

RACIONALNA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE SOLITARNOG NODUSA ŠTITASTE ŽLEZDE

Ivan R. Paunović

S a ž e t a k: Adekvatni pristup dijagnozi a time i lečenju solitarnog nodusa štitaste žlezde je predmet sučeljavanja različitih stavova kako u svetu tako i u našoj zemlji. Kontroverzna pitanja odnose se kako na značaj laboratorijskih testova tako i na značaj vizualizacionih metoda u evaluaciji pacijenata sa solitarnim nodusom u štitastoj žlezdi. Osnovno pitanje u odnosu na kontroverze je izbor optimalnog dijagnostičkog i terapijskog algoritma.

K l j u č n e r e č i: Solitarni nodus, štitasta žlezda.

S u m m a r y: Few subjects in endocrine surgery have generated as much controversy as the management of thyroid nodule. The controversial issues include evaluation of laboratory findings and imaging diagnostic procedures in the patient with solitary thyroid nodule. The major issue in relation to controversies is choice of optimal diagnostic and therapeutic workup.

K e y w o r d s: Thyroid nodule, thyroid gland.

Uvod

Adekvatni pristup dijagnozi a time i lečenju solitarnog nodusa štitaste žlezde još uvek je predmet sučeljavanja različitih stavova kako u svetu tako i u našoj zemlji. Konfuzija se još više povećava ako se ima u vidu činjenica da se svake godine objavi preko 2.500 radova o oboljenjima štitaste žlezde (1). Sa druge strane, kliničar treba da nađe brz i efikasan odgovor, a samim tim pacijenta sa solitarnim nodusom štitaste žlezde adekvatno i da leči, na u suštini jednostavna pitanja :

1. Da li je nodus?
 - a. solitaran
 - b. tkivni ili cističan
 - c. afunkcionalni ili funkcionalni
 - d. benigni ili maligni

Centar za endokrinu hirurgiju

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora: Doc. dr Ivan R. Paunović

Centar za endokrinu hirurgiju; Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Klinički centar Srbije, Beograd; 11000 Beograd; Dr Subotića 13; Tel. 011 361 5788; Fax 011 685 357; **E mail** : kipaun@eunet.yu

1. Da li postoje faktori rizika koji povećavaju verovatnocu maligniteta?
2. Da li su dovoljna uobičajena i sada svima dostupna ispitivanja i ako nisu koje druge dijagnostičke metode treba upotrebiti?
3. Da li je potrebno samo medikamentno lečenje ili pacijenta treba uputiti hirurgu?

Dijagnoza solitarnog nodusa štitaste žlezde

Pored adekvatnog pregleda, koji je po našem mišljenju još uvek „zlatni standard“ u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom u štitastoj žlezdi sada su dostupni i mnogobrojni laboratorijski testovi i dijagnostičke metode, a primena najvećeg broja moguća je i u našim uslovima (Tabela 1). Nijedna od ovih metoda ne može sa značajnom verovatnoćom da ukaže da li je solitarni nodus maligni ili benigni (1,2). Tako, određivanje vrednosti tiroidnih hormona i tireostimulišućeg hormona nije od velike pomoći s obzirom da je skoro najveći broj pacijenata sa solitarnim nodusom eutiroidan, a dijagnoza hipertireoze može se sa velikom sigurnošću postaviti samo i na osnovu anamneze. Određivanje tiroidnih antitela može biti od pomoći ali u mladim osoba sa difuznom strumom da bi se diferencijalno dijagnostički isključio Hašimotov tiroiditis. Serumski kalcijum neophodno je uvek odrediti kako bi se eventualno dijagnostikovao i koegzistirajući primarni hiperparatiroidizam, i da se zajedno sa porodičnom anamnezom pacijent evaluira u smislu MEN I i MEN II sindroma.

