

Originales

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES IN ELEVEN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM AND CONCURRENT DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Introduction: The coexistence of differentiated thyroid cancer (DTC) and hyperthyroidism is considered a rare event. The aim of this study was to analyze the characteristics of the patients with both entities attended at our institution.

Patients and methods: A descriptive study of 11 patients (3 men and 8 women) with concurrent hyperthyroidism and DTC was performed. Ultrasound scan, thyroid scintigraphy and measurement of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine, free thyroxine, autoantibodies to thyroid peroxidase, and TSH receptor autoantibodies were performed preoperatively. Thyroid fine-needle biopsy was performed in patients with cold nodules equal to or larger than 2 cm (5 patients). All patients underwent total thyroidectomy and ¹³¹I therapy. The median follow-up was 64 months (range 17 to 161).

Results: Toxic uninodular goiter (TUG) was found in 3 patients, toxic multinodular goiter (TMG) in 4 patients, and Graves' disease (GD) in 4 patients. The 3 patients with TUG underwent surgery, 2 for suspected malignancy and the third due to a nodule larger than 3 cm. Of the 4 patients with TMG, 3 underwent surgery due to the presence of cold nodules and the fourth because of goiter growth and uncontrolled hyperthyroidism. Of the 4 patients with GD, 3 underwent surgery due to the presence of nodules (one suspicious for malignancy on cytological analysis), and the fourth because of GD recurrence. Postsurgical histological diagnosis was papillary carcinoma in all patients, a follicular variant of papillary carcinoma in two and sclerosing carcinoma in one. According to TNM classification, 6 patients had a low risk and 5 had a high risk of recurrence (one patient had lung metastases). Outcome was favorable in all patients.

Conclusions: Diagnosis of hyperthyroidism does not exclude DTC, especially in the presence of cold nodules on scintigraphy. When nodules are detected on ultrasound scan in GD patients, surgery should be considered. At diagnosis, not all patients were low risk. The behavior of DTC in patients with hyperthyroidism seems to be similar to that in euthyroid patients.

Key words: Thyroid cancer. Hyperthyroidism. Graves' disease. Toxic multinodular goiter.

Características clínicas, histológicas y evolutivas de una serie de 11 casos de cáncer diferenciado de tiroides con hipertiroidismo

ROSA CASAÑ, MARCELINO GÓMEZ, KATHERINNE GARCÍA, JESÚS YANINI, HÉCTOR PEÑA, MARÍA LUISA MUÑOZ, CARLOS MORILLAS, EVA SOLÁ Y ANTONIO HERNÁNDEZ

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.

Introducción: La coexistencia de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) e hipertiroidismo se considera infrecuente. El objetivo de este trabajo es describir las características de los casos detectados en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo con 11 pacientes (3 varones y 8 mujeres), diagnosticados de CDT, en los que coexistía hipertiroidismo. Se les realizó de forma preoperatoria ecografía tiroidea, gammagrafía, analítica con TSH, T4 libre, T3 libre, anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) y anticuerpos antirreceptor de TSH (TSI). Se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de tiroides a los pacientes con nódulos fríos iguales o mayores de 2 cm (5 pacientes). Se les practicó tiroidectomía total y ablación posterior con radioyodo. La mediana de seguimiento fue de 64 meses (límites 17 a 161).

Resultados: Tres pacientes tenían un nódulo tóxico único (NT), 4 un bocio multinodular tóxico (BMN-T) y 4 una enfermedad de Graves-Basedow (EGB). De los 3 pacientes con NT, se intervino a 2 por sospecha de malignidad y el restante por nódulo superior a 3 cm. De los 4 pacientes con BMN-T, se reintervino a 3 por nódulos fríos, y el restante por crecimiento del bocio y mal control del hipertiroidismo. De los 4 pacientes con EGB, se intervino a 3 por presentar nódulos (1 con citología sospechosa de malignidad) y al restante por recidiva de la enfermedad. La anatomía patológica definitiva fue, en todos los casos, de carcinoma papilar, 2 de variedad papilofolicular y uno esclerosante. El estadio según la clasificación TNM fue de riesgo bajo en 6 pacientes y riesgo alto riesgo en 5 (un caso con metástasis pulmonares). La evolución ha sido favorable en todos los casos.

