis de un autoinjerto de tejido paratiroideo en el antebrazo.

La evaluación de la enfermedad tiroidea concomitante se llevó a cabo mediante la realización de una exploración física minuciosa y la determinación de hormonas tiroideas, así como mediante distintas pruebas de imagen, de las que la principal fue la ecografía cervical rea-

lizada por radiólogos. Otras pruebas fueron la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la gammagrafía tiroidea. Durante la cirugía, en los pacientes sometidos a exploración cervical bilateral se realizó una palpación cuidadosa de ambos lóbulos tiroideos.

El criterio quirúrgico consistió en extirpar todas las lesiones diagnosticadas preoperatoria o intraoperatoriamente. Por lo tanto, no fue necesaria la realización de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) preoperatoria de las lesiones sospechosas. La negativa del enfermo, la edad avanzada o el deterioro del estado general y la fibrosis secundaria a cirugías anteriores desaconsejaron en algunos casos dicha actitud.

Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas y como frecuencia absoluta y porcentaje para las cualitativas. Para determinar las diferencias entre grupos, se utilizó la prueba de la χ^2 y la exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba de la *t* de Student para la comparación de medias. El análisis se realizó mediante el programa Statistical Package for Social Sciences versión 9.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos). Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se trata de 124 pacientes, 105 (84,7%) mujeres y 19 (15,3%) varones, con una media de edad de $59,7 \pm 15,66$ años (intervalo, 16,85-92,49 años). De ellos, 115 (92,7%) presentan cuadro clínico de HPTP y 9 (7,3%), de HPTR, de los que tan sólo 1 era terciario. La media de edad de los pacientes con HPTP es $60,49 \pm 15,15$ y la de los pacientes con HPTR, $49,63 \pm 19,45$ años ($p = 0,045$). Entre los primarios se diagnosticaron 109 (94,8%) adenomas, 5 (4,3%) hiperplasias y 1 (0,9%) carcinoma.

Presentan el antecedente de cirugía cervical previa 5 (4%) pacientes, 3 por enfermedad tiroidea y 2 por HPT. Sus diagnósticos previos no fueron considerados para el presente estudio. La exploración cervical bilateral (fig. 1) fue la táctica quirúrgica elegida en la práctica totalidad de los enfermos salvo 2 (1,6%), en los que se practicó un abordaje unilateral y otros 2 (1,6%) que fueron sometidos a cirugía radiodirigida. De los 124 pacientes, fue preciso reintervenir a 4 (3,2%) por persistencia del HPT.

En total, 43 (34,7%) pacientes se sometieron simultáneamente a algún tipo de cirugía del tiroides, 40 (34,8%)



Fig. 1. Exploración cervical bilateral en paciente con hiperparatiroidismo primario persistente por hiperplasia de células claras. Exéresis de paratiroides hiperplásica de localización mediastínica.

de los HPTP y 3 (33,3%) de los HPTR, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 1,00$). En estos pacientes se practicaron 19 (44,2%) tiroidectomías totales, 19 (44,2%) hemitiroidectomías, 4 (9,3%) nodulectomías y 1 (2,3%) tiroidectomía subtotal (tabla 1).

Los estudios anatomopatológicos de las piezas de tiroidectomía concluyeron que había 19 (44,2%) hiperplasias nodulares, 3 (7%) adenomas foliculares, 10 (23,3%) tiroiditis nodulares y 8 (18,6%) carcinomas papilares. Las 3 (7,0%) muestras restantes se obtuvieron con la sospecha de paratiroides intratiroidea al no objetarse la causa del HPT, y su estudio no reveló alteraciones en la morfología tiroidea (tabla 2).

Entre los 115 pacientes intervenidos por HPTP encontramos 6 (5,2%) con carcinomas papilares y entre los 9 afectos de HPTR 2 (22,2%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,105$) (tabla 3). Si analizamos exclusivamente a los pacientes en que se practicó algún tipo de resección tiroidea, tampoco hallamos diferencias significativas en la frecuencia de carcinomas papilares entre los 40 (34,8%) pacientes intervenidos por HPTP y los 3 (33,3%) intervenidos por HPTR ($p = 0,084$).