1. Ultrazvučni pregled štitaste žlezde

Ultrazvučnim pregledom solitarnog nodusa štitaste žlezde može se utvrditi da li je nodus solitaran ili cističan i da li je nodus zaista solitaran ili je isti deo polinodozne stume. Na osnovu ultrazvučnog pregleda nije moguće postaviti pato-histološku dijagnozu a to znači da nije moguće razlučiti da li je nodus benigni ili maligni. Učestalost karcinoma štitaste žlezde se u ultrazvučnim pregledom potvrđenom solitarnom nodusu kreće od 16% do 20% (2,3,4,5). Procenat karcinoma u našoj seriji je manji 14% (Tabela 2) i to uglavnom zbog toga što zadnjih godina, zbog opšte popularnosti ove metode, mnogi pregledaju štitastu žlezdu bez prethodno razjašnjenih pojmova o anatomiji vrata i osnovama endokrinologije. Ultrazvučni pregled ima veliki značaj u praćenju pacijenata operisanih zbog karcinoma štitaste žlezde s obzirom na to da se tada brzo može dijagnostikovati lokalni recidiv ili cervikalna limfonodopatija (6,7).

2. Scintigrafija štitaste žlezde

U slučaju kada se kod pacijenta sa solitarnim nodusom uradi scintigrafija štitaste žlezde, veoma je važno objasniti pacijentu da scintigrafski „hladni“ nodus nije karcinom

štitaste žlezde s obzirom na to da je incidenca karinoma u „hladnom“ nodusu 15-20%, a u scintigrafski „toplom“ nodusu 1-5% (1,4,9). Slična učestalost uočena je i u naših pacijenata (potvrđen karcinom štitaste žlezde u 15.1% pacijenata sa solitarnim scitnigrafski „hladnim nodusom“ i u 4.7% sa „toplim“ nodusom) (Tabela 3). Značaj scintigrafije štitaste žlezde kao primarne dijagnostičke procedure u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom je sada ograničen s obzirom na to da su ultrazvučni pregled i aspiraciona biopsija tankom iglom mnogo brži, jednostavniji i jeftiniji (1,2,8). Međutim, u postoperativnoj evaluaciji operisanih zbog dobro diferentovanog karcinoma štitaste žlezde scintigrafija radioaktivnim jodom (J^{131}) je apsolutno nezamenjiva jer omogućava uvid u procenat koncentracije pertehnetata i eventualnog prisustva udeljenih metastaza. Na osnovu ovog nalaza donosi se i odluka o primeni ablativne doze radioaktivnog joda. Uloga ablativne doze radiaktivnog joda je da odstranjenjem mikroskopskih fokusa tkiva omogući veću senzitivnost tireoglobulina kao tumorskog markera i da poveća senzitivnost za ponovnu scintigrafiju u slučaju sumnje na recidiv ili postojanje udaljenih metastaza. Iako postoje hirurzi koji smatraju da je svim pacijentima operisanim zbog dobro diferentovanog karcinoma štitaste žlezde potrebno dati ablativnu dozu radiaktivnog joda (10,11), nije potvrđeno da ovakav pristup ima uticaja na bolje preživljavanje (12,13). Iz tog razloga, doktrina naše ustanove je da se samo pacijenti iz visoko rizične grupe upućuju na terapiju radioaktivnim jodom, a to je 8 (14.3%) pacijenata, što je mnogo više u odnosu na ustanove (12,13) sa sličnim pristupom. I ovaj podatak pokazuje da se u našim uslovima operativno lečenje ponekada nepotrebno odlaže (prosečna dužina trajanja bolesti ovih pacijenata je 5.9 godina).

3. Kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonanca

Značaj kompjuterizovane tomografije (CT) i nuklearne magnetne rezonance (NMR) u evaluaciji solitarnog nodusa štitaste žlezde je mali s obzirom na to da su nam dostupne druge jednostavnije i što je veoma važno jeftinije dijagnostičke metode (2,14). CT i NMR imaju značaja u pacijenta sa retrosternalnom propagacijom i pružaju nam važne podatke o donjoj granici kaudalne propagacije strume i odnosu strume prema traheji i torakalnim krvnim sudovima (2,14).

