

## **PROCESO DIAGNOSTICO DE LOS NODULOS TIROIDEOS: UN ROMPECABEZAS AUN SIN RESOLVER**

Juan Camilo Cardona; José Miguel Duque Maya; Carlos Andrés Ramírez Jojoa; Juan Carlos Ramos Valencia; Guillermo Rodríguez.

### **RESUMEN**

**OBJECTIVO:** Evaluar las características ecográficas que se pueden correlacionar con características citológicas de benignidad en nódulos tiroideos. **MATERIALES Y METODOS:** Este es un estudio de serie de casos retrospectivo, donde se analizaron las características ecográficas y el estudio citológico de la biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) de 19 pacientes remitidos a un laboratorio clínico de referencia de la región, entre marzo de 2010 y abril de 2011. El reporte de BACAF fue categorizado de acuerdo al sistema de clasificación Bethesda, el cual se dividió en 2 grupos: benigno o categoría 2 del Bethesda, y otros diagnósticos para las demás categorías. Para evaluar la asociación entre los hallazgos ecográficos y los de la BACAF, se usó la prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y coeficiente ETA, valores de  $P < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos al igual que un valor  $ETA < 0,05$ . **RESULTADOS:** Hubieron 16 mujeres y 3 hombres y el promedio de edad fue de 56 años. En la ecografía se encontró un total de 29 nódulos. Se le practicó BACAF a 19 nódulos y los hallazgos citológicos fueron predominantemente benignos (79%). Se encontró una asociación significativa ( $P = 0,022$ ), entre nódulos hipoeoicos, hiperecoicos o anecoicos con un resultado benigno de la BACAF, al igual que la ausencia de adenopatías ( $P = 0,004$ ). **CONCLUSION:** Los datos clínicos y los hallazgos ecográficos son de escasa utilidad en la labor diagnóstica de los nódulos tiroideos, por lo cual se sugiere que la mayoría de los nódulos tiroideos sean valorados mediante BACAF.

### **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To evaluate the echography features can be associated to benign cytology in thyroid nodules. **MATERIALS AND METHODS:** This is a retrospective case series study. Echography features and Fine Needle Aspiration (FNA) of nineteen patients remitted to one of the regional clinical laboratories, from March 2010 to April 2011, were analyzed. The FNA was reported according to Bethesda classification system and we divide the results in two groups: benign, Bethesda category two and another diagnosis, Bethesda category non-two. The relationship between echography features and FNA results was evaluated through chi-square test and ETA coefficient. Value of  $P < 0,05$  was considered statistically significant, as well as the value of ETA coefficient  $< 0,05$ . **RESULTS:** There were sixteen women and three men. The average of age was fifty six years. With the echography, we find twenty nine nodules. FNA was realized on nineteen nodules and the cytological findings were principally benigns (79%). Hypo echogenic, hyper echogenic and anechoic nodules were significantly associated to benign cytology ( $P = 0,022$ ), as well as the absence of adenopathy ( $P = 0,004$ ). **CONCLUSION:** The clinical aspects and echography features have poor diagnostic value in the diagnostic process of thyroid nodules, so, we suggest realizing FNA to the most of thyroid nodules.

## INTRODUCCION

El nódulo tiroideo se define como una tumoración palpable de la glándula tiroides, sin embargo, algunos nódulos no llegan a ser palpables pero si pueden ser vistos en la ultrasonografía. A dicho tipo de nódulos se les ha denominado incidentalomas, debido a que se descubren de manera incidental al realizar una ultrasonografía, una tomografía computarizada o una resonancia magnética con otros fines diagnósticos (Mary JW et al, 2003; Ross DS, 2002). Diversos estudios sugieren que la prevalencia de nódulos tiroideos es de 2-6% cuando se buscan mediante la palpación, 19-35% con ultrasonografía y del 8-65% en reportes de autopsia. Adicionalmente su incidencia incrementa con la edad, es mayor en mujeres, regiones con deficiencia de yodo y en personas que se exponen a radiación ionizante (Dean DS et al, 2008).

