

Sygnatura: Pol J Radiol, 2006; 71(4): 36-42

Otrzymano: 2005.09.30

Zaakceptowano: 2006.02.20

Ultrasonographic examinations of the thyroid gland in women at confirmed risk of familial neoplasm

Badania ultrasonograficzne tarczycy u pacjentek obciążonych występowaniem nowotworów rodzinnych

Barbara Górecka-Szyld¹, Grażyna Wilk¹, Aleksander Falkowski¹, Przemysław Dul¹, Jan Lubiński², Aleksandra Tołoczko-Grabarek², Zbigniew Szych³

¹ Katedra i Zakład Radiologii Ogólnej i Stomatologicznej Pomorskiej Akademii medycznej w Szczecinie, Szczecin, Polska

² Zakład Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Szczecin, Polska

³ Zakład Higieny, Epidemiologii i Zdrowia Publicznego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Szczecin, Polska

Adres autora: Barbara Górecka-Szyld, Katedra i Zakład Radiologii Ogólnej i Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, e-mail: remontt@op.pl

Summary

Background:

Detection of new gene mutations, which increase the risk of neoplasm (e.g. breast and thyroid gland) improves the examinations that can help in early diagnosis and quick treatment. The aim of this study was to assess the frequency of asymptomatic focal lesions in ultrasonographic examinations of women at confirmed risk of family neoplasm aggregation.

Material/Methods:

A total of 445 women aged 25-60 years were examined in 2004-2005. 278 patients descended from families with higher frequency of confirmed risk of familial neoplasm (I group), 167 belonged to the control group. Ultrasonographic examinations of the breast and thyroid gland were performed in all women. Patients were divided into selected groups depending on the kind of changes.

Results:

In the analyzed material asymptomatic focal changes in the thyroid gland were found in 46, 5% of the first group and 61,6% of the control group. The solid-cystic lesions in this material were ascertained in 36% of the first group and 51% of the second group.

Conclusions:

A large frequency (almost 50%) of the asymptomatic focal changes in thyroid glands were found. Detections of lesions were similar in both groups: the confirmed risk of familial neoplasm group and the control group. On the basis of these findings we can conclude, that it is reasonable to perform screening examinations of thyroid glands in connection with breast's diagnostics.

Key words:

breast • thyroid gland • genetic mutations • ultrasonography

PDF file:

http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_4/8239.pdf

Wstęp

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rodzinną predyspozycję do powstawania nowotworów. W świetle najnowszych badań niemal wszystkie raki powstają u osób ze zwiększoną wrodzoną predyspozycją genetyczną [1]. Ponadto w przypadku dziedziczenia jednogenowego zwiększa się częstość występowania nosicie-

li mutacji w kolejnych pokoleniach (np. BRCA1). Znacząca część raków piersi i jajnika ma etiologię jednogenową [1]. Umożliwia to wykrycie mutacji u osób z rodzin z dużą agregacją nowotworów i wprowadzenie u nich szerokich systematycznych badań kontrolnych w celu wczesnego wykrycia i leczenia nowotworów. Jest to konieczne w związku z pewnymi cechami nowotworów rozwijającymi się u tych chorych. W przypadku mutacji genu BRCA1 wzrasta ryzyko

wystąpienia raka sutka do ok. 50–80%, a jajnika do ok. 40%. Obniża się średni wiek zachorowania. Często obserwuje się szybki wzrost guzów (ok. 90% przypadków G3 w chwili rozpoznania) oraz obustronność procesu (ok. 32%) [1]. W związku z tym od kilku lat prowadzimy regularne badania mammograficzne i sonomammograficzne u pacjentek z grupy ryzyka. Od około 1,5 roku do badań tych dołączyliśmy diagnostykę ultrasonograficzną tarczycy. Ma to związek z coraz częściej obserwowaną predyspozycją genetyczną również do powstawania raków tarczycy oraz z wykryciem nowych genów (CHEK2 i NOD2), których obecność zwiększa ryzyko ich wystąpienia.

