

## Carcinoma familiar del tiroides no medular (CFTNM): características de presentación en 17 casos

Lorena Mosso<sup>1</sup>, Soledad Velasco<sup>1a</sup>, Iván Salazar<sup>2</sup>, Antonieta Solar<sup>2</sup>, Hernán González<sup>3</sup>, Belinda Cardona<sup>1a</sup>, Carlos Fardella<sup>1</sup>, Gilberto González<sup>1</sup>, José Manuel López<sup>1</sup>, José Adolfo Rodríguez<sup>1</sup>, Francisco Cruz<sup>4</sup>, Eugenio Arteaga<sup>1</sup>.

### *Clinical features of 17 patients with familial non medullary thyroid carcinoma*

**Background:** Papillary thyroid carcinoma can have familial aggregation. **Aim:** To compare retrospectively familial non medullary thyroid carcinoma (FNMTTC) with sporadic papillary thyroid carcinoma (PTC). **Material and methods:** Retrospective analysis of medical records of patients with thyroid carcinoma. An index case was defined as a subject with the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma with one or more first degree relatives with the same type of cancer. Seventeen such patients were identified and were compared with 352 subjects with PTC. **Results:** The most common affected relatives were sisters. Patients with FNMTTC were younger than those with PTC. No differences were observed in gender, single or multiple foci, thyroid capsule involvement, surgical border involvement, number of affected lymph nodes and coexistence of follicular hyperplasia. Patients with FNMTTC had smaller tumors and had a nine times more common association with lymphocytic thyroiditis. Five patients with FNMTTC had local recurrence during 4.8 years of follow up. **Conclusions:** Patients with FNMTTC commonly have an associated chronic thyroiditis, are younger and have smaller tumors than patients with PTC (Rev Méd Chile 2007; 135: 718-24). **(Key words:** Carcinoma, papillary; Thyroiditis; Thyroid neoplasms)

Recibido el 2 de agosto, 2006. Aceptado el 20 de diciembre, 2006.

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología. <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica. <sup>3</sup>División de Cirugía, Sección Cirugía de Cabeza y Cuello. <sup>4</sup>Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>a</sup>Residente de Endocrinología

La gran mayoría de los cánceres de tiroides se presentan como una enfermedad aislada, sin embargo, existen formas familiares, siendo la más

conocida el cáncer medular hereditario. El cáncer medular representa menos de 2% de todos los cánceres tiroideos, de éstos, cerca de 30% se presentan como enfermedad hereditaria autonómica dominante y se relacionan con mutaciones del proto-oncogen RET. La agresividad y patrón de herencia del cáncer medular de tiroides ha llevado a conductas tan agresivas como la indica-

*Correspondencia a:* Dra. Lorena Mosso G. Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5º piso, Santiago, Chile. Teléfono: 056-02-354 3095. Fax: 056-02-638 5675. E-mail: mosso@med.puc.cl

ción de tiroidectomía profiláctica en familiares portadores de la mutación<sup>1</sup>.

Por su parte, los cánceres diferenciados del tiroides, que incluyen a las variedades papilar y folicular, ocurren casi siempre en forma esporádica. Sin embargo, últimamente se ha descrito que el cáncer papilar del tiroides puede presentarse como una enfermedad de agregación familiar. Esta asociación familiar puede ocurrir en forma aislada o, menos frecuentemente, asociada a enfermedades hereditarias como el síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jegher, enfermedad de Cowden, poliposis adenomatosa familiar, neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y síndrome de Werner<sup>2-4</sup>. La primera comunicación de carcinoma familiar de tiroides no medular (CFTNM) se realizó en 1955 en gemelos monocigóticos<sup>5</sup>; desde entonces, se han comunicado numerosos casos, pese a lo cual, sólo a fines de la década 1990-99, el CFTNM es reconocido como entidad clínica<sup>6-8</sup>. El CFTNM requiere para ser diagnosticado que se presente en dos o más familiares de primer grado<sup>9</sup>; la prevalencia descrita varía entre 1,5% y 10,5% de todos los carcinomas tiroideos diferenciados<sup>10-14</sup>. El riesgo de tener un cáncer tiroideo puede aumentar de 3,2 a 6,4 veces para los miembros de la familia de un paciente con cáncer de tiroides, dependiendo del sexo y el grado de parentesco, siendo el riesgo mayor para las hermanas<sup>15</sup>.

