

ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas asociadas al hallazgo de cáncer de tiroides originado a partir de nódulos calientes en pacientes con hipertiroidismo: reporte de un caso y revisión sistemática de la literatura

Clinical characteristics associated with the finding of thyroid cancer originating from hot nodules in patients with hyperthyroidism: a case report and systematic review of the literature

Carlos Osorio¹, Jorge Ballestas², Diego Barrios³, Andrés Arevalo³, Shekyna Montaña³, Nashelly Perez³, Yessica Guardo³, Hernán Oviedo³, Valeria Zambrano³, Katherine Redondo⁴, Francisco Herrera¹

- 1 Scalpelli Research Group. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. Endocrine Surgery Group, Servicio de Cirugía General, E.S.E. Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.
- 2 Scalpelli Research Group. Residente de Cirugía General, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
- 3 Scalpelli Research Seedbed. Esudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. E.S.E. Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.
- 4 Scalpelli Research Group. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. Servicio de Anatomía Patológica, E.S.E. Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.

Resumen

La coexistencia entre cáncer de tiroides e hipertiroidismo es infrecuente, y la mayoría de las lesiones nodulares a partir de las cuales se documenta un tumor maligno en este grupo de pacientes corresponden a nódulos fríos. Justificado en el creciente número de reportes en la literatura acerca de tumores malignos diagnosticados a partir de nódulos calientes, se realizó una revisión sistemática que tuvo como objetivo determinar los posibles factores asociados con el diagnóstico de cáncer de tiroides a partir de nódulos calientes en pacientes con hipertiroidismo. Los resultados sugieren que el diagnóstico clínico de bocio nodular tóxico, lesiones nodulares de diámetro mayor de 10 mm y tipo histológico compatible con carcinoma folicular, son factores que aumentan por sí solos el riesgo de realizar el diagnóstico de cáncer a partir de un nódulo caliente.

Palabras clave: glándula tiroides; neoplasias de la tiroides; hipertiroidismo; nódulo tiroideo; adenocarcinoma folicular; revisión sistemática.

Fecha de recibido: 13/1/2021 - Fecha de aceptación: 24/1/2021 - Fecha de publicación en línea: 11/6/2021

Correspondencia: Carlos Gustavo Osorio Covo, E.S.E. Hospital Universitario del Caribe, Zaragocilla, 29 Street N° 50 - 50, Cartagena, Colombia. Teléfono: +573194988374. Correo electrónico: cosorioc@gruposcalpelli.com

Citar como: Osorio C, Ballestas J, Barrios D, Arévalo A, Montaña S, Pérez N, Guardo Y, Oviedo H, Zambrano V, Redondo K, Herrera F. Clinical characteristics associated with the finding of thyroid cancer originating from hot nodules in patients with hyperthyroidism: a case report and systematic review of the literature. Rev Colomb Cir. 2021;36:682-95. <https://doi.org/10.30944/20117582.790>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-ncnd/4.0/deed.es>

Abstract

Coexistence between thyroid cancer and hyperthyroidism is rare, and most of the nodular lesions from which a malignant tumor is documented in this group of patients correspond to cold nodules. Justified by the increasing number of reports in the literature about malignant tumors diagnosed from hot nodules, a systematic review was carried out to determine possible factors associated with the diagnosis of thyroid cancer from hot nodules in patients with hyperthyroidism. The results suggest that the clinical diagnosis of toxic nodular goiter, nodular lesions of diameter > 10 mm and a histological type compatible with a follicular carcinoma, are factors that on their own increase the risk of making the diagnosis of cancer from a hot nodule.

Keywords: thyroid gland; thyroid neoplasms; hyperthyroidism; thyroid nodule; adenocarcinoma, follicular; systematic review.

Introducción

Un nódulo tiroideo caliente se define como una imagen que concentra grandes cantidades de un radiotrazador en comparación con otros nódulos o el resto del parénquima tiroideo, y se ve como un “punto caliente” durante el estudio gamma de un paciente con hipertiroidismo ¹. La coexistencia entre cáncer de tiroides e hipertiroidismo es rara, ya que la mayoría de los nódulos calientes en pacientes con hipertiroidismo se consideran benignos; sin embargo, existe evidencia que sugiere un número creciente de casos documentados de cáncer de tiroides en pacientes con bocio nodular tóxico, bocio multinodular tóxico y bocio difuso tóxico, sin una prevalencia cierta conocida en este momento ². La mayoría de estas lesiones se describen como nódulos no funcionales adyacentes a nódulos calientes o inmersos en glándulas con captación difusa del trazador, por ejemplo, nódulos fríos. Sin embargo, existen algunos reportes en la literatura que informan el desarrollo de cáncer a partir de nódulos calientes en pacientes con hipertiroidismo, lo que obliga a descartar preoperatoriamente la presencia de cancer ³. Desafortunadamente, no hay informes en la literatura nacional que describan el desarrollo de cáncer a partir de nódulos tiroideos calientes. Además de documentar un caso clínico relevante, el objetivo de esta revisión sistemática es determinar las posibles características clínicas asociadas al hallazgo de cáncer de tiroides originado por nódulos calientes en pacientes con hipertiroidismo.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 38 años que consultó por cuadro de al menos 6 meses de evolución consistente en palpitations, temblor distal en miembros superiores y pérdida de peso inconsciente. En la exploración física se documentó un bocio de grado I dependiente del lóbulo izquierdo, asociado a 15 puntos en la escala de Burch-Wartofsky, consistente con una baja probabilidad de desarrollar una tormenta tiroidea. Presentó niveles séricos de TSH demostrando supresión y una ecografía que reportó una glándula tiroides de ecogenicidad heterogénea y volúmenes lobares asimétricos, debido a una imagen nodular limítrofe hipoecogénica, parcialmente definida, de 15 x 15 mm en relación a un nódulo tiroideo localizado en el lóbulo izquierdo, compatible con TIRADS categoría 4. No se inició tratamiento médico porque la paciente refirió que durante la valoración inicial realizada por endocrinología inició tratamiento con bloqueo tiroideo central y periférico, y presentó reacción alérgica a este medicamento. Es referida al Servicio de Cirugía Endocrina de la E.S.E. del Hospital Universitario del Caribe por imposibilidad de realizar tratamiento médico.

Tras nuestra valoración se realiza impresión clínica de bocio nodular tóxico y se solicita perfil tiroideo completo, incluyendo anticuerpos anti-tiroideos, gammagrafía tiroidea y biopsia con aguja fina bajo guía ecográfica de la lesión nodular, para definir el diagnóstico etiológico de hipertiroidismo e indicación de manejo quirúrgico. Los

resultados del perfil tiroideo fueron compatibles con hipertiroidismo clínico, con niveles de TSH 0,004 uUI/ml, T4 total de 12 ng/ml, T4 libre de 1,67 ng/dl, T3 libre de 3,98 pb/ml y T3 total de 1,1 pb/ml, presentando anticuerpos anti peroxidasa tiroidea 10 mg/dl y antitiroglobulina 20 mg/dl. Los resultados de la gammagrafía tiroidea mostraron un aumento de la captación en el tercio medio del lóbulo tiroideo izquierdo, que suprimió el resto del parénquima, con un índice de captura de 8,1 (Figura 1).

