

Predicción preoperatoria del riesgo de malignidad en nódulos tiroideos. De Birmingham a Pisa

Walter Kunz Martínez,* Ayman Mismar,** Rohana Ahmad,*** Gabrielle Materazzi,**** Piero Berti,**** Paolo Miccoli****

RESUMEN

Introducción: Los nódulos tiroideos se presentan entre el 19 y 76% de la población, pero sólo el 5% son malignos. Boelaert y colaboradores diseñaron una fórmula para determinar el riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos considerando las variables clínicas y paraclínicas. El objetivo del presente estudio es realizar la validación externa de esta fórmula, y en caso de no encontrarla útil, proponer una mejor opción. **Métodos:** Se estudiaron pacientes sometidos a tiroidectomía en el segundo Departamento de Cirugía de la Universidad de Pisa durante 3 meses. Se determinó la posibilidad de malignidad aplicando la fórmula descrita por Boelaert y se analizó la correlación entre el porcentaje predicho y el diagnóstico definitivo de malignidad. **Resultados:** Se incluyeron 399 pacientes, de ellos el 42.35% (n = 169) presentó carcinoma tiroideo. La posibilidad de malignidad predicha por Boelaert se asoció con un diagnóstico de malignidad (p = 0.0006, 95% CI 0.54-65). Sin embargo, no se pudo definir un punto de corte auxiliar del proceso de toma de decisión, por lo que diseñamos una fórmula con un desempeño superior (AUC 0.956 sensibilidad con 96.2%, especificidad con 89.7%, VPP con 86.16% y VPN con 97.25%). **Conclusión:** La fórmula de Boelaert no es una herramienta útil en el ámbito clínico, sin embargo, proponemos una nueva fórmula para su validación externa en nuestro medio.

Palabras clave: Nódulo tiroideo, tiroidectomía, carcinoma tiroideo, riesgo de malignidad.

Nivel de evidencia: II.

Preoperative prediction of the malignancy risk thyroid nodules: from Birmingham to Pisa

ABSTRACT

Introduction: Thyroid nodules are an increasingly common phenomenon with incidence ranging from 19-76% yet, less than 5% of these are malignant. Boelaert and colleagues designed a formula to determine the risk of malignancy in thyroid nodules considering simple clinical variables and serum TSH concentration. We aimed to externally validate this formula within an endocrine surgery referral center. **Methods:** We included patients submitted to thyroidectomy within a 3 month period at the second Department of Surgery of the University of Pisa, Italy; calculating the predicted risk of malignancy and the actual histopathology diagnosis, therefore, obtaining sensitivity, specificity and predictive values for the formula. **Results:** Of the 399 patients were included, 169 (42.35%) with thyroid carcinoma. The predicted probability of malignancy correlated with an actual diagnosis (p = 0.0006 95%, CI 0.54-65). However, we determine high specificity but low positive predictive value and sensitivity. Through logistic regression analysis we designed a new formula with better performance (AUC 0.956, CI 95% 0.78-0.997, sensitivity 96.2%, specificity 89.7, PPV 86.16 and NPV 97.25 considering a criterion > 0.4065). **Conclusion:** The formula designed by Boelaert and colleagues could not be validated as a useful tool in the clinical setting, therefore we propose a new formula to be validated within our context.

Key words: Thyroid nodules, thyroidectomy, thyroid carcinoma, risk of malignancy.

Level of evidence: II.

* Asociación Mexicana de Tiroides. Clínica de Obesidad y Cirugía Endocrina, Departamento de Cirugía. Hospital General de San Juan del Río, Querétaro.

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

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

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

Recibido para publicación: 29/11/2012. Aceptado: 03/05/2013.

Correspondencia: Dr. Walter Kunz Martínez

Departamento de Cirugía, Hospital General de San Juan del Río, Querétaro.
Calle de la Peña Oriente 17-42, Colonia Calesa primera sección, 76060,
Querétaro, Querétaro.
E-mail: walterkunz@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analemedicos>

Abreviaturas:

AbTG: Anticuerpos antitiroglobulina
AbTPO: Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
AUC: Área bajo la curva
CAAD: Citología por aspiración con aguja delgada
CI: Intervalo de confianza
CITED1: Cbp/p300-interacting transactivator 1
CK19: Citoqueratina 19
FT3: Tri-iodotironina libre
FT4: Tiroxina libre
HBME 1: Hector Battifora mesothelial-1
HMWCK: Citoqueratina de alto peso molecular
OR: Razón de momios
RR: Riesgo relativo
ROC: Característica operativa del receptor
SE: Error estándar
Thy: Resultado de CAAD (según la Asociación Británica de Tiroides: 1 = no adecuado, 2 = lesión no neoplásica, 3 = lesión folicular, 4 = lesión sospechosa de malignidad, 5 = maligna)
TSH: Hormona estimulante de tiroides
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad nodular tiroidea es un fenómeno común que está siendo diagnosticada con mayor frecuencia debido al uso rutinario de la ultrasonografía. La prevalencia reportada de esta enfermedad varía de 19 a 76% entre la población general.¹ El pilar del manejo del paciente con nódulos tiroideos radica en la identificación oportuna de aquellos nódulos con comportamiento maligno ($\leq 5\%$)² para poder favorecer el tratamiento menos invasivo y tener una menor morbilidad posible.

El Registro Histopatológico de las Neoplasias en México reportó que en el año 2002 se presentaron 1,937 casos nuevos de cáncer tiroideo.³ Éstos tuvieron una incidencia de 0.7 y 3.1/100,000 en hombres y mujeres, respectivamente. Asimismo, el cáncer de la glándula tiroides presentó una tasa de mortalidad de 24%. La prevalencia actualmente reportada de 0.25% comparada con la prevalencia en series de autopsias de hasta 3.6%, nos indica que sólo 1 de cada 15 casos de carcinoma tiroideo es diagnosticado *pre mortem*.⁴

Las lesiones nodulares de la tiroides representan un escenario clínico frecuente que propone tres retos diagnósticos, a saber: a) la determinación de la funcionalidad, b) la exclusión de la naturaleza neoplásica y c) la evaluación volumétrica con relación a la potencial compresión. Una anamnesis correcta y una exploración física adecuada pueden definir el estatus funcional y el riesgo de compresión de estructuras vecinas, sin embargo, estas herramientas no son suficientes para determinar el comportamiento biológico de las lesiones tiroideas en etapas iniciales.