Hasta el momento no se ha definido alguna característica clínica, histológica o molecular que permita sospechar o distinguir al CFTNM de un caso esporádico, salvo la agregación familiar<sup>15</sup>.

El comportamiento y agresividad de estos tumores es motivo de controversia. Algunos autores han descrito que los pacientes con CFTNM presentan mayor agresividad, caracterizada por multifocalidad, invasión capsular y compromiso ganglionar, lo que los hace recomendar la tiroidectomía total y linfadenectomía regional como terapia inicial para disminuir las recurrencias. Sin embargo, estudios de metaanálisis no han demostrado la mayor agresividad comparada al carcinoma de tiroides no familiar<sup>7,16</sup>.

En Chile no existen datos acerca de las características de presentación del CFTNM.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas e histopatológicas del CFTNM y compararlas con aquellas de los casos de CPT esporádicos de nuestra casuística.

## PACIENTES Y MÉTODO

*Pacientes.* Se realizó un análisis retrospectivo para identificar casos de CFTNM diagnosticados en los últimos 10 años, en el Departamento de Endocrinología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, que tuvieran información clínica e histopatológica completa. Se definió como caso índice aquel paciente con diagnóstico de carcinoma diferenciado del tiroides, que hubiera tenido antecedente de 1 o más familiares de primer grado afectado de la misma neoplasia con confirmación histopatológica. En total, se incluyeron 17 casos provenientes de diferentes familias, todos ellos correspondieron a carcinoma de tipo papilar. Este grupo fue comparado con 352 pacientes operados de cáncer papilar del tiroides (CPT) de tipo esporádico en nuestra institución en el mismo período.

*Métodos.* Todos los pacientes incluidos en esta serie fueron tratados por endocrinólogos de nuestro departamento, habían sido sometidos a tiroidectomía total y fueron analizados por patólogos del mismo centro. Se tuvo acceso a la ecografía diagnóstica en los 17 casos de CFTNM.

En el estudio de todos los pacientes, se sometió a biopsia con aguja fina bajo ecografía a todos los nódulos mayores de 10 mm y a aquellos menores de 10 mm que se presentaran como sospechosos a la ecografía<sup>17</sup>. Los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides en la biopsia preoperatoria fueron sometidos a tiroidectomía total.

Cada pieza quirúrgica fue procesada con cortes seriados y sistematizados; el estudio histológico se realizó de forma clásica en los tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina, a partir de cortes histológicos de 5 micrones de espesor. Todas las preparaciones fueron teñidas con hematoxilina-eosina. En todos los informes se consignó el tipo histológico y su grado de diferenciación, considerando las siguientes variables: tamaño (en los casos de multifocalidad se consideró el tumor de mayor tamaño), focalidad (uni o múltiple), presencia de linfonodos metastásicos, compromiso de la cápsula tiroidea, compromiso del borde quirúrgico y presencia de permeaciones vasculares. Además, se consignó la asociación con patología benigna del tiroides como hiperplasia folicular o tiroiditis autoinmune.

En todos los CFTNM se recabó información sobre la terapia efectuada y se hizo el seguimiento clínico para evaluar eventuales recurrencias. No se incluye el seguimiento de los CPT esporádicos.

La comparación se hizo utilizando el test de Fisher, considerando significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

RESULTADOS

La relación familiar más frecuente de los CFTNM con los otros miembros comprometidos fue el de hermana, madre o hija (Tabla 1). Ninguno de los casos de CFTNM se asoció con otras enfermedades hereditarias. Las características clínicas e histológicas de presentación de los pacientes se muestran en la Tabla 2. Las características ecográficas de los nódulos estudiados se describen en la Tabla 3, en 6 pacientes se asociaba la presencia del nódulo estudiado a signos de tiroiditis crónica, descrita como glándula hipoecogénica, disminuida de tamaño, estructura gruesa con un patrón heterogéneo, seudonódulos y tabiques ecogénicos, disminución del flujo y contornos lobulados con cápsula indemne, en todos ellos el nódulo estudiado era claramente distinguido del resto del parénquima.

