

Factores de riesgo de cáncer tiroideo en pacientes sometidos a tiroidectomía en el Hospital IESS, Riobamba

(Risk factors for thyroid cancer in patients that underwent thyroidectomy in the Hospital IESS, Riobamba)

Silvia Aracelly Proaño Lucero^{(1)(2)*}, Roberto Aguirre Carpio⁽¹⁾, Johanna Almeida Alvarado⁽¹⁾, Jorge Ríos Orozco⁽²⁾, Luis Caicedo Mafla⁽²⁾, Kathy del Rocío Colorado Benavides⁽²⁾

(1) Hospital Provincial General Docente de Riobamba (HGDR), Riobamba, Ecuador

(2) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(3) Hospital General IESS Riobamba, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dra. Silvia Proaño Lucero. Departamento de Medicina Interna del Hospital del IESS, Chile y Brasil, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: draproaño@yahoo.es, teléfono: +593 979003070

Artículo recibido el 15.01.2018, aceptado el 19.03.2018

RESUMEN

El cáncer tiroideo es una patología frecuente en Ecuador por lo que es necesario determinar sus factores de riesgo, ya que esto ayudaría a diagnosticar esta patología tempranamente. El objetivo del presente estudio fue identificar factores de riesgo de cáncer tiroideo en pacientes sometidos a tiroidectomía en el "Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS)". Para ello, se realizó un estudio descriptivo de corte transversal usando datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes. En total se incluyeron 101 pacientes. Nuestros hallazgos indican que existe una alta prevalencia (52%) de cáncer tiroideo, en particular carcinoma papilar de patrón convencional, que representó al rededor del 65% de casos positivos. Diferencias en cuanto a edad, hipoeogenicidad y calcificaciones ecográficas de nódulos tiroideos según el Thyroid Image Reporting and Data System (TIRADS) y el diagnóstico por Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) fueron determinantes en el diagnóstico de cáncer tiroideo. Se evidenció además que la asociación rango de edad y TIRADS proporciona alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar cáncer tiroideo por lo que se recomienda su uso conjunto en Atención Primaria de Salud. La realización de exámenes tiroideos y screening a través de TIRADS es muy útil en el diagnóstico de cáncer tiroideo, especialmente en menores de 50 años.

Palabras clave: cáncer de tiroides, factores de riesgo, diagnóstico, Ecuador

ABSTRACT

Thyroid cancer is a common pathology in Ecuador, for this reason it is necessary to determine its risk factors, it will help in the diagnosis of the pathology at early stages. The objective of the present study was to determine risk factors for thyroid cancer in patients that underwent thyroidectomy in the "Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS)". In order to do that we conducted an observational, cross-sectional study, using data obtained from the medical reports of patients. In total we included 101 patients. Our findings indicate that there is a high prevalence (52%) of thyroid cancer, especially papillary thyroid cancer of the conventional type, which represented around 65% of positive cases. Differences related to age, hypoechogenicity and calcifications of thyroid nodules identified by ultrasound and staged according to the Thyroid Image Reporting and Data System (TIRADS), results of Fine Needle Aspiration (FNA) were determinant in the diagnosis of thyroid cancer. We also found that matching age group and TIRADS provided great sensitivity and specificity for the diagnosis of thyroid cancer, for this reason it is recommended to encourage their use in Primary Health Care settings. Performing thyroid tests and TIRADS screening is very important in the diagnosis of thyroid cancer, specially in patients younger than 50 years of age.

Keywords: thyroid cancer, risk factors, diagnosis, Ecuador

1. Introducción

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino. El cáncer de tiroides tiene con una prevalencia de 15%, de este modo tiene una gran importancia epidemiológica en el Ecuador. El cáncer de tiroides afecta de manera particular a personas de género femenino, en este sentido, representa cerca del 5% de todos los cánceres femeninos (1). Aproximadamente el 4% de la población adulta tiene nódulos tiroideos (1,2).