Conclusiones: El hipertiroidismo no excluye la posibilidad de CDT, especialmente si hay nódulos fríos en la gammagrafía. En la EGB, la existencia de nódulos en la ecografía nos obliga a plantearnos tratamiento quirúrgico. El estadio al diagnóstico no es siempre de riesgo bajo. La evolución del CDT no parece diferente de la que se presenta en pacientes eutiroideos.

Palabras clave: Carcinoma de tiroides. Hipertiroidismo. Enfermedad de Graves-Basedow. Bocio multinodular tóxico.

Correspondencia: Dra. R.M. Casañ Fernández.
Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Doctor Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: rosacasany@yahoo.es

Manuscrito recibido el 3-4-2006 y aceptado para su publicación el 26-7-2006.

INTRODUCCIÓN

El término hipertiroidismo hace referencia a las manifestaciones fisiológicas y bioquímicas asociadas a la hiperproducción de hormona tiroidea.

Clásicamente se ha considerado infrecuente la aparición de un carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en el contexto de hiperfunción tiroidea. Sin embargo, la incidencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo de cualquier etiología (0,76-8,1%)¹⁻³ o en el contexto de la enfermedad de Graves-Basedow (0-9,8%)¹⁻⁴ es muy variable en las diferentes series publicadas. Sí parece aceptada una incidencia mayor de carcinoma de tiroides en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow (EGB) y nódulos tiroideos^{3,5-9}, hasta el punto de ser una indicación de cirugía en estos pacientes para algunos autores^{8,10}.

También ha habido controversia con respecto al curso del carcinoma de tiroides que aparece en el contexto de un hipertiroidismo, especialmente en la EGB; algunos autores observan un comportamiento más agresivo del tumor en esta situación^{2,11}, que otros autores no corroboran^{3,12}. En este trabajo describimos la experiencia de nuestro hospital en este campo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo con 11 pacientes (3 varones y 8 mujeres), con edad media de 50,8 años (límites 38 a 82 años), seguidos en nuestro servicio en los últimos 12 años, elegibles por la coexistencia de hiperfunción tiroidea y hallazgo de CDT.

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes familiares de CDT o disfunción tiroidea, ni antecedentes personales de irradiación cervical o tratamiento con yodo radiactivo (¹³¹I).

A todos se les realizó de forma preoperatoria una historia clínica completa, una exploración física con palpación cervical y las siguientes exploraciones complementarias:

- Ecografía tiroidea (ecógrafo bidimensional modelo Toshiba Capasee, con transductor de 7,5 MHz).
- Gammagrafía tiroidea con ^{99m}Tc en gammacámara Siemens Orbiter Dgitrac con colimador fijo Pin-Hole.
- Laboratorio: medición de hormona tiroestimulante (TSH), tetrayodotiroxina (T4) libre y triyoditironina (T3) libre, por técnica de inmunoensayo de 2 pasos por quimioluminiscencia; determinación de anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) por radioinmunoensayo y anticuerpos antirreceptor de TSH (TSI) por ensayo de radioreceptor.
- En los pacientes con nódulos fríos de tamaño mayor o igual a 2 cm se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de tiroides, con aguja de calibre 23 G.

En un paciente con nódulo tóxico (NT) se indicó hemitiroidectomía extemporánea, que fue sospechosa de malignidad, por lo que se decidió completar la tiroidectomía. En el resto de pacientes se realizó de entrada tiroidectomía total.

Tras el resultado anatomopatológico definitivo, las neoplasias se estadificaron según la clasificación TNM (5.ª edición de la International Union Against Cancer [UICC])¹³.

Todos recibieron dosis ablativa con ¹³¹I tras la cirugía; se les practicó un rastreo de captación tardía con esta dosis te-

rapéutica a las 24 o 36 h. La mediana de seguimiento fue de 64 meses (límites 17 a 161 meses).

Se consideraron pacientes libres de enfermedad a aquellos con exploración física y pruebas de imagen (ecografía tiroidea y rastreo con ¹³¹I) negativas para persistencia de enfermedad, con concentraciones indetectables de tiroglobulina (Tg), y anticuerpos anti-Tg negativos.

