

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO  
NACIONAL "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

4

ENFERMEDADES ASOCIADAS A CANCER  
PRIMARIO DE TIROIDES

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION  
P R E S E N T A :  
DRA. MERCEDES ESPINOSA HERNANDEZ

L



MEXICO, D. F.

~~1998~~

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ENFERMEDADES ASOCIADAS A CANCER  
PRIMARIO DE TIROIDES**

Folio de protocolo: 960679

Folio de tesis: 976900063

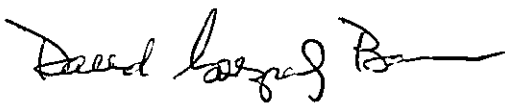
ASESORES DE TESIS:

Dr. Pedro Torres 

Adscrito al departamento de Endocrinología y Nutrición

Titular de la clínica de Tiroides

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

Dr. David González Bárcena 

Profesor titular del curso de Endocrinología y Nutrición

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

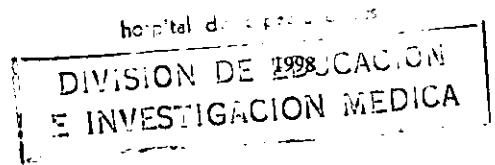
VoBo.

Dr Arturo Robles Páramo 

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

México, D.F.



## INDICE

Resumen.....	3
Antecedentes científicos.....	5
Material y método.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusiones.....	16
Cuadros.....	17
Bibliografía.....	22

## **DEDICATORIA**

### **A MI FAMILIA:**

Sabiendo que no existirá una forma de agradecer todo su cariño y apoyo, quiero que sientan que el objetivo logrado también es suyo.

## **AGRADECIMIENTOS**

**AL DR. PEDRO TORRES AMBRIZ Y DR DAVID GONZALEZ**

**BARCENA:**

Por la ayuda brindada para la realización de esta tesis.

**A MIS MAESTROS:**

Por todos los conocimientos que me transmitieron durante mi periodo de entrenamiento.

## Resumen

**Objetivo:** Determinar frecuencia y riesgo de enfermedades asociadas a cáncer primario de tiroides en la población del HECMR “La Raza”.

**Pacientes y métodos:** Se revisaron los casos de 145 pacientes con tiroidectomía realizada entre enero de 1993 y mayo de 1996, y se dividieron en dos grupos: Grupo I: con cáncer, Grupo II: sin cáncer. Registrándose las enfermedades asociadas en cada caso. Los datos fueron analizados por razón de momios (OR).

**Resultados:** Las enfermedades tiroideas más frecuentes en ambos grupos fueron hiperplasia nodular (Grupo I=14, grupo II=42) y tiroiditis linfocítica (Grupo I=11, Grupo II=2), con OR=14.30 ( $p=0.005$ ) y 16.5 ( $p=0.0001$ ), respectivamente. Las enfermedades extratiroideas: hipertensión (Grupo I=4, Grupo II=6) y DMII (Grupo I=5, Grupo II=2), con OR no significativos.

**Conclusión:** la tiroiditis linfocítica es un factor de riesgo para el cáncer de tiroides

(Palabras clave: cáncer de tiroides, tiroiditis linfocítica)

## SUMMARY

**Objective.** To determine the frequency and risk of diseases associated to primary thyroid cancer in the population of patients of the HECMR "La Raza" hospital.

**Patients and methods.** We reviewed the cases of 145 patients who underwent thyroidectomy between January 1993 and May 1996 and these patients were divided into two groups. **Group I** with cancer and **Group II** without cancer. We also registered the diseases associated with each case. The data was analyzed by odds ratio.

**Results.** The most frequent thyroid diseases in both groups were: nodular hyperplasia (Group I=14, Group II=42) and lymphocytic thyroiditis (Group I=11, Group II=2) with an odds ratio of 14.30 ( $p=0.005$ ) and 16.5 ( $p=0.0001$ ) respectively. Extrathyroid diseases included hypertension (Group I=4, Group II=6) and NIDDM (Group I=5, Group II=2) with an odds ratio non statistically significant.