En el Ecuador, la incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en las últimas décadas y, según datos del Registro Nacional de Tumores del Hospital Oncológico Solon Espinoza Ayala (SOLCA), el Ecuador está entre los países con más alta incidencia de cáncer de tiroides en el mundo (1,3). Estos datos son muy importantes y nos hacen ver la necesidad de adoptar una conducta muy responsable frente a la presencia de nódulos tiroideos.

Se conoce que el cáncer de tiroides tiene un excelente pronóstico si es diagnosticado y tratado de forma temprana y básicamente la mortalidad ha permanecido estable en los últimos años (4). Sin embargo existe un factor que aún no se logrado controlar, lo que ha determinado un aumento en la incidencia de esta patología, especialmente en el Ecuador (1,3). Por lo tanto es de vital importancia determinar los factores de riesgo relacionados con carcinoma tiroideo para de esta manea disminuir la morbimortalidad asociada y mejorar el pronóstico de vida de los pacientes.

Evidentemente, el descubrimiento de un nódulo tiroideo debe alentar su investigación para determinar si se trata o no de cáncer. El no investigar con la diligencia y responsabilidad necesaria podría determinar la posterior presencia de un cáncer de tiroides. El cual podría seguir desarrollándose y ocasionar metástasis a distancia, cuya presencia en todos los casos empeora el pronóstico. Por lo general si la enfermedad es tratada de manera oportuna tiene gran posibilidad de curarse completamente (4).

El incremento considerable de patología

tiroidea en Ecuador en los últimos años (1,3), es la base fundamental del desarrollo del presente estudio. El presente estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de cáncer de tiroides e identificar sus factores de riesgo en pacientes sometidos a tiroidectomía debido a la presencia de nódulos sospechosos. Los datos utilizados provienen de pacientes atendidos en el Hospital IESS de Riobamba, durante el 2013.

2. Métodos

La investigación fue de tipo observacional, transversal. Se llevó a cabo en el Hospital IESS de la ciudad de Riobamba, provincia de Chimborazo. Los datos se obtuvieron en el Servicio de Cirugía durante el período enero-octubre 2013. En total se analizó una población de 101 pacientes sometidos a la tiroidectomía por nódulos sospechosos. Los datos que se obtuvieron provinieron de las historias clínicas de los paciente. Una vez obtenidos los datos se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial usando Chi-cuadrado y t-Student.

3. Resultados

El estudio se realizó en 101 pacientes sometidos a tiroidectomía, de los cuales el 89% fue de género femenino y el 11% de género masculino. Es decir la mayor parte de personas atendidas por esta causa fueron mujeres. Se observó además que las edades de los pacientes sometidos a tiroidectomía en el Hospital del IESS variaron entre 25 y 81 años de edad; con promedio de 51 años, mediana de 53 años y desviación estándar de 13 años. Además se observó una distribución asimétrica del grupo en estudio, de acuerdo a la edad, tendiendo a desviarse hacia la izquierda (Gráfico 1). Esto sugiere que una buena parte de la población de estudio está compuesta por adultos jóvenes).

El grupo de estudio estuvo conformado en su mayoría por personas con un nivel de instrucción superior 52,5%, seguido de instrucción secundaria 25,7%, instrucción primaria 17,8% y ninguna instrucción 4%. Podemos suponer que el grupo con instrucción superior posee un mejor nivel económico por lo que pueden acceder a un seguro médico social. Con respecto al Índice de masa corporal (IMC) el valor mín-

imo encontrado fue de 18,13; el máximo 46,84; desviación estándar de 4,074. Se obtuvo una distribución asimétrica con desviación hacia la derecha pues el promedio 28,20 supera a la mediana 27,40; Con eso la mayoría de los pacientes del grupo de estudio presentan sobrepeso.

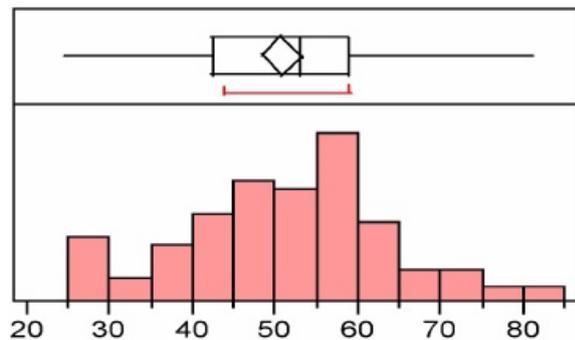


Gráfico 1. Distribución de la población de estudio según la edad.