RESULTADOS

Exploración física y función tiroidea

De los 11 pacientes, 9 tenían nódulos palpables, 5 eran únicos y 4 en el contexto de un bocio multinodular (BMN). Los 2 pacientes en los que no se palpaban nódulos fueron 2 de los afectados por EGB (8 y 10). Una de las pacientes (caso 2) debutó con disfonía por infiltración del recurrente, y uno de los pacientes con EGB (caso 9) consultó por presentar una adenopatía cervical palpable. En cuanto a la función tiroidea, 3 tenían hipertiroidismo subclínico, y los 8 restantes hipertiroidismo clínico (tabla 1).

Ecografía y gammagrafía tiroideas

De los 11 pacientes, 10 presentaban nódulos en la ecografía, que eran únicos en 6 casos y múltiples en 4 casos (estos últimos eran todos BMN-T). En el paciente restante (10) no se detectaron nódulos. En la gammagrafía de los pacientes con nódulos, 3 eran hipercaptantes, 2 de ellos con áreas frías en su interior, 5 eran nódulos fríos y 1 fue isocaptante. La gammagrafía del paciente 4 no fue valorable porque presentaba un bloqueo iatrogénico. La gammagrafía del paciente que no tenía nódulos en la ecografía mostró un aumento de la captación homogénea.

Punción-aspiración con aguja fina de tiroides

Se realizó PAAF de tiroides a los pacientes con nódulos fríos de tamaño igual o superior a 2 cm (5 pacientes). La citología fue sospechosa de malignidad en 2 pacientes, compatible con proliferación folicular en 1 caso, y en los 2 restantes indicativa de hiperplasia adenomatosa.

Motivo de la cirugía

De los 3 pacientes con nódulo tóxico (NT), 2 se intervinieron por sospecha de malignidad al presentar áreas frías intranodulares (en 1 caso con citología sospechosa de malignidad) y el paciente restante por el tamaño del nódulo que hacía poco probable la resolución con ¹³¹I. De los 4 pacientes con BMN-T, se intervino a 3 por la presencia de nódulos fríos dominantes en la gammagrafía (uno de ellos con citología compatible con proliferación folicular) y el paciente restante por crecimiento del bocio y mal control del hipertiroidismo. De los 4 pacientes con EGB, se intervino a 3 por presentar nódulos (uno de ellos con citología sospechosa de malignidad) y el paciente restante por recidiva de la enfermedad.

TABLA 1. Características de los pacientes con hipertiroidismo y cáncer diferenciado de tiroides

N.º de paciente	Afección previa	Edad (años)	Sexo	Ecografía (tamaño del nódulo, cm)	Nódulo en gammagrafía	PAAF	Motivo de la cirugía	Estadio	Seguimiento (meses)
1	NT	39	V	3,1	Hipercaptante	NR	Tamaño nódulo	T2 N0 M0	29
2	NT	82	M	4,5	Hipercaptante con áreas frías	SM	PAAF SM	T4 N0 M0	21
3	NT	39	M	3,8	Hipercaptante con áreas frías	HA	Áreas frías	T1 N0 M0	161
4	BMN-T	46	M	3,2	Bloqueada	NR	Aumento tamaño + hipertiroidismo	T1 N1 M0	29
5	BMN-T	51	M	2,8	ND Frío	PF	Nódulos fríos	T2 N0 M0	101
6	BMN-T	53	M	2,1	ND Frío	HA	Nódulos fríos	T1 N0 M0	37
7	BMN-T	52	M	1,8	ND Frío	NR	Nódulos fríos	T1 N0 M0	72
8	EGB	39	M	1,4	Isocaptante	NR	Nódulo + deseo gestar	T1 N0 M0	17
9	EGB	38	V	3	Frío	SM	PAAF SM	T4 N1b M1	34
10	EGB	51	M	Sin nódulos	↑ Captación homogénea	NR	Recidiva EGB	T1 N0 M0	80
11	EGB	57	V	1,6	Frío	NR	Recidiva + nódulo	T1 N1b M0	66

BMN-T: bocio multinodular tóxico; EGB: enfermedad de Graves-Basedow; HA: hiperplasia adenomatosa; M: mujer; ND: nódulo dominante; V: varón; NR: no realizada; NT: nódulo único tóxico; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; PF: proliferación folicular; SM: sospechoso de malignidad.

Cirugía y anatomía patológica

En todos los pacientes se realizó tiroidectomía total con biopsia perioperatoria y revisión de cadenas ganglionares. En todos los casos la anatomía patológica fue de carcinoma papilar, 2 de ellos variedad papilofohicular y uno esclerosante.