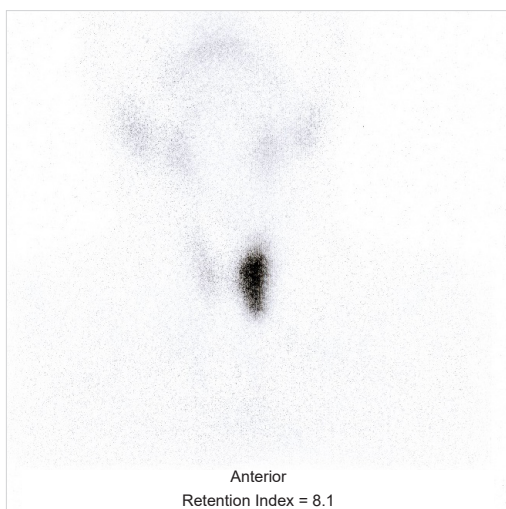


Figura 1. Gammagrafía tiroidea con Tc99 que muestra un nódulo caliente localizado en el lóbulo tiroideo izquierdo, que suprime la captación del trazador en el resto del parénquima tiroideo.

La evaluación de los frotis citológicos obtenidos por biopsia con aguja fina mostró hallazgos concluyentes con malignidad, categoría VI del Sistema Bethesda (Figura 2). Este resultado documentó el diagnóstico de un bocio nodular tóxico, secundario a la enfermedad de Cope con un tumor de la glándula tiroides de comportamiento incierto. Ante una citología sugestiva de malignidad, se solicita una gammagrafía de cuello contrastada y se documentan imágenes con captura heterogénea de material de contraste en estaciones pretraqueal y paratraqueal izquierda de 10 mm y 15 mm, respectivamente, sin evidencia de imágenes sugestivas de adenomegalia en estaciones laterales.

Por lo tanto, se recomienda a la paciente que se someta a una tiroidectomía total con linfadenectomía central del cuello. El estudio macroscópico de la pieza quirúrgica mostró una glándula tiroides de 10 gramos de peso, en la que se observó un único nódulo, ubicado en el tercio medio del lóbulo izquierdo, de color blanco nacarado y con un contorno espiculado e irregular, que no parecía estar encapsulado; el resto del parénquima era de apariencia habitual (Figura 3). El estudio microscópico de la pieza quirúrgica fue compatible con un carcinoma papilar infiltrante no encapsulado de variante folicular, asociado a metástasis ganglionar de bajo volumen, representado por 2 de 8 ganglios comprometidos por la lesión tumoral (Figura 4). El diagnóstico definitivo fue un bocio nodular tóxico secundario a un tumor maligno de la glándula tiroides.

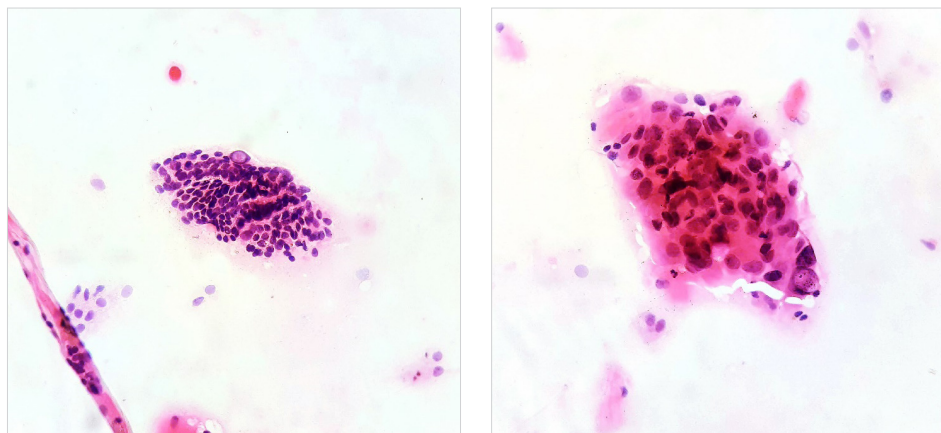


Figura 2. Izquierda, aumento de 10x. Se reconocen grupos de células foliculares con apiñamiento nuclear, formando macrofolículos y microfolículos, algunas de las células presentan inclusiones intranucleares. Derecha, aumento de 40x. Se reconoce un grupo de células foliculares con presencia de hendiduras, inclusiones intranucleares, anisonucleosis e hiperchromasia.



Figura 3. Superficie teñida con tinta china. Se reconoce una pieza quirúrgica correspondiente al producto de una tiroidectomía total que pesa 10 gramos. En el corte longitudinal del lóbulo izquierdo se reconoce un nódulo mal definido, firme a la palpación, de color blanco nacarado y de contorno irregular con aspecto estrellado. Resto del parénquima de aspecto habitual.

Metodología de revisión sistemática

El proceso de revisión sistemática se estandarizó de acuerdo a los parámetros establecidos en la declaración PRISMA 4 y la sistematización se llevó a cabo con la implementación del Software Review Manager 5.3.

Se buscaron artículos publicados en inglés en la base de datos Excerpta Medica - Embase y Medline desde el 1 de enero de 2001 hasta el 30 de junio de 2020, utilizando los siguientes términos: "cáncer de tiroides "o" carcinoma de tiroides "o" carcinoma papilar de tiroides "o" carcinoma papilar "y" hipertiroidismo "o" tirotoxicosis".

Se consideraron los estudios que abordaron el tema central cuando en su título o en su resumen estructurado estaba implícita la relación entre el cáncer de tiroides y el hipertiroidismo. Los criterios de inclusión fueron: 1. El objeto de estudio debía definirse como pieza quirúrgica; 2. El paciente al que corresponde la pieza quirúrgica ha sido diagnosticado de hipertiroidismo antes del procedimiento quirúrgico; 3. El diagnóstico de hipertiroidismo se confirmó bioquímicamente

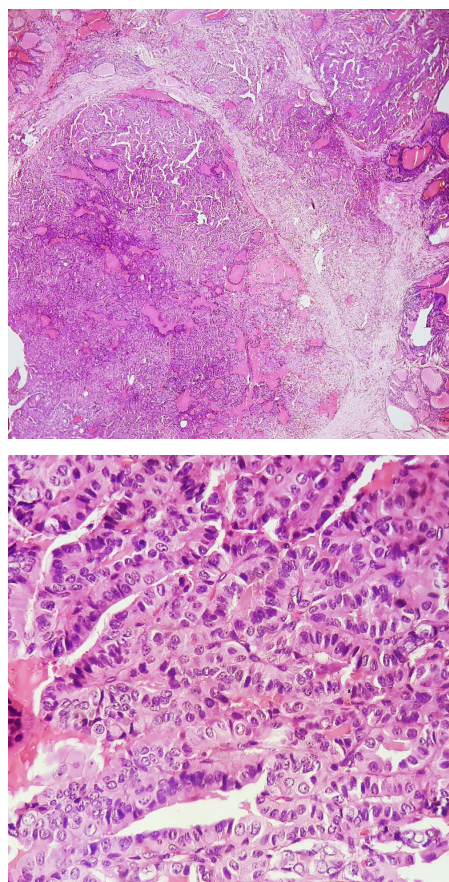


Figura 4. Izquierda, aumento de 10x. Derecha, aumento de 40x. Los cortes muestran una lesión epitelial maligna, compuesta mayoritariamente por estructuras papilares y una minoría de estructuras foliculares moderadamente definidas, revestidas por células cuboideas a columnares con presencia de núcleos redondos a ovalados, con presencia de aclaramiento nuclear, inclusiones nucleares y fisuras adoptando un patrón infiltrativo.

y se categorizó mediante gammagrafía tiroidea; 4. El diagnóstico de cáncer de tiroides se confirmó en la pieza quirúrgica; 5. La lesión descrita como cáncer en la pieza quirúrgica corresponde al nódulo caliente en la gammagrafía tiroidea. Los criterios de exclusión fueron: CE00: Documentos duplicados en bases de datos; CE01: Artículo que no aborda el tema y fue realizado en población pediátrica; CE02: Revisión sistemática que no aborda el tema; CE03: Estudio de metaanálisis que no aborda el tema; CE04: Caso clínico que no aborda el tema; CE05: Estudio original que no aborda el

tema; CE06: Revisión literaria o sistemática que aborde el tema; CE07: Estudio de metaanálisis que aborda el tema.