En la investigación se encontró pacientes que refirieron síntomas relacionados a hipotiroidismo como incremento de peso en el último mes que se presentó en el 29,7% de la población, el 1% de los pacientes refirió intolerancia al frío, y el 2% (2) de los pacientes presentó edema retroorbitario. Además se encontró sintomatología de hipertiroidismo como la disminución de peso en el último mes que se presentó en el 9,9%, intolerancia al calor en el 3% de los pacientes y mixedema en el 1 (Tabla 1).

Sintomatología	Número	Porcentaje
Incremento de peso	30	29,7%
Intolerancia al frío	1	1%
Edema retroorbitario	2	2%
Disminución de peso	10	9,9%
Intolerancia al calor	3	3%
Mixedema	1	1%

Tabla 1. Sintomatología de hipotiroidismo o hipertiroidismo en la población en estudio.

En las pruebas bioquímicas, se encontró que los valores de TSH oscilan entre 0,005 y 50,00; desviación estándar de 5,26 con distribución simétrica pues la mediana 2,27 es similar al promedio 3,15. En cuanto a los niveles de T3 se

obtuvo una distribución simétrica, pues los valores de la mediana 1,24 son similares al promedio 1,31, con desviación estándar de 0,53; observándose como valor mínimo 0,7; y valor máximo 4,9. Los niveles de Tiroxina (T4) del grupo oscilan entre 5,3 y 12,04; con una distribución simétrica pues la mediana 9,3 es similar al promedio 9,23. De acuerdo a los niveles de calcio total se estableció una distribución simétrica, pues el valor de la mediana 9,2 es similar al promedio 9,26; con desviación estándar de 0,54, el valor máximo de calcio fue de 11,60 y el mínimo de 7,7. Se encontró anticuerpos antiperoxidasa en el 6,9%, y anticuerpos anti-tiroglobulina en el 18,8% de los pacientes en estudio (Tabla 2).

Prueba	V. max.	V. min.	M	P	DE
TSH	50,0	0,01	2,3	3,2	5,3
T3	4,9	0,7	1,2	1,3	0,5
T4	12,0	5,3	9,3	9,2	1,6
Calcio Total	11,6	7,7	9,2	9,3	0,5
Anticuerpos antitiroideos	Número		Porcentaje		
Anti-peroxidasa	7		6,9%		
Antitiroglobulina	19		18,8%		

Tabla 2. Pruebas bioquímicas en la población de estudio. Abreviaciones: V. max. = valor máximo, V. min. = valor mínimo, M = mediana, P = promedio, DE = desviación estándar.

El 66,3% de los pacientes del grupo de estudio se encuentran eutiroideos, seguidos del 20,8% que presentaron hipotiroidismo subclínico y el 12,9% de los pacientes reportaron hipertiroidismo subclínico, existiendo una prevalencia de eutiroidismo en la población en estudio. La mayoría 70,3% de los pacientes sometidos a tiroidectomía manifestaron que presentaban anteriormente síntomas compresivos como tos, disfagia, disfonía; asimismo en el 80,2% de la población se palpó nódulos tiroideos sólidos, en el 5% del grupo se identificaron adenopatías cervicales, el 5% presentan antecedentes familiares de cáncer tiroideo, y se encontró antecedentes de radioterapia cervical en el 5% de los pacientes en estudio.

De acuerdo a las características ecográficas de los nódulos tiroideos se encontró que 65,3 % de los nódulos son de consistencia sólida, 7,9% quísticos y el 26,7% presentaron consistencia

mixta. En cuanto a la ecogenicidad el 79,2% de los nódulos tiroideos son hipoecoicos, el 19,8% isoecoicos y el 1% hiperecoicos. Además se observó que la mayoría de los nódulos tiroideos 80,2% son regulares en la ecográfica, mientras que el 19,8% se mostraron irregulares. Respecto a las calcificaciones, el 46,5% de los nódulos tiroideos poseen calcificaciones ecográficas, en comparación con el 53,5% en que no se evidenciaron. Se puede observar vascularidad en ecografía de los nódulos tiroideos en el 31,7%, mientras que en el 68,3% de los pacientes no se comprobó vascularidad en el ultrasonido (Tabla 3).