El estadio según la clasificación TNM fue de riesgo bajo en 6 pacientes y riesgo alto en 5 de ellos, en un caso con metástasis pulmonares que se detectaron en el rastreo después de la ablación.

Evolución

La evolución ha sido favorable en todos los casos, incluidos los pacientes en estadios más avanzados. El paciente número 9, con metástasis pulmonares al diagnóstico, precisó una segunda dosis de ¹³¹I ablativa al año, y actualmente se encuentra libre de enfermedad (a los 3 años de seguimiento). También la paciente número 10 (recidiva de EGB sin nódulos) ha requerido 2 dosis de ¹³¹I por persistencia de restos locales, tras lo cual está libre de enfermedad (Tg indetectable con anticuerpos anti-Tg negativos, ecografía negativa y rastreo con ¹³¹I negativo).

DISCUSIÓN

La coexistencia de hipertiroidismo y cáncer de tiroides se ha considerado habitualmente rara. Hay varios estudios retrospectivos en los que se analiza la frecuencia de esta asociación, al revisar los resultados anatomopatológicos de pacientes intervenidos por hipertiroidismo, que oscila entre el 0,76 y el 8,1%^{1,2,4,5,14-19}. En estos estudios no queda clara la causa por la que se prefirió tratar con cirugía y no con anti-tiroideos de síntesis o ¹³¹I, por lo que la diferencia de incidencia entre unos estudios y otros podría explicarse, entre otras posibles causas, por los diferentes criterios utilizados para decidir el tratamiento quirúrgico.

En un trabajo recientemente publicado por Cappelli et al²⁰, se analizó retrospectivamente la incidencia de carcinoma de tiroides en pacientes intervenidos por hipertiroidismo. Los criterios para indicar tratamiento quirúrgico fueron: evidencia citológica de malignidad, síntomas compresivos, efectos secundarios de los anti-tiroideos de síntesis o recidivas múltiples. En este estudio se realizó PAAF a todos los pacientes con BMN-T y nódulos fríos, y a los pacientes con EGB y nódulos detectados en ecografía, independientemente de su comportamiento en la gammagrafía. De los 691 pacientes operados, 32 (4,7%) asociaban CDT.

En pacientes con NT se ha descrito una incidencia de carcinoma de tiroides muy variable (0,27-17,8%)^{1,4,5,15,17-20}. La mayoría de los casos fueron hallazgos anatomopatológicos tras la cirugía, aunque en algún caso se diagnosticaron previamente por PAAF¹ realizada en NT con áreas frías intranodulares o con otros hallazgos sospechosos de malignidad. Se recomienda intervención quirúrgica en los NT mayores de 3 cm (por la necesidad de dosis altas de ¹³¹I) y en caso de sospecha de malignidad. En nuestra serie, de los 3 pacientes con NT, se intervino a 2 porque presentaban áreas frías intranodulares, y en uno de ellos se realizó PAAF, que fue sospechosa de malignidad. En el caso restante, se decidió cirugía por el tamaño del nódulo que dificultaba el tratamiento con ¹³¹I.

Los pacientes con BMN-T tienen una incidencia de carcinoma de tiroides que oscila entre el 1,63 y el 10%^{1,2,4,5,14-21}, similar a la que presentan los pacientes con BMN eutiroideo^{22,23}. Se recomienda intervención quirúrgica en caso de aumento del tamaño del bocio, nódulos de gran tamaño, síntomas compresivos o sospecha de malignidad. Se debe realizar PAAF a los nódulos fríos que se detecten en el contexto del BMN-T, especialmente si no deseamos indicar la cirugía, ya que el carcinoma de tiroides, de presentarse, suele aparecer sobre ellos. En la serie publicada por Capelli et al²⁰, 9 de los 13 casos de carcinoma de tiroides que

aparecieron en pacientes con BMN-T lo hicieron en nódulos fríos. En el caso del bocio multinodular no tóxico, el tamaño del nódulo dominante mayor de 3 cm se asociaba en algunos trabajos a una mayor frecuencia de malignidad²⁴, aunque este dato no se ha comprobado en pacientes con BMN-T.

En nuestra serie, de los 4 pacientes con BMN-T, se intervino a 3 porque la gammagrafía evidenció nódulos fríos dominantes, con tamaños entre 1,8 y 2,8 cm en la ecografía; y en ellos se presentó el CDT. El paciente restante se intervino por aumento del tamaño del tiroides y mal control del hipertiroidismo; se le realizó una ecografía (con gammagrafía no valorable) que evidenció un nódulo dominante de 3,2 cm, por lo que la cirugía parecía el tratamiento más indicado.