Con esta finalidad se utilizan los estudios como la citología por aspiración, el perfil tiroideo, la determinación de calcitonina⁵ y los estudios de imagen que incluyen el ultrasonido, la tomografía, las gammagrafías y, aún de manera experimental, la espectroscopia por resonancia magnética.^{6,7}

El ultrasonido tiroideo es el estudio de imagen de primera elección para visualizar el parénquima glandular, y aunque las características ultrasonográficas como la presencia de halo, los márgenes, las microcalcificaciones y la hipoecogenicidad del nódulo son los mejores predictores de malignidad, no se han podido demostrar que los valores predictivos positivos y negativos son lo suficientemente elevados para auxiliar la toma de decisiones.⁸ De igual manera, la presencia de flujo intranodular (tipo III) durante la evaluación con Doppler y la no-compresibilidad en la elastografía han demostrado sensibilidades y especificidades variables.⁹ Otras desventajas de las técnicas

mencionadas son la falta de estandarización, la variabilidad interobservador y las pequeñas series de pacientes reportadas.¹⁰

Actualmente la aspiración con aguja delgada guiada por ultrasonido sigue siendo el mejor estudio para identificar los nódulos tiroideos malignos. Sin embargo, éste es un estudio que depende de la experiencia tanto del ultrasonografista como del citopatólogo. Además presenta otros inconvenientes, tales como: a) la existencia de distintos protocolos para la toma y manejo de la muestra, b) los distintos criterios para determinar si la muestra es adecuada¹¹ y c) las diferentes formas de reportar los hallazgos con una amplia gama de variaciones locales y discrepancias en las clasificaciones histológicas, etcétera.

Aunado a lo anterior, la eficacia diagnóstica declina marcadamente cuando se trata de una lesión con patrón folicular. Estas lesiones (adenomas y carcinomas foliculares, así como la variante folicular de carcinoma papilar) son clasificadas como Thy 3 de acuerdo a la British Thyroid Association, como clase 3 por el Consenso di Firenze y como lesión folicular de relevancia no determinada o neoplasias foliculares de acuerdo con la clasificación de Bethesda.¹² Estas lesiones presentan tasas de malignidad de 10-46%, por lo que el 54-90% de los pacientes con lesiones foliculares serán sometidos a cirugía innecesaria porque no es posible realizarles un diagnóstico de malignidad basados en la citomorfología,¹³ debido a que la característica más importante para definir el comportamiento biológico de una lesión folicular es la invasión a la cápsula. Sin embargo, se han investigado marcadores moleculares (HBME1, galectina, CK19, CITED1, ciclina D1, HMWCK, etcétera) con certezas diagnósticas de hasta 95.3% y valores predictivos positivos de 100%,¹⁴ aunque tienen el inconveniente de los costos generados y la necesidad de realizar biopsias con aguja gruesa y no citologías con aguja fina.

Ninguno de los estudios preoperatorios ha podido identificar satisfactoriamente a los pacientes que deben proseguir su protocolo diagnóstico con citología y/o predecir la presencia de enfermedad maligna en los nódulos tiroideos. Algunos autores han propuesto modelos predictivos utilizando el tamaño del nódulo, la edad y los resultados de la citología, así como el uso de ultrasonido, pero con resultados contradictorios.¹⁵⁻¹⁷

Recientemente se describió una fórmula diseñada para determinar el riesgo de malignidad en un nódulo tiroideo utilizando variables clínicas (edad, sexo, tipo de bocio) y concentración de TSH. Esta fórmula se obtuvo tras identificar los factores de riesgo indepen-

dientes por medio de análisis binario de regresión logística. El riesgo de malignidad fue calculado mediante la siguiente fórmula: $P = 1/(1 + e^{-x})$. En la que e es la transformación antilogarítmica ($e = 2.71828$) y x representa el resultado de tomar en cuenta la edad del paciente, el género, tipo de bocio y concentración de TSH [$x = -1.266 + 1.029$ (tipo de bocio) $- 0.662$ (Sexo) $- 0.085$ (Edad) $+ 0.00089$ (Edad 2) $+ 0.247$ (concentración sérica de TSH en mcU/mL)].¹⁸ El bocio fue clasificado como uno (difuso o multinodular) o dos (nódulo solitario); el género fue representado por uno para hombres y dos para mujeres. La validación de esta fórmula implica lo siguiente: a) optimizar el tratamiento para los pacientes con enfermedad maligna, b) evitar riesgos innecesarios en pacientes con enfermedad benigna y c) hacer uso juicioso de los recursos económicos y humanos de las instituciones involucradas con el manejo de estos pacientes.

El objetivo del presente trabajo es intentar validar la fórmula diseñada por Boelaert y colaboradores en el ámbito clínico, así como describir la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de este mismo ámbito. En caso de encontrar poco útil la fórmula antes descrita se intentará diseñar una fórmula con un desempeño no inferior a la de Boelaert utilizando la misma metodología estadística.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de una cohorte (observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo) en el antiguo segundo Departamento de Cirugía de la Universidad de Pisa, Italia, sede del Centro de Colaboración para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Tiroideo y Otras Enfermedades Tiroideas de la Organización Mundial de la Salud (WHO Collaborating Center for the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases). Este departamento está actualmente localizado en la población de Cisanello, en la misma provincia italiana. Este servicio realiza alrededor de 3,500 cirugías de tiroides anualmente. Con el fin de validar una fórmula que se diseñó a partir de un total de 553 pacientes sometidos a biopsia o cirugía, consideramos una muestra de 600 pacientes, lo cuales son suficiente para emular la práctica de un año en un centro de concentración típico. De acuerdo con las características del centro, calculamos un periodo de 3 meses para reunir a los 600 pacientes.

Se incluyeron a todos los pacientes sometidos a tiroidectomía o hemitiroidectomía primaria entre el primero de abril y 30 de junio de 2008 en cuyos expedientes indicaron expresamente las siguientes varia-

bles: sexo, edad, hallazgos ultrasonográficos, concentraciones de TSH y diagnóstico histopatológico final. Otras variables recolectadas fueron: características de los grupos ganglionares regionales al ultrasonido, volumen tiroideo estimado, perfil tiroideo incluyendo tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina, antiperoxidasa, antirreceptores de TSH, calcitonina, citología por aspiración, estudios transoperatorios y evaluación de movilidad de cuerdas vocales por laringoscopia.

Considerando la variabilidad interobservador en la exploración física de nódulos tiroideos y considerando la amplia disponibilidad de estudios de imagen ultrasonográfica en los pacientes, no nos basamos en la exploración física para determinar la presencia y tipo de bocio, sino en la ultrasonografía; de igual manera, el reporte histopatológico definitivo fue el estándar para establecer la malignidad de las lesiones.

La información fue colectada por tres investigadores dentro del quirófano antes de la intervención. El resultado histopatológico final fue recabado por un investigador cegado a la posibilidad predicha de malignidad.