Las causas del nódulo tiroideo son variables, sin embargo, la principal preocupación en cuanto a esta patología, ha sido descartar la presencia de una etiología maligna, la cual está presente en el 5% de los casos y la constituye principalmente el carcinoma papilar de tiroides, un cáncer que se considera de buen pronóstico, aunque esto no ha sido refrendado por grandes estudios clínicos prospectivos aleatorizados debido a su escasa incidencia (Hegedüs L, 2004; Bui A et al, 2007; Sarlis NJ et al, 2004).

En concordancia a esto, todas las técnicas diagnósticas desarrolladas para evaluar el nódulo tiroideo, se han enfocado en describir y validar hallazgos con los cuales se pueda predecir de manera fiable el carácter maligno o benigno de las nodularidades tiroideas, y disminuir así, el

porcentaje de cirugías en las cuales se extrae un nódulo tiroideo benigno, el cual conlleva baja morbilidad a menos que esté afectando la calidad de vida del paciente por sus efectos de masa (Bui A et al, 2007; Ross DS, 1991). Las diversas técnicas empleadas, entre las que se encuentra la ultrasonografía, la gammagrafía tiroidea y la biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) han sido sometidas a una serie de debates y controversias (Shaha et al, 2000), sin embargo, es ampliamente considerado en la actualidad, que la piedra angular en la evaluación inicial de un nódulo tiroideo es la BACAF (Gharib H. et al, 2008).

La presente investigación, pretende evaluar como algunas características clínicas y hallazgos ecográficos pudieran tener valor en sugerir un resultado benigno (categoría 2) en la BACAF de acuerdo a la clasificación Bethesda (Cibas ES, et al, 2009), y así, valorar su significancia en la toma de decisiones en cuanto a la aproximación terapéutica del nódulo tiroideo. Este es un enfoque alterno del tema, ya que la mayoría de estudios sobre esta condición de la glándula tiroides, se han enfocado en caracterizar mejor los hallazgos de los estudios pre-quirúrgicos que tengan valor predictivo, en cuanto a presencia de malignidad.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de serie de casos retrospectivo de 19 pacientes remitidos a un laboratorio clínico de referencia de la ciudad de Pereira, a los cuales se les practicaron ecografías y BACAF guiada por

ultrasonografía entre marzo de 2010 a abril de 2011.

Las variables clínicas que pudieron ser recuperadas de los estudios diagnósticos fueron la edad y el sexo; las características ecográficas tenidas en cuenta fueron: multinodularidad, ubicación lobular (derecho o izquierdo), presencia de calcificaciones y tipo, ecogenicidad, tamaño, morfología, contornos, presencia de halo, lobulaciones, espiculaciones, consistencia, vascularización, presencia de adenopatías e implantes murales. El resultado de las citologías se clasificó según el sistema de reporte de citología de tiroides Bethesda (CIBAS E. S., et al, 2009). Adicionalmente los resultados de la BACAF fueron reunidos en 2 grupos: grupo benigno para Bethesda categoría 2 y otros diagnósticos para las demás categorías de Bethesda

Todos los procedimientos fueron ejecutados por el mismo patólogo y radiólogo

La prueba de chi-cuadrado ( $X^2$ ) se usó para evaluar las asociaciones entre los hallazgos ecográficos y los grupos de diagnóstico citológico. Para evaluar la asociación entre la edad y el resultado citológico se usó el coeficiente ETA. Valores de  $P < 0,05$  fueron considerados significativos al igual que un valor de  $ETA < 0,05$ . Los datos fueron analizados mediante el software IBM SPSS Statistics 18.

## RESULTADOS

La distribución de la población estudiada por género fue de 16 mujeres (84,2%), y 3

hombres (15,8%). La edad promedio fue de 56 años (rango de 17 a 88 años), 58 años para mujeres y 57 años para los hombres (Tabla 1).