4. Aspiraciona biopsija tankom iglom (FNA)

Upotreba FNA u evaluaciji solitarnog nodusa štitaste žlezde je započeta početkom tridesetih godina prošlog veka (15), međutim, rutinska upotreba ove metode počinje sedamdesetih godina prošlog veka kada je hirurg Per-Ola Granberg (16) usavršio

tehniku FNA i pokazao da ova metoda ima velikog značaja u selekciji pacijenata za operaciju. Rezultati citološkog pregleda mogu se grupisati u tri kategorije : a) maligni + sumnjivi, b) benigni i c) neadekvatni. Naši rezultati (Tabela 4) pokazuju da je senzitivnost metode 36% što je u skladu ili više od rezultata drugih autora (17,18,19,20, 21). Visoka senzitivnost FNA nalaza uslovljena je činjenicom da se citološkom dijagnozom solitarnog nodusa u našoj ustanovi bave patolozi uže opredeljeni za tiroidnu citologiju i patologiju kao i da u evaluaciji citološkog nalaza pacijenta sa solitarnim nodusom učestvuju zajedno patolozi i hirurzi. Možemo zato reći da je u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom štitaste žlezde FNA sada nezamenjiva zbog svoje tačnosti i jednostavnosti to je prva dijagnostička metoda koju treba primeniti u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom.

RIZIK NASTANKA KARCINOMA U SOLITARNOM NODUSU ŠTITASTE ŽLEZDE

Učestalost karcinoma u solitarnom nodusu štitaste žlezde

Učestalost solitarnog nodusa štitaste žlezde je prema autopsijskim studijama 12%, dok se pretpostavlja da palpabilan solitarni nodus ima 4-5% stanovništva (3,22,23)). Učestalost karcinoma štitaste žlezde u solitarnom nodusu kreće se od 10% do 30% (1,3,22, 23,24), u našoj seriji bolesnika 14%. Jasno je da nije moguće operisati sve sa palpabilnim nodusom u štitastoj žlezdi i ova činjenica nameće pitanje selekcije pacijenata za operaciju. Citirane razlike u incidenci karcinoma štitaste žlezde u solitarnom nodusu posledica su različitih kriterijuma selekcije pacijenata za operaciju.

Učestalost pato-histoloških tipova karcinoma štitaste žlezde

Spektar karcinoma štitaste žlezde kreće se od relativno čestog i najčešće indolentnog papilarnog karcinoma do retkog i skoro uvek fatalnog anaplastičnog karcinoma (Tabela 5)(24,25). Papilarni karcinom je, na svu sreću, najčešći što potvrđuje i studija Hundhal-a i sar.(26) koji su analizirali 53.856 pacijenta sa karcinomom štitaste žlezde u SAD u periodu 1985-1995.god. / papilarni karcinom – 78%(42.686), folikularni karcinom – 16%(8.349), medularni – 4%(1928), anaplastični 2%(893)/. Rezultati naše studije, takođe, pokazuju da je papilarni karcinom najčešći /44(78%)/ i nema bitnih razlika u učestalosti i za ostale tipove karcinoma štitaste žleze.