Característica	Variable	N.	%
Consistencia	Sólida	66	65,3
	Quística	8	7,9
	Mixta	27	26,7
Ecogenicidad	Isoecoico	20	19,8
	Hipoecoico	80	79,2
	Hiperecoico	1	1,0
Regularidad	Regular	81	80,2
	Irregular	20	19,8
Calcificaciones	Si	47	46,5
	No	57	53,5
Vascularidad	Si	32	31,7
	No	69	68,3

Tabla 3. Características ecográficas de los nódulos tiroideos.

En este estudio se encontraron según la clasificación de TIRADS siguientes resultados: el 59,4% de los nódulos con clasificación TIRADS 4, el 36,6% de los nódulos con clasificación TIRADS 3, el 3% de los nódulos con clasificación TIRADS 2 y el 1% de los nódulos tiroideos con clasificación TIRADS 5. En el grupo de estudio se obtuvieron los siguientes resultados de acuerdo al diagnóstico citológico por PAAF, el 28,7% fue benigno, el 14,9% reportó atipia celular, el 3% neoplasia folicular, el 21,8% sospecho de malignidad y el 28,7% fue maligno.

Del total de los pacientes en estudio, 78,2%

fueron sometidos a tiroidectomía total, seguidos por el 18,8% en quienes se realizó tiroidectomía total con vaciamiento funcional del cuello y el 2% con Hemitiroidectomía y el 1% con tiroidectomía total con vaciamiento radical del cuello. Del total de pacientes sometidos a tiroidectomía el 51,5% reveló positivo el resultado histopatológico para cáncer tiroideo, mientras que el 48,5 % resultó negativo. Obteniéndose una mayor prevalencia de carcinoma tiroideo en los pacientes sometidos a tiroidectomía. De acuerdo a la clasificación histopatológica de cáncer tiroideo, la mayoría de los pacientes positivos, 65,4%, tienen cáncer tiroideo papilar patrón convencional, mientras que el 26,9% poseen carcinoma papilar patrón folicular, y el 7,7% de los pacientes tiene cáncer tiroideo patrón mixto.

En el grupo de estudio se encontraron diferencias en el sexo, instrucción académica, síntomas de alteración tiroidea, síntomas compresivos, palpación de nódulo sólido y adenopatías cervicales, antecedentes de radioterapia, historia familiar de cáncer tiroideo, consistencia, regularidad y vascularidad ecográfica de nódulos tiroideos, valores de IMC, TSH, T3, T4, calcio total, anticuerpos antitiroideos y diagnóstico hormonal; sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas referente a la prevalencia del cáncer tiroideo pues el valor de p es $>0,05$; concluyendo que en nuestro grupo de estudio no existe relación entre el carcinoma tiroideo y la presencia de las características antes mencionadas. Mientras en la edad, ecogenicidad y calcificaciones de los nódulos tiroideos, la clasificación TIRADS y el diagnóstico por PAAF, los resultados son estadísticamente significativas pues el valor de p es $<0,05$; se concluye que el carcinoma tiroideo tienen relación con estas características (véase Tabla 4).

4. Discusión

La etiología del cáncer tiroideo es principalmente desconocida, aunque se sabe que puede ser asociado con factores genéticos (5) o también con la radiación ionizante (6). Además están en discusión varios factores nutricionales, ambientales, factores de riesgo y estilo de vida. Así se sabe que por causa desconocida que el cáncer está más asociado con el sexo femenino

(7), mujeres padecen 3 veces más del cáncer tiroideo que hombres, en mujeres frecuentemente en la edad entre 40 y 50 años, aunque puede aparecer en cualquier edad. Varios estudios para evaluar el efecto de estrógeno y otras hormonas sexuales y asociarlo con el cáncer tiroideo mostraron resultados heterogéneos (8,9).

