

Factores asociados con malignidad en nódulos tiroideos

Gabriela Obregón-Guerrero, José Luis Martínez-Ordaz,** Juan Francisco Peña-García,* Martha Esperanza Ramírez-Martínez,* Claudia Pérez-Álvarez,* Víctor Hernández-Avendaño**

Resumen

Introducción: La mayoría de los nódulos tiroideos es susceptible de manejo conservador, pero es importante identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar cáncer. **Objetivo:** determinar los factores relacionados con malignidad en pacientes con nódulos tiroideos sometidos a tratamiento quirúrgico.

Material y métodos: Revisión de todos los pacientes con nódulos tiroideos intervenidos quirúrgicamente en un servicio de cabeza y cuello de un hospital de tercer nivel.

Resultados: Se trató de 114 pacientes, 103 del sexo femenino. La mediana de edad fue de 48 años, con un tamaño promedio del nódulo de 3.3 cm. Se realizaron 54 hemitiroidectomías, 10 tiroidectomías totales, 48 tiroidectomías totales con disección central de cuello (nivel VI), una resección parcial del tumor y una istmectomía. El diagnóstico definitivo fue benigno en 64 pacientes y el más común fue adenoma; en los 50 pacientes restantes los nódulos fueron malignos, principalmente carcinoma papilar de tiroides. Los factores relacionados con malignidad fueron la edad menor de 40 años ($p < 0.05$), la consistencia pétrea ($p < 0.01$), el nódulo fijo a planos profundos ($p < 0.01$), la apariencia sólida o mixta ($p < 0.01$) y las microcalcificaciones.

Conclusiones: Las características clínicas y ultrasonográficas del nódulo pueden ser útiles para identificar a los pacientes con alto riesgo de malignidad.

Palabras clave: Nódulo tiroideo, cáncer tiroideo, neoplasia tiroidea.

Abstract

Background: Due to the development of diagnostic techniques, the incidence of thyroid nodule reporting is increasing. Most of these cases may be managed conservatively, but it is important to identify those with a high suspicion of malignancy. The aim of this study was to identify factors that relate to malignancy in patients with thyroid nodule.

Methods: We reviewed the files of all patients with thyroid nodule who underwent surgical treatment in a Head and Neck Surgery Department in a third-level hospital during a 3-year period.

Results: There were 114 patients; 103 were female. Median age was 48 years old with a mean nodule size of 3.3 cm. Surgeries performed were 54 hemithyroidectomies, 10 total thyroidectomies, 48 total thyroidectomies and central nodal dissection (level VI), 1 partial resection, and one istmectomy. In 64 patients, the final diagnosis was benign, adenoma being the most common diagnosis. In 50 patients the nodules were malignant, predominantly papillary carcinoma (42 cases). Factors related to malignant nodule were age <40 years ($p < 0.05$), firm consistency ($p < 0.01$), fixed nodule ($p < 0.01$) and microcalcifications ($p < 0.01$) and solid or mixed appearance assessed by ultrasonography.

Conclusions: This study shows that clinical characteristics and ultrasonography results may be used to identify high-risk patients with thyroid nodules.

Key words: Thyroid nodule, thyroid neoplasms, thyroid cancer.

* Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello.

** Servicio de Gastrocirugía.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

Correspondencia:

Gabriela Obregón-Guerrero.

Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital de Especialidades, cuarto piso, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330,

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc,
06725 México D. F.

Tel.: (55) 5627 6900, extensión 21910.