La aplicación de los criterios de inclusión y exclusión durante el proceso de revisión sistemática se resume en la figura 5.

La definición de las variables y los datos para el análisis se extrajeron de la metodología y resultados de los artículos incluidos en la revisión

sistemática. Las características gammagráficas de los nódulos a partir de las cuales se documentaron hallazgos compatibles con cáncer se operaciona- lizaron como una variable cualitativa, nominal y dicotómica; se clasificó en dos grupos, nódulo caliente y nódulo frío. El tipo de hipertiroidis- mo se definió con gammagrafía y se categorizó como variable cualitativa, nominal y politómica. Se clasificó en tres grupos: bocio nodular tóxico,

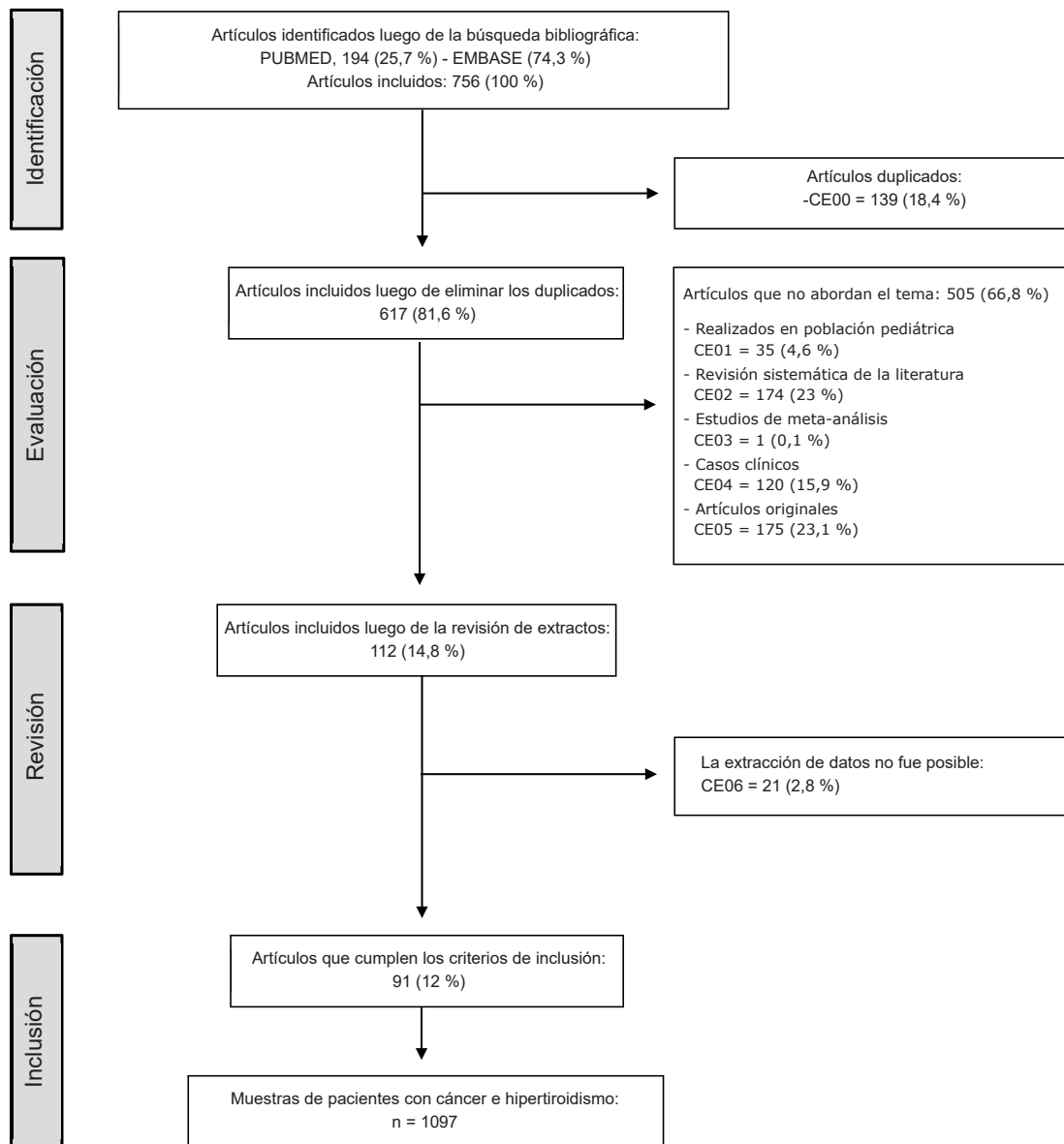


Figura 5. Secuencia de inclusión y exclusión de artículos en el proceso de revisión sistemática.

presencia de un nódulo caliente que suprime la captación del radiotrazador en el resto de la glándula; bocio multinodular tóxico, presencia de uno o más nódulos calientes que no suprimen la captación del radiotrazador en el resto de la glándula; bocio tóxico difuso, presencia de captación difusa en la glándula. En este caso, la presencia de áreas de captación mayores que el parénquima captador se consideraron nódulos calientes y las áreas sin captación se consideraron nódulos fríos. Luego de un análisis bivariado de significancia, contrastando el tipo de hipertiroidismo y la presencia o ausencia de hallazgos compatibles con cáncer documentados a partir de un nódulo caliente, la variable fue dicotomizada y categorizada de la siguiente manera: primer grupo, compatible o no compatible con bocio nodular tóxico, y segundo grupo, compatible o no con el bocio difuso tóxico. El tipo histológico se operacionalizó como variable cualitativa, ordinal y politómica; se categorizó en cinco grupos: carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma oncocítico, carcinoma anaplásico y carcinoma medular. Después de un análisis bivariado de significancia, contrastando el tipo histológico y la presencia o ausencia de hallazgos compatibles con cáncer documentados a partir de un nódulo caliente, la variable fue dicotomizada y categorizada en dos grupos: compatible o no compatible con carcinoma folicular. El tamaño del tumor se operacionalizó como variable cualitativa, nominal y dicotómica; se clasificó en dos grupos: tamaño ≤ 10 mm y > 10 mm.

El proceso de extracción de datos se realizó de forma independiente y se tabularon en dos bases de datos piloto. Posteriormente, un investigador unificó las dos bases de datos en una base de datos definitiva, y en los casos en que hubo discrepancia, los datos del artículo correspondiente fueron extraídos y verificados por el mismo autor.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentaron en forma de tablas de frecuencia. Se calcularon la razón de prevalencia (PR) y la razón de probabilidades (odds ratio, OR). La significancia estadística de esta asociación se calculó mediante la prueba de

Chi-cuadrado de Pearson. Se realizó un análisis estratificado, ajustando la OR para el diagnóstico de carcinoma por nódulo caliente en el grupo de pacientes con bocio nodular tóxico y bocio difuso tóxico, según el tipo histológico y el tamaño tumoral. La homogeneidad de la razón de ventaja se calculó mediante la prueba de Chi-cuadrado de Mantel-Haenszel y se utilizó el logaritmo natural de la estimación del efecto. La independencia del efecto se determinó para cada una de las covariables utilizando la estadística de Breslow & Day. Se propuso un modelo de regresión logística binaria para predecir la probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer a partir de un nódulo caliente en función del tipo de hipertiroidismo, tipo histológico y tamaño del tumor. La varianza del diagnóstico de carcinoma hiperfuncionante se evaluó con el modelo R2 de Nagelkerke y su significación estadística se evaluó mediante las estadísticas de Hosmer & Lemeshow. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS® Statistics 25.0.