Cel pracy

Celem pracy była: 1) ocena częstości wykrywania ultrasonograficznego bezobjawowych zmian ogniskowych w tarczycy podczas kontrolnych badań piersi u pacjentek obciążonych rodzinną agregacją nowotworów, 2) porównanie częstości występowania takich zmian u pacjentek bez obciążenia genetycznego stanowiących grupę kontrolną, 3) ustalenie celowości kompleksowego badania sutka i tarczycy.

Materiał i metoda

W latach 2004–2005 przeprowadzono badania ultrasonograficzne u 445 pacjentek w wieku 25–60 lat (średnio 42 lata), które podzielono na dwie grupy. I stanowiły kobiety będące pod opieką Poradni Genetycznej (liczebność 278), II – kontrolną, pacjentki zgłaszające się na profilaktyczne badania piersi (liczebność 167). Pacjentki Poradni Genetycznej pochodziły z rodzin o zwiększonym występowaniu nowotworów, zwłaszcza sutka i jajnika.



Figure 1. 34-year-old woman with CHEK2 gen's mutation. Asymptomatic solid tumour of left lobule of thyroid gland, size 8 x 8 mm with central and peripheral hypervascularity.

Rycina 1. 34 letnia pacjentka z mutacją CHEK2. Bezobjawowy lity guz lewego płata tarczycy o wym. 8 x 8 mm, o bogatym unaczynieniu obwodowym i centralnym.

U wszystkich badanych oceniono strukturę sutków, stan przewodów mlekowych, określono charakter i wielkość ew. zmian ogniskowych, ich umiejscowienie oraz doły pachowe. Dodatkowo przeprowadzono badanie tarczycy określając jej wielkość, echogeniczność i obecność zmian ogniskowych. Widoczne guzki weryfikowano pod kątem ich charakteru – zmiany torbielowate lub lite i lito-torbielowate (ryc. 1, ryc. 2, ryc. 3). Badania wykonywano w Katedrze i Zakładzie Radiologii Ogólnej i Stomatologicznej PAM oraz Międzynarodowym Centrum Nowotworów Dziedzicznych Zakładu Genetyki przy użyciu głowicy liniowej 7,5–10 MHz, z „kolorowym” Dopplerem, wykorzystując program do badania piersi i tarczycy. Sutki badano zgodnie z przyjętymi standardami, tarczycę w przekroju poprzecznym i odłużnym, podając wymiary obu płatów, cieśni i zmian ogniskowych.

Wśród pacjentek Poradni Genetycznej u 67% nie stwierdzono dostępnymi metodami mutacji genetycznych, u 12% stwierdzono mutację BRCA1, u 5% mutację CHEK2, 16% kobiet było po mastektomii (w tym 3 chore po usunięciu obu piersi). Kontrolne badania sutków (usg lub mammografię i usg) wykonywano co pół roku, oceniając w tym czasie również tarczycę.

Kobiety stanowiące grupę kontrolną zgłaszały się na badania profilaktyczne, najczęściej zgodnie z zaleceniami po wcześniejszych badaniach obrazowych lub na zlecenia ginekologów.

W poszczególnych grupach pacjentki klasyfikowano w zależności od obrazu ultrasonograficznego (i/lub mammograficznego) piersi oraz tarczycy. Wyróżniono grupy, w których zmiany występowały zarówno w obrębie sutków, jak i tarczycy oraz takie, w których dotyczyły tylko jednego narządu. W zależności od otrzymanego wyniku zmiany klasyfikowano odpowiednio wśród łagodnych, podejrzanych oraz jednoznacznie złośliwych (potwierdzone cytologicznie lub histo-patologicznie).

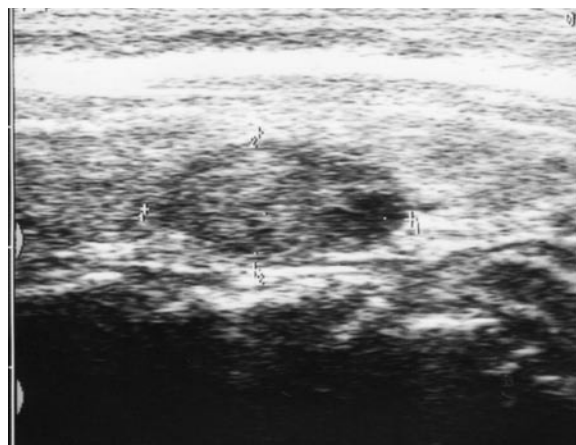


Figure 2. 41 year-old woman with confirmed risk of family breast neoplasm aggregation, but without detected gen's mutation. Asymptomatic solid-cystic tumour of left lobule of thyroid gland, size 22 x 11 mm, poorly vascularised.

