

Manejo actualizado del nódulo tiroideo

Walter Kunz Martínez,* Ayman Mizmar,**
Georg Wille,*** Rohana Ahmad,+ Paolo Miccoli**

RESUMEN

El manejo del nódulo tiroideo en México y el mundo no está estandarizado. Existen distintas guías internacionales que plasman el abordaje recomendado en América, Europa, Asia, etcétera; éstos suelen depender de la experiencia y los consensos de expertos locales y, sólo en ocasiones, de evidencia fidedigna. **Objetivo:** Conjuntar la evidencia en cirugía endocrina disponible para ofrecer recomendaciones efectivas y actualizadas para el abordaje del nódulo tiroideo. **Métodos:** Se realizaron búsquedas en Medline y Tripdatabase con los términos MeSH «thyroid nodule» limitando a: «RCT» o «Review» publicados desde enero 2006. Se eligieron todos los artículos que aportaran evidencia relevante a lo declarado en lineamientos vigentes de la *American Thyroid Association*, *British Thyroid Association* y la *European Society of Endocrine Surgeons*. **Resultados y conclusiones:** El diagnóstico de los nódulos tiroideos ha incrementado en las últimas décadas, mientras la frecuencia de lesiones malignas no ha sufrido cambios. La identificación de lesiones potencialmente malignas por ultrasonido y su caracterización histológica e inmunohistoquímica pueden evitar el sobret ratamiento de nódulos benignos y favorecen la selección oportuna de pacientes candidatos a tratamientos mínimamente invasivos con mejores resultados que la cirugía convencional.

Palabras clave: Nódulo tiroideo, tiroidectomía.

Los nódulos tiroideos se definen como lesiones palpables y/o ultrasonográficamente distintas del parénquima tiroideo que los circunda;¹ se diagnostican en 7% de la población general por explora-

ABSTRACT

The management of thyroid nodules is not standardized neither in Mexico nor around the world. There are as many guidelines as endocrinology and endocrine surgery associations including the American Thyroid Association, British Thyroid Association and others in throughout Europe, Asia and Australia/New Zealand; these guidelines state local experience and consensus; but on few occasions include an evidence based approach. Objective: To conjugate the best evidence and experience available to issue effective and up to date recommendations for the diagnosis and treatment of thyroid nodules. Methods: Medline and Tripdatabase were searched using the MeSH terms «thyroid nodule» and limited to articles published after 2006, RCT and Reviews. All relevant articles, including the latest American Thyroid Association, British Thyroid Association and the European Society of Endocrine Surgery guidelines and consensus were included and confronted. Results: The diagnosis of thyroid nodules has risen during the last decades, while the incidence of malignant lesions has remained steady. The proper identification of potentially malignant lesions by ultrasound and its definitive pathologic and immunohistochemical characterization avoid unnecessary surgery and may select patients for minimally invasive procedures with the same oncological results as conventional surgery.

Key words: Thyroid nodules, thyroidectomy.

ción física y en 67% mediante exploración con ultrasonido.² La historia natural de los nódulos tiroideos no está bien descrita, pero se ha observado que hasta 38% desaparecen. De 7 a 15% de los nódulos tiroideos son malignos.³ El cáncer tiroideo es raro y representa el 1% de los cánceres y hasta el 0.5% de las muertes por cáncer.⁴ En Estados Unidos de Norteamérica se ha reportado un incremento de 52% entre 1975 y 2001 en la incidencia de este cáncer.⁵

En niños y adolescentes, la incidencia de nódulos tiroideos es de 1.5%⁶ con incidencia de malignidad de hasta 26%⁷ con distribución de 1:1.5 hombre:mujer cuando son menores de 15 años y de 1:3 cuando se presentan en edades entre los 15 y 20 años. Descartar la presencia de malignidad es la tarea más importante

* Departamento de Cirugía, Centro Médico ABC. México, D.F.

** Unidad de Cirugía Endocrina, Departamento de Cirugía, Universidad de Jordania. Jordania.

*** Departamento de Cirugía Visceral y Torácica, Kantonsspital Winterthur. Suiza.

+ Departamento de Cirugía de Mama y Cirugía Endocrina, Hospital Putrajaya. Malasia.

** Departamento de Cirugía, Universidad de Pisa. Italia.

Recibido para publicación: 03/12/09. Aceptado: 26/02/10.

Correspondencia: Dr. Walter Kunz Martínez

Centro Médico ABC. Sur 132 núm. 108, Consultorio 408, Col. Las Américas, 01120 México, D.F. Tel/fax: 5272 1309. E-mail: walterkunz@gmail.com

en estos casos y suele requerir de un abordaje multidisciplinario, sobre todo en niños y adolescentes, ya que suele tener un comportamiento más agresivo y menor supervivencia.⁸

El Registro Histopatológico de las Neoplasias en México reportó en el año 2002 que se presentaron 108,064 casos de malignidades en la región de cabeza y cuello. Las neoplasias malignas de la glándula tiroides constituyeron el tercer rubro en importancia con 1,937 casos nuevos.⁹ Con incidencia de 0.7 y 3.1 por 100,000 en hombres y mujeres, respectivamente. Asimismo, el cáncer de la glándula tiroides presentó una tasa de mortalidad de 24%. La prevalencia *pre mortem* de 0.25% comparada con la prevalencia en series de autopsias de hasta 3.6% nos llevan a considerar que sólo uno de cada 15 casos de carcinoma tiroideo es diagnosticado *pre mortem*.¹⁰

En México, se publicó un estudio que analizó 100 autopsias consecutivas de pacientes sin tiroidopatías, reportándose una incidencia de 34% de hiperplasia adenomatosa y 3% de microcarcinomas tiroideos.¹¹ Estos resultados son comparables con los reportados en otras partes del mundo.¹²

DETECCIÓN OPORTUNA

La letalidad de 24% descrita previamente puede ser razón suficiente para realizar programas de detección oportuna de lesiones tiroideas. El *National Cancer Institute* sostiene que en Estados Unidos, aproximadamente 14 por 1,000 mujeres y 9 por 1,000 hombres de 60 años o mayores presentarán tiroidopatías subclínicas. De cada 1,000 personas sometidas a exploración física del cuello se identificarán una a tres con cáncer temprano. Si estas 1,000 personas se someten a evaluación por ultrasonido, se encontrarán cuatro a seis con carcinomas tempranos.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Una correcta anamnesis puede sugerir la naturaleza de la lesión: la rapidez en la progresión de los síntomas (disnea, disfonía, disfagia), los extremos de la vida (< 20, > 70 años) sexo masculino (8 *versus* 4% en mujeres), antecedentes de tiroidopatías (9.2% de los nódulos en pacientes con enfermedad de Graves son malignos), historia familiar de carcinoma de ti-

Cuadro I. Factores sugestivos de nódulos tiroideos malignos.