**Conclusion.** Lymphocytic thyroiditis is a risk factor for thyroid cancer.

key words (thyroid cancer, lymphocytic thyroiditis)



## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Virtualmente todas las neoplasias malignas del tiroides son de origen epitelial y por tanto son carcinomas, de dos tipos: los que se desarrollan a partir del epitelio folicular y, con menos frecuencia, los que provienen de los elementos parafoliculares (células C). Muy rara vez la tiroides es asiento de una metástasis, de un fibrosarcoma, o de un linfosarcoma, ambos altamente malignos.<sup>(1)</sup>

La incidencia del carcinoma de tiroides en 1995 en Estados Unidos se estimó en 13900 casos, constituyendo el 1.1% de todos los cánceres, excepto el cáncer de piel<sup>(2)</sup>

Los tumores de tiroides son raros en la niñez y la incidencia aumenta con la edad. La prevalencia de neoplasias en autopsias es variable, dependiendo de la población seleccionada y el cuidado al revisar la pieza quirúrgica, el rango es de 0.1 a 2.7 por ciento. Dos estudios de necropsias consecutivas en pacientes fallecidos intrahospitalariamente por causas ajenas a tiroides, encontraron 2.7% de glándulas que albergaban cáncer insospechado y un porcentaje equivalente

de carcinoma metastásico (3). Una significativa proporción de carcinomas no son diagnosticados durante la vida y no son la causa de la muerte; estas lesiones son generalmente menores a 0.5 cm, y usualmente de tipo papilar (4,5).

A principios de la década de los cincuenta surgió mayor interés en determinar la asociación de enfermedades al cáncer de tiroides, con el fin de implementar medidas preventivas y mejorar los métodos diagnósticos existentes en la época. Surgieron a partir de entonces múltiples publicaciones al respecto, muchas de ellas no concluyentes e incluso contradictorias(6).

A través de casi cinco décadas se ha demostrado, que las enfermedades tiroideas que tienen relación con el carcinoma de tiroides, son las de etiología autoinmune como: la tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica y la enfermedad de Graves; además del bocio nodular y los adenomas foliculares(7-10).

Numerosos estudios han reportado la asociación de tiroiditis de Hashimoto con otras condiciones patológicas de la glándula tiroides, incluyendo carcinomas, adenomas y linfomas. El índice de ocurrencia de carcinoma con tiroiditis varía, con un promedio de 7% (0.5-13%). El amplio rango refleja la poca uniformidad en los criterios diagnósticos, además de que es frecuente que las neoplasias de tipo epitelial, especialmente los carcinomas papilares, se asocien con tiroiditis no específica, focal o difusa (6).

El tipo de carcinoma más frecuentemente asociado a la tiroiditis de Hashimoto es el papilar, seguido del folicular y el de Hürthle. (8).

En estudios retrospectivos Daily, Pollock y Sprong, Schlinke y Holmres, citaron una incidencia de 8-15% de cáncer tiroideo asociado con tiroiditis de Hashimoto. Histológicamente estos tumores eran linfomas y carcinomas papilares de bajo grado de malignidad. Algunos de estos autores han concluido que la tiroiditis de Hashimoto debe ser considerada una enfermedad premaligna y como tal debe ser tratada en forma agresiva (9,10).

En 1965 Hirabayashi y Lidsay reportaron una incidencia de 22.5% de cáncer de tiroides en 752 pacientes con tiroiditis crónica, quienes fueron sometidos a tiroidectomía. Sin embargo concluyeron que la tiroiditis focal o difusa puede desarrollarse en forma secundaria, como una respuesta inflamatoria a la neoplasia (11,12,13).