Rycina 2. 41 letnia pacjentka z rodzinną agregacją nowotworów piersi, bez wykrytej mutacji genetycznej. Bezobjawowy guz lito-torbielowaty płata lewego o wym. ok. 22 x 11 mm, skąpo unaczyniony.

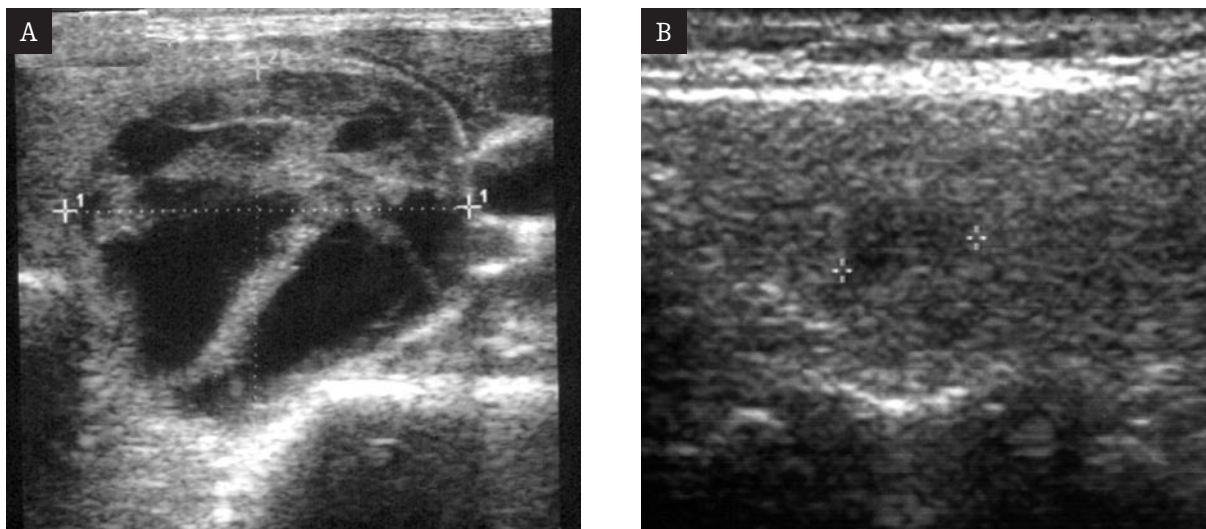


Figure 3 a, b. 30 year-old woman belonging to the control group. Asymptomatic tumours of thyroid gland – solid-cystic lesion in left lobule, size 18 x 15 mm and a solid one in right lobule, size 9 x 5 mm. Lesions poorly vascularised on the periphery.

Rycina 3 a, b. 30 letnia pacjentka – grupa kontrolna. Bezobjawowe guzy tarczycy – lito-torbielowaty płata lewego o wym. 18 x 15 mm i lity płata prawego o wym. 9 x 5 mm. Zmiany o skąłym unaczynieniu obwodowym.

Wyniki

Wyniki badań obrazują tabele 1–5.

Z tabeli 1 wynika, iż bezobjawowe ogniskowe zmiany w tarczycy stwierdzono u 100/175 pacjentek, co stanowi 57,1% (w tym 38,9% to zmiany lite lub lito-torbielowate). Wśród 30 pacjentek z mutacją BRCA1 wykryto zmiany w tarczycy u 9 (30%), w tym 26,7% litych lub lito-torbielowatych – tabela 2. W tabeli 3 umieszczono wyniki badań kobiet z wykrytą mutacją CHEK2 (zwiększającą ryzyko wystąpienia m.in. raka brodawkowatego tarczycy)-na 14 badanych bezobjawowe zmiany wykryto u 8 (57%), w tym lite lub lito-torbielowate w 36%. Tabela 4 przedstawia chore po mastektomii, u których zmiany w tarczycy stwierdzono u 22/43 (51,1%), w tym lite lub lito-torbielowate u 41,8% z nich.