Resultados

Se identificaron setecientos cincuenta y seis artículos potencialmente elegibles. Después de aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron un total de 91 artículos⁵⁻⁹⁵. La secuencia de inclusión y exclusión de artículos se resume en la figura 5.

Análisis bivariado inferencial

La prevalencia de cáncer en los nódulos calientes fue estadísticamente mayor en las muestras con bocio nodular tóxico (PR 18,22; IC_{95%}: 1567 - 2119). La probabilidad de identificar cáncer en nódulos calientes en una muestra con bocio nodular tóxico fue estadísticamente mayor (OR 31,00; IC_{95%} 18,69 - 51,44). Esta relación fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$. La prevalencia de cáncer en los nódulos calientes fue estadísticamente menor en las muestras con bocio tóxico difuso (PR 0,757; IC_{95%}: 0,711 - 0,805). La probabilidad de identificar cáncer en nódulos calientes en una muestra con bocio tóxico difuso fue estadísticamente menor (OR 0.036; IC_{95%} 0.018

- 0,072). Esta relación fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$. La prevalencia de cáncer en los nódulos calientes fue estadísticamente mayor en las muestras correspondientes al carcinoma folicular (PR 1592; IC_{95%} 1330-1,906). La probabilidad de identificar cáncer en nódulos calientes en una muestra correspondiente a carcinoma folicular fue estadísticamente mayor (OR 10,84; IC_{95%} 6,521 - 18,02). La prevalencia de cáncer en los nódulos calientes fue estadísticamente mayor para las lesiones tumorales > 10 mm de tamaño (PR 7,595; IC_{95%}: 4,097 - 14,08). La probabilidad de identificar cáncer en nódulos calientes en una lesión tumoral con tamaño > 10 mm fue estadísticamente mayor (OR 8,771; IC_{95%} 4,629 - 16,67).

Análisis inferencial estratificado

El diagnóstico compatible con bocio nodular tóxico aumentó la probabilidad de realizar el diagnóstico de cáncer en nódulos calientes independientemente de la presencia o ausencia de carcinoma folicular como tipo histológico. El aumento en la probabilidad de realizar el diagnóstico de cáncer de nódulo caliente en el grupo de pacientes con y sin bocio nodular tóxico fue heterogéneo según la presencia o ausencia de carcinoma folicular como tipo histológico, y la magnitud del aumento fue mayor en el grupo de muestras con carcinoma folicular. La probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer en nódulos calientes fue mayor en muestras con bocio nodular tóxico y carcinoma folicular (OR 3,255; IC_{95%} 2,763 - 3,747). Esta asociación fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$. El diagnóstico compatible con bocio nodular tóxico aumentó la probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer en nódulos calientes independientemente de la presencia o ausencia de una lesión tumoral > 10 mm. El aumento de la probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer en nódulos calientes en el grupo de pacientes con y sin bocio nodular tóxico fue heterogéneo según la presencia o ausencia de lesión tumoral > 10 mm, y la extensión del aumento fue mayor en el grupo de muestras con lesiones tumorales > 10 mm. La probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer

en nódulos calientes fue mayor en muestras con bocio nodular tóxico y lesiones tumorales > 10 mm (OR 3,343; IC 95 % 2,821 - 3,866). Esta asociación fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$.

El diagnóstico compatible con bocio tóxico difuso disminuyó la probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer en nódulos calientes independientemente de la presencia o ausencia de una lesión tumoral > 10 mm. El aumento en la probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer en nódulos calientes en el grupo de pacientes con y sin bocio tóxico difuso fue heterogéneo según la presencia o ausencia de lesión tumoral > 10 mm, la extensión del aumento fue mayor en el grupo de muestras con lesiones tumorales > 10 mm. La probabilidad de hacer el diagnóstico de cáncer en nódulos calientes fue mayor en muestras con bocio tóxico difuso y lesiones tumorales > 10 mm (OR 0,306; IC del 95 %: 0,253 - 0,387). Esta asociación fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$.

Análisis inferencial multivariado y modelo de regresión logística binaria

Una pieza quirúrgica correspondiente a un bocio nodular tóxico (OR 6,406; IC_{95%} 3,368 - 12,19), un tamaño tumoral > 10 mm (OR 5,524; IC_{95%} 2,717 - 11,12) y un tipo histológico compatible con folicular carcinoma (OR 4,678; IC_{95%} 2,341 - 9,344), aumentó de forma independiente la probabilidad de hacer el diagnóstico de un cáncer de nódulo caliente, mientras que una muestra quirúrgica correspondiente a un bocio tóxico difuso (OR 0,120; IC_{95%} 0,051 - 0,281), disminuyó de forma independiente la probabilidad de hacer el diagnóstico de un cáncer de nódulo caliente. Esta relación fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$. La relación entre el tipo de hipertiroidismo, el tipo histológico y el tamaño tumoral, con la prevalencia de cáncer en nódulos calientes se resume en la tabla 1.

El modelo de regresión logística binaria construido con las variables independientes se resume en la tabla 2. Explica el 52 % de la varianza en el diagnóstico de cáncer de nódulo caliente y clasifi-

Tabla 1. Relación entre el tipo de hipertiroidismo, el tipo histológico y el tamaño nodular, con la prevalencia de cáncer de tiroides por nódulos calientes.

		NÓDULO CALIENTE							
		Si (n=95)	No (n=1002)	n = 1097	PR (IC 95%)	OR (IC 95%)	p Ω	OR (IC 95%) μ	p π
Bocio nodular tóxico					1,822 (1,567-2,119)	31,00 (18,69-51,44)	0,000	6,406 (3,368-12,19)	0,000
	Si	69 (46,6α ; 72,6β)	79 (53,4α ; 7,9β)	148 (13,5 β)					
	No	26 (2,7α ; 27,4β)	923 (97,3α ; 92,1β)	949 (86,5 β)					
Bocio multinodular tóxico					0,980 (0,594-1,617)	1,023 (0,591 – 1,772)	0,936	-	-
	Si	17 (8,8α ; 17,9β)	176 (91,2α ; 17,6β)	193 (17,6 β)					
	No	78 (8,6 α ; 82,1β)	826 (91,4α ; 82,4β)	904 (82,4 β)					
Bocio difuso tóxico					0,757 (0,711-0,805)	0,036 (0,018-0,072)	0,000	0,120 (0,051-0,281)	0,000
	Si	9 (1,2α ; 9,5β)	747 (98,8α ; 74,6β)	756 (68,9 β)					
	No	86 (25,2α ; 90,5β)	255 (74,8α ; 25,4β)	341 (31,1 β)					
Carcinoma folicular					1,592 (1,330-1,906)	10,84 (6,521-18,02)	0,000	4,678 (2,341-9,344)	0,000
	Si	34 (41,0α ; 36,9β)	49 (59,0α ; 4,8β)	83 (7,6 β)					
	No	61 (6,0α ; 63,1β)	953 (94,0α ; 95,2β)	1014 (92,4 β)					
Tamaño nodular > 10 mm					7,595 (4,097-14,08)	8,771 (4,629-16,67)	0,000	5,524 (2,717-11,12)	0,000
	Si	84 (15,3α ; 88,4β)	466 (84,7α ; 46,5β)	550 (50,1 β)					
	No	11 (2,0α ; 11,6β)	536 (98,0α ; 53,4β)	107 (19,5 β)					