La asociación de enfermedad de Graves con el carcinoma de tiroides no es clara. La ocurrencia de estas dos enfermedades no es del todo extraña, ya que existen reportes en la literatura mundial con cifras que van del 4-8% (14). La hipótesis prevalente es que TSH es un importante promotor del crecimiento y posible agente en la génesis del carcinoma. Esta asociación surge de la posibilidad de que los anticuerpos estimulantes de tiroides pueden formar parte

de la patogénesis y progresión de las neoplasias tiroideas, siendo los responsables de la hiperplasia glandular e incremento en la síntesis de DNA. Los niveles del RNA mensajero del protooncogen C-.myc en cultivos celulares, se incrementan tanto por TSH como por IgG de pacientes con enfermedad de Graves (15).

La estimulación del crecimiento tiroideo por TSH y anticuerpos estimulantes del crecimiento tiroideo son mediados por AMPc ( esto se ha observado in vitro en cultivos celulares). A la luz de estos hallazgos, es razonable sugerir que los anticuerpos estimulantes de tiroides puedan actuar como promotores del cáncer tiroideo así como TSH, en la enfermedad de Graves (16).

Un problema que debe ser considerado por cualquier estudioso de la patología tiroidea es el potencial maligno del adenoma tiroideo. ¿Los carcinomas se desarrollan donde previamente hubo un adenoma ? Crile, Depsey y Hull refieren que casi, si no es que todos los carcinomas son malignos desde su inicio. Lahey y Hare indican que los carcinomas provienen de un adenoma y Cole Slauhter y Rossiter, afirman que 14 (37%) de los carcinomas en sus pacientes surgieron de adenomas (17).

Lo más interesante de los nuevos conceptos, en etiología tumoral es el papel que juegan los oncogenes en el origen y supresión de los tumores. Los oncogenes son usualmente unidades silenciosas hasta que son activados por translocación cromosómica, mutaciones o deleciones, y entonces transforman las células hacia un estado de crecimiento incontrolable. La expresión de C-myc y C-fos son estimulados en tejido tiroideo normal por TSH y ocurre en adenomas y carcinomas (18). Ras se activa por mutaciones de codones específicos y se encuentra expresada en bocios nodulares indicando que puede haber un factor temprano en la génesis y se expresa por arriba de un 45% de tumores benignos y malignos. Las mutaciones de Ras no se ven correlacionadas específicamente con la patología o sobrevida del tumor. El oncogen Gsp está activado en adenomas y carcinomas(19). El oncogen RET se ha encontrado en el 11-40% de los pacientes con carcinoma papilar, sobre todo en aquellos que presentan metástasis a distancia o invasión local extratiroidea(20).

Finalmente el riesgo de desarrollar cáncer en un bocio nodular de fondo es bajo, siempre y cuando el bocio carezca de datos ominosos. Se considera que dicho riesgo es de alrededor del 6% y en la mayor parte de los casos es un hallazgo incidental; sin embargo en tres estudios recientes se encontró que la prevalencia de cáncer en bocios nodulares provenientes o no de áreas

endémicas era de 0.1-1.4%. Otros estudios dan una prevalencia de cáncer hasta de 16% en el bocio nodular, pero debe recordarse que hasta en 20% de las tiroides normales se encuentran focos de carcinoma tiroideo que no se manifiesta clínicamente (21)

Hoy en día la inquietud va más allá de la propia glándula y se trata de establecer, si es que existe alguna relación del cáncer tiroideo con enfermedades extratiroideas. Es muy poco lo escrito al respecto. Solo se ha descrito la asociación del linfoma tiroideo con síndromes mielo y linfoproliferativos, así como enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren; todas estas entidades tienen como denominador común en que son producidas por la estimulación antigénica de los linfocitos; y es posible que estos linfocitos comprometidos con el proceso autoinmune sean el origen de la transformación maligna (22)

Teniendo como marco teórico estos antecedentes, se realizó esta investigación en que se determinaron las enfermedades tiroideas y extratiroideas asociadas al cáncer primario de tiroides, y riesgo que implican en el desarrollo del mismo. De esta forma se podrán tomar las medidas necesarias para su detección temprana y prevención.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron los pacientes sometidos a tiroidectomía en el periodo comprendido del 1 de enero de 1995 al 31 de mayo de 1996. Y fueron divididos en dos grupos de acuerdo al reporte histopatológico: **Grupo I:** pacientes con cáncer de tiroides y **Grupo II:** pacientes sin cáncer.