Encontramos el antecedente de radioterapia cervical en 3 (2,6%) HPTP, uno de los cuales presentaba un carcinoma papilar asociado, y en ninguno de los HPTR aunque esta diferencia no presenta significación estadística

($p = 0,796$). Se diagnosticó 1 (33,3%) carcinoma papilar en los pacientes radiados y 7 (5,8%) entre los no radiados, diferencia que no presenta significación estadística ($p = 0,183$). Dos de los casos de HPTP se presentaron en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1).

Discusión

En general, las características demográficas de nuestros pacientes son superponibles a las de otras series consultadas. También la distribución de los pacientes de la serie entre los distintos tipos de HPT o la motivación y el momento de la cirugía se encuentran entre los reflejados en la literatura científica^{1,12}.

Mayores diferencias y controversias encontramos en la manera en que los distintos grupos abordan tanto el HPT como la afección tiroidea concomitante. Aunque la exploración cervical bilateral por un cirujano con experiencia se considera mayoritariamente como el estándar en el tratamiento del HPTP y continúa realizándose en múltiples centros de referencia¹⁴, las técnicas menos invasivas basadas en la localización mediante isótopos radiactivos ganan terreno, ya que reducen la duración de la cirugía, minimizan el impacto estético y permiten el alta precoz¹⁵. Este abordaje, además de modificar el acto quirúrgico, repercute en el manejo preoperatorio del enfermo y exige un estudio de localización exhaustivo. Dicho estudio estará dificultado por la enfermedad nodular tiroidea, que será fuente de falsos positivos en la gammagrafía paratiroidea con sestamibi¹⁶⁻¹⁸.

Respecto a la afección tiroidea, pensamos, tal y como señalan Strichartz et al¹⁹, que su tratamiento de forma conjunta con el HPT en una única intervención quirúrgica puede hacerse de manera segura. Aunque controvertida, nuestra actitud en los últimos años ha consistido en resear de manera sistemática las lesiones tiroideas de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía por HPT, con lo que se evita la necesidad de reintervenciones pasados los años. Creemos que realizar una ecografía tiroidea preoperatoria de manera sistemática es el mejor modo de no infradiagnosticar a nuestros pacientes, y ésta es la rutina de nuestro centro en la actualidad^{20,21}.

Abordar la afección tiroidea nos va a permitir además diagnosticar los casos en que los nódulos son el asiento de un cáncer. Como vemos en nuestra serie, un 6,5% de los pacientes intervenidos por HPT tiene un carcinoma ti-

TABLA 1. Extensión de las tiroidectomías practicadas

	HPTP	HPTR	Total
Tiroidectomías totales	18	1	19 (44,2%)
Tiroidectomía subtotal	1	—	1 (2,3%)
Hemitiroidectomías	18	1	19 (44,2%)
Nodulectomías	3	1	4 (9,3%)

HPTP: hiperparatiroidismo primario; HPTR: hiperparatiroidismo renal.

TABLA 2. Hallazgos anatomopatológicos en las piezas de tiroidectomía

	HPTP	HPTR	Total
Hiperplasias nodulares	19	—	19 (44,2%)
Adenomas foliculares	3	—	3 (7%)
Tiroiditis nodulares	9	1	10 (23,3%)
Carcinomas papilares	6	2	8 (18,6%)
Sin hallazgos	3	—	3 (7%)

HPTP: hiperparatiroidismo primario; HPTR: hiperparatiroidismo renal.

TABLA 3. Características clínicas y anatomopatológicas de los carcinomas tiroideos reseados

Caso	Edad	Sexo	Tipo	Tiroides	Extensión de la tiroidectomía	Tamaño (cm)	Multicéntrico	Afección ganglionar
1	34	Mujer	HPTR	BMN	TT	2	Sí	Sí
2	54	Mujer	HPTP	BMN	TT	0,8	No	No
3	63	Mujer	HPTP	BMN	TT	0,4	No	No
4	73	Mujer	HPTP	BMN	TT	Múltiples microscópicos	Sí	No
5	59	Varón	HPTR	BMN	HT, se completa TT	1,5 y 1,2	Sí	Sí
6	84	Mujer	HPTP	Masa + BMN	TT + yugular interna	10	No	Sí
7	81	Mujer	HPTP	BMN	TT	1	No	No
8	27	Mujer	HPTP	Nódulo único	HT, se completa TT	1,3	No	Sí