W tabeli 5 zamieszczono grupę kontrolną – na 167 zbadanych kobiet zmiany wykryto u 103 (61,6%), w tym lite lub lito-torbielowate u 51,4%.

Table 1. Summarized USG examinations of breast and thyroid gland in women at confirmed risk of familial neoplasm, but without a detected gene mutation (n=175/262, about 67%).

Tabela 1. Zestawienie badań USG sutków i tarczycy pacjentek obciążonych rodzinie, bez wykrytej mutacji genetycznej (n=175/262, tj. około 67%).

Obraz sutka \ Obraz tarczycy	Bez zmian	Guzki lite i lito-torbielowate	Torbiele	Po operacji	
				Obecnie bez zmian	Obecnie zmiany
Bez zmian	35 (20%)	24 (13,7%)	9 (5,1%)	–	–
Zmiany łagodne	32 (18,3%)	39 (22,3%)	13 (7,4%)	4 (2,3%)	10 (5,7%)
Zmiany podejrzane	4 (2,3%)	4 (2,3%)	–	–	–
Ca	–	1 (0,6%)	–	–	–
Ogółem	71	68	22	4	10

16 pacjentek przeżyło wcześniej operację tarczycy, u 10 z nich w trakcie badania stwierdzono zmiany ogniskowe w pozostawionej części tarczycy.

Ogółem wśród 278 pacjentek z rodzinną agregacją nowotworów (w tym z mutacją BRCA1 i CHEK2) stwierdzono bezobjawowe zmiany ogniskowe w tarczycy u 50% badanych. W grupie kontrolnej stwierdzono je u ok. 62% kobiet. U 1 pacjentki z grupy kontrolnej rozpoznano współistnienie raka sutka i tarczycy.

Analiza statystyczna

Analizie poddano grupę kontrolną (n=167) i grupę badaną (n=219) z wyłączeniem pacjentek po usunięciu piersi (n=43), bowiem przeżyta przez nie choroba nie pozwoliła na porównanie takich samych zależności jak u pozostałych badanych – tabela 6, tabela 7.

Porównań częstości (%) występowania poszczególnych obrazów ultrasonograficznych tarczycy w grupie kontrolnej

Table 2. Summarized USG examinations of breast and thyroid gland in women-carriers of the mutation in BRCA1 gene. (with detected BRCA1 gene mutation) (n=30/262, about 12%).**Tabela 2.** Zestawienie badań USG sutków i tarczycy u pacjentek z wykrytą mutacją BRCA1 (n=30/262, tj. około 12%).

Obraz sutka \ Obraz tarczycy	Bez zmian	Guzki lite i lito-torbielowate	Torbiele	Po operacji	
				Obecnie bez zmian	Obecnie zmiany
Bez zmian	7 (23,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	–
Zmiany łagodne	11 (36,7%)	6 (20%)	–	–	–
Zmiany podejrzane	1 (3,3%)	–	–	–	–
Ca	1 (3,3%)	–	–	–	–
Ogółem	20	8	1	1	–

Table 3. Summarized USG examinations of breast and thyroid gland in women-carriers of the mutation in CHEK2 gene. (with detected CHEK2 gene mutation) (14/262, about 5%).**Tabela 3.** Zestawienie badań USG sutków i tarczycy u pacjentek z wykrytą mutacją CHEK2 (14/262, tj. około 5%).

Obraz sutka \ Obraz tarczycy	Bez zmian	Guzki lite i lito-torbielowate	Torbiele	Po operacji	
				Obecnie bez zmian	Obecnie zmiany
Bez zmian	6 (43%)	2 (14%)	2 (14%)	–	–
Zmiany łagodne	–	3 (22%)	1 (7%)	–	–
Zmiany podejrzane	–	–	–	–	–
Ca	–	–	–	–	–
Ogółem	6	5	3	–	–

Table 4. Summarized USG examinations of thyroid gland and the kind of mutations in women after mastectomy. (n=43/262, about 16%).**Tabela 4.** Zestawienie badań USG tarczycy i rodzaju mutacji genetycznej u pacjentek po mastektomii (n=43/262, tj. około 16%).