Se encontraron 29 nódulos tiroideos debido a la presencia de múltiples nódulos en varios pacientes. Esta cantidad de nódulos, no se correspondió con el número de nodulaciones registradas en las citologías, debido a que en tiroides que presentaban múltiples nódulos, solo se practicaba la BACAF a uno de ellos. En 2 de los 8 casos con multinodularidad, un nódulo sólido se acompañó solo de nódulos quísticos, y la biopsia fue realizada sobre el nódulo sólido. En 3 casos que presentaron 2 nódulos sólidos, la biopsia se ejecutó sobre el nódulo de mayor tamaño. En otro caso se encontraron 2 nódulos quísticos, en el mismo lóbulo, los cuales no diferían en sus características y la misma situación ocurrió en un paciente con dos nódulos de consistencia sólida. Por último hubo un caso donde se presentaron 2 nódulos sólidos de características similares, y el nódulo al que se le ejecutó BACAF fue seleccionado por la presencia de vascularización.

**Tabla 1**

### Distribución según género y edad

<i>Género</i>	<i>No. de pacientes (%)</i>	<i>Edad en años (<math>\bar{x}</math>)</i>
Mujeres	16 (84,2)	58
Hombres	3 (15,8)	57
Total	19 (100)	56

Los hallazgos ecográficos se distribuyeron de la siguiente manera: Todos fueron ovalados y la mayoría fueron hiperecógenos o hipoecógenos. No hubo presencia de macro-calcificaciones así como de

espiculaciones. 8 nódulos presentaron microcalcificaciones (27,6%). En cuanto al tamaño, se notó una relación inversa con el número de nódulos. 58,6% de los nódulos presentaban contornos bien definidos y 41,4% mal definidos. Solo en un caso se presentó lobulación como también solo hubo uno con implante mural. La consistencia fue predominantemente sólida y los nódulos fueron en su mayoría no vascularizados con halo ausente o incompleto. De acuerdo a la ecografía solo 2 pacientes presentaban adenopatías.

La distribución del resultado de la BACAF fue así: el número de nódulos reportados fue 19, el diagnóstico citológico más común fue el de categoría 2 (benigna), y los otros diagnósticos fueron constituidos por 2 de categoría 1 (no diagnóstica), 1 de categoría 4 (neoplasia folicular) y 1 de categoría 6 (maligno).

Los hallazgos ecográficos y citológicos de los 19 pacientes son resumidos en la tabla 2.

En el análisis univariado, solo se encontró una relación significativa ( $p < 0,05$ ), entre las características ecogénicas de los nódulos y la presencia de adenopatías, con un resultado benigno en la BACAF. Como se puede ver en la tabla 3, los nódulos hiperecogénos, hipoecogénos o anecoicos se correlacionaron significativamente con un BACAF categoría 2, a diferencia de los nódulos isoecogénos ( $p= 0,022$ ). La ausencia de adenopatías también se relacionó de manera significativa con un resultado benigno en la BACAF ( $p= 0,004$ ).

La edad y el resultado benigno en la BACAF no fueron significativamente asociados (coeficiente  $\text{ETA}=0,415$ ,  $\text{ETA cuadrado}=0,172$ ).