Análisis estadístico

El resultado diagnóstico se definió como la presencia o ausencia de malignidad. Los dos grupos se analizaron para describir sus características y la relación entre la probabilidad predicha de malignidad expresada en un porcentaje contra el resultado final de histopatología.

El tipo de bocio se definió como fue descrito por Boelaert y se clasificó en difuso, multinodular y nódulos solitarios. Debido a la disparidad entre la exploración física y la ultrasonografía se definió como nódulo solitario a aquellos que se presentaron en una glándula normal o multinodular con lesiones secundarias menores de 1 cm (no palpables a la exploración física) y aquellos con diámetro dos veces mayor al mayor nódulo no dominante descrito por USG. Con el fin de la validación, se consideró al nódulo dominante en una glándula con lesiones subcentimétricas como solitario, ya que en la exploración física el resto de la glándula apareció normal. La presencia de bocio se calificó de manera dicotómica (1 = presente, 0 = ausente) y se incluyó en el análisis. De igual manera la existencia de ganglios linfáticos cervicales sospechosos fue dicotomizada sin especificar el compartimiento o nivel en el que se encontró. Al género de los pacientes se le asignó un valor numérico (1 para mujeres y 2 para hombres). Los niveles séricos de las hormonas tiroideas y anticuerpos y el volumen tiroideo estimado se incluyeron con las uni-

dades de medición correspondiente. El resultado de la citología por aspiración con aguja delgada (CAAD) se incluyó clasificado de acuerdo a lo establecido por la British Thyroid Association.

Con el fin de disminuir el sesgo ocasionado por los carcinomas ocultos de relevancia clínica indeterminada (≤ 5 mm), se realizó un cálculo secundario que agrupó a estos pacientes junto con aquellos diagnosticados como benignos.

Se realizaron pruebas de χ^2 y t de Student de acuerdo con las variables a comparar y se obtuvieron los valores de p, considerando como estadísticamente significativa aquéllos ≤ 0.05 . Se trazaron las gráficas de las características operativas del receptor (ROC) y se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos.

También se realizó una prueba de correlación de Pearson para intentar seleccionar las variables que pudieran ser útiles para diseñar una nueva fórmula. Se realizó una regresión logística agrupando las variables clínicas, las variables paraclínicas y a todas las variables; se excluyeron de manera inicial a todas las variables con $p > 0.1$ y permanecieron en ésta, todas aquéllas con $p < 0.05$; la modalidad de eliminación fue retrógrada. Una vez obtenida la fórmula se calcularon los porcentajes predichos y se trazaron las gráficas ROC. Posteriormente se compararon las ROC independientes para determinar las diferencias significativas y se incluyeron en este estudio las de mejor desempeño global, la que incorporó solamente variables clínicas y se compararon contra la ROC de la CAAD y de la fórmula de Boelaert. Los análisis se realizaron con Microsoft Office Excel® y MedCalc® para Windows Versión 12.5.0.0 (Mariakerke, Bélgica).

RESULTADOS

Durante el periodo del primero de abril al 30 de junio de 2008 se intervinieron 694 pacientes bajo el cuida-

do del Segundo Departamento de Cirugía General. De estos pacientes, se intervinieron 182 en la Unidad de Cirugía de Corta Estancia; los especímenes recolectados fueron procesados por otro departamento de patología, los cuales fueron eliminados para disminuir la variabilidad interobservador. De los restantes 512 pacientes, sólo 417 presentaron los criterios de inclusión descritos y 18 fueron eliminados por incapacidad de conseguir los resultados finales de patología. Con el fin de mantener los lineamientos del protocolo inicial –los cuales fueron aceptados por el Comité de Ética Universitario y Hospitalario– aceptamos en la serie a 399 pacientes y proseguimos con el análisis.

La distribución de diagnósticos y características demográficas de los pacientes se muestran en los cuadros I y II, respectivamente.

El desempeño de la fórmula

El trabajo inicial de Boelaert declaró las limitaciones de su estudio, tales como la ausencia de confirmación histológica de todos los casos, las distintas pruebas utilizadas para la determinación de la TSH y el hecho de haber utilizado la exploración física para hacer el diagnóstico, así como para clasificar al bocio. Nosotros intentamos eliminar estas limitantes utilizando el ultrasonido para objetivar los hallazgos de la exploración física e, incluso, todos los pacientes incluidos fueron intervenidos y obtuvimos un diagnóstico histopatológico definitivo. La estrecha ventana de tiempo de nuestro estudio así como las características del sistema de salud Italiano sugieren que la determinación de las concentraciones de TSH está estandarizada, sin embargo, sabemos que asumir lo anterior es una limitante metodológica.

Analizamos la capacidad de la fórmula para predecir una enfermedad maligna y encontramos una

Cuadro I. Distribución de los casos presentados en nuestra serie.

Benigno n = 230 (%)		Maligno n = 169 (%)	
146 (63.5)	Bocio multinodular	151* (89)	Carcinoma papilar
62 (27)	Adenoma folicular	8* (4.7)	Carcinoma medular
18 (7.5)	E. Graves-Basedow	8* (4.7)	Carcinoma folicular
1 (0.4)	Schwannoma	2 (1.1)	Carcinoma poco diferenciado
1 (0.4)	Nódulo fibroesclerótico	2 (1.1)	Carcinoma anaplásico
1 (0.4)	Tiroiditis de Hashimoto		
1 (0.4)	Tiroides normal (Ret+)		

* Existieron dos casos en los que un carcinoma medular y otro folicular coexistieron con carcinomas papilares.

Cuadro II. Características demográficas de los pacientes y el porcentaje de malignidad predicho de acuerdo con la fórmula de Boelaert.

	Total (n = 399)	Benigno (n = 230)	Maligno (n = 169)	p < 0.05	Método
Hombres	99 (24.8%)	54 (23.5%)	45 (26.6%)	NS	χ^2
Mujeres	300 (75.2%)	176 (76.5%)	124 (73.4%)	NS	χ^2
Edad en años rango (media)	12-89 (48.8)	14-89 (50.5)	12-84 (46.5)	0.0046	T test
TSH en μ U/mL rango (media)	0-22.4 (1.21)	0-21.6 (1.03)	0-22.4 (1.45)	0.0285	T test
Bocio difuso /multinodular	197 (49.4%)	125 (54.3%)	72 (46.6%)	NS	χ^2
Nódulo solitario	202 (50.6%)	105 (45.7%)	97 (53.4%)	NS	χ^2
Resultados					
% predicho de malignidad	10.09% (9.2-10.9 CI)	9.23% (8.1-10.3 CI)	11.27% (9.8-12.7 CI)	0.0243	T test

TSH = Hormona estimulante de tiroides. CI = Intervalo de confianza de 95%. NS = No significativo ($p > 0.05$).