Referente a los factores genéticos existen varias condiciones hereditarias que están conectados con el cáncer tiroideo, aunque en la mayoría de los cánceres tiroides no se encuentre ninguna historia familiar de la enfermedad o factores hereditarios (10). La dieta baja en yodo parece ser un factor de riesgo, ya que en regiones en donde la ingestión de yodo es disminuido los cánceres tiroideos son más comunes. Al contrario se encontró que el exceso de yodo también está asociado con el cáncer tiroideo (11). Adicionalmente existen varios otros estudios, que trataron de evaluar la influencia de varios factores nutricionales y dietéticos a la incidencia del cáncer tiroideo (12), pero resulta que los resultados a nivel mundial son incongruentes, así que se recomienda más estudios respecto al tema.

El cáncer tiroideo es el cáncer endocrinólogo más frecuente. En las últimas décadas su incidencia ha crecido dramáticamente (13,14,15), pero la razón del porque se registra un aumento tan dramático en casos aun esta desconocida. En varios estudios se manifiesta que el aumento en la incidencia esta probablemente debido a un sobrediagnóstico y tal vez también a una mayor exposición de la población a nivel mundial a la radiación y otros cancerígenos (15). El sobrediagnóstico parece ser relacionado con los avances en los métodos diagnósticos y las políticas de Salud Pública. Sin embargo se necesitaran más estudios en el futuro para aclarar esta problemática.

En nuestro estudio se determinó que existe una alta prevalencia (51,5%) de cáncer tiroideo, en particular de carcinoma papilar patrón convencional que representa el 65,4% de los casos positivos de los 101 pacientes sometidos a tiroidectomía en el IESS. De acuerdo con otros estudios epidemiológicos (7,16) podemos sustentar que los nódulos tiroideos afectan más a mujeres que a hombres y el tipo más frecuente

del carcinoma tiroideo aquí también es el carcinoma papilar patrón convencional (17). Las personas de nuestro estudio sometidas a la tiroidectomía fue una población adulta. Sabiendo que la edad es un factor pronóstico muy importante, es también conocido que la edad en cual se encuentren la mayoría de cánceres tiroideos es entre 45 y 54 años de edad (hombres y mujeres) (18). El promedio de edad de nuestra población fue de 51,01 años.

En varios estudios ya se comprobó que el estadio socio-económico alto está asociado con una mayor incidencia de cáncer tiroideo, ya que esta población tiene un mejor acceso a una atención médica y métodos diagnósticos avanzados (19). El grupo de estudio está conformado en su mayoría por personas con un nivel de instrucción superior 52,5%, suponiendo que el grupo con instrucción superior posee un mejor nivel económico por lo que pueden acceder a un seguro médico social en Ecuador. Según varios estudios un factor de riesgo que también está asociado con el cáncer tiroideo es la obesidad (20). Aunque la mayoría de personas incluidas al estudio tenía sobrepeso, en el análisis estadístico los resultados para una relación entre sobrepeso y prevalencia de cáncer tiroideo no fueron significativos.

Parte del estudio fue también la revisión de las pruebas bioquímicas con anticuerpos anti-tiroideos y el diagnóstico hormonal. Varios directrices para el manejo y diagnóstico del cáncer tiroideo incluyen las pruebas sanguíneas como primer paso en el diagnóstico (21). El análisis no mostró ninguna relación significativa entre los resultados del análisis hormonal y de los anticuerpos antitiroideos y la prevalencia del cáncer tiroideo en nuestro grupo de estudio. De las 101 personas 66,3% se encuentran eutiroideos, seguidos del 20,8% que presentaron hipotiroidismo subclínico y el 12,9% presentaron hipertiroidismo subclínico.