-
- Edad menor a 10 años.
 - Sexo masculino.
 - Historia familiar de carcinoma medular de tiroides, MEN 2A, MEN 2B.
 - Nódulo esférico, firme y adherido a los tejidos adyacentes.
 - Nódulo de crecimiento rápido aun bajo tratamiento con tiroxina.
 - Adenomegalias asociadas a un nódulo tiroideo.
 - Disfonía, disfagia, disnea.
 - Enfermedad tiroidea preexistente.
 - Historia de exposición ambiental a radiación.
 - Historia de radioterapia previa.
 - Datos ultrasonográficos sugestivos de malignidad.
 - Citología sugerente de malignidad.
 - Marcadores positivos en la biopsia: mutaciones BRAF y RAS: AKAP9-BRAF, ret/PTC,PAX8/PPARg, HBME-1, galectin-3, cytokeratin (19).
 - Nódulo hipocaptante en la centellografía.
 - Niveles elevados de TSH.
 - Lesiones metastásicas en huesos o pulmón.
-

roides (riesgo incrementa de 4 a 10 veces cuando son familiares de primer grado) o de neoplasia endocrina múltiple, poliposis familiares, complejo de Carney e historia de exposición a radiación.

La exposición a la radiación incrementa el riesgo de que un nódulo sea maligno de 5 a 20%, independientemente de su tamaño o de la presencia de enfermedad multinodular.¹³ Asimismo, el contacto con radiación incrementa de 1.2 a 3.5% la presencia de enfermedad nodular tiroidea. De hecho, si se interrogan apropiadamente, entre 75-80% de los niños que desarrollan carcinoma tiroideo revelan exposición a radiación terapéutica o ambiental.

La exploración física debe ser detallada con especial hincapié en las características de la lesión y de los compartimientos ganglionares cervicales,¹⁴ incluyendo datos de obstrucción del opérculo torácico. Se considera que un nódulo tiroideo de consistencia firme y forma esférica es más probablemente maligno (*Cuadro I*).¹⁵ Pero la palpación sólo es capaz de detectar 6% de los nódulos menores de 1 cm; 50% de los nódulos con dimensiones entre 1 y 2 cm; y 58% de los mayores a 2 cm.¹⁶ El tamaño del nódulo tiroideo no es un predictor confiable de

su comportamiento;¹⁷ una serie de 5,198 pacientes con nódulos tiroideos demostró que si sólo se realiza biopsia de los nódulos mayores de 10 mm no se diagnosticarían hasta 19% de los carcinomas.¹⁸ La incidencia de carcinoma en lesiones tiroideas no palpables es similar a la de lesiones palpables.¹⁹

ULTRASONIDO TIROIDEO

El ultrasonido es para los endocrinólogos lo que el estetoscopio es para los cardiólogos.²⁰ La valoración ultrasonográfica previa a cualquier otra intervención es de fundamental importancia para tratar de definir la naturaleza de la lesión tiroidea y, en la mayoría de los casos, guiar la toma de la citología.

El ultrasonido idealmente debe de ser con un transductor lineal de alta frecuencia (10-14MHz) y con capacidad Doppler.

El ultrasonido investiga la localización y volumen de la glándula; el número de lesiones y las características de éstas, así como la presencia y características de los ganglios linfáticos locales. Se consideran como datos sugestivos de malignidad la hipoecogenicidad de las lesiones (sensibilidad 81%, especificidad 62%); la ausencia de halo perinodular (sensibilidad 66.6%, especificidad 77%); la presencia de microcalcificaciones definidas como regiones hiperecogénicas de menos de 2 mm (sensibilidad 64%, especificidad 72%) y la presencia de patrón vascular intranodular.^{21,22}

Al combinar la presencia de patrón vascular tipo III, hipoecogenicidad y ausencia de halo perilesional; hipoecogenicidad, patrón vascular tipo III y microcalcificaciones; o ausencia de halo, microcalcificaciones y patrón vascular tipo III, se logra una especificidad de hasta 100%, pero con baja sensibilidad (3.2 a 6.4%).

El tamaño del nódulo no debe ser considerado para discriminar nódulos para biopsia, ya que los nódulos menores de 10 mm son malignos hasta en 34.2% de las ocasiones;²³ asimismo la presencia de un nódulo único o nódulos múltiples tampoco auxilia en determinar la naturaleza del mismo, ya que pueden ser malignos en 21.6 y 20%, respectivamente.²⁴

La probabilidad de malignidad en un nódulo quístico varía de acuerdo a las series estudiadas desde 0.5% hasta porcentajes similares al de las lesiones sólidas; el tamaño mayor a 2 cm, contenido hemorrágico y recurrencia después de la aspiración suelen ser sugestivos de malignidad.²⁵

La elastografía, basada en la capacidad de deformación de la lesión tiroidea sometida a la presión dinámica (10 ± 4.2 kPa tiroides normal *versus* 63.3 ± 36.8 kPa carcinoma papilar)²⁶ con el transductor sugieren resultados prometedores, pero no estandarizados con sensibilidades y especificidades reportadas de hasta 100% en nódulos tiroideos de entre 0.8 a 2 cm sin elasticidad demostrable^{27,28} (*Cuadro II*).

Cuadro II. Datos sugestivos de malignidad durante la exploración ultrasonográfica.

Parámetro	Tipo	Definición
Patrón vascular	I	Ausente
	II	Perinodular
	III	Intranodular
Elastografía	I	Uniformemente blando
	II	Blando con zonas periféricas muy blandas
	III	Áreas heterogéneas (blandas y duras)
	IV	Uniformemente duro
Otros	Hipoecogenicidad Bordes irregulares Microcalcificaciones Diámetro A/T > 1	

Índice A/T: Cuando el diámetro anteroposterior dividido por el transversal es mayor a 1 en nódulos menores y mayores a 1 cm aunado a dos de las siguientes alteraciones: hipogenicidad, microcalcificaciones, patrón vascular tipo II, ausencia de halo perilesional puede limitar el uso de la citología a dos tercios de los nódulos y se estaría subdiagnosticando uno de cada 100 cánceres.²⁹

CENTELLOGRAFÍA

Se utiliza cuando existen datos de hipertiroidismo asociados a un nódulo autónomo; cuando es hipercaptante el nódulo, el riesgo de malignidad es muy reducido. Se recomienda la centellografía con tecnecio-99 o yodo-131. El tecnecio-99 se prefiere por su menor costo, disponibilidad, menor radiación y capacidad de obtener imágenes de calidad en 20 a 30 minutos sin requerir supresión de tirotropina (TSH).