(α) Prevalencia en función de la presencia o ausencia de la variable independiente. (β) Prevalencia en función de la presencia o ausencia de la variable dependiente. (μ) OR ajustado según análisis inferencial multivariado de regresión logística binaria. (Ω) Estadística chi-cuadrado de Pearson. (π) Estadística de Wald.

ca correctamente el 94,1 % de los casos. Según las estadísticas de Hosmer-Lemeshow, este modelo fue estadísticamente significativo con un valor de $p=0,010$. De acuerdo con esto, la probabilidad de que un nódulo hiperfuncionante corresponda a un tumor maligno, dependiendo de la presencia o ausencia de las variables incluidas en el modelo, corresponde a la siguiente ecuación: $P = 1 / (1 + e^{- (\text{LOGIT})})$ donde $\text{LOGIT} = -1,918 + (1,857 \times \text{bocio nodular tóxico}) + (-2,119 \times \text{bocio difuso tóxico}) + (1,543 \times \text{carcinoma folicular}) + (1,707 \times \text{diámetro} > 10 \text{ mm})$.

Discusión

Nuestra revisión confirma que en las muestras quirúrgicas de pacientes diagnosticados de hipertiroidismo y cáncer de tiroides, la mayoría de los tumores malignos derivan de un nódulo frío. Sin embargo, el 8,6 % de los casos de cáncer identificados en la presente revisión derivan de un nódulo caliente, lo que nos obliga como clínicos a descartar preoperatoriamente la presencia de cáncer en este grupo de pacientes. El modelo de regresión binaria propuesto sugirió que características clínicas

Tabla 2. Probabilidad de diagnosticar un tumor maligno a partir de un nódulo caliente según el modelo de regresión logística binaria, $P = 1 / (1 + e^{-\text{LOGIT}})$, donde $\text{LOGIT} = -1.918 + (1.857 \times \text{bocio nodular tóxico}) + (-2.119 \times \text{bocio difuso tóxico}) + (1.543 \times \text{carcinoma folicular}) + (1.707 \times \text{diámetro} > 10 \text{ mm})$. α) Frecuencia según el grupo de nódulos fríos y nódulos calientes. β) Frecuencia en función de la población de estudio.

Grupo	Tipo de hipertiroidismo	Carcinoma folicular	Tamaño nodular	Nódulo caliente n (%)	Probabilidad (p)	Nódulo frío n (%)	Probabilidad (p)
1	Bocio nodular tóxico	Compatible	> 10 mm	31 (32.6 α ; 2.8 β)	0,815	1 (0.1 α ; 0.1 β)	0,185
2	Bocio nodular tóxico	Incompatible	> 10 mm	35 (36.8 α ; 3.2 β)	0,485	40 (4.0 α ; 3.6 β)	0,515
3	Bocio nodular tóxico	Compatible	\leq 10 mm	2 (2.1 α ; 0.2 β)	0,444	0 (0.0 α ; 0.0 β)	0,556
4	Bocio multinodular tóxico	Compatible	> 10 mm	1 (1.1 α ; 0.1 β)	0,407	11 (1,1 α ; 1.0 β)	0,593
5	Bocio nodular tóxico	Incompatible	\leq 10 mm	1 (1.1 α ; 0.1 β)	0,146	38 (3.8 α ; 3.5 β)	0,854
6	Bocio multinodular tóxico	Incompatible	> 10 mm	13 (13.7 α ; 1.2 β)	0,128	42 (3.5 α ; 3.8 β)	0,872
7	Bocio multinodular tóxico	Compatible	\leq 10 mm	0 (0.0 α ; 0.0 β)	0,111	2 (0.2 α ; 0.2 β)	0,889
8	Bocio difuso tóxico	Compatible	> 10 mm	0 (0.0 α ; 0.0 β)	0,076	23 (2.3 α ; 2.1 β)	0,924
9	Bocio multinodular tóxico	Incompatible	\leq 10 mm	3 (3.2 α ; 0.3 β)	0,026	105 (10.5 α ; 9.6 β)	0,974
10	Bocio difuso tóxico	Incompatible	> 10 mm	4 (4.2 α ; 0.4 β)	0,017	333 (33.2 α ; 30.4 β)	0,983
11	Bocio difuso tóxico	Compatible	\leq 10 mm	0 (0.0 α ; 0.0 β)	0,015	12 (1.2 α ; 1.1 β)	0,985
12	Bocio difuso tóxico	Incompatible	\leq 10 mm	5 (5.3 α ; 0.5 β)	0,003	379 (37.8 α ; 34.5 β)	0,997

como un diagnóstico clínico correspondiente a bocio nodular tóxico, una histología compatible con carcinoma folicular y un diámetro nodular > 10 mm, por sí mismos, son características clínicas capaces de incrementar la probabilidad de que un nódulo corresponde a un tumor maligno, mientras que un diagnóstico clínico correspondiente a bocio tóxico difuso disminuye esta probabilidad.

En cuanto al subtipo histológico, los resultados sugieren que la prevalencia de carcinoma folicular aumenta hasta un 41 % (OR 4.678; IC_{95%} 2.341 - 9.344) cuando se calcula a partir del grupo correspondiente a nódulos calientes. Sin embargo, es importante que el 63 % de los nódulos calientes, casi dos tercios de este grupo, correspondieron a un carcinoma papilar, por lo que se sugiere un ligero aumento en el hallazgo de carcinoma folicular en nódulos calientes, en comparación con la presentación habitual de lo mismo en los nódulos en general, por lo que esta característica podría proponerse como un posible factor de riesgo entre ambas variables en futuros estudios.

Para darle aplicabilidad clínica a este modelo, es importante aclarar la posibilidad de documentar estas características de manera preoperatoria. Así, la gammagrafía tiroidea permitiría categorizar a los pacientes según la probable etiología del hipertiroidismo, además de documentar la distribución de nódulos fríos y calientes; la ecografía tiroidea permitiría determinar el diámetro de las lesiones nodulares y categorizarlas como \leq 10 mm y > 10 mm. Sin embargo, no es posible determinar preoperatoriamente que el tipo histológico corresponda a un carcinoma folicular, debido a que la citología obtenida por punción con aguja fina no es capaz de diagnosticar preoperatoriamente esta lesión tumoral (96,97). Como alternativa clínica existe la opción de categorizar a los pacientes según la presencia o ausencia de cambios nucleares compatibles con neoplasia folicular en el frotis citológico.

Como se describe en la tabla 2, es posible sugerir que los pacientes con los factores correspondientes al grupo 1 tienen la mayor pro-

babilidad de que un nódulo caliente corresponda a un tumor maligno; así mismo, los pacientes con los factores correspondientes al grupo 12 tienen la mayor probabilidad de que un nódulo frío corresponda a un tumor maligno. La probabilidad atribuible al diagnóstico de cáncer por nódulos calientes para el resto del grupo debe aplicarse de acuerdo al contexto clínico de cada paciente, y en particular, en pacientes con características correspondientes al grupo 7, grupo 8 y grupo 11, las probabilidades calculadas a partir del modelo de regresión no son clínicamente aplicables, lo que se justifica porque no se documentaron casos de cáncer por nódulos calientes en estos grupos.