BMN: bocio multinodular; HPTP: hiperparatiroidismo primario; HPTR: hiperparatiroidismo renal; HT: hemitiroidectomía; TT: tiroidectomía total.

roideo bien diferenciado asociado (todos ellos, carcinomas papilares). Dicho porcentaje aumenta hasta un 18,6% si seleccionamos los casos de HPT a los que se practicó algún tipo de cirugía del tiroides. Si bien existen series de autopsias que comunican una frecuencia de carcinomas similar en la población general^{13,22}, por lo que no podemos afirmar que haya relación entre enfermedad paratiroidea y carcinoma tiroideo, creemos que el problema clínico no radica tanto en la naturaleza de esta asociación como en el elevado riesgo de ignorar un carcinoma cuando no extirpamos las lesiones tiroideas. En este sentido, publicaciones recientes señalan la ecografía preoperatoria y la PAAF como herramientas útiles para reducir la necesidad de tiroidectomías en pacientes con HPT²³. Aunque no rechazamos estas técnicas, creemos que tampoco debemos sobrestimar su valor predictivo negativo²⁰.

Respecto al principal problema que nos planteábamos en la introducción, el análisis de los datos revela que no hay diferencias en el porcentaje de pacientes intervenidos por enfermedad tiroidea entre los distintos tipos de HPT. Asimismo, aunque el porcentaje de enfermos en los que diagnosticamos un carcinoma papilar es mayor entre los pacientes con HPTR (22,2%) que entre los pacientes con HPTP (5,2%), esta diferencia no presenta significación estadística. Sin lugar a dudas, 9 casos en la serie intervenidos por HPTR son pocos para llegar a conclusiones definitivas. Dado que la indicación de cirugía en estos pacientes llega sólo cuando el tratamiento médico es ineficaz en el control de la enfermedad, es difícil encontrar series amplias en la literatura, si bien hemos de señalar que en los resultados obtenidos por Burmeister et al¹² o Seehofer et al¹³ no encontramos discrepancias con los nuestros. Este último enfatiza además el papel que la inmunosupresión –tanto en relación con la insuficiencia renal como con el trasplante renal– podría tener en la agresividad del carcinoma papilar en este grupo de pacientes.

La radiación cervical figura como antecedente en tan sólo 3 enfermos, con una presencia sensiblemente menor que en otras series publicadas. Si bien el carácter retrospectivo del estudio puede ser una fuente de sesgo que subestime ese antecedente, esto podría tener relación con el progresivo abandono de la técnica como tratamiento de afecciones benignas en la infancia y la adolescencia tras demostrarse sus efectos nocivos con el paso de los años^{8,24}. Dado que la frecuencia del carcinoma papilar es similar a la de la población general y además en nuestra serie es más frecuente en el HPTR que en el primario, parece que al menos en la actualidad la radiación cervical no es determinante como factor etiológico común del HPTP y el carcinoma papilar. En todo caso, si la radioterapia en el HPTP u otros factores como la insuficiencia renal y la uremia crónica del HPTR son agentes causales del carcinoma papilar de tiroides, éstos no originan diferencias significativas en la prevalencia de esta neoplasia en ambos grupos (tabla 4).

Por todo lo anterior, podemos concluir que la enfermedad tiroidea es frecuente en pacientes sometidos a cirugía por HPT, lo que justifica la realización sistemática de una ecografía preoperatoria. No obstante, los resultados de nuestro trabajo no permiten establecer una asociación entre ambas afecciones ni conceden relevancia clínica a

TABLA 4. Diferencias entre hiperparatiroidismo primario (HPTP) y renal (HPTR)

	HPTP (n = 115)	HPTR (n = 9)	p
Edad, años	60,49 ± 15,15	49,63 ± 19,45	0,045
Mujeres/varones	99/16	6/3	
Tiroidectomías	40 (34,8%)	3 (33,3%)	1,00
Carcinomas papilares	6 (5,2%)	2 (22,2%)	0,105
Radioterapia cervical	3 (2,6%)	0	0,796

los factores etiológicos propuestos en los últimos años como causa de esta asociación. No encontramos diferencias en la frecuencia del carcinoma tiroideo bien diferenciado entre los pacientes intervenidos por HPTP e HPTR, por lo que no creemos justificadas actitudes terapéuticas diferentes.