La centellografía tiene un papel limitado para seleccionar pacientes candidatos a cirugía y su papel es cuestionable en el manejo costo-efectivo del paciente con nódulo tiroideo.³⁰ Su papel se limita a valoración de nódulos hipercaptantes, bocios con extensión intratorácica o para buscar tejido tiroideo ectópico. También está indicado en la caracterización de lesiones foliculares.

Los nódulos tiroideos hipercaptantes suelen ser benignos; se presentan en 5% de los casos y 5% son malignos, mientras los hipocaptantes presentan un riesgo de malignidad de hasta 15%; pero la gran mayoría (80-90%) de los nódulos tiroideos son hipocaptantes.

RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI) Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (CT)

Se utilizan para valorar la extensión intratorácica de las lesiones tiroideas, etapificar lesiones potencialmente malignas; pero, en general, no aportan más información que la recopilada con el ultrasonido y las radiografías de tórax.³¹ Actualmente, el análisis espectroscópico por resonancia magnética del perfil metabólico de las lesiones tiroideas promete caracterizar los nódulos sin necesidad de invadir al paciente y con un desempeño diagnóstico aceptable.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Los incidentalomas observados por PET alcanzan hasta 2.2%, la hipercaptación focalizada del trazador en la glándula tiroides indica malignidad hasta en el 30% de los casos. Por lo que, un incidentaloma tiroideo en el PET, con captación focalizada debe ser evaluado con citología.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Pruebas de función tiroidea

Tirotropina (TSH). En todos los pacientes estudiados por nódulos tiroideos se debe determinar la concentración sérica de TSH^{32,33} como paso inicial y actuar de acuerdo a éstos.

- *Normal.* En pacientes eutiroideos la valoración del nódulo será con citología.
- *Elevada.* Implica hipotiroidismo y debe estudiarse las concentraciones de T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa (presentes en la tiroiditis de Hashimoto). La incidencia de nódulos malignos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto es similar a la de pacientes sanos, por lo que se recomienda el seguimiento con citología. Se ha comprobado que el riesgo de malignidad incrementa de forma paralela con las concentraciones séricas de TSH al momento de la presentación.³⁴
- *Baja.* Deben estudiarse concentraciones de T4 y T3 libres, así como presencia de anticuerpos estimulantes de receptores de TSH (enfermedad de Graves).

Calcitonina. La determinación de niveles séricos de calcitonina es un método más efectivo que la citología por aspiración para el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides. Los niveles superiores a 120 pg/mL sugieren la presencia de carcinoma medular, mientras que los niveles entre 60 y 120 pg/mL constituyen una «zona limítrofe». En este contexto puede ser útil la prueba de pentagastrina.

Aunque en las grandes series, el carcinoma medular de tiroides constituye uno de cada 250 ma-

lignidades tiroideas, se considera que la prueba de evaluación de calcitonina de forma rutinaria en pacientes con nódulos tiroideos es costo-beneficio efectiva,³⁵ comparándola contra los posibles costos generados por cirugía más extensa y estudios de seguimiento más complejos.

Tiroglobulina. No se recomienda como estudio inicial en pacientes con nódulos tiroideos. Aunque algunos autores sostienen que una concentración dos veces mayor al límite normal indica enfermedad maligna en pacientes sin tirotoxicosis, pero esta observación presentó reducidos valores predictivos.³⁶ Si se prefiere utilizar la tiroglobulina, la muestra debe ser obtenida antes de realizar la citología para no obtener falsos positivos. El papel de la tiroglobulina se limita al seguimiento del paciente que se ha sometido a tiroidectomía total o subtotal con radioablación. Cuando reaparecen títulos de tiroglobulina circulante en este contexto es patognómico de presencia de enfermedad tumoral.³⁷

Anticuerpos. La titulación de distintos anticuerpos puede ser útil para complementar las pruebas de función tiroidea. Así pues, la presencia de anticuerpos antiperoxidasa sugiere tiroiditis de Hashimoto; los anticuerpos antirreceptores TSH, Graves-Basedow; por último, los anticuerpos antitiroglobulina son útiles para determinar el valor predictivo negativo de las concentraciones de tiroglobulina en el seguimiento de pacientes sometidos a tiroidectomía total.³⁸

CITOLOGÍA POR ASPIRACIÓN

Descrita en Suecia en 1960, presenta actualmente una eficacia de hasta 95%. En general, muestra sensibilidad de 66% con intervalo de confianza de 65-68%;³⁹ especificidad de 72-100% con valor predictivo positivo de 50-96%.⁴⁰ Sin embargo, estos valores dependen en gran medida de la experiencia del citopatólogo y la metodología utilizada.

Las indicaciones para citología incluyen nódulos mayores de 1 cm,⁴¹ o bien menores a 1 cm con datos sugestivos de malignidad al ultrasonido y/o a la exploración física y nódulos con linfadenopatía coexistente no palpable.⁴²

La citología puede ser guiada por palpación o por ultrasonido. La biopsia guiada por palpación

sólo es útil en pacientes con nódulos mayores a 1 cm. Comparada con la biopsia guiada por ultrasonido presenta mayor número de resultados de muestra inadecuada (37.6 y 25.8% versus 24.2 y 18% para nódulos de 10-15 mm y mayores a 15 mm, respectivamente) con valores predictivos positivos de 57.1 versus 75% y valores predictivos negativos de 84.2 versus 94.4%, respectivamente.⁴³

Los especímenes pueden reportarse de acuerdo al sistema de Bethesda, a lo establecido por el consenso de Florencia, la *British Thyroid Association* o, como tradicionalmente se hacía, de la siguiente manera:

- *Malignos* (5-20%),
- *Benignos* (60%),
- *Muestra inadecuada* (10-18%). Existen distintas definiciones de lo que es una muestra adecuada. Algunos autores consideran adecuado cinco grupos de 10 células, mientras que otros sugieren al menos 10 grupos de 20 células.⁴⁴ La conducta a seguir es repetir la aspiración guiada por ultrasonido cuatro semanas después de la primera para evitar artefactos causados por hemorragias intranodulares. Con el fin de disminuir la tasa de especímenes inadecuados (2%) es posible utilizar una aguja espinal Yale de 25G y guía por ultrasonido.⁴⁵
- *Sospechoso* (10-17%). Cuando la citología no puede distinguir entre neoplasias foliculares benignas, malignas o el componente hiperplásico de un bocio simple, estas condiciones se reportan como sospechosas o proliferación folicular, lo cual obliga al cirujano a conseguir una muestra para su estudio histopatológico. En 25 a 42% de las cirugías por lesiones sospechosas se confirma el diagnóstico de carcinoma folicular de la tiroides.⁴⁶