Cuadro III. Desempeño de la fórmula de acuerdo con el porcentaje obtenido utilizando puntos de corte arbitrarios.

	> 10%	> 25%	> 50%	> 75%
Sensibilidad	43.8%	5.9%	0.6%	0.6%
Especificidad	67%	97%	99.6%	99.6%
Valor predictivo (+)	49.3%	58.82%	50%	50%
Valor predictivo (-)	61.84%	58.37%	57.68%	57.68%
Razón de verosimilitud (+)	1.33	1.94	1.36	1.36
Razón de verosimilitud (-)	0.84	0.97	1.00	1.00

diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes recibidos para los pacientes con enfermedad maligna, el cual fue de 11.27%, comparado con los pacientes con condiciones benignas 9.23% ($p = 0.0243$, prueba t de Student).

Al trazar la gráfica ROC para visualizar la correlación entre los porcentajes predichos y el diagnóstico final de malignidad se logró evidenciar una asociación estadísticamente significativa (área bajo la curva [AUC] 0.59, $p = 0.0006$, 95%, CI 0.54-0.65).

Para determinar la aplicabilidad de la fórmula en el escenario clínico, definimos puntos de corte de manera arbitraria (10, 25, 50 y 75%) y definimos también la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para cada uno de estos puntos. Los resultados se muestran en el *cuadro III*.

La especificidad mostrada en los puntos de corte superiores es alta, sin embargo, la sensibilidad es baja y el valor predictivo positivo de 50%, lo que convierte a la fórmula en poco más efectiva que el azar, el cual es inútil para ayudar en el proceso de toma de decisiones.

Posteriormente intentamos definir el papel de la fórmula en los pacientes con enfermedad maligna clínicamente relevante.

ANÁLISIS DE ENFERMEDAD BENIGNA MÁS MICROCARCINOMAS OCULTOS VERSUS MALIGNIDAD

Los microcarcinomas son definidos como tumores malignos de ≤ 10 mm, aunque algunos autores los consideran como tumores no diagnosticados menores de 15 mm. Anteriormente, este término definía a los tumores malignos con metástasis locales sin un foco primario aparente y aquellos tumores malignos detectados en el examen histopatológico.¹⁹ Los microcarcinomas presentan una prevalencia en autopsias de 0.01-35.6% y prevalencia incidental de 3.1-21%.

La relevancia de los microcarcinomas depende de su definición en dimensiones. El potencial maligno y comportamiento agresivo de lesiones subcentimétricas aunados a la capacidad de realizar diagnósticos de lesiones malignas de hasta 2 mm justifica una nueva definición operativa de lo que debe ser considerado como microcarcinoma. Los microcarcinomas son más comúnmente de estirpe papilar (65-99%) y menores de 9 mm (77.7%); la variante esclerosante es la más frecuente de éstos y es la más encontrada en tumores pequeños (5-11.7%). Esto sugiere quizá un mecanismo defensivo para evitar el crecimiento tumoral.²⁰ Algunos autores han propuesto el manejo conservador de microcarcinomas papilares señalando que el 70% de los microcarcinomas no cambia de tamaño y que sólo el 6.7% presentó un crecimiento durante el seguimiento a cinco años.²¹ Recientemente se ha propuesto que los microcarcinomas ≤ 5 mm pueden ser considerados como un hallazgo normal y no requieren tratamiento, basado en que la incidencia de los carcinomas papilares clínicos ha permanecido relativamente estática.²²

Por estas razones consideramos válido agrupar a los microcarcinomas menores de 6 mm junto con los

pacientes con tiroidopatías benignas y analizarlos como un grupo.

Al trazar la gráfica ROC no se evidenció la relación entre el porcentaje predicho y el diagnóstico. De acuerdo con nuestra serie de pacientes y sus características, el porcentaje predicho con la fórmula de Boelaert no presentó mejor desempeño que la edad ($p = 0.9407$) o las concentraciones de TSH ($p = 0.4429$) para determinar la naturaleza del nódulo tiroideo (Figura 1).

La propuesta Kunz-Mismar

Se evaluó la relación entre las distintas variables estudiadas y el diagnóstico de malignidad (Cuadro IV). Por medio de la correlación de Pearson se determinó que la edad, la presencia de linfadenomegalias, la clasificación diagnóstica de la CAAD, el tipo de bocio y las concentraciones de TSH se correlacionaron con el diagnóstico de carcinoma.

Los criterios para la inclusión de variables en el modelo resultado de la regresión logística se modificaron

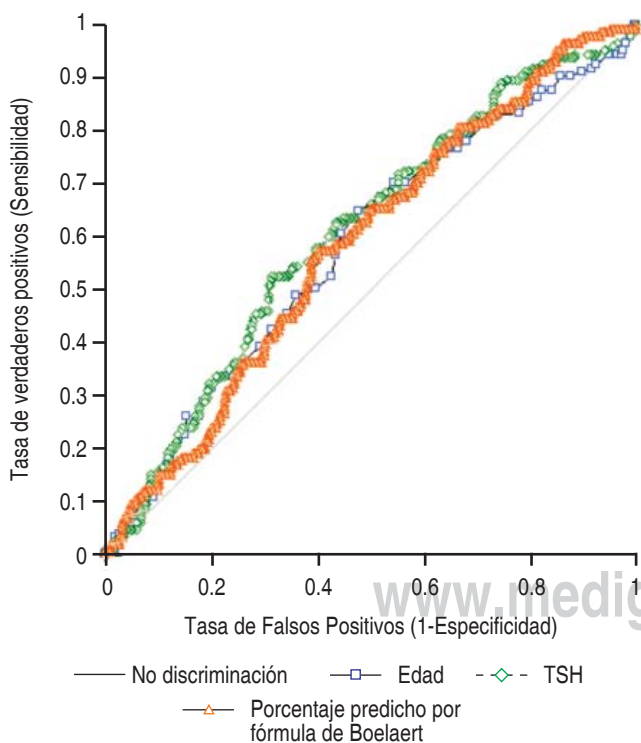


Figura 1. Gráfica ROC donde se muestra el desempeño de la fórmula de Boelaert (porcentaje predicho de malignidad) comparándolo contra la edad y las concentraciones séricas de TSH evidenciando la incapacidad para diferenciar la enfermedad benigna de la maligna ($p = 0.9407$ y $p = 0.4429$, respectivamente).

del siguiente modo: hubo una inclusión si $p < 0.05$ y exclusión si $p > 0.1$; de esta manera se obtuvo la siguiente fórmula: probabilidad = $1/(1-e^{-Z})$; donde e es la base del logaritmo neperiano con valor igual a 2.71828182845904 y $Z = 0.8606 - 0.01431$ (edad) + 0.5033 (si existe un nódulo solitario) + 1.57775 (si existen ganglios linfáticos crecidos). Esta fórmula que incluyó sólo datos clínicos (edad, sexo, tipo de bocio, exploración anormal de cuerdas vocales) presentó un área bajo la curva (AUC) de 0.646 con un error estándar (SE) de 0.0285 e intervalo de confianza de 95% (IC95%) de 0.597 a 0.694.