Los pacientes del grupo CFTNM fueron significativamente más jóvenes que los con cáncer esporádico. No existió diferencia en los paráme-

tros de género, uni o multifocalidad, compromiso de la cápsula tiroidea, compromiso de borde quirúrgico, número de ganglios con metástasis y coexistencia con hiperplasia folicular.

El tamaño del tumor fue menor en los casos de CFTNM ( $p < 0,001$ ) que en los CPT esporádicos, con un promedio de  $10,8 \pm 6,4$  mm (entre 7-30 mm), correspondiendo 9 de ellos a microcarcinomas (menores de 1 cm). La asociación con tiroiditis linfocitaria fue 9 veces superior en los casos de CFTNM ( $p < 0,001$ ).

En todos los casos de CFTNM, la terapia inicial incluyó tiroidectomía total y yodo radiactivo en dosis entre 100 y 150 mCi. En sólo un caso se evidenció metástasis pulmonares en el rastreo efectuado con la dosis de yodo radiactivo inicial.

**Tabla 1. Relación de parentesco de casos índices de CFTNM con familiar afectado previamente de cáncer diferenciado de tiroides**

Tipo de parentesco	Número de casos
Hermana	6
Hermano	2
Madre	4
Padre	0
Hija	4
Hijo	1

**Tabla 2. Características clínicas e histológicas de presentación en los pacientes con cáncer familiar y no familiar de tiroides**

	Familiar n =17	No Familiar n =352	p
Edad (años)	36,6±12,9	45,6±4,9	< 0,02
Sexo (masculino/femenino)	3/14	59/293	
Unifocalidad	10/17 (59%)	235/352 (67%)	0,36
Multifocalidad	7/17 (41%)	117/352 (33%)	0,33
Linfonodos comprometidos	5/17 (29%)	52/352 (15%)	0,1
Compromiso de cápsula tiroidea	5/17 (29%)	141/352 (40%)	0,13
Compromiso de borde quirúrgico	3/17 (18%)	54/352 (15%)	0,5
Permeación vascular	1/17 (6%)	28/352 (8%)	0,6
Asociación con tiroiditis crónica	9/17 (53%)	22/352 (6%)	< 0,001
Asociación con hiperplasia folicular	5/17 (29%)	39/352 (11%)	0,123
Extensión peritiroidea	5/17 (29%)	58/352 (16%)	0,146
Tamaño del tumor (mm)	10,8±6,4	18,7±12,5	< 0,001

**Tabla 3. Características ecográficas de los nódulos tiroideos en los pacientes con CFTNM (17 casos)**

Característica ecográfica	Número
Ecogeneidad	
Hipoecogénico	11
Isoecogénico	6
Hiperecogénico	0
Contenido	
Sólido	14
Quístico	0
Mixto	3
Homogeneidad	
Homogéneo	11
Heterogéneo	6
Bordes	
Regulares	12
Irregulares	5
Microcalcificaciones	
Presentes	8
Ausentes	9

En los casos de CFTNM, el tiempo desde el diagnóstico al momento de esta comunicación fue de  $4,8 \pm 3,2$  años; 5 pacientes (29,4%) tuvieron recurrencia local durante el seguimiento. En 5/17 casos se efectuó reexploración cervical y disección ganglionar por metástasis ganglionares o recurrencia local. En un caso la recidiva ocurrió en 2 oportunidades a los 2 y 3 años de seguimiento, evidenciándose la última vez compromiso pulmonar pese a la cirugía y al tratamiento repetido con yodo radiactivo que acumulaba 600 mCi; este caso corresponde a una mujer de 23 años con antecedentes de CPT en su madre y un hermano.