Estos datos fueron analizados inicialmente mediante estadística descriptiva. Y posteriormente fueron comparados ambos grupos para obtener el OR\* (razón de momios) para cada una de las enfermedades encontradas y determinar asociación y riesgo para cáncer tiroideo.

Se utilizaron los paquetes de Soft ware para realizar el análisis estadístico: Dbase 4, para la base de datos; SPSS windows para obtener los datos de estadística descriptiva y Epi-info versión 6.01 para calcular el OR.

\* OR= Odds ratio= razón de momios

## RESULTADOS

De los 145 casos estudiados, 88 formaron parte del grupo I y 57 del grupo II. La distribución por edad y sexo en cada grupo fue la siguiente:

**Grupo I:** 81 mujeres y 7 hombres con una edad X de 44.05 años, (20-84).

**Grupo II:** 51 mujeres y 6 hombres con edad X de 46.86, (18-72). (Cuadros

no. 1 y 2). Los tipos de cáncer que se diagnosticaron en el **Grupo I** fueron: papilar 81 (92.04%), folicular 3 (3.40%), Hürthle 2 (2.27%) y medular 2 (2.27%) (Cuadro no. 3).

Las enfermedades tiroideas que se diagnosticaron al realizar el examen histopatológico (además del cáncer primario de tiroides), en ambos grupos fueron : tiroiditis linfocítica, hiperplasia nodular, adenoma folicular ,hiperplasia difusa y cáncer epidermoide (Cuadro no. 4)

Las enfermedades extratiroideas que se encontraron asociadas al cáncer primario de tiroides fueron en orden de frecuencia en ambos grupos: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo II, artritis reumatoide, asma, espondilitis anquilosante, dermatomiositis, mastopatía fibroquística, hiperplasia prostática, insuficiencia suprarrenal, reflujo gastroesofágico,



tuberculosis pulmonar, prolactinoma, cáncer de mama, miomatosis uterina, litiasis renal, síndrome de Meniere y tuberculosis renal. (Cuadro no. 5)

Al analizar los resultados por razón de momios para obtener el riesgo para cada enfermedad comparando ambos grupos, se encontró que: el riesgo para la hiperplasia nodular fue  $OR=14.30$  con una  $p<0.005$  con intervalo de confianza de 95%. Para tiroiditis linfocítica  $OR= 16.5$  con  $p<0.0001$ . El OR de la hipertensión arterial en relación al cáncer tiroideo fue  $OR=0.27$  con  $p>0.21$  y para DM II  $OR=0.44$  con  $p>0.42$ .

Finalmente se observó que en 4 casos de tirotoxicosis asociados al cáncer tiroideo, siempre hubo otra enfermedad causante de la hiperfunción tiroideo. Estas entidades fueron: bocio nodular (1), tiroiditis linfocítica (1) e hiperplasia difusa (2).

## DISCUSION

Las enfermedades tiroideas que mundialmente se ha reportado tienen relación con el cáncer de la glándula tiroidea son de tipo autoinmune como las tiroiditis de Hashimoto, linfocítica y la enfermedad de Graves. La ocurrencia del carcinoma con tiroiditis varía del 0.5 al 13% con una media de 7% (6-13). El carcinoma más frecuentemente asociado es el papilar. En este estudio se observó en el 25.6% de los casos. Con un OR para la tiroiditis linfocítica de 16.5 con una p estadísticamente significativa. Por lo que no se consideró a la tiroiditis linfocítica como sólo una reacción inflamatoria a la neoplasia, sino como una enfermedad tiroidea que debe ser vigilada, y considerada como factor de riesgo para el carcinoma tiroideo.