Utilizando los mismos criterios de inclusión, se exploraron las variables paraclínicas (perfil tiroideo, volumen tiroideo total, perfil de anticuerpos antitiroideos). Esta fórmula presentó AUC de 0.788 con SE 0.0237 e IC95% de 0.745-0.827. Al incorporar los hallazgos de la CAAD se obtuvo una simple fórmula con AUC de 0.778 con SE 0.0242 e IC95% de 0.734-0.818 donde $Z = -2.2289 + 0.7472$ (CAAD de acuerdo con la BTA) + 1.2323 (en caso de existir linfadenomegalias).

Se diseñó una fórmula mediante regresión logística que incorporó una gran cantidad de factores clínicos y paraclínicos y que sólo estuvieron disponibles para su análisis en 25 pacientes, en donde $Z = -205.6651 + 0.024301$ [concentración de anticuerpos antitiroglobulina] - 0.0069941 [anticuerpos antiTPO] + 3.28006 [edad] - 86.94887 [disfonía/exploración anormal de pliegues vocales] - 249.74441 [si existe enfermedad de Graves-Basedow] + 0.063132 [calcitonina] + 26.73796 [T3 libre] - 4.64113 [T4 libre] + 49.85 [si existieron linfadenomegalias] + [16.95768 si es hombre ó 33.91536 si es mujer] - 44.37702 [si el volumen tiroideo es bajo $< 8\text{cm}^3$, * 2 si el volumen es normal o *3 si el volumen es $> 15\text{cm}^3$] + 0.065810 [tiroglobulina] - 45.81992 [si la CAAD fue 2] - 63.39477 [si la CAAD fue 3] - 0.31114 [Anticuerpos anti-receptor de TSH] + 148.27433 [si se trata de un nódulo solitario] + 197.71968 [si es un nódulo dominante] + 97.86296 [en caso de bocio multinodular] + 546.18585 [en caso de bocio difuso]. Esta fórmula presentó un desempeño perfecto con AUC de 1, SE 0.000 y con IC 95% 0.863-1. Las variables que presentaron cocientes de probabilidad (OR *odds ratio*) más elevados fueron la edad, el género, las concentraciones de tiroxina, la presencia de linfadenomegalias y la presencia de un nódulo dominante o solitario. Sin embargo, al ser incorporadas éstas en una fórmula mediante regresión logística se presentó una AUC de 0.637 con IC 95% de 0.5854-0.6867 con $p < 0.0001$ y una sensibilidad de 63.91%, además de una especificidad de 59.13% cuando la puntuación es mayor a 0.3252.

Se diseñó una última fórmula utilizando 65 de los pacientes que presentaron todas las variables incluidas en la misma (40% con diagnóstico de malignidad). De igual manera, resultó ser una fórmula compleja, en la que $Z = -1.5322 - 0.01725 [\text{anticuerpos antitiroglobulina}] - 0.0156 [\text{Anticuerpos anti TPO}] + 0.055141 [\text{edad}] + 8.5244 [\text{en caso de disfonía o motilidad anormal de pliegues vocales}] + 7.64051 [\text{en caso de padecer enfermedad de Graves}] + 0.01989 [\text{calcitonina}] + 0.05412 [\text{T3 libre}] - 0.2048 [\text{T4 libre}] - 14.2907 [\text{en caso de linfadenomegalias clínicas o por USG}] + 2.65 [\text{en caso de ser hombre}] + 5.3 [\text{en caso de ser mujer}] + 0.0013 [\text{tiroglobulina}] + 20.5670 [\text{CAAD Tir 1}] - 1.05476 [\text{CAAD Tir 3}] + 1.1540 [\text{CAAD Tir 4}] + 28.0156 [\text{CAAD Tir 5}] + 1.0421 [\text{ausencia de Bocio}] - 0.72105 [\text{tipo de Bocio (1 = bocio difuso, 2 = bocio multinodular, 3 = nódulo dominante, 4 = nódulo solitario)}] - 0.0754 [\text{volumen tiroideo estimado en centímetros cúbicos}] - 0.4381 [\text{TSH}]. Esta fórmula presentó un desempeño con AUC 0.956 con SE 0.0281, IC95% 0.873-0.991 con $p = 0.0002$ y de acuerdo con la prueba de Hosmer y Lemeshow $p < 0.0001$; con sensibilidad de 96.2%, especificidad de 89.7% con un punto de corte mayor a 0.4065 y valor predictivo positivo de 86.16% y negativo de 97.25% (Figuras 2 y 3).$

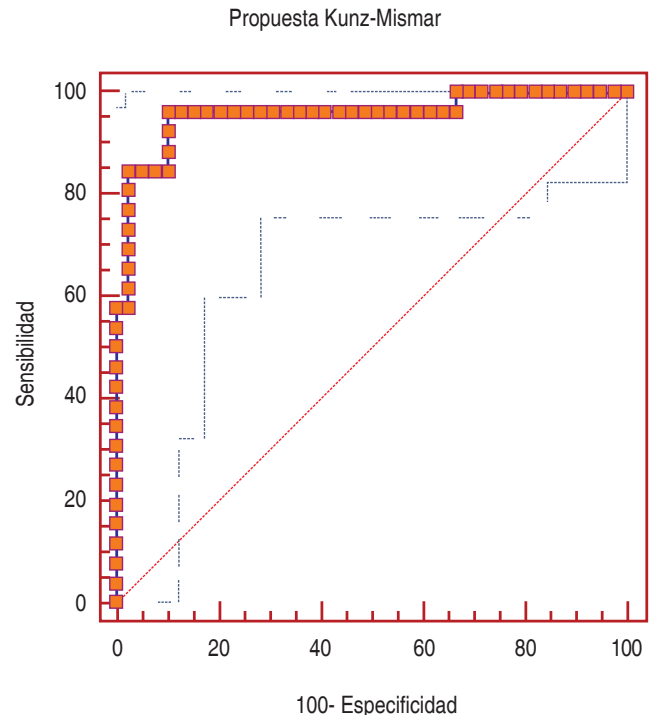


Figura 2. ROC de la propuesta de Kunz-Mismar.

Cuadro IV. Variables estudiadas y valor de p.