#### DISCUSIÓN

Describimos la primera serie chilena de CFTNM. En esta casuística, los pacientes con CFNM aparecen como más jóvenes que los con CPT esporádico. Si bien esto fue descrito por Lynch et al<sup>18</sup>, no ha sido corroborado en series más extensas publicadas a nivel poblacional en Suiza y Japón<sup>15,19</sup>. También encontramos que en los pa-

cientes con CFTNM, el tumor era de menor tamaño que en los esporádicos, con un alto gran porcentaje de microcarcinomas (53%), hecho no descrito en las series poblacionales<sup>15,19</sup>. Es posible que en nuestros pacientes haya un sesgo de selección dado que ellos fueron diagnosticados en los últimos 10 años, de modo que la precocidad de diagnóstico, y por ende el menor tamaño, pueda deberse al estudio ecográfico solicitado por el antecedente familiar del caso índice y a la biopsia solicitada frente a cualquier signo de sospecha en los nódulos encontrados aunque éstos fueran menores de 10 mm.

En cuanto a comportamiento y agresividad, no encontramos diferencias significativas en los criterios histológicos que los sustentan (permeación linfática, invasión vascular y de cápsula, compromiso del borde quirúrgico o metástasis ganglionares). Tampoco observamos diferencias en cuanto al número de focos tumorales. Es llamativa, sin embargo, la tendencia a un mayor número de ganglios comprometidos en CFTNM, que fue casi el doble que lo encontrado en CPT esporádico, pese al menor tamaño del tumor inicial. Esto último podría estar implicando un comportamiento biológico más agresivo, aunque una alternativa sería el sesgo de selección del equipo quirúrgico que pudiera haber sido más incisivo en la pesquisa de adenopatías, en atención al carácter familiar del cuadro. Asimismo, la incidencia de recurrencia y de reoperación fue cercana a 30% en los CFTNM, cifra que supera con creces a lo que observamos habitualmente en los pacientes con cánceres esporádicos (datos no publicados).

En un metaanálisis de todas las series publicadas hasta ese momento en CFTNM, Loh (1997) no señaló ninguna conclusión acerca de un eventual comportamiento más agresivo de este grupo respecto del CPT esporádico<sup>7</sup>. Desde entonces, este tema ha sido motivo de controversia<sup>19-21</sup>. Nuestros hallazgos apuntan a respaldar un comportamiento más agresivo del CFTNM, en concordancia con lo publicado recientemente por las grandes series de Alsanea<sup>16</sup> y Uchino<sup>19</sup>.

Un aspecto interesante en nuestra serie fue la fuerte asociación (47%) de CFTNM a tiroiditis linfocitaria, prevalencia notoriamente más elevada de lo descrito para CPT esporádico<sup>22</sup>. La asociación entre tiroiditis linfocitaria y CPT ha sido motivo de revisiones y controversias. Algunos autores han

planteado que si bien la tiroiditis linfocitaria está presente en un gran número de casos de CPT, esta asociación no implicaría un efecto causal entre ambas enfermedades y expresaría solamente la coexistencia de una enfermedad común (tiroiditis crónica de Hashimoto) en pacientes que presentan CPT<sup>23</sup>. En la mayoría de las series la coexistencia de CPT en sujetos con tiroiditis de Hashimoto fluctúa entre 2% y 4%<sup>24,25</sup>. Por otra parte, la tiroiditis focal o infiltración linfocitaria se ha descrito fuertemente asociada a CPT, lo que puede ser interpretado como una respuesta inmunológica al cáncer, y que incluso podría representar un papel protector frente a la enfermedad neoplásica<sup>26</sup>. Recientemente, Gasbarri et al describen subtipos específicos de enfermedad de Hashimoto y plantean que, en el subtipo asociado a microcarcinoma, se encontraría aumentada la expresión de algunas moléculas involucradas en la transformación maligna, apoptosis y el control del ciclo celular como galectina 3, HBME-1 (células de endotelio humano de médula ósea), c-met y ciclina D1. Los estudios moleculares realizados, demostrarían que la tiroiditis en esos pacientes sería gatillada por la respuesta celular a antígenos relacionados al cáncer<sup>27</sup>. Paralelo al reporte anterior, Prasat et al describen la expresión de cuatro genes asociados a CPT en pacientes con tiroiditis autoinmune: galectina 3, CITED1, KRT19 (citoqueratina 19) y FN1 (fibronectina-1), sugiriendo que en los casos de tiroiditis de Hashimoto asociados a microcarcinoma, la sobreexpresión de estos genes implicaría una transformación maligna local a nivel celular de las células foliculares en una tiroiditis preexistente<sup>28</sup>.