**Tabla 2**

### Hallazgos ecográficos y citológicos

<i>Características del nódulo</i>	<i>No. De pacientes (%)</i>
<i>Hallazgos ecográficos</i>	
Número de nódulos	29 (100)
Multinodularidad	
Sí	8 (42,1)
No	11 (57,9)
Ubicación	
Lóbulo derecho	14 (48,3)
Lóbulo izquierdo	15 (51,5)
Calcificaciones	
Macrocalcificaciones	0
Microcalcificaciones	8 (27,6)
Ecogenicidad	
Anecoico	6 (20,7)
Hiperecogénico	10 (34,5)
Hipoecoico	8 (27,6)
Isoecogénico	5 (17,2)
Tamaño	
Menor de 1cm	12 (41,4)
1 a 1,9 cm	9 (31)
2 a 2,9 cm	5 (17,2)
3 a 3,9	3 (10,3)
Morfología	
Ovalado	29 (100)
Contornos	
Bien definidos	17 (58,6)
Mal definidos	12 (41,4)
Presencia de halo	
Ausente	11 (37,9)
Incompleto	11 (37,9)
Completo	7 (24,2)
Lobulaciones	1 (3,4)
Espiculaciones	0
Consistencia	
Quístico	6 (20,7)
Sólido	20 (69)
Sólido con quiste	3 (10,3)
Vascularización	
Sí	9 (31)
No	20 (69)
Adenopatía concomitante	
Sí	2 (6,9)
No	17 (58,6)
Implantes murales	
Sí	1 (3,4)
No	28 (96,6)
<i>Resultado del BACAF</i>	
Número de nódulos	19 (100)
Categorías Bethesda	
1	2 (10,5)
2	15 (78,9)
3	0
4	1 (5,3)
5	0
6	1 (5,3)
<i>Diagnóstico asignado de acuerdo al BACAF</i>	
Benigno	15 (79)
Otros diagnósticos	4 (21)

**Tabla 3**

**Asociación Ecografía-BACAF**

	Diagnóstico asignado de acuerdo al BACAF		Valor de P
Variables clínicas y ecográficas	Otros diagnósticos	Benigno	
Variables clínicas			
Género			
Femenino	4	12	0,330
Masculino	0	3	0,330
Multinodularidad			
Sí	2	6	0,840
No	2	9	0,840
Ubicación			
Lóbulo derecho	2	9	0,720
Lóbulo izquierdo	2	6	0,720
Calcificaciones			
Microcalcificaciones			
Sí	2	10	0,539
No	2	5	0,539
Ecogenicidad			
Hiperecógeno	2	7	0,022
Hipoecoico	0	6	0,022
Isoecógeno	2	1	0,022
Anecoico	0	1	
Tamaño			
Menor de 1cm	1	7	0,591
1 a 1,9 cm	2	5	0,591
2 a 2,9 cm	1	3	0,591
3 a 3,9	0	0	
Contornos			
Bien definidos	2	8	0,906
Mal definidos	2	7	0,906
Presencia de halo			
Ausente	3	5	0,299
Incompleto	1	5	0,299
Completo	5	5	0,299
Lobulaciones			
Sí	0	1	0,596
No	4	14	0,596
Consistencia			
Quístico	0	1	0,613
Sólido	4	12	0,613
Sólido con quiste	0	2	0,613
Vascularización			
Sí	3	5	0,134
No	1	10	0,134
Adenopatía concomitante			
Sí	2	0	0,004
No	2	15	0,004
Implantes murales			
Sí	0	0	

## DISCUSION

El objetivo que ha tenido la investigación de nódulos tiroideos desde sus inicios, ha sido el de determinar predictores del riesgo de malignidad, con los cuales se pueda seleccionar eficientemente aquellos pacientes merecedores de intervención quirúrgica, con el fin de reducir el número de cirugías innecesarias (Miller J. M. et al, 1979). En concordancia a esto, la presente investigación se dirigió a buscar hallazgos predictores del carácter benigno de un nódulo con el fin de apoyar la decisión terapéutica con respecto a esta patología.

El presente estudio utilizó como parámetro para definir benignidad, el resultado de la BACAF correspondiente a la categoría 2 del Bethesda, debido a la alta sensibilidad y especificidad de esta prueba diagnóstica para determinar la presencia de benignidad o malignidad en un nódulo tiroideo, y a las facilidades que ofrece la clasificación Bethesda para realizar comparaciones entre diferentes estudios (Amrikachi M et al, 2001; Cibas ES, et al, 2009).