1. Faktori rizika

Faktori rizika koji povećavaju sumnju da je solitarni nodus karcinom štitaste žlezde dati su na Tabeli 6. Karcinom štitaste žlezde je podjednako čest i u mlađih i u starijih osoba (1,21,22,24,26). Distribucija prema starosti je i u nasih pacijenata slična. Na operaciji 5(12%) mlađih pacijenata imali su i cerviklanu limfonodopatiju što još jednom pokazuje značaj pravovremene dijagnoze solitarnog nodusa. Oboljenja štitaste žlezde mnogo su češća u žena ali je karcinom štitaste žlezde mnogo češći u muškaraca (1,21,22,24,26). U našem retrospektivnom istraživanju (84% žena, 16% muškaraca) mi nismo dokazali statističku značajnost ovog podatka. Početkom tridesetih pa sve do pedesetih godina prošlog veka jedan broj oboljenja (akne, uvećane tonzile i timus, gljivične infekcije, sinuzitis) je, posebno u SAD, lečen zračenjem. Mnogi autori (27,28,29,30) su posle toga dokazali da postoji značajna korelacija između pojave karcinoma štitaste žlezde i prethodnog zračenja. Mi nismo operisali pacijente sa solitarnim nodusom štitaste žlezde koji su prethodno zračeni ali u svakom slučaju veoma je važno pažljivo pratiti one koji u ličnoj anamnezi imaju podatak o prethodnom zračenju vrata. S obzirom da oboljenja štitaste žlezde a samim tim i solitarni nodus štitaste žlezde mogu biti endemska, pacijentima koji su iz ovih područja treba savetovati operativno lečenje ili ih pažljivo kontrolisati. U našoj seriji 8 (14%) operisanih je imalo čvrst, slabo pokretljiv ili nodus koji je brzo narastao, što je više od rezultata drugih autora (12,31,32,33) i ukazuje još jednom na značaj pravovremene dijagnoze. Pacijenta sa solitarnim nodusom navedenih osobina koje su indikativne za karcinom štitaste žlezde treba što pre uputiti hirurgu. Prisustvo cervikalne limfonodopatije i paraliza glasnice, u našoj seriji 8 (14%) operisanih, karakteristične su za karcinom štitaste žlezde. Postojanje udaljenih metastaza, posebno u plućima, indikativno je za dobro diferentovani karcinom štitaste žlezde, a u slučaju medularnog i anaplastičnog karcinoma ukazuje na lošu prognozu. Postojanje velikog nodusa koji dislocira traheju takođe zahteva operaciju, u našoj seriji 72 (18%) operisanih.

Druge dijagnostičke metode u evaluaciji solitarnog nodusa

U slučaju pozitivne porodične anameze za medularni karcinom štitaste žlezde, određivanje kalcitonina i pentagastrinski test su nezaobilazni u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom (33,34). Otkriće reto-proto onkogenih odgovornih za nastanak karcinoma štitaste žlezde (35,36,37,38), dovelo nas je u vreme kada, najverovatnije u velikom broju slučajeva, više neće biti dilema oko najadekvatnijeg dijagnostičkog algoritma u lečenju pacijenata sa solitarnim nodusom štitaste žlezde. Hirurzi u svetu (39,40), a nadamo se uskoro i kod nas, operisu uslovno rečeno „zdrave“ štitaste žlezde, s obzirom da se na osnovu genskih analiza pouzdano zna da će pacijent razviti karcinom štitaste žlezde u solitarnom nodusu.