E-mail: gabregue@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 02-03-2010

Aceptado para publicación: 03-08-2010

Introducción

Debido a los avances en los métodos diagnósticos se ha incrementado la detección del nódulo tiroideo, cuya prevalencia en la población adulta varía de 4 a 7% y puede alcanzar 50 a 67% cuando se utiliza ultrasonido de alta resolución.¹⁻⁶

La importancia radica en la posibilidad de cáncer tiroideo, lo cual ocurre en aproximadamente 5 a 10% de todos los nódulos^{3,5-7}

La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en Estados Unidos: en 2007 se presentaron 30 000 nuevos casos, comparados con 13 000 informados en 1998.⁸ En México, estudios epidemiológicos muestran que el cáncer de tiroides representa 10% de los tumores malignos de cabeza y cuello, es decir, 1.8% de todas las neoplasias malignas; 94% es cáncer diferenciado de tiroides (75 a 85% papilar),⁹ cuyo pronóstico es bueno, con más de 90% de supervivencia a 10 años. Tres estudios independientes nacionales, en pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo no funcional sometidos a cirugía, registraron una prevalencia de malignidad de 33 a 38%.¹⁰⁻¹²

La evaluación debe ser sistemática e incluir historia clínica, exploración física, pruebas de función tiroidea, ultrasonido como método de elección de imagen y biopsia por aspiración con aguja fina.³

Son datos asociados con malignidad el antecedente de radiación de cabeza y cuello, la historia de cáncer tiroideo en familiares de primer grado, el sexo masculino y la edad menor de 20 o mayor de 70 años; clínicamente: el rápido crecimiento, los síntomas compresivos o invasivos como disfonía, disfagia o disnea; y en la exploración física: la adherencia del nódulo a planos profundos, la parálisis cordal y las adenopatías cervicales ipsolaterales.^{3-5,7} Son factores asociados con malignidad por ultrasonido la consistencia sólida, la hipervasculardad intranodular, los bordes irregulares y las microcalcificaciones.¹³

El objetivo del presente estudio fue determinar los hallazgos clínicos y por ultrasonido, asociados con malignidad, en pacientes adultos con diagnóstico de nódulo tiroideo intervenidos en el Servicio de Cirugía de Cuello del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos

Se realizó una revisión transversal, observacional y comparativa de todos los pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo intervenidos quirúrgicamente entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2007, así como un estudio prospectivo de los pacientes con el mismo diagnóstico intervenidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2008.

De todos los pacientes se obtuvieron los datos demográficos (sexo y edad) y antecedentes patológicos (incluyendo cáncer de tiroides en familiares de primer grado, enfermedad tiroidea previamente diagnosticada). Los datos clínicos que se consideraron relacionados con malignidad fueron los siguientes:

- *Crecimiento rápido:* si el paciente refirió aumento del tamaño del nódulo al doble en un periodo de tres meses.
- *Síntomas obstructivos:* disnea, disfonía, disfagia.
- *Características del nódulo:* fijo o pétreo.
- *Adenomegalias cervicales ipsolaterales.*

Además, los datos ultrasonográficos registrados en el expediente por el servicio de radiología como relacionados con malignidad fueron: la ecogenicidad del nódulo (sólido o mixto *adversus* quístico), las microcalcificaciones, la vascularidad intranodular aumentada y las adenomegalias regionales.

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía. Nuestro criterio quirúrgico ante un nódulo es la realización de hemitiroidectomía con estudio transoperatorio: si éste indica malignidad se completa la tiroidectomía con disección del compartimiento central; si es benigno o indeterminado se da por terminado el procedimiento y el paciente es nuevamente evaluado una semana después con el informe definitivo. Cuando la biopsia preoperatoria es positiva para malignidad, el paciente es programado para tiroidectomía total más disección del compartimiento central (nivel VI).

Los resultados patológicos definitivos fueron analizados para determinar la relación con los datos clínicos y del ultrasonido preoperatorio.

El análisis estadístico univariado se realizó con χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables nominales y t de Student para las continuas. Fue considerada como significativa una $p < 0.05$. Con los factores identificados se realizó un análisis multivariado con regresión logística para determinar los relacionados independientemente con malignidad.

Resultados

Fueron incluidos 114 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo, 11 hombres (10%) y 103 mujeres (90%), con una edad media de 48 años (rango 16 a 82).