En esta investigación, la edad y el género no fueron correlacionados positivamente con la presencia de malignidad, sin embargo debido a que solo hubo un caso de malignidad, consideramos que es un hallazgo válido. El hecho de que variables clínicas no sean útiles en la labor diagnóstica de nódulos tiroideos, sin embargo, ha sido reportado por otros investigadores (Natoli LE, et al, 2003; Pauzar B, et al, 2010).

De las 15 variables ecográficas valoradas, se encontró que los nódulos hiperecógenos, hipoeecógenos o anecoicos, además de la

ausencia de adenopatías, se correlacionaron significativamente con un resultado citológico benigno de acuerdo a la clasificación Bethesda. A pesar de que los nódulos hipoeecógenos han sido relacionados positivamente con la presencia de malignidad (Moon WJ, et al, 2011; Tomimori EK, et al, 2004), en ésta pequeña muestra de pacientes, este hallazgo se asoció significativamente a la presencia de benignidad y estuvo presente casi hasta en una tercera parte de los pacientes con biopsia benigna, de acuerdo a la clasificación Bethesda (Tabla 3). Los resultados al respecto de la hipoeecogenicidad además son inconstantes, e incluso algunos autores refieren que la mayoría de nódulos tiroideos benignos y malignos son hipoeecógenos (Hegedüs L, 2001). En contraste a los nódulos hipoeecógenos, los otros tipos de ecogenicidad son considerados hallazgos ultrasonográficos relativamente benignos (Tomimori EK, et al, 2004), sin embargo, en este estudio se encontró una asociación negativa entre nódulos isoecógenos y la presencia de benignidad. La presencia de malignidad ya ha sido reportada en nódulos isoecógenos (Pauzar B., et al, 2010). La ausencia de adenopatía se relacionó significativamente con un resultado benigno en la BACAF, y la presencia de linfadenopatía se ha indicado como un hallazgo sugestivo de malignidad, en pacientes con nódulo tiroideo (Hegedus L, 2004). A pesar de esto, el hallazgo de linfadenopatía no es patognomónico de malignidad, y su presencia también ha sido notada en nódulos benignos (Guerrero GO, et al, 2010).

En cuanto a la forma de decidir a cuál nódulo realizarle BACAF, en los pacientes de éste estudio que presentaban múltiples

nódulos, vemos que la práctica clínica estuvo acorde a los criterios para definir cuales nódulos deben ser valorados mediante la toma y análisis de BACAF, propuestos en la declaración de consenso de la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido (SRU) publicados en 2005 (Frates MC, et al, 2005), así como también estuvo en concordancia, con los criterios recientemente propuestos en la declaración de consenso de la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea(SCRT) publicados en el presente año (Moon WJ, et al, 2011). En la mayoría de las personas del estudio con glándulas multinodulares, los nódulos sólidos y de mayor tamaño fueron seleccionados para biopsia preferentemente sobre aquellos de consistencia quística y de menor tamaño respectivamente. En un caso el nódulo fue seleccionado por presentar vascularización. En la declaración de consenso de la SRU, se define además algunas características ecográficas sugestivas de malignidad, como el hallazgo de micro-calcificaciones, márgenes irregulares, ausencia de halo y vascularización intra-nodular, sin embargo éstas no son 100% sensibles y específicas para este respecto (Frates MC, et al, 2005), y de hecho, éstas características fueron encontradas en varios de los nódulos del presente estudio con biopsias clasificadas como benignas.

En la actualidad, la presencia de nódulos múltiples en una glándula tiroidea, no es considerada como un factor que reduce la probabilidad de carcinoma, como una vez se pensó (Utiger RD, 2005). A pesar de esto, el hecho de que el carcinoma papilar del tiroides sea de progresión lenta y conlleve una baja morbilidad e incidencia (Hegedüs L, 2004; Bui A et al, 2007; Sarlis NJ et al, 2004), hace que en la actualidad sea

imposible determinar la relevancia que tiene el evaluar o no, algunos casos no merecedores de BACAF, de acuerdo a los criterios establecidos para ello, sobre todo en pacientes con características ecográficas consideradas de bajo riesgo (Frates MC, et al, 2005).