La especificidad para las lesiones malignas es superior al 90% y se considera indicación para tiroidectomía. Las lesiones benignas presentan sensibilidad de 80-85% con falsos positivos de 13%; mientras que las lesiones sospechosas constituyen un 30% de los casos con tasas de malignidad de entre 20 y 40%.^{47,48}

La clasificación de los especímenes puede ser también de acuerdo al sistema descrito por la *British Thyroid Association (Cuadro III)*, siendo ésta preferida por muchos autores porque, además de organizar de mejor manera los hallazgos de la citología, provee un lineamiento concerniente a la acción a tomar frente al resultado. El sistema de Bethesda no está difundido plenamente y por su reciente implantación se carece de experiencia fidedigna para recomendar su uso rutinario.

A través de la biopsia por aspiración con aguja grande (21G) se puede obtener suficiente tejido (90% de las ocasiones) para la determinación de marcadores inmunohistoquímicos, comparado con el 10% de los especímenes obtenidos por aspiración con aguja fina con tasas similares de complicaciones.⁴⁹

Otras opciones para obtener especímenes para estudio citológico son la biopsia por capilaridad con aguja fina⁵⁰ y la toma de muestras para estudio histológico con TruCut o agujas Vim-Silverman. Algunos autores sostienen que el estudio de muestras con estos últimos dos métodos puede obviar la cirugía en casos en los que la aspiración con aguja fina no fue diagnóstica.⁵¹

MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Los marcadores disponibles para diagnóstico diferencial de las lesiones tiroideas son galectina 3,⁵² telomerasa, citoqueratina 19, citoqueratina de alto peso molecular, ciclina D1, p27 y PAX8PPAR-gamma, este último presente hasta en 50% de los car-

cinomas foliculares. Los aspirados negativos para células endoteliales de médula ósea humana (HBME1) casi nunca son carcinomas papilares. Los marcadores que presentaron los más altos valores predictivos positivos (VPP) en el diagnóstico del carcinoma diferenciado de tiroides fueron la galectina 3 (VPP 98% / VPN 88.5%) y la citoqueratina 19 (VPP 92.5% / VPN 78.7%). La citoqueratina de alto peso molecular presentó un VPP de 100%, pero un VPN de 47.6%. La expresión de galectina 3 o HBME1 presenta el VPN de 100%, mientras que las combinaciones predictivas de carcinoma fueron la coexpresión de galectina 3 con HBME1; o con citoqueratina (100% ambas).⁵³ Se están desarrollando los estudios para determinar la viabilidad económica y el costo/beneficio del uso de estos marcadores en la práctica clínica.⁵⁴

TRATAMIENTO

El tratamiento de los nódulos tiroideos debe estar basado en los hallazgos de la citología y el ultrasonido. Es importante evitar el sobretratamiento (cirugía innecesaria), así como el subdiagnóstico de lesiones potencialmente malignas, pero con excelente pronóstico.⁵⁵

La cirugía en el manejo del nódulo tiroideo se indica para:

A. Diagnóstico

- a. Citologías sospechosas de malignidad (Thy 3 ó 4)

Cuadro III. Categorías diagnósticas de la citología tiroidea según la *British Thyroid Association*.¹

Tipo	Definición	Acción
Thy 1	No diagnóstica	Repetir en 4 semanas
Thy 2	No neoplásica	Seguimiento en 6 meses
Thy 3	Lesión folicular (neoplasia folicular, lesión folicular de significancia indeterminada, atipias)	Resección del lóbulo (Evidencia III Recomendación B). Pueden requerir tiroidectomía
Thy 4	Sospechoso, pero no diagnóstico, de malignidad. Papilar, medular, anaplásico o linfoma.	Complementar con inmunohistoquímica, resección quirúrgica (E IIb, R B)
Thy 5	Diagnóstico de malignidad	Tratamiento de acuerdo al diagnóstico.

B. Tratamiento

- a. Citologías diagnósticas para malignidad (Thy 5)
- b. Lesiones quísticas benignas recidivantes
- c. Síntomas compresivos
- d. Cosmesis
- e. Hipertiroidismo (Plummer, Graves, bocio multinodular tóxico)

El tratamiento no quirúrgico basado en la supresión de TSH utilizando T4 ha demostrado respuestas variables con reducciones del tamaño del nódulo de hasta 50% en 18 a 36%⁵⁶ de los pacientes, mientras que el uso de ácido triyodotiroacético favorece la reducción de más de 50% en 42% de los bocios estudiados contra 18% con T4.⁵⁷ La evidencia actual no recomienda el uso rutinario del tratamiento supresivo de TSH,⁵⁸ reservándolo sólo para pacientes con bajo riesgo de desarrollar efectos adversos.

La inyección percutánea de etanol⁵⁹ (efectivo en 60-90% de los casos y 5% de recurrencia) es considerado por algunos autores como el tratamiento de elección para nódulos quísticos recurrentes.⁶⁰ Aunque se ha utilizado en nódulos mixtos y en nódulos múltiples, no se tienen resultados a largo plazo de su efectividad en este contexto.⁶¹

La radiofrecuencia⁶² y fotocoagulación intersticial con láser^{63,64} han demostrado buenos resultados en nódulos autónomos⁶⁵ y nódulos no funcionantes,⁶⁶ pero no se cuenta con resultados a largo plazo. La aplicación de radioablación con yodo radiactivo es el tratamiento de elección para el adenoma tóxico y el bocio multinodular tóxico; sin embargo, su efectividad en la reducción del tamaño del bocio no rebasa el 50% en un año.⁶⁷ Está indicado en pacientes con bocio < 100 mL, sin potencial maligno, con cirugía tiroidea previa y con riesgo quirúrgico elevado⁶⁸ o que rehúsan la cirugía.

La cirugía de la glándula tiroidea ha sufrido grandes modificaciones para desarrollar técnicas mínimamente invasivas, mejorando los resultados cosméticos y la convalecencia sin elevar las tasas de morbilidad o riesgos perioperatorios.