Tuvieron antecedentes heredofamiliares de cáncer de tiroides 11 pacientes (10%) y personales patológicos de enfermedad tiroidea ocho (7%). El tiempo de evolución promedio fue de 18 meses (rango 1 a 120). Refirieron crecimiento rápido 21 pacientes (18%), disnea 12 (11%), disfonía 15 (13%) y disfagia 34 (30%).

A la exploración física se encontró que el nódulo era pétreo en nueve (8%), que estaba fijo a planos profundos en 21 (18%) y que 18 (16%) tenían adenomegalias regionales. El tamaño promedio a la palpación del nódulo fue de 3.3 cm (rango 0.5 a 10). Se realizó ultrasonido en 87 pacientes (76%). La consistencia fue sólida o mixta en 68 pacientes (78%) (figura 1) y quística en 19 (22%); 27 (31%) tenían microcalcificaciones, 27 (31%) vascularidad intranodular (figura 2) y 29 (33%) adenomegalias.

Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina en 108 pacientes (94%). Los resultados indicaron tumor benigno en siete (6%), maligno en 28 (26%), indeterminado en 54 (50%) y la muestra no fue suficiente en 19 (18%). La sensibilidad fue de 63%, la especificidad de 98%, el valor predictivo positivo de 96% y el valor predictivo negativo de 73%.

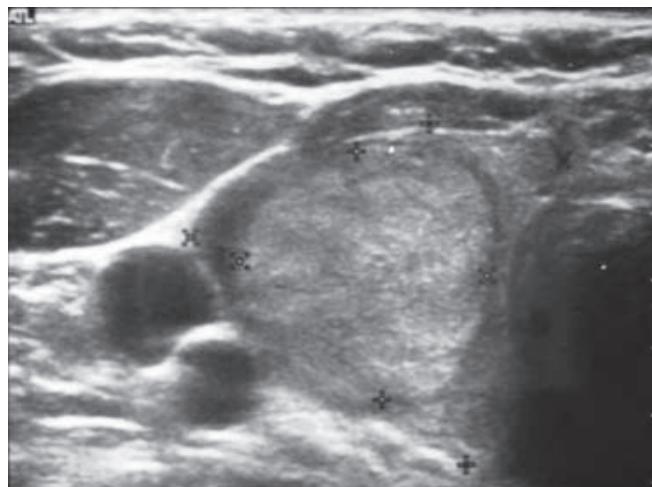


Figura 1. Ultrasonido donde se observa nódulo sólido, parcialmente encapsulado, con bordes mal definidos en su límite posterior. El resultado histopatológico final fue cáncer papilar de tiroides.

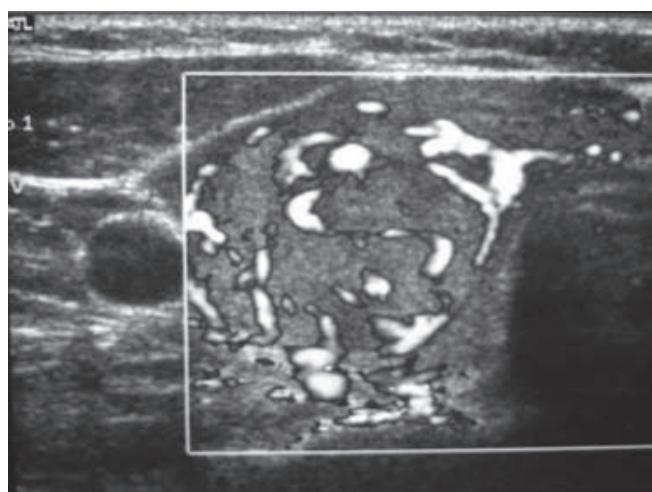


Figura 2. Mismo nódulo visto con ultrasonido Doppler donde se observa vascularidad intranodular.

Se realizó hemitiroidectomía en 54 pacientes (47%), tiroidectomía total en 10 (9%), tiroidectomía total y disección del compartimiento central en 48 (42%), resección parcial en uno (1%) e istmectomía en uno (1%).