La asociación de enfermedad de Graves con el carcinoma de tiroides se reporta del 4 al 8% (14-16). La hipótesis prevalente es que TSH y los TRab son importantes promotores del crecimiento y posibles agentes en la génesis del carcinoma. En nuestra población se observó esta relación en el 9.2%.

El riesgo de desarrollar cáncer en un bocio nodular de fondo es bajo, siempre y cuando el bocio carezca de datos ominosos, como son la presencia de nódulos solitarios, nódulos de consistencia firme, adenomegalias, etc.. Se

considera que dicho riesgo es del 6% (17-19) . Sin embargo se encontró que la enfermedad más frecuentemente asociada a cáncer de tiroides en la población atendida en Hospital de Especialidades HECMN "La Raza", es la hiperplasia nodular, con una valor de OR=14.30 y p estadísticamente significativa. Por lo que pensamos que el bocio nodular debe ser vigilado clínicamente y evaluado a través de citología tiroidea por aspiración.

Todos los pacientes que cursaron con hipertiroidismo tenían una enfermedad tiroidea asociada causante de tirotoxicosis, por lo que es posible que el cáncer tiroideo no sea el que provoque el hipertiroidismo, sino una enfermedad asociada, como las que se encontraron en el presente estudio.

Finalmente en lo que respecta a las enfermedades extratiroideas encontramos que las dos más frecuentemente asociadas al cancer tiroideo fueron la hipertensión arterial y la Diabetes mellitus tipo II, ambas son enfermedades crónico degenerativas, con alta incidencia y prevalencia nacional, y en cuya fisiopatología juega un papel importante la resistencia a la insulina<sup>(23,24)</sup>, defecto ampliamente disseminado en la población mexicana. Además al obtener el OR para ambas enfermedades, no hubo significancia estadística, por lo que, no hay mayor riesgo para padecer cáncer de tiroides en pacientes diabéticos e hipertensos.

## CONCLUSIONES

- 1° El carcinoma papilar fue el más frecuentemente asociado a otras enfermedades, incluso con otras neoplasias malignas de tiroides (92.04%).
- 2° La hiperplasia nodular es la enfermedad tiroidea más frecuentemente asociada a cáncer de tiroides.
- 3° La tiroiditis linfocítica es la segunda enfermedad más frecuentemente asociada a cáncer de tiroides, pero con un OR más alto, estadísticamente significativo.
- 4° Las enfermedades extratiroideas que se encontraron más frecuentemente asociadas al cáncer de tiroides en la población estudiada fueron las de etiología autoinmune (artritis reumatoide, dermatomiositis, asma y espondilitis anquilosante).
- 5° La frecuencia encontrada de diabetes mellitus e hipertensión en la población estudiada, están acorde a la prevalencia nacional de ambas enfermedades.

## CUADROS

Cuadro no. 1. Distribución por sexo (n=145)

<i>GRUPO</i>	<i>MUJERES</i>		<i>HOMBRES</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
I ( con cáncer)	81	92.04	7	7.96
II ( sin cáncer)	51	89.30	6	10.70

Cuadro no. 2. Distribución por edad en años (n=145)

<i>GRUPO</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>RANGO</i>
<b>I (con cáncer)</b>	44.05	20-84
<b>II (sin cáncer)</b>	46.86	18-72

Cuadro no. 3. Tipo de cáncer (n=88)

<b>TIPO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>PAPILAR</b>	81	92.04
<b>FOLICULAR</b>	3	3.40
<b>HÜRTHLE</b>	2	2.27
<b>MEDULAR</b>	2	2.27

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro no.4. Enfermedades tiroideas asociadas en ambos grupos (I y II)

(n=145)

<b>ENFERMEDADES</b>	<b>GRUPO I (n=88)</b>	<b>GRUPO II (n=57)</b>
<b>TIROIDEAS</b>	<b>(con cáncer)</b>	<b>(sin cáncer)</b>
TIROIDITIS	11	2
LINFOCITICA		
HIPERPLASIA	14	42
NODULAR		
ADENOMA	5	13
FOLICULAR		
HIPERPLASIA	4	0
DIFUSA		