En relación a la ecografía de los nódulos tiroideos se evaluaron criterios como consistencia, ecogenicidad, regularidad, calcificaciones y vascularidad. Se demostró en nuestra población que existe una relación estadísticamente significativa entre la ecogenicidad, las calcificaciones y la prevalencia del cáncer tiroideo. Están en discusión varios criterios que pueden

sostener el sospecho de un nódulo tiroideo maligno, como la presencia de micro-calcificaciones, la hipoecogenicidad, la ausencia de un halo, aumento de la vascularización intranodular y la irregularidad de los márgenes (22). Sin embargo se sabe que estos criterios no son suficiente evidencia para poder solamente mediante estos criterios diagnosticar con seguridad una nódulo tiroideo maligno (23). El hecho que nosotros hemos encontrado una relación estadísticamente significativa, significa que se podía incluir estos criterios como factores de riesgo en la evaluación diagnostica. Otros estudios respecto al tema están recomendados.

Pudimos demostrar y sustentar que la clasificación de riesgo TIRADS tiene una relevancia estadísticamente significativa con respecto al diagnóstico y a la determinación de la prevalencia del cáncer tiroideo. En la clasificación TIRADS se evalúan diferentes criterios como la ecogenicidad, la composición, el margen, la forma y focus ecogenicos, y se les asigna cierto puntaje para evaluar el riesgo de lo que el nódulo sea maligno (24). Es generalmente conocido que la evaluación de nódulos tiroideos según la clasificación TIRADS permite decidir adecuadamente cuales nódulos necesitan un control, una biopsia y cuales no necesitan ninguna intervención más (25).

Los resultados de la PAAF con el examen citológico reveló que, el 28,7% fue benigno, el 14,9% reportó atipia celular, el 3% neoplasia folicular, el 21,8% sospecho de malignidad y el 28,7% fue maligno. Hay que mencionar que se demostró en otros estudios que los resultados de la PAAF dependen mucho de la habilidad del médico quien realiza la intervención y del histopatologo/ citologo quien analiza las biopsias (26). Sin embargo es un método diagnostico muy importante e indispensable para el diagnóstico de nódulos tiroideos (27). Existen varios estudios que evalúen la concordancia con los resultados de la clasificación TIRADS y los resultados de la PAAF (28,29). Parece ser importante que el diagnóstico se ejecuta en centros especializados y de médicos experimentados (30). Más experiencia y más estudios

son necesarios respecto a este tema.

Los datos y análisis de nuestro estudio revelan entonces que la edad, hipoecogenicidad y calcificaciones de los nódulos tiroideos, la clasificación de riesgo TIRADS y el diagnóstico por PAAF, son criterios estadísticamente significativas para el diagnóstico y la determinación de la prevalencia del cáncer tiroideo.

5. Conclusiones

En Ecuador igual como en otros países se encuentra un aumento en la incidencia de cáncer tiroideo. De estos concordando con datos epidemiológicos a nivel mundial el cáncer tiroideo papilar patrón convencional es el más común.

Nuestro estudio reveló que mayor importancia en el diagnóstico del cáncer tiroideo y en la estratificación del riesgo debe tomar la edad del paciente, la clasificación de TIRADS con enfoque en la ecogenicidad y la presencia de calcificaciones en los nódulos tiroideos y la PAAF.

Agradecimientos

El agradecimiento expreso hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de artículos científicos, así como también que auguramos éxitos en el presente y futuras actualizaciones.

Conflictos de interés

El grupo de autores del artículo, declaran no tener conflicto alguno de interés.

Limitación de responsabilidad

Los puntos de vista expresados e información-recolectada son de entera responsabilidad del autor de esta revisión y no de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Fuentes de apoyo

Este trabajo no contó con fuentes de financiamiento externas, se hizo de manera autofinanciada por los autores.