El tamaño de los nódulos estudiados se relacionó inversamente con la cantidad de nódulos benignos. Aunque este hallazgo no fue significativo, un tamaño nodular mayor a 4cm ha sido sugerido como un factor discriminante entre malignidad y benignidad (Stang MT, et al, 2008), aunque con el mismo valor que otras características ecográficas y de hecho, en nódulos que no son palpables se ha visto una incidencia de malignidad, similar que para nódulos palpables (Carpi A, et al, 2003) por lo que la SCRT considera el tamaño como una variable no útil en este respecto (Moon WJ, et al, 2011).

Como se puede notar de las observaciones realizadas en este trabajo, la ultrasonografía sola no es un estudio adecuado para sugerir la presencia de benignidad o malignidad en un paciente con nódulo tiroideo, ya que de la contraposición de nuestros hallazgos con la literatura, observamos muchas discrepancias en cuanto a la precisión que tienen los hallazgos ecográficos en definir el carácter benigno o maligno de un nódulo.

El presente estudio presenta varias limitaciones, entre ellas, está el hecho de que las categorías del Bethesda no son un resultado definitivo del carácter maligno o benigno de un nódulo. Así, las biopsias clasificadas como de categoría 2 tienen un riesgo de malignidad de hasta el 3% (Cibas ES, et al, 2009). A pesar de esto, la asociación de los hallazgos ecográficos con

los citológicos puede ser valorable, una vez que la decisión terapéutica está basada en el resultado de la citología. Otra limitación es que reunimos las categorías del Bethesda en 2 grupos, ya que las diferentes categorías de este sistema de clasificación, merecen diferentes enfoques terapéuticos (Cibas ES, et al, 2009), sin embargo, como la regla general es que las categorías 4 a 6 son de manejo quirúrgico, establecer variables que puedan identificar a pacientes que se encuentren en cualquiera de las categorías no quirúrgicas, tiene implicaciones en cuanto a la exclusión de individuos que necesitarán una cirugía, lo cual, es uno de los objetivos principales que se buscan con los estudios diagnósticos para esta patología. Por otro lado el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande como para hacer generalizaciones acerca de la población en general, sin embargo, los casos registrados en esta investigación, mostraron diversos hallazgos en distintas asociaciones, lo cual, nos permitió hacer un análisis de lo que ahora está establecido en la literatura, y a partir de ello llegamos a unas conclusiones que pueden ser importantes a la hora de analizar un sujeto individual.

## **CONCLUSIONES**

De acuerdo a las observaciones notadas, concluimos que los datos clínicos y las características ecográficas de los nódulos no son de utilidad en la labor diagnóstica de los nódulos tiroideos, ya que diferentes hallazgos que han sido reportados como sugestivos de malignidad en estos aspectos, pueden también presentarse en nódulos benignos, tal y como se notó en la presente investigación. Por tanto, sugerimos que

todos los pacientes con nódulo tiroideo único, sean sometidos a BACAF, sin importar sus características clínicas o ecográficas, ya que ésta herramienta diagnóstica tiene mayor valor predictivo en cuanto a la presencia de malignidad. (Cibas ES, et al, 2009). En el caso de glándulas tiroideas con múltiples nódulos, consideramos que la aproximación más adecuada en la actualidad para seleccionar el nódulo a estudiar mediante BACAF, es acogerse a los criterios establecidos por las declaraciones de consenso de la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonografía y de la Sociedad Coreana de Radiología Tiroidea (Frates MC, et al, 2005; Moon WJ, et al, 2011). A pesar de que la ecografía puede tener poco valor predictivo en definir la presencia de malignidad o benignidad, su papel si es muy importante para ayudar a disminuir el número de BACAF no diagnósticas (Gharib H, et al, 2008). En la categoría 3 del Bethesda o indeterminada, la cual no es considerada para una intervención quirúrgica (Cibas ES, et al, 2009), se ha evaluado el potencial de la ecografía para apoyar la decisión terapéutica, inclinándose hacia un tratamiento más agresivo cuando las características ecográficas de los nódulos son sospechosas de malignidad (Ribeiro FF, et al, 2011). En este grupo específico de pacientes, la ultrasonografía podría ser un complemento de la BACAF, sin embargo, cuando ya la labor diagnóstica se haya completado, es decir, cuando se haya realizado la biopsia.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos al Dr. José William Martínez por su gran ayuda en el análisis estadístico de los datos y al Dr. Hooverman Villa, por habernos facilitado el acceso a los registros de los pacientes.