Las complicaciones más frecuentes de la tiroidectomía son hipoparatiroidismo temporal (1-50%)⁶⁹ o permanente de 4-20%;⁷⁰ lesión del ner-

vio laríngeo recurrente (0.5-3%) o la rama externa del laríngeo superior en 1%, hemorragia < 1%

La cirugía puede ser:

A. Convencional

B. Mínimamente invasiva

- a. Endoscópica
 1. Transaxilar⁷¹
 2. Mamario⁷²
 3. Cervical
 - I. Anterior⁷³
 - II. Lateral⁷⁴
- b. Video-asistida (MIVAT)⁷⁵
- c. Abordaje lateral⁷⁶

Extensión de la cirugía. De acuerdo con el objetivo de la cirugía, la extensión mínima será la de loboistmectomía en caso de intervención diagnóstica y de tiroidectomía total en caso de malignidad con el fin de facilitar el seguimiento ulterior de los pacientes con centellografías y concentraciones séricas de tiroglobulina.

La loboistmectomía puede ser suficiente para el tratamiento de carcinomas diferenciados pequeños < 10 mm, de bajo riesgo, aislados y sin compromiso de ganglios linfáticos locales; sin embargo, el seguimiento de estos pacientes es más complejo y difícil de interpretar.

Algunos autores sostienen que la tiroidectomía subtotal implica menor incidencia de complicaciones, pero la evidencia demostró que el índice de lesiones del nervio laríngeo recurrente y la incidencia de hipoparatiroidismo es igual.⁷⁷

En los casos en que la citología por punción es clasificada como Thy 5 o diagnóstica de carcinoma papilar de tiroides > 1 cm o carcinoma de células de Hürthle, la cirugía debe ser la tiroidectomía⁷⁸ con vaciamiento rutinario del compartimiento central. Otras indicaciones para esta conducta son: Ganglios linfáticos sospechosos o diagnósticos en los compartimientos contralaterales; metástasis regionales o a distancia; exposición a radiación; pacientes mayores de 45 años y pacientes con historia familiar de carcinoma tiroideo. El tratamiento inicial se puede realizar utilizando técnica MIVAT (Tiroidectomía Video-Asistida Mínimamente Invasiva) o la técnica convencional. No se recomiendan otras técnicas mí-

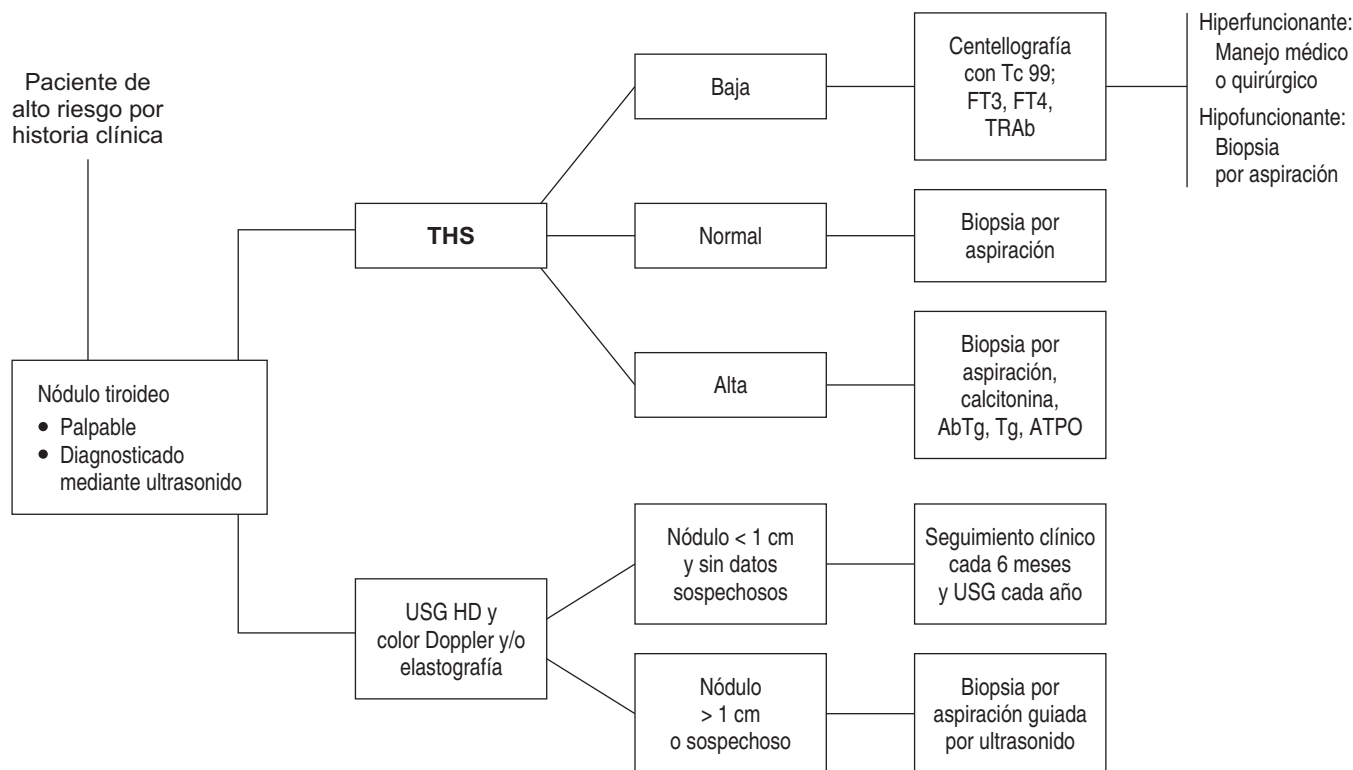


Figura 1. Abordaje inicial del paciente con nódulo tiroideo diagnosticado por palpación o por revisión ultrasonográfica.

Abreviaturas: TSH = Tirotropina. FT3 = Triyodotiroxina libre. FT4 = Tiroxina libre. TRAb = Autoanticuerpos contra receptores de TSH. Tg = Tiroglobulina. AbTg = Anticuerpos antitiroglobulina. ATPO = Anticuerpos antiperoxidasa. USG HD = Ultrasonido de alta definición.

nimamente invasivas por la dificultad o imposibilidad de realizar la linfadenectomía del compartimiento central. Las razones para realizar rutinariamente el vaciamiento ganglionar son:

- 1) El 90% de los carcinomas papilares de tiroides presentan micrometástasis ganglionares al compartimiento central.
- 2) La multifocalidad del carcinoma papilar de tiroides.
- 3) La presencia de patrones discordantes de mutaciones del gen BRAF en el 40% de los carcinomas multifocales con la misma o distintas variantes histopatológicas que sugiere su origen policlonal.⁷⁹

Una opción al vaciamiento ganglionar es la combinación MIVAT y ablación con yodo radiactivo con dosis de 30 a 100 mCu que ha demostrado tener el mismo resultado oncológico que la téc-

nica de tiroidectomía convencional en el tratamiento del carcinoma papilar de tiroides con seguimiento de hasta 10 años.