Bibliografía

- Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? *Thyroid*. 2002;12:1109-12.
- Köse M, Algün E, Kotan Ç, Harman M, Öztürk M. [Coexistent thyroid pathologies and high rate of papillary cancer in patients with primary hyperparathyroidism: controversies about minimal invasive parathyroid surgery]. *Acta Chir Belg*. 2004;104:568-71.
- Regal M, Paramo C, Luna Cano R, Perez Mendez LF, Sierra JM, Rodríguez I, et al. Coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid disease. *J Endocrinol Invest*. 1999;22:191-7.
- Lever EG, Refetoff S, Straus FH 2nd, Nguyen M, Kaplan EL. Coexisting thyroid and parathyroid disease –are they related? *Surgery*. 1983;94:893-900.
- Fedorak IJ, Salti G, Fulton N, Scharck C, Straus FH 2nd, Kaplan EL. Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: a continuing dilemma. *Am Surg*. 1994;60:427-31.
- Hedman I, Tisell LE. Associated hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid carcinoma: the etiologic role of radiation. *Surgery*. 1984;95:392-7.
- Tezleman S, Rodriguez JM, Shen W, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients who have not received radiation therapy. *J Am Coll Surg*. 1995;180:81-7.
- Stephen AE, Chen KT, Milas M, Siperstein AE. The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation. *Surgery*. 2004;136:1143-53.
- De Jong SA, Demeter JG, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid carcinoma and hyperparathyroidism after radiation therapy for adolescent acne vulgaris. *Surgery*. 1991;110:691-5.
- Klyachkin ML, Sloan DA. Secondary hyperparathyroidism: evidence for an association with papillary thyroid cancer. *Am Surg*. 2001;67:397-9.
- Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Morimoto T, Monden Y, et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol*. 1992;49:168-71.
- Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, Watson CG. Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Cancer*. 1997;79:1611-6.
- Seehofer D, Rayes N, Klupp J, Nussler NC, Ulrich F, Graef KJ, et al. Prevalence of thyroid nodules and carcinomas in patients operated on for renal hyperparathyroidism: experience with 339 consecutive patients and review of the literature. *World J Surg*. 2005;29:1180-4.
- Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2004;136:872-80.
- Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. 99m Tc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with pa-

- tients with normal thyroids and nodular goiters. *Thyroid*. 2002;12:53-61.
16. Lorberboym M, Ezri T, Schachter PP. Preoperative technetium Tc 99m sestamibi SPECT imaging in the management of primary hyperparathyroidism in patients with concomitant multinodular goiter. *Arch Surg*. 2005;140:656-60.
 17. Kebapci M, Entok E, Kebapci N, Adapinar B. Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy. *Endocrinol Invest*. 2004;27:24-30.
 18. Masatsugu T, Yamashita H, Noguchi S, Nishii R, Watanabe S, Ushino S, et al. Significant clinical differences in primary hyperparathyroidism between patients with and those without concomitant thyroid disease. *Surg Today*. 2005;35:351-6.
 19. Strichartz SD, Giuliano AE. The operative management of coexisting thyroid and parathyroid disease. *Arch Surg*. 1990;125:1327-31.
 20. Masatsugu T, Yamashita H, Noguchi S, Nishii R, Koga Y, Watanabe S, et al. Thyroid evaluation in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2005;52:177-82.
 21. Milas M, Stephen A, Berber E, Wagner K, Miskulin J, Siperstein A. Ultrasonography for the endocrine surgeon: a valuable tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. *Surgery*. 2005;138:1193-200 [comentario en 1200-1].
 22. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer*. 1993;71:4022-9.
 23. Milas M, Mensah A, Alghoul M, Berber E, Stephen A, Siperstein A, et al. The impact of office neck ultrasonography on reducing unnecessary surgery in patients undergoing parathyroidectomy. *Thyroid*. 2005;15:1055-9.
 24. Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJ, Cowie AG. Hyperparathyroidism after neck irradiation. *Br J Surg*. 1988;75:873-4.