Rodzaj mutacji \ Obraz tarczycy	Bez zmian	Guzki lite i lito-torbielowate	Torbiele	Po operacji	
				Obecnie bez zmian	Obecnie zmiany
Bez mutacji	15 (35%)	13 (30,2%)	2 (4,7%)	1 (2,3%)	–
BRCA1	3 (7%)	3 (7%)	1 (2,3%)	–	–
CHEK2	1 (2,3%)	–	1 (2,3%)	–	–
NOD2	1 (2,3%)	1 (2,3%)	–	–	–
HBO	–	1 (2,3%)	–	–	–
Ogółem	20 (46,5%)	18 (41,9%)	4 (9,3%)	1 (2,3%)	–

i badanej dokonano stosując test niezależności χ^2 lub test niezależności χ^2 z poprawką Yatesa. Dopuszczalne prawdopodobieństwo p błędu pierwszego rodzaju (poziom istotności testu) przyjęto równe 0,05.

Dyskusja

Współistnienie zmian w sutku i tarczycy jest częste. Zwykle zmianom łagodnym sutka towarzyszą zmiany łagodne tarczycy, ale bywają też procesy złośliwe sutka towarzyszące wolu tarczycy lub raki tarczycy ze współistniejącymi pro-

cesami łagodnymi piersi. Przy diagnozowaniu chorób piersi, szczególnie łagodnych, powinno się pamiętać o możliwości stymulowania tych zmian przez tarczycę i podłoże hormonalnym.

W dużej (łącznie 445 kobiet), przebadanej przez nas grupie bezobjawowych pacjentek, wykryliśmy zmiany ogniskowe w tarczycy u około połowy. Uważamy, iż z powodów profilaktycznych jest to bardzo istotne badanie. W związku z jego dużą dostępnością, łatwością wykonania i niskimi kosztami może stać się przesiewowym badaniem

Table 5. Summarized USG examinations of breast and thyroid gland in the control group (167).**Tabela 5.** Zestawienie badań USG sutków i tarczycy w grupie kontrolnej (167).

Obraz sutka	Obraz tarczycy	Bez zmian	Guzki lite i lito-torbielowate	Torbiele	Po operacji	
					Obecnie bez zmian	Obecnie zmiany
Bez zmian		22 (13,2%)	23 (13,8%)	3 (1,8%)	1 (0,6%)	–
Zmiany łagodne		31 (18,6%)	47 (28%)	8 (4,8%)	3 (1,8%)	6 (3,6%)
Zmiany podejrzane		5 (3%)	15 (9%)	–	–	–
Ca		2 (1,2%)	1 (0,6%)	–	–	–
Ogółem		60	86	11	4	6

Table 6. Statistical calculation.**Tabela 6.** Obliczenia statystyczne.

Sutka	Obraz Tarczycy	Grupa kontrolna N=167		Grupa badana N=219		
		n	%	n	%	p
Bez zmian	Bez zmian	22	13,2	48	21,9	0,027
	Guzki lite i lito-torbielowate	23	13,8	28	12,8	0,777
	Torbiele	3	1,8	12	5,5	0,064
	Po operacji obecnie bez zmian	1	0,6	1	0,5	0,601
	Po operacji obecnie zmiany	0	0	0	0	–
Zmiany łagodne	Bez zmian	31	18,6	43	19,6	0,791
	Guzki lite i lito-torbielowate	47	28,1	48	21,9	0,159
	Torbiele	8	4,8	14	6,4	0,501
	Po operacji obecnie bez zmian	3	1,8	4	1,8	0,717
	Po operacji obecnie zmiany	6	3,6	10	4,6	0,635
Zmiany podejrzane	Bez zmian	5	3,0	5	2,3	0,911
	Guzki lite i lito-torbielowate	15	9,0	4	1,8	0,001
	Torbiele	0	0	0	0	–
	Po operacji obecnie bez zmian	0	0	0	0	–
	Po operacji obecnie zmiany	0	0	0	0	–
Ca	Bez zmian	2	1,2	1	0,5	0,813
	Guzki lite i lito-torbielowate	1	0,6	1	0,5	0,601
	Torbiele	0	0	0	0	–
	Po operacji obecnie bez zmian	0	0	0	0	–
	Po operacji obecnie zmiany	0	0	0	0	–