	Benigno n = 230	p	Maligno n = 169
Masculino	54	fp = 0.5581	45
EDAD (años)	50.45	T test p = 0.0052 95% CI 1.18-6.69	46.51
VTE (cm ³)	46.52	T test p = 0.0008 95% CI 6.57-24.71	30.87
FT4 (pg/mL)**	11.79	T test p = 0.2712 p = 0.8711*	11.16
FT3 (pg/mL)**	4.02	T test 0.2816 p = 0.0151* p = 0.59** p = 0.0118***	3.82
TSH (uU/mL)**	1.04	T test p = 0.0288 95% CI -0.81a-0.04 p = 0.0014* p = 1** p = 0.003***	1.47
TG (U/mL)*	63	fp = 0.0007 T test p = 0.4115	30
ABTG (U/mL)*	206.33	T test p = 0.3222 p = 0.1959**	148.78
ABTPO (U/mL)*	117.91	T test p = 0.4521 p = 0.2037**	154.68
TRAB (UI/L)*	20.85	T test p = 0.0893 p = 0.0269**	0.597
Calcitonina (pg/mL)*	8.53	T test p = 0.0696 p = 0.1607*	63.01
ECV	225	fp = 0.3747	163
BD	10	fp = 1	7
BMN	113	fp = 0.0252	65
NS	60	fp = 0.0120	64
ND	45	fp = 1	33
LAC	10	fp = 0.0001	37

* Se realizó prueba exacta de Fisher (fp) en estas variables para identificar anomalías en los niveles; si existieron anomalías se realizó un análisis de subgrupo donde: ** indica el valor de p para el aumento y *** para valores por debajo del límite normal. La prueba de T (T test) se utilizó para evaluar los promedios de las dos muestras. VTE = volumen tiroideo estimado en centímetros cúbicos, FT4 (7-17pg/mL), FT3 (2.7-5.7pg/mL), TSH = tirotropina (0.4-3.4 uU/mL), TG = tiroglobulina (0-75 ng/mL), ABTG = anticuerpos antitiroglobulina (0-5 UI/mL), ABTPO = anticuerpos antiperoxidasa (0-10UI/mL), TRAB = anticuerpos antirreceptores TSH (1 < UI/L), ECV = evaluación de cuerdas vocales, BD = bocio difuso, BMN = bocio multinodular, NS = nódulo solitario, ND = nódulo dominante, LAC = linfadenomegalias cervicales.

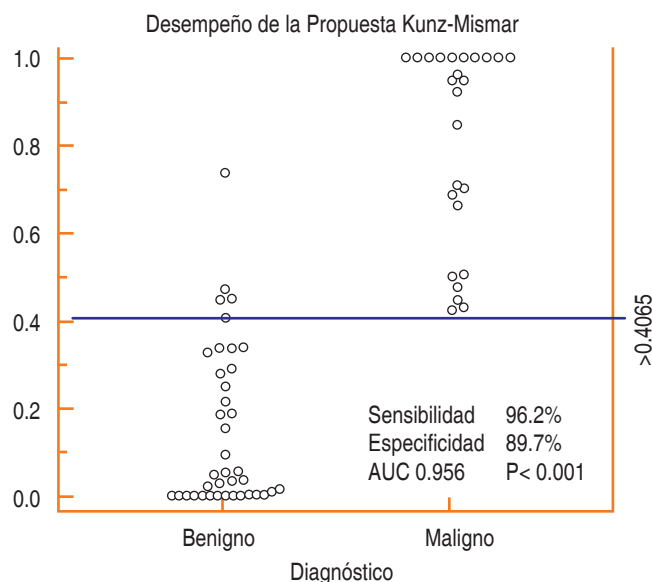


Figura 3. El desempeño de la propuesta de Kunz-Mismar con punto de corte en 0.4065. Se observa que la sensibilidad es de 96.2% y la especificidad de 89.7%.

DISCUSIÓN

La predicción de la malignidad de las lesiones tiroideas es el objetivo de todos los esfuerzos que inician cuando se ha diagnosticado un nódulo tiroideo. Actualmente se realizan esfuerzos multidisciplinarios para determinar la forma más certera de descartar los procesos malignos en estas lesiones, sobre todo cuando no existen datos francos de malignidad o cuando las lesiones han sido diagnosticadas de manera incidental. La complejidad de estas fórmulas es variable y su aplicabilidad en todos los países es debatible. La fórmula de Boelaert y colaboradores incluye datos clínicos y paraclínicos relativamente accesibles, sin embargo, hemos demostrado que no es útil para la toma de decisiones; la escala de McGill para los nódulos tiroideos (*McGill thyroid nodule score*) incluye datos clínicos, datos obtenidos por ultrasonografía o tomografía de emisión de positrones, CAAD, inmunohistoquímica (HBME-1) y determinaciones de mutaciones en el gen BRAF,²³ por lo que su aplicabilidad está limitada a centros con capacidades que rebasan la infraestructura típicamente disponible en los países en desarrollo donde la tiroidopatías son más prevalentes. Más recientemente, se han reportado los resultados preliminares de diversos perfiles genéticos con desempeños óptimos de AUC 0.490-0.9 con sensibilidad de 47.9-94% y especificidad de

32.4-93.4%²⁴ con valores predictivos negativos de 85-95%²⁵ utilizados individualmente y en combinación.²⁶ Nuestra propuesta podría representar una opción adecuada, sobre todo en países y centros de atención en los que los paneles genéticos no están disponibles, incluso podría representar una opción alternativa para el uso de diagnósticos moleculares en centros donde sí se cuenta con los recursos.

Edad y sexo

La prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea se incrementa con la edad, ésta va de 0.05-1.8% en niños sin factores de riesgo a > 50% en adultos mayores de 60 años, y hasta de 80 y 65% en mujeres y hombres mayores de 80 años, respectivamente.² Nuestra serie confirma lo anterior demostrando una edad media de 49 años (IC 95.5%; 47-51). En nuestra serie de pacientes, el 46% (n = 185) fueron mayores de 50 años. La OR observada para la prevalencia de enfermedad maligna en este grupo fue de 0.50 con RR de 0.51. El riesgo de malignidad en niños es mayor que en adultos, con una prevalencia de 18 a 21%.²⁷

La distribución de la enfermedad nodular tiroidea varía de acuerdo con el sexo y con la edad, así en niños menores de 15 años es de 1.5:1 (mujer: hombre), mientras que en pacientes entre 15 y 20 años aumenta a 3:1 y finalmente en adultos llega a 4:1.²⁸ En nuestra serie esta tasa fue de 3:1 y sólo presentamos 5 pacientes (4 mujeres) menores de 18 años, una de ellas con carcinoma folicular y un hombre con microcarcinoma papilar de 4 mm.