En nuestros pacientes, el diagnóstico histológico de tiroiditis linfocitaria se efectuó en los casos en que toda la glándula estaba comprometida lo cual implica un proceso inflamatorio global; la presencia de un extenso proceso inflamatorio, unido a la mayor frecuencia de microcarcinomas, hace planteable que la tiroiditis sea más bien una enfermedad predisponente en CFTNM y no una reacción al tumor. Desde el punto de vista clínico, es relevante que el hallazgo ecográfico de un patrón de tiroiditis concomitante a la presencia de un nódulo en casos de pacientes con antecedentes familiares de cáncer tiroideo, debe ser evaluado con acuciosidad y por radiólogos expertos, dado la dificultad técnica que implica la distinción en este patrón ecográfico con los seudonódulos. Es necesario contar con más estudios para aclarar

este punto. Lamentablemente, no contamos con marcadores inmunológicos séricos en nuestros pacientes para poder avanzar en la explicación de este fenómeno.

El parentesco más frecuente en nuestros casos fue el de hermana, seguido por madre o hija, lo cual es concordante con lo descrito en la literatura<sup>15,29</sup>; esta predominancia del género femenino es común a la mayor parte de las enfermedades tiroideas y hace pensar en un factor común de predisposición genética en su desarrollo.

Hasta el momento no se ha determinado la o las alteraciones genéticas potencialmente responsables del CFTNM y probablemente son varios los factores involucrados. Algunos estudios indican que la transmisión es compatible con un patrón autosómico dominante con penetrancia reducida<sup>30</sup>. Si bien se ha descrito mayor riesgo en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (por alteraciones en el gen APC) y en pacientes con enfermedad de Cowden (por mutaciones en gen supresor de tumores PTEN), este subgrupo corresponde a la minoría de los pacientes con CFTNM, y aún no se han podido encontrar asociaciones consistentes entre el grupo de CFTNM y las mutaciones antes descritas<sup>31</sup>.

Hasta no disponer de un estudio genético predictor del riesgo de desarrollar CFTNM, se debiera recomendar examen cervical acucioso en todos los familiares de primer grado de pacientes con CPT, incluyendo una ecografía cervical de alta resolución. Ante la presencia de nódulos mantenemos la conducta general de biopsiar aquellos de tamaño mayor a 10 y los de menos de 10 mm con características sospechosas de malignidad a la ecografía, sin embargo, en la decisión clínica, debe incorporarse el antecedente de cáncer tiroideo en familiar directo como un elemento más de riesgo de malignidad. La presencia concomitante de tiroiditis en casos de pacientes con nódulos y antecedentes familiares de CPT podría considerarse un criterio de mayor riesgo de malignidad de los nódulos. Finalmente, dada la posibilidad de un comportamiento más agresivo de los pacientes con CFTNM, creemos que está indicada una conducta quirúrgica que considere siempre tiroidectomía total, pesquisa sistemática y extirpación de toda adenopatía sospechosa detectada ya sea en la ecotomografía preoperatoria o en el acto quirúrgico.