połączonym z badaniem piersi. Podobne poglądy podzielają Muchino [2] i Lee [3]. Oczywiście duża czułość metody nie pokrywa się z jej specyficznością i trudno jest przesądzać o złośliwości procesu jedynie na podstawie badania usg. Z tego powodu Bander uważa, iż przypadkowo wykryte w usg guzki tarczycy są przeważnie łagodne i nie mają większego znaczenia klinicznego [4]. Jednakże istnieją pewne charakterystyczne cechy ultrasonograficzne raków

(np. raka brodawkowego), które w połączeniu z badaniem dopplerowskim dają możliwość weryfikacji ew. wskazań do bac [5, 6].

Istnieją pewne środowiskowe czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia raków tarczycy lub je obniżające [7], jednakże większość autorów jako główny czynnik wyróżnia ryzyko genetyczne [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Szczególną

Table 7. Statistical calculation.
Tabela 7. Obliczenia statystyczne.

Obraz		Grupa kontrolna N=167		Grupa badana N=219		p
Sutka	Tarczycy	x	%	x	%	
	Bez zmian	60	35,9	97	44,3	0,097
	Guzki lite i lito-torbielowate	86	51,5	81	37,0	0,004
Ogółem	Torbiele	11	6,6	26	11,9	0,081
	Po operacji obecnie bez zmian	4	2,4	5	2,3	0,789
	Po operacji obecnie zmiany	6	3,6	10	4,6	0,635

uwagę na przesiewowe badania tarczycy, połączone z badaniem piersi, u kobiet z grupy wysokiego ryzyka, zwraca Chung [12]. Sadetki uważa, iż młody wiek kobiet, u których stwierdzono raka, zwiększa ryzyko wystąpienia drugiego ogniska, m.in. w tarczycy [11]. Natomiast Memon twierdzi, iż zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego w tarczycy pojawia się jedynie u kobiet z rodzinnym obciążeniem rakiem tarczycy, a nie innych narządów [9].

Według poglądów Uchino genetycznie uwarunkowane raki tarczycy (podobnie jak piersi) mają bardziej agresywny kliniczny przebieg [10], co dodatkowo obciąża do możliwie wczesnego ich wykrycia w grupie osób zagrożonych.

Khoo zwraca szczególną uwagę na wykrywanie zwągnięć, których obecność w pojedynczym guzku powinna być wskazaniem do jego weryfikacji histopat., gdyż zwiększa ryzyko złośliwości [13].

Również możliwości ultrasonografii w monitorowaniu okresu pooperacyjnego raków tarczycy, z oceną ew. przerzutów do węzłów chłonnych (w tym karkowych) [14, 15, 16] okazały się być bardzo pomocne.

Szczególne miejsce wśród genetycznie uwarunkowanych raków tarczycy zajmuje rak rdzeniasty. Jest on zwykle pierwszym objawem zespołu Sipple'a i wówczas najczęściej ujawnia się w dwóch pierwszych dekadach życia [1]. Choć niektórzy autorzy dopatrują się specyficznych obrazów ultrasonograficznych [17] rozpoznanie jest zazwyczaj jednoznaczne z powodu charakterystycznych cech klinicznych i mutacji [1]. Z tego powodu ew. rola badań przesiewowych byłaby znikoma. Według Frich'a wpływ genetyczny na nowotwory tarczycy nierdzieniaste jest niewielki [18]. Poglądu tego nie podzielamy w naszym ośrodku, gdyż