Medikamentno ili hirurško lečenje pacijenata sa solitarnim nodusom

Kao što smo već naveli, FNA je zbog svoje jednostavnosti i tačnosti prva dijagnostička metoda koju treba primeniti u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom (Tabela 7). Ako je nalaz FNA jasno benigni i nodus palpatorno manji od 3 cm, operacija nije potrebna, a ultrazvučni pregled je potreban da bi se odredila prava dimenzija u cilju praćenja promene veličine. Mnogi u ovakvoj situaciji upotrebljavaju supresivnu terapiju L-thyroxin-om u cilju smanjivanja nodusa iako mnogobrojne studije nisu pokazale da ovakav način medikamentnog lečenja utiče na smanjenje nodusa (41,42), takođe, dokazano je da supresivne doze L-thyroxin-a mogu imati negativne efekte na srce i kosti (43,44). Prema tome, a to je naša doktrina, supresivno medikamentno lečenje L-thyroxin-om u ovim slučajevima ne treba rutinski upotrebljavati. Neophodno je pacijenta pažljivo pratiti i ukoliko nodus počne da raste treba ga uputiti hirurgu a ukoliko ne postoje značajne izmene u veličini treba ponoviti FNA i ako je moguće kvalitetan ultrazvučni pregled za 6 meseci. Solitarni nodus koji je na citološkom pregledu benigni, a veličinom prelazi 3 cm, zahteva operaciju i to kako zbog odstranjenja mogućnosti nastanka kompresivnih smetnji tako i zbog intraoperativne PH verifikacije nodusa. Ukoliko je FNA nalaz ukazao na malignitet, neophodna je operacija i dalja terapija u zavisnosti od intraoperativnog nalaza i definitivnog PH pregleda. Sumnjiv FNA nalaz je poseban problem kako zbog mogućnosti lažno pozitivnog tako i lažno negativnog nalaza i tada je neophodna saradnja patologa i hirurga. Možda je najbolje u ovom slučaju ponoviti FNA ako postoji mogućnost da citološki nalaz nije u korelaciji sa kliničkim. Takođe, naš pristup je i da ukoliko je vrednost tireostimulišućeg hormona (TSH) normalna pacijentu savetujemo operaciju a, ukoliko je vrednost TSH hormona niska, scintigrafiju radi verifikacije kompenzovanog toksičnog adenoma. U slučaju neadekvatnog citološkog nalaza neophodno je ponoviti FNA.

Zaključak

1. Adekvatni pregled je „zlatni standard“ u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom u štitastoj žlezdi.
2. Aspiraciona biopsija tankom iglom je zbog svoje jednostavnosti i tačnosti prva dijagnostička metoda u evaluaciji pacijenta sa solitarnim nodusom.
3. Solitarni nodus štitaste žlezde je često oboljenje, međutim, incidenca karcinoma štitaste žlezde u solitarnom nodusu je retka, i pored toga kod svakog pacijenta sa solitarnim nodusom posebno treba obratiti pažnju na faktore rizika za nastanak karcinoma štitaste žlezde.
4. U našim uslovima operacija solitarnog nodusa se ponekad nepotrebno odlaže što povećava rizik pojave karcinoma.

Tabela 1. Dijagnoza solitarnog nodusa štitaste žlezde

Standardne metode

1. Anamneza i pregled
2. Indirektna laringoskopija
3. Hormonske analize štitaste žlezde
4. Tiroidna antitela

Posebne metode

1. Radiografija vrata i grudnog koša
2. Scintigrafija
3. Ultrazvučni pregled
4. Kompjuterizovana tomografija
5. Nuklearna magnetska rezonanca
6. Positron emisiona tomografija
7. Aspiraciona biopsija tankom iglom
8. Otvorena biopsija

Tabela 2. Incidenca karcinoma u ultrazvučno (UZ) solitarnom nodusu štitaste žlezde

UZ solitarni nodus	Broj operisanih	Karcinom štitaste žlezde	Procenat
Solidni	308	49	15.9%
Mešani	48	5	10.4%
Cistični	44	2	5.5%
UKUPNO	400	56	14%

Tabela 3. Incidenca karcinoma štitaste žlezde u scintigrafski pregledanom solitarnom nodusu

Solitarni nodus	Broj operisanih	Karcinom štitaste žlezde	Procenat
Afunkcionalni	337	51	15.1%
Hipofunkcionalni	42	4	9.5%
Hiperfunkcionalni	21	1	4.7%
UKUPNO	400	56	14%

Tabela 4. FNA nalaz i definitivni pato-histološki (PH) nalaz operisanih sa solitarnim nodusom

	FNA NALAZ	PH NALAZ	SENZITIVNOST
Maligni + sumnjivi	155	56	36%
Benigni	205	205+99	100%
Neadekvatni	40	40	-