En la EGB se ha descrito una incidencia de cáncer de tiroides que oscila entre el 0,3 y el 7,8%^{1,2,4,5,14-20}. Se ha visto una frecuencia significativamente mayor de CDT en pacientes con EGB y nódulos en la ecografía que, excepto en una de las series⁷, varía entre el 9,3 y el 22,2%^{3,5-9,10} (tabla 2), por lo que se recomienda un seguimiento más estrecho de estos pacientes para descartar malignidad, e incluso algunos autores lo consideran indicación de cirugía^{8,10}. En un trabajo prospectivo reciente³, recomiendan realizar PAAF a los nódulos mayores de 5 mm que se detecten en pacientes con EGB, y sólo intervenir en caso de sospecha de malignidad. En la serie de Cappelli et al²⁰, se realizó PAAF a 11 pacientes con EGB a los que se detectó nódulos previamente a la cirugía. La citología fue sospechosa de carcinoma papilar en 8 casos, diagnóstico que se confirmó en el estudio anatomopatológico definitivo en 7 de ellos, con 1 falso positivo. Se intervino a 145 pacientes con EGB; se encontraron 9 casos de CDT, 7 de los cuales tenían nódulos en la ecografía. Los 2 casos que se presentaron sin nódulos fueron microcarcinomas papilares.

En los pacientes con EGB de nuestra serie, la presentación fue similar. De los 4 pacientes con EGB y CDT, 3 tenían nódulos en la ecografía, en 1 caso con citología sugestiva de malignidad. Se intervino al paciente restante, que no presentó nódulos en la ecografía, por recidiva del hipertiroidismo, y se halló un microcarcinoma papilar. Estos hallazgos nos aconsejan realizar una ecografía tiroidea antes de decidir el tratamiento que aplicaremos a los pacientes con EGB, tanto inicialmente como tras la recidiva.

En la literatura científica no existen evidencias claras de asociación entre alteraciones en la función tiroidea y carcinoma de tiroides. En un trabajo de revisión de estudios de casos y controles publicado en 1999²⁵, se concluye que el hipertiroidismo y el hipotiroidismo no se asocian con un incremento significativo de cáncer de tiroides, conclusión que ha sido corroborada en un estudio posterior²⁶. Los factores de riesgo que sí están asociados a mayor incidencia de cáncer de tiroides son la existencia de nódulos tiroideos previos, incluso con diagnóstico anterior de benignidad (adenoma), y el aumento del tamaño del bocio²⁵⁻²⁸.

TABLA 2. Incidencia de carcinoma de tiroides en pacientes intervenidos por enfermedad de Graves-Basedow

Autor	Incidencia en EGB	Incidencia en EGB con nódulos	Características nódulos
Pacini et al, 1988 ⁵	6/86 (6,1%)	4/18 (22,2%)	PAAF diagnosticó 4
Carnell y Valente, 1998 ⁶	6/468 (1,3%)	6/60 (10%)	Palpable y frío (19%)
Kraimps et al, 1998 ¹⁰	6/110 (5,5%)	6/28 (21,4%)	Fríos
Cantalamesa et al, 1999 ⁷	1/315 (0,3%)	1/106 (0,9%)	PAAF si > 8 mm
Kraimps et al, 2000 ⁸	21/557 (3,8%)	21/140 (15%)	Fríos. Palpables 4
Geranova et al, 2003 ⁹	8/103 (7,8%)	6/36 (16,7%)	No PAAF
Kim et al, 2004 ³ (prospectivo)		8/86 (9,3%)	PAAF a los > 5 mm

EGB: enfermedad de Graves-Basedow; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

Estos datos concordarían con los hallazgos de nuestra serie, ya que de los 11 casos con carcinoma de tiroides, 10 tenían nódulos, y el paciente restante tenía un tiroides aumentado de tamaño.

La anatomía patológica en las diferentes series publicadas fue de carcinoma papilar en la mayoría de los casos (71-100%), folicular en menor proporción (0-29%) y en algún caso aislado, anaplásico^{3,4,9,14,15,20}. En nuestra serie, todos fueron carcinomas papilares, 2 de ellos variedad papilofolicular y uno esclerosante. Estas variantes se consideran de mayor agresividad, y su presencia ha sido poco descrita en otras series.