## REFERENCIAS

- Mary JW, Orlov D. Thyroid Nodules. *Am Fam Physicians* 2003; 67: 559-66,573-4.
- Ross DS. Nonpalpable Thyroid Nodules—Managing an Epidemic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 87: 1938-1940.
- Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec; 22(6): 901-11.
- Hegedüs L. The Thyroid Nodule. *N Eng J Med* 2004; 351: 1764-71.
- Bui A, Mazzaferri EL. New Paradigms in the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *The Endocrinologist* 2007; 17: 35–45.
- Sarlis NJ, Gourgiotis L. Unresolved issues, dilemmas and points of interest in thyroid cancer: A current perspective. *Hormones* 2004; 3(3): 149-170.
- Ross DS. Evaluation of the Thyroid Nodule. *J Nucl Med* 1991; 32: 2181-2192.
- Shaha AR. Controversies in the Management of Thyroid Nodule. *The Laryngoscope* 2000; 110: 183.
- Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov; 159(5):493-505.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658-665.
- Miller JM, Hamburger JI, Kini S. Diagnosis of Thyroid Nodules Use of Fine-Needle Aspiration and Needle Biopsy. *JAMA* 1979; 241: 481-484.
- Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of Fine-Needle Aspiration of Thyroid A Review of 6226 Cases and Correlation With Surgical or Clinical Outcome. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125: 484–488.
- Natoli LE, Duarte RM, Hurtado LM, et al. Influencia de los datos clínicos para la certeza diagnóstica de la biopsia por aspiración con aguja fina de la glándula tiroides. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2003; 11(4) Octubre-Diciembre: 166-17
- Pauzar B, Staklenac B, Loncar B. Fine Needle Aspiration Biopsy of Follicular Thyroid Tumors. *Coll Antropol.* 2010 Mar; 34(1): 87-91.
- Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the Ultrasound-Based Management of Thyroid Nodules: Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2011; 12(1): 1-14.

Tomimori EK, Bisi H, Medeiros G, Camargo RY. Avaliação Ultra-Sonográfica dos Nódulos Tireóideos: Comparação com Exame Citológico e Histopatológico. Arq Bras Endocrinol Metab 2004; 48 (1): 105-113.

Hegedus L. THYROID ULTRASOUND. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001 Jun; 30(2): 339-60.

Guerrero GO, Martínez JL, Peña JF, et al. Factores asociados con malignidad en nódulos tiroideos. Cir Cir 2010; 78: 482-487.

Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology 2005; 237: 794–800.

Utiger RD. The Multiplicity of Thyroid Nodules and Carcinomas. N Engl J Med 2005; 352 (23): 2376-2378.

Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy. Current Opinion in Oncology 2008; 21: 11–17.

Carpi A, Nicolini A, Casara D, et al. Nonpalpable Thyroid Carcinoma Clinical Controversies on Preoperative Selection. Am J Clin Oncol (CCT) 2003; 26(3): 232–235.

Ribeiro FF, Matos PS, Pavin EJ, et al. Value of Ultrasound and Cytological Classification System to Predict the Malignancy of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. Endocr Pathol 2011; May.