La edad media de diagnóstico de malignidad es de 41.9 años, con el compromiso metastático, el cual aparece más adelante (54 ± 16.9 años) comparado con pacientes sin enfermedad metastática (37.7 ± 12.3 años).²⁹ Aunque existen estudios en autopsias que demuestran tasas similares de incidencia de microcarcinomas tiroideos en cada década de la vida adulta.³⁰

En nuestra serie encontramos que la edad media de pacientes con diagnóstico de malignidad fue de 46.5 años mientras que en los pacientes con enfermedad benigna fue mayor (50.5 años). La prevalencia de enfermedad maligna en los pacientes masculinos de nuestra serie fue de 45% con OR de 1.18 y RR de 1.09 (p > 0.05).

TSH

La determinación de TSH sérica es un estudio inicial en la evaluación del paciente con nódulos tiroideos.

Los valores diagnósticos y pronósticos de las discretas elevaciones de la concentración de TSH en los pacientes con enfermedad tiroidea maligna han sido reportadas previamente.^{31,32}

La concentración de TSH en el 95.5% de nuestros pacientes fue de 0.67 a 0.87 mU/L. Determinamos una tendencia de correlación entre mayores concentraciones de TSH en pacientes con enfermedad maligna (1.11 mU/L, IC95.5% 0.823-1.25 OR 2.31) versus benigna (0.64 mU/L 95.9% IC 0.54-0.717) ($p = 0.0285$). Esta observación estuvo en acuerdo con lo reportado en la literatura.

Bocio

Se ha demostrado que el tamaño del nódulo o bocio no es predictivo de malignidad. Recientemente se ha descrito que el potencial maligno y el comportamiento agresivo no están asociados con el tamaño de la lesión; los tumores mayores de 10 mm tienen una prevalencia similar de crecimiento extracapsular y metastático que aquéllos menores a 1 cm.³³ Por ende, el punto de corte entre 10 y 15 mm para definir el riesgo del paciente y la terapia subsecuente no debe ser utilizado.

En cuanto al nódulo solitario versus nódulos múltiples, el riesgo de cáncer no es mayor en las lesiones solitarias que en los bocios multinodulares palpables o no. La presencia de nódulos múltiples o de grandes dimensiones sí se relaciona con una mayor probabilidad de falla en el muestreo para citología. Un estudio prospectivo demostró que el 46% de los nódulos > 1 cm detectados por ultrasonido no fueron detectados durante la exploración física.³⁴ Considerando lo anterior, se debe reconsiderar el uso del ultrasonido como herramienta discriminadora de lesiones tiroideas y enfermedad nodular tiroidea.

Nuestros resultados son consistentes con lo expuesto, pues no se observó una asociación entre los nódulos solitarios o dominantes y el diagnóstico de malignidad ($p > 0.05$).

Nuestra fórmula presentó un mejor desempeño que aquella diseñada por Boelaert y colaboradores (AUC 0.949 versus 0.541 $p < 0.05$). El presente trabajo agrupó a los pacientes con cáncer diferenciado sin distinguir aquellos provenientes de epitelio folicular como a los de origen neuroectodérmico, con el fin de auxiliar de mejor manera a la decisión clínica. La CAAD clasificada de acuerdo con los lineamientos de la British Thyroid Association presentó un desempeño diagnóstico con AUC de 0.789 con SE de 0.0259. No presentamos ningún caso de tumores metastáti-

cos en nuestra serie. La CAAD sigue siendo el mejor estudio para la valoración de los nódulos tiroideos. Considerando que la precisión de la CAAD depende del centro en particular, de los protocolos de toma de muestra y del sistema de clasificación utilizados, comparamos una serie del Hospital «Manuel Gea González»³⁵ y otra del Centro Médico ABC³⁶ para tratar de equiparar los resultados y determinar indirectamente si la experiencia es similar. Al comparar la ROC del Ospedale di Santa Chiara, Pisa con las del Hospital «Manuel Gea González» obtuvimos una diferencia de -0.074 con SE 0.084, Z de 0.884 y $p = 0.3770$. Ahora bien, al compararla con la del Centro Médico ABC obtuvimos una diferencia de 0.092 con SE 0.047, Z de 1.955 y $p = 0.0506$, mientras que la comparación entre hospitales nacionales dio una diferencia de 0.02 con SE de 0.089 y Z de 0.224 con $p = 0.8231$. Estamos conscientes de la heterogeneidad de los pacientes y de que en la serie del Hospital ABC se estudiaron las CAAD de los pacientes sometidos a cirugía tiroidea y que en la serie del Hospital «Manuel Gea González» se estudiaron todas las laminillas disponibles en el Departamento de Patología, lo que implica un sesgo iatrotrópico y de atención. Al comparar la ROC de la CAAD, en Pisa, con nuestra versión compacta de la fórmula obtenemos una diferencia de 0.16, con SE 0.054, Z de 2.972 y $p = 0.0030$. En el Centro de Concentración en Pisa, la sensibilidad de la CAAD fue de 48.25% con especificidad de 98.16% con valores predictivos positivos de 95.8% (En Thy 3) y 100% en (Thy 4 y 5) y valores predictivos negativos de 68.4, 61 y 53.3% en Thy 3, 4 y 5, respectivamente. Estas diferencias encontradas entre el desempeño de la CAAD sola y la fórmula que proponemos nos permiten recomendar que se utilice nuestra fórmula con otro tipo de pacientes para determinar si nuestros hallazgos son reproducibles en otras condiciones.

Una gran desventaja de nuestra fórmula es que integra los datos obtenidos de determinaciones serológicas especializadas que no están disponibles en todos los centros de atención en México, lo que indudablemente limitará su aplicabilidad en nuestra realidad socioeconómica. Los estudios sugeridos para el manejo inicial del paciente con un nódulo tiroideo incluyen la determinación de niveles de TSH, perfil tiroideo, ecografía tiroidea, CAAD y calcitonina.³⁷ La determinación de tiroglobulina y autoanticuerpos antitiroideos no se realiza de forma rutinaria durante el seguimiento de los pacientes con tiroidopatías ni en pacientes con nódulos tiroideos. El desempeño de la fórmula depende en cierta medida de la prevalencia de anticuerpos antitiroideos que en controles italianos es

de 8% para AbTPO y 12% para anticuerpos antitiroglobulinas.³⁸ Hasta donde sabemos no existen estudios de prevalencia de autoanticuerpos antitiroideos en México, factor que pudiera ser decisivo en la validación externa de la fórmula y en la determinación de su aplicabilidad a nuestra realidad biológica.