De los 114 pacientes en 64 (56%) el informe histopatológico definitivo indicó que el nódulo era benigno y en 50 (44%), maligno (cuadro I). De los nódulos benignos 40 (62%) correspondieron a adenoma, 21 (33%) a hiperplasia folicular y tres (5%) a tiroiditis. De los malignos el tumor más frecuente fue carcinoma papilar de tiroides en 42 pacientes (84%), carcinoma folicular en cuatro (8%), carcinoma medular y carcinoma de células de Hürthle en dos (4%), respectivamente.

En nueve pacientes con patología benigna la cirugía fue más extensa a la habitual: en seis (cinco con hiperplasia y uno con adenoma) fue tiroidectomía total (tres por apariencia macroscópica sospechosa de malignidad y tres por lesión bilateral) y en tres (dos con adenoma y uno con hiperplasia) se realizó tiroidectomía total + disección del compartimiento central (por biopsias preoperatoria y transoperatorias indicativas de malignidad y sospecha de afectación extratiroidea, respectivamente). En un paciente con patología maligna se realizó tumorectomía parcial porque no fue posible la resección completa por la invasión del tumor.

De los 50 pacientes con nódulos malignos, a 46 se les realizó disección del compartimento anterior del cuello (nivel VI). De éstos 17 (37%) presentaron metástasis ganglionares, las cuales no estuvieron relacionadas con factores clínicos (tamaño, tiempo de evolución, edad, crecimiento rápido, disnea, disfonía, disfagia, nódulo pétreo o fijo, adenomegalias palpables), de imagen (microcalcificaciones, vascularidad intranodal o adenomegalias) ni histológicos (cáncer papilar, folicular, de células de Hürthle o medular).

La relación entre el resultado histopatológico y las características clínicas de los pacientes se describe en el cuadro II. No hubo diferencia en la frecuencia de nódulos malignos conforme el sexo (45% en hombres y 43% en mujeres). Los pacientes con diagnóstico de nódulos malignos fueron significativamente más jóvenes (44 ± 15.6 años) que los pacientes con nódulos benignos (51 ± 12.4 años) ($p < 0.02$). Esta diferencia fue más marcada antes de los 40 años de edad (factor identificado como independiente relacionado con malignidad): tuvieron un nódulo maligno 65% de los pacientes menores de 40 años, 72% de los menores de 35 años, 82% de los menores de 30 años y 83% de los menores de 25 años.

Entre los hallazgos en la exploración física del nódulo la consistencia pétreo o la adherencia a planos profundos fueron datos relacionados con malignidad, la última identificada como un factor independiente.

Cuadro I. Relación entre resultado histopatológico definitivo y tipo de cirugía realizada en pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo

	n	HT	TT	TT + DSC	Parcial	Istmectomía
Hiperplasia	21	14	5	1	0	1
Adenoma	40	37	1	2	0	0
Tiroiditis	3	3	0	0	0	0
CPT	36	0	0	35	1	0
MCPT	6	0	3	3	0	0
CFT	4	0	0	4	0	0
CMT	2	0	0	2	0	0
CCH	2	0	1	1	0	0

HT = hemitiroidectomía, TT = tiroidectomía total, TT + DSC = tiroidectomía total + disección selectiva de cuello, CPT = cáncer papilar de tiroides, MCPT = microcarcinoma papilar de tiroides, CFT = cáncer folicular tiroides, CMT = cáncer medular tiroides, CCH = cáncer células de Hürte.