Hay diferentes opiniones acerca de la mayor agresividad del cáncer de tiroides que aparece en el contexto de hipertiroidismo. Hay autores que observan mayor agresividad del tumor con respecto a pacientes eutiroides², especialmente en la EGB^{2,11}. Sin embargo, otros autores no han observado esta tendencia a un mayor grado de agresividad^{3,12}.

En nuestra serie, el estadio fue de riesgo bajo en 6 pacientes y riesgo alto en 5 de ellos; 2 pacientes presentaron extensión extratiroidea (T4), 3 adenopatías afectas y un caso metástasis pulmonares al diagnóstico. A pesar de ello, la evolución ha sido favorable en todos los casos, y en la actualidad todos los pacientes están considerados libres de enfermedad.

Como conclusión, la presencia de hipertiroidismo no excluye la posibilidad de carcinoma de tiroides, que hay que tener en cuenta sobre todo en caso de presencia de nódulos en la ecografía, especialmente si se muestran fríos en la gammagrafía. En pacientes con EGB, la presencia de nódulos en la ecografía tiroidea nos obliga a plantearnos la cirugía como tratamiento, dada la frecuencia de asociación de carcinoma de tiroides en este contexto en varios estudios. En caso de no desear la opción quirúrgica, sería necesario realizar

una PAAF del nódulo. Los estadios al diagnóstico no son todos de riesgo bajo, e incluso pueden presentarse variantes histológicas de mayor agresividad. La evolución del cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo en las series más recientes no parece diferente de la que se observa en pacientes eutiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rieger R, Pimpl W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery*. 1989;106:6-10.
2. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:830-5.
3. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:719-25.
4. 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.
5. 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.
6. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid*. 1998;8:647-52.
7. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med*. 1999;159:1705-8.
8. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg*. 2000;87:1111-3.
9. Gerenova J, Buysschaert M, De Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J Intern Med*. 2003;14:321-5.
10. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Marechaud R, Barbier J. Basedow's disease and thyroid nodules. A common association. *Ann Chir*. 1998;52:449-51.
11. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2805-9.
12. Hales IB, McElduff A, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:886-9.
13. UICC. Witttekind CH, Wagner G, editores. *TNM klassifikation maligner Tumoren*, 5th ed. New York, Tokio: Springer Berlin; 1997.
14. Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, Chen MJ. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Int Surg*. 1993;78:343-6.
15. Terzioglu T, Tezelman S, Onaran Y, Tanakol R. Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1993;80:1301-2.
16. Daou R. Hyperthyroidism and cancer of the thyroid. *Chirurgie*. 1998;123:604-8.
17. Vaiana R, Cappelli C, Perini P, Pinelli D, Camoni G, Farfaglia R, et al. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori*. 1999;85:247-52.
18. Chigot JP, Menegaux F, Keopadabsy K, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Presse Med*. 2000;29:1969-72.
19. Zarella E, Rulli F, Sianesi M, Sciacchitano S, Danese D, Pontecorvi A, et al. Hyperthyroidism with concurrent thyroid cancer. *Ann Ital Chir*. 2001;72:293-7.
20. Cappelli C, Braga M, Martino ED, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today*. 2006;36:125-30.
21. Ríos A, Rodríguez JM, Balsalobre MD, Torregrosa NM, Tebar FJ, Parrilla P. Results of surgery for toxic multinodular goiter. *Surg Today*. 2005;35:901-6.
22. Ríos A, Rodríguez JM, Galindo PJ, Montoya M, Tebar FJ, Sola J, et al. Utility of fine-needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:732-7.
23. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2004;75:114-7.
24. Alexopoulou O, Beguin C, Buysschaert M, Squifflet JP, De Burbure C, De Nayer P, et al. Predictive factors of thyroid carcinoma in non-toxic multinodular goitre. *Acta Clin Belg*. 2004;59:84-9.
25. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control*. 1999;10:583-95.
26. Memon A, Varghese A, Suresh A. Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait. *Br J Cancer*. 2002;86:1745-50.
27. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Gulie C, Duruz G, et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer*. 1991;27:85-8.
28. From G, Møllemaard A, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H. Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. *Thyroid*. 2000;10:697-700.