wykryta w ostatnim czasie mutacja w genie CHEK2 zwiększa ryzyko wystąpienia raka brodawkowego u nosicieli [19], których ilość w Polsce oblicza się na ok.5%. Mutacja ta nie powoduje tak wysokiego ryzyka zachorowania jak np. BRCA1 (dla nowotworów sutka i jajnika). W naszym materiale częstość wykrycia bezobjawowych zmian ogniskowych w tarczycy u nosicieli mutacji CHEK2 nie przekraczała średniej dla pozostałych grup. Jednak z uwagi na zdecydowanie większe ryzyko złośliwości (2–5-krotne) wykrytych zmian pacjentki te wymagają systematycznej kontroli lub dalszej weryfikacji. Przemawia to za koniecznością podjęcia badań profilaktycznych, zwłaszcza w grupie pacjentów zagrożonych, którą rozpoczęliśmy w naszym ośrodku.

Wnioski

1. Stwierdzono dużą częstotliwość występowania bezobjawowych zmian ogniskowych w tarczycy, wykrytych ultrasonograficznie, przekraczającą 50% badanych.
2. Nie stwierdzono zwiększonej wykrywalności bezobjawowych zmian ogniskowych w tarczycy w grupie pacjentek ze zwiększoną agregacją nowotworów rodzinnych w porównaniu z grupą kontrolną.
3. Nie udało się wykazać zwiększonej częstości występowania zmian ogniskowych tarczycy u pacjentek z wykrytą mutacją BRCA1 w porównaniu z grupą kontrolną (nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka występowania raka tarczycy u chorych z tą mutacją).
4. W grupie pacjentek z mutacją CHEK2 odsetek wykrytych zmian ogniskowych był zbliżony do grupy kontrolnej.
5. Istnieje konieczność przesiewowego badania tarczycy.

Piśmiennictwo:

1. Lubiński J: Nowotwory Dziedziczne 2002. Profilaktyka, diagnostyka, leczenie. Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2003; 1: 7–9; 5: 35–36; 11: 92–93.
2. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H: Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ultrasonographic screening for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 2004; 28: 1099–1102.
3. Lee HK, Hur MH, Ahn SM: Diagnosis of occult thyroid carcinoma by ultrasonography. *Yonsei Medical Journal*, 2003; 6: 1040–1044.
4. Brander AEE, Viikinkoski VP, Nickels JI: Importance of thyroid abnormalities detected at US. *Radiology*, 2000; 215: 801–806.
5. Fukumari N, Nagahama M, Sugino K at al: Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. *International Association of Endocrine meeting. World J Surg*, 2004; 28: 1261–5.
6. Chan BK, Desser TS, McDougall IR: Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*, 2003; 22: 1083–1090.
7. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L: Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles county females. *Ann Epidemiol*, 2002; 12: 395–401.
8. Links TP, van Tol KM, Meerman GJ: Differentiated thyroid carcinoma: a polygenic disease. *Thyroid*, 2001; 12: 1135–1140.

9. Memon A, Berrington de Gonzalez A, Suresh A: Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer. *European Journal of Cancer*, 2004; 40: 754–760
10. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H: Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg*, 2002; 26: 897–902.
11. Sadetzki S, Calderon-Margalit R, Peretz Ch: Second primary breast and thyroid cancers. *Cancer Causes and Control*, 2003; 14: 367–375.
12. Chung WY, Chang HS, Kim EK: Ultrasonographic mass screening for thyroid carcinoma: a study in women scheduled to Undergo a breast examination. *Surg Today*, 2001; 31: 763–767.
13. Khoo MLC, Asa SL, Witterick LJ: Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck*, 2002; 24: 651–655.
14. Kessler A, Rappaport Y, Blank A: Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound*, 2003; 31: 21–25.
15. Torlontano M, Attard M, Crocetti U: Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 3402–3407.
16. Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF: Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *AJR*, 2002; 178: 693–697.
17. Saller B, Moeller L, Gorges R: Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002, 110: 403–407.
18. Frich L, Glatre E, Akslen LA: Familial occurrence of nonmedullary thyroid cancer: a population-based study of 5673 first-degree relatives of thyroid cancer patients from Norway. *Cancer Epidemiology*, 2001; 10: 113–117.
19. Cybulski C, Górski B, Huzarski T: CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet*, 2004; 75(6): 1131–5.