Referencias bibliográficas

1. SOLCA. SOLCA NUCLEO DE QUITO Registro nacional de tumores [Internet]. SOLCA NÚCLEO DE QUITO, Hospital Oncológico "Solón Espinosa Ayala", Quito Ecuador. Accesible de: <http://www.solcaquito.org.ec/index.php/inicio/registro-nacional-de-tumores>
2. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin of North Am.* 2012;96(2):329-349. doi:10.1016/j.mcna.2012.02.002.
3. Cueva, P. Yépez, J. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003 – 2005. Registro Nacional de Tumores Quito: SOLCA; 2012.
4. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(1):30-40.
5. Kim TH, Park YJ, Lim JA. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer.* 2012;118:1764-1773.
6. Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from chernobyl. *Endocr Pathol.* 2006;17(4):307–317.
7. R. Yao, C. Chiu; S. Strugnell, S Gill, S. Wiseman. Gender Differences in Thyroid Cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(2):215-243.
8. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. *Am J Epidemiol.* 1984 Sep;120(3): 423-35.
9. Y Cao, Z Wang, J Gu, F Hu, Y Qi, Q Yin, Q Sun, G Li, B Quan. Reproductive Factors but Not Hormonal Factors Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:103515. doi: 10.1155/2015/103515. Epub 2015 Aug 3.
10. A Taccaliti, M Boscaro. Genetic mutations in thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol.* 2009 Mar;34(1):11-28.
11. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:701–712.
12. Choi WJ, Kim J. Dietary Factors and the Risk of Thyroid Cancer: A Review. *Clin Nutr Res.* 2014 Jul;3(2):75-88. doi:10.7762/cnr.2014.3.2.75.
13. RV Lloyd, RY Osamura, G Klöppel, J Rosai. 1940-; World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of endocrine organs; 4th edition. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer (IARC), [2017]
14. Davies L., Welch H. G. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngology. Head & Neck Surgery.* 2014;140(4):317–322. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1.
15. G Pellegriti, F Frasca, C Regalbuto, S Squatrito, R Vigneri. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212. Epub 2013 May 7.
16. G Popoveniuc, J Jonklaas. Thyroid Nodules. *The Med Clin North Am.* 2012 Mar;96(2): 329-349. doi:10.1016/j.mcna.2012.02.002.
17. NR Caron, OH Clark. Papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2006 Jul; 7(4):309-19.
18. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: thyroid cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
19. Sprague BL, Warren Andersen S, Trentham-Dietz A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer Causes Control* 2008;19:585–93.

20. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The Relationship between Body Mass Index and Thyroid Cancer Pathology Features and Outcomes: A Clinicopathological Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010 Sep;95(9):4244-4250. doi:10.1210/jc.2010-0440.
21. DS Cooper, GM Doherty, BR Haugen, RT Kloos, SL Lee, SJ Mandel, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009 Nov; 19(11):1167-214.
22. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005 Dec;237(3):794-800.
23. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid Ultrasound Features and Risk of Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Thyroid.* 2015;25(5):538-550. doi:10.1089/thy.2014.0353.
24. FN Tessler, WD Middleton, EG Grant. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. *Radiology.* 2018 Apr;287(1):29-36. doi: 10.1148/radiol.2017171240.
25. E Horvath, CF Silva, S Majlis, J Rodriguez, V Skoknic, A Castro, H Rojas, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2619-2628. doi: 10.1007/s00330-016-4605-y. Epub 2016 Oct 7.
26. AR Le, GW Thompson, BJ Hoyt. Thyroid Fine-needle aspiration biopsy: an evaluation of its utility in a community setting. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Mar 12;44:12. doi: 10.1186/s40463-015-0063-9.
27. JB Ogilvie, EJ Piatigorsky, OH Clark. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg.* 2006;40:223-38.
28. A Rahal Jr., PM Falsarella, RD Rocha, JP Lima, MJ Iani, FA Vieira, et al. Correlation of Thyroid Imaging Reporting and Data System [TI-RADS] and fine needle aspiration: experience in 1,000 nodules. *Einstein (Sao Paulo).* 2016 Apr-Jun;14(2):119-23. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3640.
29. JK Hoang, WD Middleton, AE Farjat, JE Langer, CC Reading, SA Teefey, et al. Reduction in Thyroid Nodule Biopsies and Improved Accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Radiology.* 2018 Apr;287(1):185-193. doi: 10.1148/radiol.2018172572. Epub 2018 Mar 2.
30. RM Singaporewall, J Hwee, TU Lang, V Desai. Clinico-pathological Correlation of Thyroid Nodule Ultrasound and Cytology Using the TIRADS and Bethesda Classifications. *World J Surg.* 2017 Jul;41(7):1807-1811. doi: 10.1007/s00268-017-3919-5.