Los atributos metodológicos que sustentan nuestro modelo de regresión logística binaria están sujetos a sesgos de selección, ya que los datos utilizados en el análisis estadístico corresponden a fuentes terciarias. Por ello, invitamos a la comunidad académica a realizar estudios prospectivos, en los que se compruebe que las prevalencias y probabilidades expuestas en el presente modelo corresponden a las observaciones clínicas reales, donde se pueda realizar la medición homogénea de los factores descritos, y proponer otras posibles características clínicas que pueden asociarse al diagnóstico de cáncer en nódulos calientes.

Conclusión

La posibilidad de diagnosticar un tumor maligno a partir de un nódulo caliente debe tenerse en cuenta en la práctica clínica. El diagnóstico clínico correspondiente a bocio nodular tóxico, una histología compatible con un carcinoma folicular y un diámetro nodular > 10 mm, por sí mismos, son características clínicas capaces de incrementar la probabilidad de que un nódulo caliente corresponda a un tumor maligno. Se deben realizar estudios prospectivos para evaluar las características clínicas aquí descritas y proponer otros posibles factores asociados al diagnóstico de cáncer derivado de nódulos calientes.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: Se requirió consentimiento informado para presentar la historia clínica e imágenes correspondientes al caso clínico.

Conflicto de interés: Ninguno declarado por los autores.

Fuentes de financiamiento: Este proyecto de investigación fue financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Cartagena, se desarrolló en el marco del Plan de Fortalecimiento del Grupo de Investigación Scalpellum. Acta de compromiso No. 066 de 2019 y Resolución No. 01430 de 2019.

Contribuciones de los autores:

- Concepción y diseño del estudio: Carlos Osorio, Jorge Ballestas.
- Adquisición de datos: Jorge Ballestas, Andrés Arevalo, Shekyna Montaña, Nashelly Perez, Yessica Guardo, Hernán Oviedo, Valeria Zambrano, Diego Barrios.
- Análisis e interpretación de datos: Carlos Osorio.
- Redacción del manuscrito: Carlos Osorio, Jorge Ballestas.
- Revisión crítica: Carlos Osorio, Katherine Redondo, Francisco Herrera.

Referencias

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
2. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2012;44:255-62. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299741>
3. Liu J, Wang Y, Da D, Zheng M. Hyperfunctioning thyroid carcinoma: A systematic review. *Mol Clin Oncol*. 2019;11:535-50. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1927>
4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
5. Bitton RN, Sachmechi I, Tabriz MS, Murphy L, Wasserman P. Papillary carcinoma of the thyroid with manifestations resembling Graves' disease. *Endocr Pract*. 2001;7:106-9. <https://doi.org/10.4158/EP7.2.106>
6. Mazziotti G, Rotondi M, Manganella G, Franco R, Capone PF, Colantuoni V, et al. Medullary thyroid cancer, papillary thyroid microcarcinoma and Graves' disease: an unusual clinical coexistence. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:892-966. <https://doi.org/10.1007/BF03343948>

7. Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area. *J Postgrad Med.* 2001;47:244-7.
8. Als C, Gedeon P, Rösler H, Minder C, Netzer P, Laissue JA. Survival analysis of 19 patients with toxic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4122-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011147>
9. Basaria S, Salvatori R. Thyrotoxicosis due to metastatic papillary thyroid cancer in a patient with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:639-42. <https://doi.org/10.1007/BF03345090>
10. Harach HR, Sánchez SS, Williams ED. Pathology of the autonomously functioning (hot) thyroid nodule. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6:10-19. <https://doi.org/10.1053/adpa.2002.30605>
11. Newman SL, Griffith AY, Herbst AB, Yeh IT, Kukora JS. An unusual initial manifestation of metastatic papillary thyroid carcinoma: radioiodine uptake in lymph node metastatic lesions in a patient with Graves' disease. *Endocr Pract.* 2002;8:304-6. <https://doi.org/10.4158/EP8.4.304>
12. Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid.* 2002;12:305-11. <https://doi.org/10.1089/10507250252949432>
13. Villar A, Zurro J, De Luis DA, Cuéllar L, Terroba C, Romero E. Acromegalia, bocio tóxico multinodular y carcinoma papilar de tiroides, probable papel de las proteínas G. *An Med Interna.* 2002;19:37-8. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992002000200007>
14. Yaturu S, Fowler MR. Differentiated thyroid carcinoma with functional autonomy. *Endocr Pract.* 2002;8:36-9. <https://doi.org/10.4158/EP8.1.36>
15. dell'Erba L, Gerundini P, Caputo M, Bagnasco M. Association of hyperfunctioning thyroid adenoma with thyroid cancer presenting as "trapping only" nodule at ^{99m}TcO₄-scintigraphy. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:1124-7. <https://doi.org/10.1007/BF03345262>
16. Führer D, Tannapfel A, Sabri O, Lamesch P, Paschke R. Two somatic TSH receptor mutations in a patient with toxic metastasising follicular thyroid carcinoma and non-functional lung metastases. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10:591-600. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100591>
17. 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. <https://doi.org/10.1159/000071875>
18. 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. [https://doi.org/10.1016/S0953-6205\(03\)00105-5](https://doi.org/10.1016/S0953-6205(03)00105-5)
19. Lin C, Chiang F, Wang L. Prevalence of thyroid cancer in hyperthyroidism treated by surgery. *Kaohsiung J Med Sci.* 2003;19:379-384. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70480-2](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70480-2)
20. Wong CP, AuYong TK, Tong CM. Thyrotoxicosis: a rare presenting symptom of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med.* 2003;28:803-6. <https://doi.org/10.1097/01.rlu.0000089667.15648.e9>
21. Gozu H, Avsar M, Bircan R, Sahin S, Ahiskanali R, Gulluoglu B, et al. Does a Leu 512 Arg thyrotropin receptor mutation cause an autonomously functioning papillary carcinoma?. *Thyroid.* 2004;14:975-80. <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.975>
22. Majima T, Doi K, Komatsu Y, Itoh H, Fukao, Shigemoto M, et al. Papillary thyroid carcinoma without metastasis manifesting as an autonomously functioning thyroid nodule. *Endocrin J.* 2005;52:309-16. <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.309>
23. Sahin M, Guvener ND, Ozer F, Sengul A, Ertugrul D, Tutuncu NB. Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:815-8. <https://doi.org/10.1007/BF03347572>
24. Taneri F, Kurukahvecioglu O, Ege B, Yilmaz U, Tekin EH, Cifter C, et al. Clinical presentation and treatment of hyperthyroidism associated with thyroid cancer. *Endocr Regul.* 2005;39:91-6.
25. Bitterman A, Uri O, Levanon A, Baron E, Lefel O, Cohen O. Thyroid carcinoma presenting as a hot nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:888-9. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.03.054>
26. Cappelli C, Braga M, De Martino E, 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. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3115-3>
27. Niepomniszcze H, Suárez H, Pitoia F, Pignatta A, Danilowicz K, Manavela M, et al. Follicular carcinoma presenting as autonomous functioning thyroid nodule and containing an activating mutation of the TSH receptor (T620I) and a mutation of the Ki-RAS (G12C) genes. *Thyroid.* 2006;16:497-503. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.497>
28. Ohno S, Yamamoto N, Asato R, Tanaka S, Ito J, Omori K, et al. Functioning Thyroid Papillary Carcinoma: A case report. *Practica Oto-Rhino-Laryngologica.* 2006;99:43-7. <https://doi.org/10.5631/jibirin.99.43>
29. Pucci A, Suppo M, Lucchesi G, Celeste A, Viberti L, Pellerito R, et al. Papillary thyroid carcinoma presenting as a solitary soft tissue arm metastasis in an elderly hyperthyroid patient. Case report and review of the literature. *Virchows Arch.* 2006;448:857-61. <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0187-4>

30. Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg.* 2006;191:400-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.043>
31. Cakir M, Arici C, Alakus H, Altunbas H, Balci MK, Karayalcin U. Incidental thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *Horm Res.* 2007;67:96-9. <https://doi.org/10.1159/000096357>
32. Casañ R, Gómez M, García K, Yanini J, Peña H, Muñoz ML, et al. Características clínicas, histológicas y evolutivas de una serie de 11 casos de cáncer diferenciado de tiroides con hipertiroidismo. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:134-8. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(07\)71421-3](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71421-3)
33. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, Bulbul M. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007;53:157-60. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.33855>
34. Kim TS, Asato R, Akamizu T, Harada D, Nakashima Y, Higashi T, et al. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Acta Otolaryngol.* 2007;127:55-7. <https://doi.org/10.1080/03655230601066785>
35. Makarewicz J, Mikosiński S, Rutkowski A, Adamczewski Z, Lewiński A. Graves' thyrotoxicosis in a patient with metastatic differentiated thyroid carcinoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Arch Med Sci.* 2007;3: 179-84.
36. Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K, et al. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:325-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0136>
37. Cross GA, Suarez H, Pitoia F, Moncet D, Venegas M, Niemniszcze, et al. Fatal outcome of a young woman with papillary thyroid carcinoma and graves' disease: possible implication of "cross-signalling" mechanism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:1194-200. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000700018>
38. Dănilă R, Karakas E, Osei-Agyemang T, Hassan I. Outcome of incidental thyroid carcinoma in patients undergoing surgery for Graves' disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2008;112:115-8.
39. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, Kapran Y, Tükenmez M, Bozboru A, et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2008;122:291-5. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000448>
40. Mssrouri R, Benamr S, Essadel A, Mdaghri J, Mohamadine E, Lahlou M, et al. Maladie de Basedow et cancers différenciés de la thyroïde. *J Chir.* 2008;145:244-6. [https://doi.org/10.1016/S0021-7697\(08\)73753-0](https://doi.org/10.1016/S0021-7697(08)73753-0)
41. Nishida AT, Hirano S, Asato R, Tanaka S, Kitani Y, Honda N, et al. Multifocal hyperfunctioning thyroid carcinoma without metastases. *Auris Nasus Larynx.* 2008;35:432-6. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.07.008>
42. Phitayakorn R, McHenry C. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *AJS.* 2008;195:292-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.006>
43. Senyurek Giles Y, Tunca F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioğlu T, Tezelman S. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma [published correction appears in *Surgery.* 2009 Sep;146:482].
44. Uludag M, Yetkin G, Citgez B, Isgor A, Basak T. Autonomously functioning thyroid nodule treated with radioactive iodine and later diagnosed as papillary thyroid cancer. *Hormones.* 2008;7:175-9. <https://doi.org/10.1007/BF03401510>
45. Basu S, Moghe SH, Shet T, Borges AM. A nonpalpable toxic thyroid lobe besides a malignant lobe. *Hell J Nucl Med.* 2009;12:173-4.
46. Wang CY, Chang TC. Toxic nodular goiter with thyroid papillary microcarcinoma. *ANZ J Surg.* 2010;80:117. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2009.05193.x>
47. Azevedo MF, Casulari LA. Hyperfunctioning thyroid cancer: a five-year follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:78-80. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000100013>
48. Bommireddipalli S, Goel S, Gadiraju R, Paniz-Mondolfi A, DePuey EG. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting as a toxic nodule by I-123 scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2010;35:770-5. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181e4dc7f>
49. Giovanella L, Fasolini F, Suriano S, Mazzucchelli L. Hyperfunctioning solid/trabecular follicular carcinoma of the thyroid gland. *J Oncol.* 2010;2010:635984. <https://doi.org/10.1155/2010/635984>
50. Hernán-Martínez J, Uzcatégui M, Corder E, Castillo M, Sostre S, Alicea L. Hyperthyroidism, hyperfunctioning thyroid nodule, and thyroid cancer in a young female: a rare and unusual coexistence. *P R Health Sci J.* 2010;29:78-82.
51. Nunes Vdos S, Tagliarini JV, Marques ME, de Godoi JA, Mazeto GM. A patient with Graves' disease and three types of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20:573-4. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0330>
52. Tfyayli HM, Teot LA, Indyk JA, Witchel SF. Papillary thyroid carcinoma in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule: case report and review of the literature. *Thyroid.* 2010;20:1029-32. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0144>
53. Berker D, Isik S, Ozuguz U, Tutuncu Y, Kucukler K, Akbaba G, et al. Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism. *Endocr.* 2011;39:13-20. <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9405-6>
54. Ciarallo A, Makis W, Novales-Diaz JA. Incidental papillary thyroid carcinoma in a patient presenting with Graves' hyperthyroidism and concomitant obstructi-