Cuadro no. 5. Enfermedades Extratiroideas asociadas en ambos grupos (I y II)  
(n=145)

<b>ENFERMEDADES EXTRA- TIROIDEAS</b>	<b>GRUPO I (n=88) (con cáncer)</b>	<b>GRUPO II (n=57) (sin cáncer)</b>
HIPERTENSION ARTERIAL	4	6
DIABETES MELITUS TIPO II	5	2
ARTRITIS REUMATOIDE	3	2
ASMA	2	0
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	1	0
DERMATOMIOSITIS	1	0
MASTOPATIA FQ. HIPERPLASIA PROSTATICA	1	0
INSUF. SUPRARRENAL	1	0
REFLUJO GE	1	0
TB PULMONAR	1	0
PROLACTINOMA	1	0
CA DE MAMA	0	1
MIOMATOSIS UTERINA	0	3
LITIASIS RENAL	0	1
SINDROME DE MENIERE	0	1
TB RENAL	0	1

**BIBLIOGRAFIA**

1. Singer PA. Cooper OS. Daniels GH. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med.* 1996;156:2165-72.
2. Ain KB. Thyroid cancer. *Endocrinol and metab.Clin north am.* 1995;24:710-46.
3. Harch R. Franssila K. Wassenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer.*1985;56:531-38.
4. Mazzaferri E.Leslie P.J. Hales I. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553-59.
5. Belfiore A. La Rosa GL. La Porta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules. *Am J Med.* 1986;96:363-69.
6. Weiss L. Weinberg D. Warhol M. Medullary carcinoma arising in a thyroid with Hashimoto's disease. *Am J Clin Pathol.*1983;80:534-38.
7. Crile G. Hazzard JB. Incidence of cancer in struma lymphomatosa. *Surg Gyneacol Obst.* 1962;115:101-03.
8. Crile G.Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gyneacol Obstet.*1979,147:350-52.

9. Harach R. Williams D. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clinical Endocrinology*. 1995;43:701-06.
10. Chaudary R. Barnes L. Myers E. Squamous cell carcinoma arising in Hashimoto's thyroiditis. *Head neck*.1994;16:582-85.
11. Hirabayashi RN. Lidsay S. The relation of carcinoma thyroid and chronic thyroiditis. *Srg Gyneacol Obstet*. 1995;121:243-52.
12. Strauss M. Launa N. Coexistent carcinoma carcinoma of the thyroid gland and Hashimoto's thyroiditis. *Surg Gyneacol Obstet*. 1983;157:228-32.
13. Holm L. Blomgren H. Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl Med* 1984;312:602-05.
14. Farbota L. Lawrence A. Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery*. 1985;98:1148-56.
15. Filetti S. Belfiore A. Daniels G. Ippolito O. Vigneri R. The role of thyroid-stimulating anti-bodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*. 1988;318:753-59.
16. Belfiore A. Garofalo M. Giuffrida D. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol metab*. 1990;70:830-35.

17. Silverberg S. Vidone R. Adenoma and carcinoma of the thyroid . *Cancer*. 1966;19:1053-62.
18. Yamashita S. Ong J. Fagin J. Expression of the myc cellular protooncogene in human thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* . 1986; 63:1170-76.
19. Namba H. Gutman R. Matsuo K. H-ras protooncogene mutations in human thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71:223-29.
20. Antonini, P. Venuat AM . Cytogenetic studies on 19 papillary thyroid carcinomas. *Cancer*.1992;5:206.
21. Aslen IA .Myking AO. Salvesen IE. Prognosis importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*. 1993;29:44.
22. Ferrer J. Halperin Y. Conget Y. Alsina M. primary localized cutaneous amyloidosis and familial medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 1991;34:435-39.
23. Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* .1995;99:420-26.
24. Reaven GM. Lithel H. Ladsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*.1996;334:374-81.