Tabela 1. Histološka klasifikacija karcinoma štitaste žlezde

FOLIKULSKI KARCINOM

Minimalno invazivni

Maksimalno invazivni

Varijante

Tip oksifilnih ćelija

Tip svetlih ćelija

PAPILARNI KARCINOM

Varijante

Mikrokarcinom

Inkapsulirani tip

Folikularna varijanta

Difuzno sklerozirajući

MEDULARNI KARCINOM (karcinom C ćelija)

Varijante

Mešovita medularno-folikulska varijanta

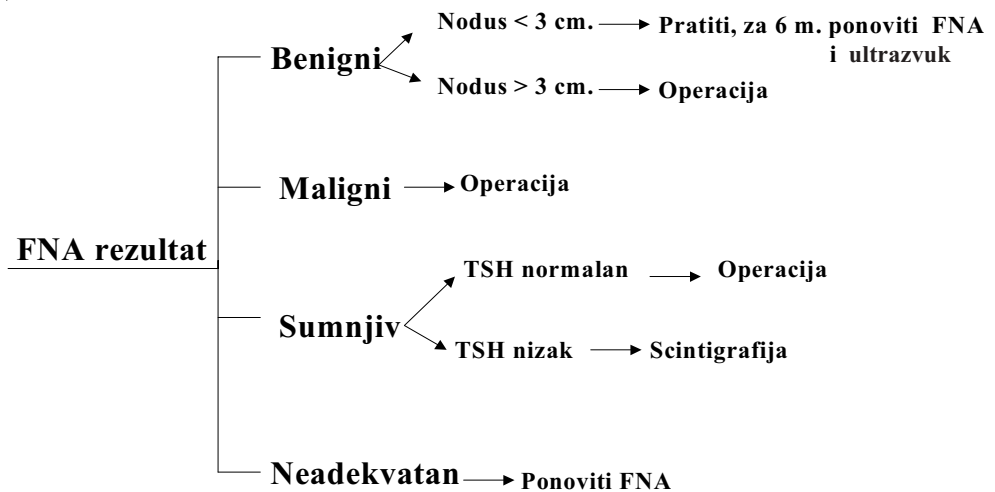
NEDIFERENTOVANI (ANAPLASTIČNI) KARCINOM

OSTALI KARCINOMI

Tabela 6. Faktori rizika za karcinom štitaste žlezde

1. Starost
2. Pol
3. Prethodno zračenje
4. Mesto boravka
5. Kliničke osobine solitarnog nodusa
6. Postojanje cervikalne limfonodopatije ili udaljenih metastaza
7. Kompresivne smetnje

Tabela 7. Algoritam za evaluaciju solitarnog nodusa štitaste zlezde



Literatura

1. Mechanick J. Diagnosis et Management of Thyroid Nodules. In Endocrine Surgery, ed. Schwartz EA, Pertsemlidis D, Gagner M. Publ. Marcel Dekker, Inc. New York-Basel. 2004, (III), 115-131.
2. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2000; 29(1): 187-203.
3. Mazzaferri EL. Management of the solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993, 328:553-559.
4. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules, II: scanning techniques, thyroid suppression therapy, and fine-needle aspiration biopsy. *Head Neck Surg* 1981; 3:297-332-
5. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-1840.
6. Paunovic I, Krgovic K, Todorovic M. Karcinom tiroideje u solitarnom i dominantnom nodusu. *Acta chirurgica Iugoslavica* 1998, (1):268.
7. Bona G, Bozzola M, Buzzi F et al. Thyroid nodules. *Minerva Pediatr.* 2002; 54(3):263-269.
8. Woeber AK. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg Clin North America* 1995; 75(3):357-363.
9. van Heerden JA. The Solitary Thyroid Nodule. In: Volume I: Thyroid neoplasms, 7th International Postgraduate Course in Endocrine Surgery, Saint Jean de Luz, France, 2002.
10. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3):784-795.
11. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach. *World J Surg* 2000; 24(8):942-951.
12. Yim JH, Doherty GM. Papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1(4):329-328.
13. Steinmuller T, Klupp J, Rayes N et al. Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 2000; 166(1):29-33.
14. Yousem DM, Huang F, Loevner LA et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MRI. *Am J Neuroradiol* 1997; 18:1423-1428.
15. Martin H. Aspiration biopsy. *Surg Gynecol Obstet* 1934; 49:578-589.
16. Lowhagen T, Granberg PO. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *W J Surg* 1981; 5: 61-73.