REFERENCIAS

1. LIPS CJ, HÖPPENER JW, VAN NESSELROOIJ BP, VAN DER LUIJT RB. Counselling in multiple endocrine neoplasia syndromes: from individual experience to general guidelines. *J Intern Med* 2005; 257: 69-77.
2. FAGIN JA. Familial nonmedullary thyroid carcinoma-the case for genetic susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 342-4.
3. ENG C. Familial papillary thyroid cancer: many syndromes, too many genes? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1755-7.
4. ALSANEA O, CLARK OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 44-51.
5. ROBINSON DW, ORR TG. Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins. *Arch Surg* 1955; 70: 923-8.
6. NEMEC J, SOUMAR J, ZAMRAZIL VDP, POHUNKOVA D, MOTLIK K, MIREJOVSKY P. Familial occurrence of differentiated (non-medullary) thyroid cancer. *Oncology* 1975; 32: 151-7.
7. LOH KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997; 7: 107-13.
8. LUPOLI G, VITALE G, CARAGLIA M, FITTIPALDI MR, ABBRUZZESE A, TAGLIAFERRI P ET AL. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; 353: 637-9.
9. MUSHOLT TJ, MUSHOLT PB, PETRICH T, OETTING G, KNAPP WH, KLEMPNAUER J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 2000; 24: 1409-17.
10. GOLDFAR DE, EASTON DF, CANNON-ALBRIGHT LA ET AL. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1600-8.
11. RON E, KLEINERMAN RA, BOICE JD JR, LiVolsi VA, FLANNERY JT, FRAUMENI JF JR. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1-12.
12. HEMMINKI K, VAITTINEN P. Familial cancers in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1109-17.
13. LEPRAT F, BONICHON F, GUYOT M, TROUETTE H, TROJANI M, VERGNOT V ET AL. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: pathology review in 27 affected cases from 13 French families. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 589.
14. HRAFNKELSSON J, TULINIUS H, JONASSON JG, OLAFSDOTTIR G, SIGVALDASON H. Papillary thyroid carcinoma in Iceland: a study of the occurrence in families and the coexistence of other primary tumours. *Acta Oncol* 1989; 28: 785-8.
15. HEMMINKI K, ENG C, CHEN B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5747-53.
16. ALSANEA O, WADA N, AIN K, WONG M, TAYLOR K, ITUARTE PH ET AL. Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery* 2000; 128: 1043-50; discussion 1050-1.
17. CAMPUSANO CM, BELLO FM, GONZÁLEZ RE, LAM JE, LIBERMAN CG, MUNIZAGA FC ET AL. Consensus report on the diagnosis and management of non palpable thyroid nodules. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1249-55.
18. LYNCH HT, LYNCH PM, ALBANO WA, EDNEY J, ORGAN CH, LYNCH JF. Hereditary cancer: ascertainment and management. *CA Cancer J Clin* 1979; 29: 216-32.
19. 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.
20. MAXWELL EL, HALL FT, FREEMAN JL. Familial non-medullary thyroid cancer: a matched-case control study. *Laryngoscope* 2004; 114: 2182-6.
21. STURGEON C, CLARK OH. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2005; 15: 588-93.
22. SHERMAN SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-11.
23. SEGAL K, BEN-BASSAT M, AVRAHAM A, HAR-EL G, SIDI J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg* 1985; 70: 205-9.
24. PACINI F, MARIOTTI S, FORMICA N, ELSEI R, ANELLI S, CAPOTORTI E ET AL. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 119: 373-80.
25. OKAYASU I, FUJIWARA M, HARA Y, TANAKA Y, ROSE NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995; 76: 2312-8.
26. KEBEBEW E, TRESELER PA, ITUARTE PH, CLARK OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and

- papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001; 25: 632-7.
27. GASBARRI A, SCIACCHITANO S, MARASCO A, PAPOTTI M, DI NAPOLI A, MARZULLO A ET AL. Detection and molecular characterization of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis. *Br J Cancer* 2004; 13; 91: 1096-104.
28. PRASAD ML, HUANG Y, PELLEGGATA NS, DE LA CHAPELLE A, KLOOS RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2004; 45: 39-46.
29. HANDKIEWCZ-JUNAK D, BANASIK T, KOLOSZA Z, ROSKOSZ J, KUKULSKA A, PUCH Z ET AL. Risk of malignant tumors in first-degree relatives of patients with differentiated thyroid cancer - a hospital based study. *Neoplasma* 2006; 53: 67-72.
30. HEMMINKI K, LI X. Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer* 2003; 103: 105-9.
31. STURGEON C, CLARK OH. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2005; 15: 588-93.