- ve sequestered intrathoracic multinodular goiter. *Clin Nucl Med.* 2011;36:145-7.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318203bcc6>
55. Polyzos SA, Goulis DG. Coincidental thyroid papillary microcarcinoma in a patient treated for a toxic adenoma of the thyroid. *Arch Iran Med.* 2011;14:149-51.
 56. Yalla NM, Reynolds LR. Hürthle cell thyroid carcinoma presenting as a "hot" nodule. *Endocr Pract.* 2011;17:e68-e72.
<https://doi.org/10.4158/EP10334.CR>
 57. Zivaljevic V, Zivic R, Diklic A, Krgovic K, Kalezic N, Vekic B, et al. Unifokale hyperfunktionelle Karzinome der Schilddrüse [Solitary hyperfunctioning thyroid gland carcinomas]. *Zentralbl Chir.* 2011;136:374-8.
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1262541>
 58. Karanchi H, Hamilton DJ, Robbins RJ. Hürthle cell carcinoma of the thyroid presenting as thyrotoxicosis. *Endocr Pract.* 2012;18:e5-e9.
<https://doi.org/10.4158/EP11142.CR>
 59. Nair CG, Jacob P, Babu M, Menon R. Toxic thyroid carcinoma: A new case. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:668-70.
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.98047>
 60. Polat SB, Er M, Önal ED, Ersoy R, Çakır B. Graves' Disease and Papillary Thyroid Carcinoma in a Patient with Active Sarcoidosis. *Türk Jem.* 2012;16:72-4.
<https://doi.org/10.4274/Tjem.2042>
 61. Rehman RA, Nyenwe E. Papillary thyroid carcinoma in a toxic adenoma. *JIM.* 2012;60:350-1.
 62. Resch T, Sucher R, Wimmer G, Hauck A, Fussenegger D, Stromberger K, et al. Is Grave's disease a risk factor for thyroid carcinoma?. *Eur Surg.* 2012;44:104.
 63. Anastasilakis AD, Ruggeri RM, Polyzos SA, Makras P, Molyva D, Campenni A, et al. Coexistence of Graves' disease, papillary thyroid carcinoma and unilateral benign struma ovarii: case report and review of the literature. *Metabolism.* 2013;62:1350-6.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.05.013>
 64. Calimon M, Lim U. Papillary thyroid carcinoma with lymphocytic thyroiditis in an autonomous hyperfunctioning thyroid nodule. *Eur Thyroid J.* 2013;2:125.
 65. Chinchuk I, Sleptsov I, Isheiskaya M, Chernikov R, Semenov A, Makarin V, et al. Thyroid cancer in graves disease patients. *Eur Thyroid J.* 2013;2:164.
 66. Grigorovici A, Velicescu C, Costache M, Ciobanu D. The incidence of thyroid cancer in patients whit Graves' disease. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:767.
 67. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res.* 2013;6:7.
<https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-7>
 68. Ngalob QG, Isip-Tan IT. Thyroid cancer in Plummer's disease. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr201300890.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008909>
 69. Pacenza N, Groppo N, Guibourg H. Asociación de carcinoma papilar de tiroides y enfermedad de Graves. Inesperada evolución y eficacia de la dosis ablativa con tirotrófina recombinante humana (rhTSH). *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2013;50:35-41.
 70. Ruggeri RM, Campenni A, Giovinazzo S, Saraceno G, Vicchio TM, Carlotta D, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting as toxic nodule in an adolescent: coexistent polymorphism of the TSHR and Gs α genes. *Thyroid.* 2013;23:239-42.
<https://doi.org/10.1089/thy.2012.0279>
 71. Zahn A, Kußmann J. Thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Langenbecks Arch Surg.* 2013; 398:769.
 72. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol.* 2014;35:784-90.
<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.04.013>
 73. Gabalec F, Sviliias I, Plasilova I, Hovorkova E, Ryska A, Horacek J. Follicular variant of papillary carcinoma presenting as a hyperfunctioning thyroid nodule. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36:e94-e96.
<https://doi.org/10.1097/MPH.000000000000036>
 74. He Y, Liu S, Guo H, Shi B. Incidental finding of papillary thyroid carcinoma with BRAFV600E mutation in a patient with coexistent primary hyperparathyroidism and Graves' hyperthyroidism. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203436.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203436>
 75. Kuan Y, Florence H. Thyroid papillary carcinoma in a "hot" thyroid nodule. *Q J Med.* 2014;107:475-6.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hct204>
 76. Preece J, Grodski S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2014;156:1153-6.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.04.025>
 77. Ren M, Wu MC, Shang CZ, Wang XY, Zhang JL, Cheng H, et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg.* 2014;38:80-7.
<https://doi.org/10.1007/s00268-013-2287-z>
 78. Tam AA, Kaya C, Kılıç FB, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58:933-8.
<https://doi.org/10.1590/0004-2730000003569>
 79. Tamatea JA, Tu'akoi K, Conaglen JV, Elston MS, Meyer-Rochow GY. Thyroid cancer in Graves' disease: is surgery the best treatment for Graves' disease? *ANZ J Surg.* 2014;84:231-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2012.06233.x>
 80. Campenni A, Giovinazzo S, Curtò L, Giordano E, Trovato M, Ruggeri RM, et al. Thyroid hemiagenesis, Graves' disease and differentiated thyroid cancer: a very rare

- association: case report and review of literature. *Hormones*. 2015;14:451-8.
<https://doi.org/10.14310/horm.2002.1606>
81. Kunjumohamed FP, Al-Busaidi NB, Al-Musalhi HN, Al-Shereiqi SZ, Al-Salmi IS. The prevalence of thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Saudi Med J*. 2015;36:874-7.
<https://doi.org/10.15537/smj.2015.7.11463>
 82. Padma S, Sundaram PS, Arun BR. Unusual presentation of Warthin variant of Papillary thyroid carcinoma with lymph nodal metastases in a patient of Graves' disease. *J Cancer Res Ther*. 2015;11:652.
<https://doi.org/10.4103/0973-1482.138041>
 83. Patil M, Kamalanathan S, Sahoo J, Vivekanandan M, Kate V, Pandit N, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Graves' disease presenting as a cystic neck mass. *J Cancer Res Ther*. 2015;11:986-8.
<https://doi.org/10.4103/0973-1482.157316>
 84. Tastan B, Dogu A, Sevim Y. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *WJOES*. 2015;7:29-32.
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1162>
 85. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2015;26:48-53.
<https://doi.org/10.1007/s12022-014-9343-6>
 86. Kadia BM, Dimala CA, Bechem NN, Aroke D. Concurrent hyperthyroidism and papillary thyroid cancer: a fortuitous and ambiguous case report from a resource-poor setting. *BMC Res Notes*. 2016;9:369.
<https://doi.org/10.1186/s13104-016-2178-0>
 87. Salih A, Kakamad F, Nihad H. Hyperfunctioning papillary thyroid carcinoma: A case report with literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;26:202-4.
<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.08.001>
 88. Sharma SD, Kumar G, Guner K, Kaddour H. Hyperthyroidism in patients with thyroid cancer. *Ear Nose Throat J*. 2016;95:236-9.
<https://doi.org/10.1177/014556131609500612>
 89. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, Aydogan BI, Demir O, Emral R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. *Arch Med Sci*. 2019;16:302-7.
<https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81136>
 90. Lima MJ, Soares V, Koch P, Silva A, Taveira-Gomes A. Autonomously hyperfunctioning cystic nodule harbouring thyroid carcinoma - Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2018;42:287-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.01.002>
 91. Pandey RK, Sharma E, Roy S, Kandel S, Dahal S, Hosain MR, et al. Hot and malignant - a case of invasive papillary carcinoma in hyperthyroid patient with hot nodules. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8:220-2.
<https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1490139>
 92. Shahbaz A, Fransawy Alkomos M, Mahendhar R, Nabi U, Riaz M, Sachmechi I. Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Presented as Autonomous Functioning Thyroid Nodule: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2018;10:e3014.
<https://doi.org/10.7759/cureus.3014>
 93. Punitha S, Vedha pal jeyamani, Sindhu S, Bhuvaneshwari P, Arshath A. Papillary thyroid cancer patient with hyperthyroidism - a case study. *Int J Res Pharm Sci*. 2019;10:3178-81.
<https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i4.1617>
 94. Tam AA, Ozdemir D, Alkan A, Yazicioglu O, Yildirim N, Kilicyazgan A, et al. Toxic nodular goiter and thyroid cancer: Is hyperthyroidism protective against thyroid cancer? *Surgery*. 2019;166:356-61.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.03.012>
 95. Mintegui G, Saccone S, Mendoza B. Carcinoma tiroideo en nódulo centellográfico hipercaptante: reporte de caso. *Rev chil endocrinol diabetes*. 2019;12:175-8.
 96. Osorio C, Fernández A, Herrera K, Marrugo A, Ensucio C, Redondo K, Herrera F. Sensibilidad y especificidad de la citología obtenida mediante aspiración con aguja fina en el diagnóstico de las neoplasias foliculares de la glándula tiroides: Un estudio prospectivo. *Rev Esp Patol*. 2016;49:144-50.
<https://doi.org/10.1016/j.j.patol.2016.01.005>
 97. Herrera F, Redondo K, Osorio C, Grice J, Fernández A. Utilidad de la citología obtenida mediante aspiración con aguja fina en el diagnóstico de las neoplasias foliculares de la glándula tiroides en la E.S.E. Hospital Universitario del Caribe: Un estudio retrospectivo. *Rev Colomb Cir*. 2015;30:12-7.