CONCLUSIÓN

Basados en nuestros hallazgos, no es posible considerar que la fórmula de Boelaert contribuya al diagnóstico de lesiones tiroideas. Ya que, exceptuando las concentraciones de TSH, los demás son fenómenos epigenéticos observados en asociación pero que no tienen relación con el proceso maligno. Por lo tanto, asumir que estas asociaciones fenotípicas pueden predecir la malignidad de una lesión tiroidea requiere de mayor consideración. Por otro lado, se obtuvo una fórmula que puede predecir el comportamiento biológico de nódulos tiroideos en una serie de pacientes europeos sometidos al mismo protocolo diagnóstico en un lapso corto de tiempo. Determinar su aplicabilidad en nuestro país requiere de más estudios. En segundo plano queda nuevamente evidenciado que la clínica es insuficiente para seleccionar a los pacientes que deben someterse a estudios de extensión y considerarlo así contribuye al retraso en el diagnóstico del paciente y a la letalidad de esta patología en nuestro país.

Por ahora, la citología por aspiración con aguja delgada sigue siendo la piedra angular del diagnóstico de lesiones tiroideas. Sin embargo, la primera fórmula propuesta (que incluyó solamente pacientes con CAAD clase 2 y 3), misma que presentó un desempeño perfecto, podría ser sometida a validación en nuestro medio para auxiliar en la toma de decisiones en este tipo de pacientes. Mientras que, para lesiones foliculares la caracterización inmunohistoquímica, molecular y, quizá, el análisis espectroscópico postgenómico *in situ* puedan tener un papel adyuvante en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36: 707-735.
- De Martino E, Pirola I, Gandossi A, Delbarba A, Cappelli C. Thyroid nodular disease: an emerging problem. *Minerva Endocrinol*. 2008; 33: 15-25.
- Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. *Cancerología*. 2007; 2: 9-17.
- 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.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iaconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 163-168.
- Gupta N, Kakar AK, Chowdhury V, Gulati P, Shankar LR. Magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic modality for carcinoma thyroid. *Eur J Radiol*. 2007; 64 (3): 414-418.
- Mackinnon WB, Delbridge L, Russell P, Lean CL, May GL, Doran S. Two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy for tissue characterization of thyroid neoplasms. *World J Surg*. 1996; 20 (7): 841-847.
- Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi P, Martino E, Pinchera A. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in "cold thyroid nodules". *Eur J Endocrinol*. 1998; 138: 41-46.
- Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (8): 2917-2922.
- Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Gao M, Lecomte P. Elastosonography of thyroid lesions. *J de Radiologie*. 2008; 89 (1): 35-39.
- Renshaw AA. Evidence-based criteria for adequacy in thyroid fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol*. 2002; 119: 518-521.
- Theoharis CG, Schofield K, Hammers L, Udelsman R, Chieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid*. 2009; 19 (11): 1215-1223.
- Deveci MS, Deveci G, LiVolsi V, Baloch Z. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow up. *Cytojournal*. 2006; 3: 9.
- Joo Park Y, Heon Kwak S, Chui Kim D, Kim H, Choe G, Park DJ, Jang HC, Park SH. Diagnostic value of Galectin 3, HBME-1, Cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, Cyclin D1, and p27 in the differential diagnosis of thyroid nodules. *J Korean Med Sci*. 2007; 22: 621-628.
- Banks ND, Kowalski J, Tsai HL, Somervell H, Tufano R, Dackiw AP, Marohn MR, Clark DP, Umbricht CB, Zeiger MA. A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid*. 2008; 18 (9): 933-941.
- Nixon IJ, Ganly I, Hann Le, Lin O, Yu C, Brandt S. Normogram for predicting malignancy in thyroid nodules using clinical, biochemical, ultrasonographic and cytologic features. *Surgery*. 2010; 148 (6): 1120-1128.
- Maia FFR, Matos PS, Silva BP, Pallone MT, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head & Neck Oncol*. 2011; 3: 17.
- Boelaert K, Horacek R, Holder L, Watkinson JC, Sheppard MC, Flanklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (11): 4295-4301.
- Roti E, Degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid Papillary Microcarcinoma. *Eur Soc Endocrinol*. 2008; 159 (6): 659-73.
- Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer*. 1975; 36: 1095-1099.
- Ito Y, Miyauchi A. Prognostic Factors and Therapeutic Strategies for Differentiated Carcinomas of the Thyroid. *Ender J*. 2009; 56(2): 177-92.

22. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid Nodules: A Review of Current Guidelines, Practices and Prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 (5): 493-505.
23. Sands NB, Karls S, Amir A, Tamilia M, Gologan O, et al. McGill Thyroid Nodule Score (MTNS): "Rating the Risk" Novel Predictive Scheme for Cancer Risk Determination. *J Otolaryngol Head & Neck Surg.* 2011; 40 (51): S1-S13.
24. Ducena K, Abols A, Vilmanis J, Narbutis Z, Tars J, et al. Validity of Multiplex biomarker model of 6 genes for the differential diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid Res.* 2011; 4 (1): 11.
25. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367 (8): 705-15.
26. Tomei S, Marchetti I, Zavaglia K, Lessi F, Apollo A. A molecular computational model improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *BMC Cancer.* 2012; 12: 396.
27. Bentley AA, Gillespie C, Mails D. Evaluation and management of a solitary thyroid nodule in a child. *Otolaryngol Clin N Am.* 2003; 36: 117-28.
28. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer.* 2006; 13: 427-453.
29. Lin KD, Lind JD, Huang HS, Jeng LB, Chao TC. Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. *International Surgery.* 1997; 82: 378-381.
30. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985; 56: 531-538.
31. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (7): 2610-5.
32. Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH levels correlate with a higher incidence of differentiated thyroid cancer and extrathyroidal extension of tumor in elderly patients. *Clin Endocrinol.* 2009; 71: 434-9.
33. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the Solitary Thyroid Nodule. *Oncologist.* 2008; 13: 105-112.
34. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical Versus Ultrasound Examination of the Thyroid Gland in Common Clinical Practice. *J. Clin. Ultrasound.* 1992; 20: 37-42.
35. Tafuya Ramírez F, Martínez de Larios N, Sierra García C. Sensibilidad y especificidad de la biopsia por aspiración con aguja fina de lesiones benignas y malignas de glándula tiroidea, determinación de falsos positivos y negativos. *Rev Fac Med UNAM.* 2006; 49 (5): 186-189.
36. Ramírez Cerda CA, Guzmán Navarro L, Vidal González P. Utilidad de la biopsia transoperatoria en el manejo quirúrgico del nódulo tiroideo. *Cir Ciruj.* 2009; 77: 21-27.
37. Kunz W, Mizmar A, Wille G, Ahmad R, Miccoli P. Manejo actualizado del nódulo tiroideo. *An Med.* 2010; 55 (4): 195-206.
38. Giustarini E, A. Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, Giani C. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J of Endocrinol.* 2006; 154: 645-649.