Indicaciones MIVAT:

- 1) Nódulo solitario o dominante (tóxico o no)
- 2) Diámetro craneo-caudal < 7 cm
- 3) Diámetro transversal < 3.5 cm
- 4) Carcinomas papilares < 2 cm sin invasión a tejidos adyacentes
- 5) Volumen tiroideo menor a 25 mL aunque se ha logrado resecar glándulas menores de 50 mL.⁸⁰

Se ha comprobado que la tiroidectomía convencional puede ser un procedimiento ambulatorio⁸¹ que reduce costos sin aumentar los riesgos;⁸² en este escenario, un procedimiento mínimamente invasivo que supone menos dolor postoperatorio y mejor convalecencia se torna más atractivo.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO TRANSOPERATORIO

El uso de estudios histopatológicos transoperatorios presentan sensibilidad y especificidad de 32.4 y 96.5%, respectivamente, con valores predictivos positivos y negativos muy variables, por esto no están indicados de forma rutinaria por no aportar datos relevantes a la conducta terapéutica.^{83,84} Está indicado solamente cuando se presentan nódulos con características sospechosas de carcinoma papilar. En el contexto del carcinoma folicular de tiroides se requieren aproximadamente 12 laminillas para identificar certeramente (98% de eficacia) la lesión como benigna o ma-

ligna, proceso que no ha demostrado ser costo-beneficio efectivo.⁸⁵

Los nódulos de características benignas se evalúan en 6 a 12 meses con ultrasonido. Si la lesión ha cambiado de características, se sugiere repetir la citología; y si son diagnosticados nuevamente como benignos, el seguimiento se da cada dos a tres años, aunque algunos autores sugieren completar tres estudios citológicos cada seis meses para reducir el margen de error.⁸⁶

En el tratamiento de lesiones malignas, posterior a la tiroidectomía total, se sugiere que los pacientes sean sometidos a radioablación con yodo 131 para reducir la frecuencia de recurrencia locorreccional.⁸⁷ El seguimiento del paciente se realizará

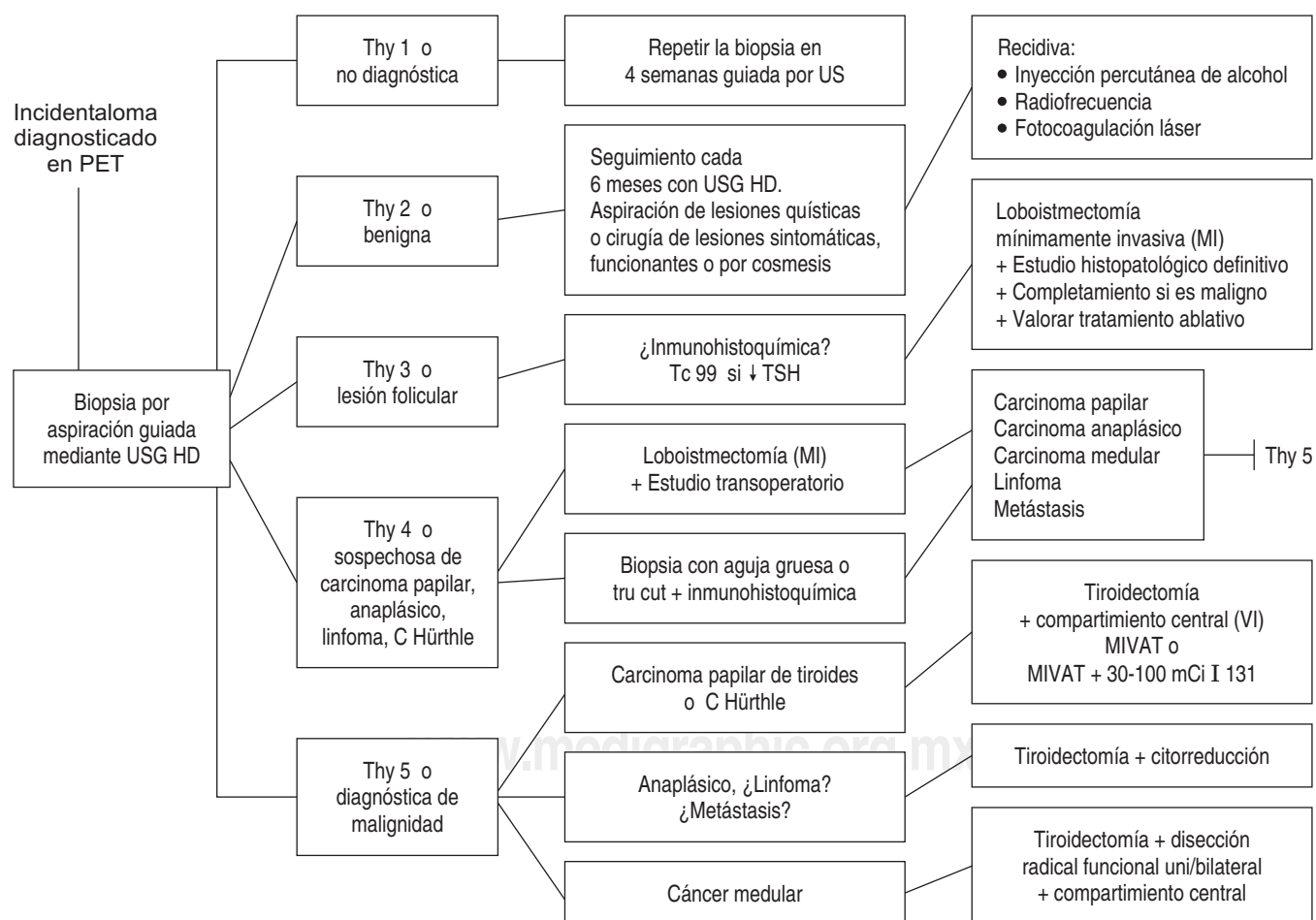


Figura 2. Algoritmo terapéutico propuesto para el paciente con incidentaloma evidenciado por PET y nódulo tiroideo sospechoso de malignidad. Abreviaturas: PET = Tomografía por emisión de positrones. Thy 1-5 = Clasificación diagnóstica de la biopsia tiroidea obtenida por aspiración según la British Thyroid Association. MI = Mínima invasión; MIVAT = Tiroidectomía video asistida de mínima invasión.

con determinaciones de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y niveles de TSH con objetivo de mantener niveles de 0.1 mU/L de esta última.