17. Matesa N, Tabain I, Dabelic et al. Diagnostic relevance of fine needle aspiration cytology for follicular lesions of the thyroid: retrospective study. *Croat Med J* 2002; 43(5):606-609.
18. Duek SD, Goldenberg D, Linn S. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg Today* 2002; 32(10):857-861.
19. Suen KC. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *CMAJ* 2002; 167(5):491-495.
20. Oertel YC. Fine-Needle Aspiration in the Evaluation of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 1997; 8(3):215-224.
21. Werga P, Wallin G, Skoog L et al. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. *World J Surg* 2000; 24(8):907-912.
22. Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Prob Surg* 1994; 31:935-1001.
23. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid goiter, evaluation and management. *N Engl J Med* 1985, 313:428-436.
24. Al-Salamah SM, Khalid H, Bismar HA. Incidence of differentiated cancer in nodular goiter. *Saudi Med J* 2002; 23(8):947-52.
24. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumors. WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed., Berlin, Springer-Verlag, 1988.
25. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63:908-911.
26. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma in the United States: 1985-1995. *Cancer* 1998; 26:38-48.
27. Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: A report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10:1296-1308.
28. Clark DE. Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. *JAMA* 1955; 159:1007-1009.
29. Winship T, Rosvoll RV. Thyroid carcinoma in childhood : Final report on a 20 year study. *Clinical Proceedings, Children Hospital* 1970; 26:327-348.
30. Ron E, Modan B, Preston D et al. Thyroid neoplasia following low dose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989; 120:516-531.
31. Haigh PI. Follicular thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3(4):349-354.
32. Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA et al. Hurthle cell carcinoma: a 60-years experience. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(2):197-203.
33. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, And a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88(5):1139-1148.

33. Ozgen AG,Hamulu F,Bayraktar F et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999; 9(6); 579-682.
34. Scheuba C,Kaserer K,Weinhausl A et al. Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 1999; 126(6):1089-1095.
35. Donghi R,Sozzi G,Pieroti MA et al. The oncogene associated with human papillary thyroid carcinoma (PTC) is assigned to chromosome 10 q11-q12 in the same region as multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A). *Oncogene* 1989; 4(4):521-523.
36. Donghi R,Longoni A,Pilotti S et al. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1993; 91(4):1753-1760.
37. Mulligan LM,Kwok JBJ,Healey CS et al. Germ-line mutations of the ret proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363:458-462.
38. Mulligan LM,Gardner E,Smith BA,Mathew CGP,Ponder BAJ. Genetic events in tumour initiation and progression in multiple endocrine neoplasia type 2. *Gene Chrom Cancer* 1993;6:166-177.
39. Stoler DL,Datta RV,Charles MA. Genomic instability measurement in the diagnosis of thyroid neoplasms. *Head Neck* 2002; 24(3):290-295
40. Harness JK,van Heerden JA,Lennquist S. Future of thyroid surgery and training surgeons to meet the expectations of 2000 and beyond. *World J Surg* 2000; 24(8):976-982.
41. Gharib H,James EM,Charboneau JW et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317: 70-76.
42. Reverter RL,Lucas A,Salinas I et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1992; 36:25-29.
43. Biondi B,Fazio S,Carella C et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:334-338.
44. Marocci C,Golia F,Bruno-Bossio G et al. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:818-823.