El carcinoma medular de tiroides deberá ser tratado con tiroidectomía total con disección radical modificada o funcional de cuello bilateral, incluyendo el compartimiento central. La disección contralateral se puede obviar en pacientes con involucre unilateral de la glándula, y sin actividad en el compartimiento central o lateral ipsilateral. La radiación ionizante postoperatoria mejora el control del tumor, mientras que la terapia sustitutiva tiroidea no debe ser supresora de TSH, ya que las células C no responden a ésta; de igual manera, la radioablación con yodo no tiene un papel en el manejo del carcinoma medular.

El tratamiento del linfoma de tiroides es médico y la cirugía se indica para síntomas compresivos y citorreducción.⁸⁸

SEGUIMIENTO

De acuerdo con los resultados y estadiaje patológico final, se normará el seguimiento; pero debe incluir exploración física completa, ultrasonografía de cuello, centellografía de cuerpo completo y niveles séricos de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina (ya sea previa suspensión de terapia con levotiroxina o con estimulación con TSH recombinante) o calcitonina. El intervalo del seguimiento está sugerido entre el primero y el tercer mes después del tratamiento inicial, luego al sexto mes y al año. Pero, no está por demás recordar que el tratamiento debe ser personalizado.

CONCLUSIONES

La enfermedad nodular tiroidea se diagnostica cada vez con mayor frecuencia; sin embargo, la frecuencia, prevalencia y mortalidad por cáncer tiroideo no han sufrido cambios significativos. Lo anterior sugiere que día a día se somete a un número creciente de pacientes a procedimientos quirúrgicos innecesarios.

El abordaje sistematizado y completo de los pacientes que presentan nódulos tiroideos optimiza los recursos disponibles en nuestro medio, favore-

ce un manejo costo-beneficio efectivo y evita complicaciones por procedimientos innecesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brennan M, French J. Thyroid lumps and bumps. *Aus Fam Phys* 2007; 36 (7): 531-536.
2. Mondragón SA, Gómez GE. Utilidad del ultrasonido en el diagnóstico del nódulo tiroideo. *Cir Gen* 2005; 27: 14-17.
3. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3411-3417.
4. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist* 2008; 13: 105-112.
5. Tuttle M, Leboeuf R, Martorella A. Papillary Thyroid Cancer: Monitoring and Therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 753-778.
6. Niedzela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine Related Cancer* 2006; 13: 427-453.
7. Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents. *Hormones* 2007; 6 (3): 194-199.
8. Bentley AA, Gillespie C, Malis D. Evaluation and management of a solitary thyroid nodule in a child. *Otolaryngol Clin N Am* 2003; 36: 117-128.
9. Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. *Cancerología* 2007; 2: 9-17.
10. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-369.
11. Galindo RME, Torres AP, Pérez HE, Gómez CG, Ruiz HJ. Alteraciones anatomopatológicas de glándulas tiroideas. *Cien autopsias. Rev Med IMSS* 2003; 41 (2): 105-109.
12. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. *Horm Res* 2007; 68 (suppl 5): 199-201.
13. Mihailescu DV, Schneider AB. Size, number and distribution of thyroid nodules and their risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery. *J Clin Endocrinol Metab* as doi: 10.1210/jc.2008-0055
14. Pacine F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
15. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doub Cibas ES. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; (14): 953-958.
16. Borges A. Incidentaloma Focal da Tiróide. *Aviacao Médica Baseada na Evidencia. Acta Med Port* 2006; 19: 325-324.
17. Coltrera MD. Evaluation and imaging of a thyroid nodule. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 1: 37-56.
18. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJ Med* 2007; 100: 29-35.
19. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment and Treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 707-735.
20. Weiss RE, Lado-Abeal J. Thyroid nodules: Diagnosis and therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 46-52.
21. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P et al. Role of conventional ultrasonography and color flow

- Doppler sonography in predicting malignancy in «cold» thyroid nodules. *Eur J Endocrin* 1998; 138: 41-45.
22. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al. Benign and Malignant thyroid nodules: US Differentiation – Multicenter Retrospective Study *Radiology* 2008; Epub ahead of print.
 23. 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.
 24. Dong-Lim K, Kee-Ho S, Suk Kyeong K. High Prevalence of Carcinoma in Ultrasonography-guided Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Nodules. *Endocrine J* 2008; 55 (1): 135-142.
 25. Ma MK, Ong GB. Cystic thyroid nodules. *Br J Surg* 1975 62: 205-206.
 26. Lyschick A, Higashi T, Asato R et al. Elastic moduli of thyroid tissues under compression. *Ultrason Imaging* 2005; 27: 101-110.
 27. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92 (8): 2917-2922.
 28. Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Giau M, Lecomte P. Élastographie ultrasonore des lésions thyroïdiennes. *J Radio* 2008; 89: 35-39.
 29. De Martino, Pirola I, Gandossi E, Delbarba A, Cappelli. Thyroid nodular disease: an emerging problem. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 15-25.
 30. Polyzos SA, Kita M, Avamidis A. Thyroid nodules-Stepwise diagnosis and management. *Hormones* 2007; 6 (2): 101-119.
 31. Uchino S, Noguchi S. Examination strategy for thyroid nodules. *Nippon Rinsho* 2007; 65 (11): 2016-2020.
 32. British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. July 2006.
 33. Chowdhury S, Mukherjee S, Mukhopadhyay S, Mazumder R. The thyroid nodule—evaluation and management. *J Indian Med Assoc* 2006; 104 (10): 568-73.
 34. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4295-4301.
 35. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L et al. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10684 patients with Nodular Thyroid Disorders. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89 (1): 163-168.
 36. Harish K. Thyroglobulin: Current status in differentiated thyroid carcinoma (Review). *Endocrine Regulations* 2006; 40: 53-67.
 37. Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: A specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24: 29-47.
 38. Dufour R. Laboratory Test of Thyroid Function: Uses and Limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 579-594.
 39. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007; 246 (5): 714-720.
 40. Lundgren CI, Zedenius J, Skoog L. Fine Needle Aspiration Biopsy of Benign Thyroid Nodules: An Evidence-Based Review. *World J Surg* 2008; Apr 12.
 41. Delbridge L. Solitary Thyroid nodule: current management. *ANZ J Surg* 2006; 76 (5): 381-386.
 42. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40: 223-238.
 43. Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, Gursoy A, Yilmaz AE, Erdogan N et al. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid* 2006; 16 (6): 555-561.
 44. Garber JR. Thyroid Nodules 2006: Managing what has been known for over 50 years. *Hormones* 2006; 5 (3): 179-186.
 45. Cappelli C, Tironi A, Pirola I, Gandossi E, Delbargba A, Agosti B et al. Spinal needle improves diagnostic cytological specimens of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2008; 31 (1): 25-28.
 46. Miller B, Burkey S, Lindger G, Snyder WH, Nwariaku FE. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *Am J Surg* 188: 459-462.
 47. Maze H, Beglaibter N, Prus D, Ariel I, Freund H. Cytohistologic correlation of thyroid nodules. *Am J Surg* 2007; (194): 161-163.
 48. Smith J, Cheifetz RE, Schneiderei N, Berean K, Thomson T. Can Cytology accurately predict benign follicular nodules? *Am J Surg* 2005; (189): 592-595.
 49. Carpi A, Nicolini A, Marchetti C, Iervasi G, Antonelli A, Carpi F. Percutaneous large-needle aspiration biopsy histology of palpable thyroid nodules: Technical and diagnostic performance. *Histopathology* 2007; 51 (2): 249-257.
 50. Braun H, Walch C, Beham A, Moimfar F. Fine needle capillary cytology *versus* fine needle aspiration cytology—a comparison of quality between puncture techniques in the ENT area. *Laryngorhinootologie* 1997; 76: 358-363.
 51. Screaton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology* 2003; 226: 827-832.
 52. Collet JF, Fajac A. Galectin-3 immunodetection in thyroid fine-needle aspirates: technical procedure and results. *Ann Pathol* 2006; 26 (5): 347-351.
 53. Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park DJ et al. Diagnostic Value of Galectin-3, HBM-1, Cytokeratin 19, High Molecular Weight Cytokeratin, Cyclin D1 y p27 in the differential diagnosis of thyroid nodules. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 621-628.
 54. Shibu D, Chung KW, Kebebew E. Recent developments in the clinical application of thyroid cancer biomarkers. *Curr Opin Oncol* 2008; 20 (1): 13-18.
 55. Sakorafas GH, Peros G. Thyroid nodule: a potentially malignant lesion; optimal management from a surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 (3): 191-202.
 56. Tsai CC, Pei D, Hung YJ, Wang TF, Tsai WC, Yao CY et al. The effect of thyroxine-suppressive therapy in patients with solitary non-toxic thyroid nodules—a randomized, double blind, placebo, controlled study. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (1): 23-26.
 57. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4154-4159.
 58. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodule. *Dis Mon* 2004; 50: 486-526.
 59. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy *versus* suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 830-835.
 60. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2 (7): 384-394.

61. Aurelho LM, Alvarenga FT, Mendes RC, Pires FB, Mantovani RE, Rojas FEC, Borges MF. Alcoolización de nódulo tiroideo em região endêmica de bócio colóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (6): 1007-1012.
62. Deandrea M, Limone P, Basso E, Mormile A, Ragazzoni F, Gamarra E et al. US Guided Percutaneous Radiofrequency Thermal Ablation for the Treatment of Solid Benign Hyperfunctioning or Compressive Thyroid Nodules. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34 (5): 784-791.
63. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomized study. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 341-345.
64. Gambelungho G, Fatone C, Ranchelli A, Fanelli C, Lucidi P, Cavaliere A et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of ultrasound guided laser photocoagulation for treatment of benign thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (9): RC23-26.
65. Dossing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hegedus L. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (1): 95-100.
66. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, Pacella S, Valle D, Pacella CM. Treatment of benign cold thyroid nodules: A randomized clinical trial of percutaneous laser ablation *versus* levothyroxine therapy or follow up. *Thyroid* 2007; 17 (3): 229-235.
67. Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. Report of a Working Party. London: RCP, 2007.
68. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12 (1): 63-102.
69. Difficult Problems in Thyroid Surgery. *Curr Prob Surg* 2002; 39: 1-92.
70. Dionigi G, Dionigi R, Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Castano P, Annoni M, Boni L, Rovera F, Bacuzzi A, Vanoli P, Sessa F. *Minerva Chir* 2007; 62 (5): 359-372.
71. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. *J Am Coll Surg* 2000; 191 (3): 336-340.
72. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, Ohmori T, Noga K, Furukawa T. Scarless endoscopic thyroidectomy: Breast approach for better cosmesis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2000; 10 (1): 1-4.
73. Puntambekar SP, Palep RJ, Patil AM, Rayate NV, Joshi SN, Agarwal GA, Joshi M. Endoscopic thyroidectomy: Our Technique. *J Minimal Access Surgery* 2007; (3) 3: 91-97.
74. Henry JF, Sebag F. Lateral endoscopic approach for thyroid and parathyroid surgery. *Ann Chir* 2006; 131 (1): 51-56.
75. Hegazy MA, Khater AA, Setit AE, Amin MA, Kotb SZ, El Shafei MA et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for small follicular thyroid nodules. *World J Surg* 2007; 31 (9): 1743-1750.
76. Lundgren CI, Stalberg P, Grodzki S, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Minimally Invasive Surgery for Diagnostic Excision of Solitary Thyroid Nodules. *Asian J Surg* 2007; 30 (4): 250-254.
77. Palit TH, Miller CC, Miltenburg DM. Efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta analysis. *J Surg Reas* 2000; 90 (2): 161-165.
78. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16 (2): 1-34.
79. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (9): 3511-3516.
80. Ruggieri M, Straniero A, Genderini M, D'Armiento M, Fumarola A, Trimboli P et al. The size criteria in minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *BMC Surgery* 2007; 7: 2.
81. Samson PS, Reyes FR, Saldares WN, Angeles RP, Francisco RA, Tagorda ER. Outpatient thyroidectomy. *Am J Surg* 1997; 173 (6): 499-503.
82. Mowschenson PM, Hodin RA. Outpatient thyroid and parathyroid surgery: a prospective study of feasibility, safety and costs. *Surgery* 1999; 118 (6): 1051-1054.
83. McHerny CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ. Utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg* 1996; 172 (6): 658-661.
84. Huber GF, Dziegielewski P, Matthews TW, Warshawski SJ, Kmet LM, Faris P et al. Intraoperative frozen section analysis for thyroid nodules: a step toward clarity or confusion?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133 (9): 874-881.
85. Lin JD, Chao TZ. Follicular Thyroid Carcinoma: From diagnosis to treatment. *Endocrine Journal* 2006; 53 (4): 441-448.
86. Illouz F, Rodien P, Saint-André JP, Triau S, Laboureaux-Soares S, Dubois S et al. Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007; (156): 303-308.
87. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C et al. Post-surgical use of radioiodine (123I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651-659.
88. Pyke CM, Grant CS, Habermann TM et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1992; 16: 604-609.
89. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer (Perros P, ed). 2nd ed. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians; 2007.