Cuadro II. Hallazgos clínicos en 114 pacientes de acuerdo con la naturaleza maligna o benigna del nódulo tiroideo

Datos clínicos	Benigno		Maligno		p (univariado)	RM	p (multivariado)
	n	%	%				
Sexo							
Masculino	11	54	45	0.91		ns	
Femenino	103	56	43	0.91		ns	
Edad en años (media ± DE)	114	51 ± 12.4	44 ± 15.6	0.02			
Edad < 40 años	35	7	28	0.002	3.7 (1.24-10.98)		0.018
Tamaño en cm (media ± DE)	114	3.4 ± 1.8	3.2 ± 1.6	0.67		ns	
Ant. familiares cáncer tiroides	11	7	4	0.60		ns	
Ant. enfermedad tiroidea	8	5	3	0.70		ns	
Crecimiento rápido	21	12	9	0.91		ns	
Disnea	12	6	6	0.65		ns	
Disfonía	15	9	6	0.74		ns	
Disfagia	34	21	13	0.43		ns	
Fijo	21	3	18	0.001	11.2 (2-62.4)		0.005
Pétreo	9	1	8	0.005		ns	0.748
Ganglios	18	9	9	0.56		ns	

RM = razón de momios, ns = no significativo, DE = desviación estándar, Ant. = antecedentes.

Se resaltan los factores asociados con malignidad.

De acuerdo con el ultrasonido, la consistencia sólida o mixta del nódulo y las microcalcificaciones tuvieron relación con malignidad (cuadro III).

En los 87 pacientes que contaban con todos los estudios se analizaron los factores positivos (edad menor de 40 años, nódulo fijo, consistencia pétreo a la exploración física y consistencia sólida o mixta y microcalcificaciones observadas por ultrasonido). Se determinó que entre mayor número de factores acumulados, mayor es el riesgo de cáncer (cuadro IV).

Discusión

Si bien la mayoría de los nódulos tiroideos es de naturaleza benigna, por lo cual no se requerirá cirugía y el tratamiento podrá ser conservador con vigilancia continua,¹² es fundamental descartar la posibilidad de malignidad, presente entre 5 y 10% de los casos. Por esta razón decidimos analizar a 114 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo, sometidos a tratamiento quirúrgico, para determinar los factores clínicos e imagenológicos relacionados con malignidad e

Cuadro III. Hallazgos de ultrasonido en 87 pacientes de acuerdo con la naturaleza maligna o benigna del nódulo tiroideo

Ultrasonido	n	Benigno %	Maligno %	p (univariado)	RM	p (multivariado)
Sólido/mixto	68	39	29	0.032	ns	0.40
Microcalcificaciones	27	13	14	0.05	ns	0.90
Vascularidad	27	15	12	0.32		
Adenomegalias	29	18	11	0.87		

RM = razón de momios, ns = no significativo. Se resaltan los hallazgos asociados con malignidad.

Cuadro IV. Comportamiento clínico de acuerdo con el número de factores de riesgo identificados en 87 pacientes con nódulo tiroideo

Factores de riesgo	n	Benignos		Malignos	
		n	%	n	%
0-1	43	38	88	5	12
2-3	37	17	46	20	54
≥ 4	7	0	0	7	100

Factores de riesgo: edad < 40 años, nódulo fijo, pétreo y consistencia sólida o mixta y microcalcificaciones identificadas por ultrasonido.

identificar a los pacientes con mayor riesgo que deberán ser manejados de manera temprana para mejorar su pronóstico.

El contacto inicial del paciente con un nódulo tiroideo se realiza en los servicios de endocrinología, cirugía general y otorrinolaringología. Al Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello únicamente son referidos quienes muestran datos de sospecha para malignidad o aquellos en quienes se completará su estudio. Los pacientes con nódulos tiroideos tratados quirúrgicamente son aquellos en los que existe sospecha clínica o radiológica de malignidad o diagnóstico de cáncer determinado por biopsia por aspiración con aguja fina. Los pacientes con nódulos benignos son egresados para continuar su vigilancia por parte del Servicio de Endocrinología.

Dentro de la historia clínica existen datos sugerentes de malignidad: sexo masculino, edad menor de 20 años o mayor de 70 años, historia de cáncer tiroideo en familiares de primer grado, radioterapia en cabeza y cuello, crecimiento rápido y síntomas compresivos o invasivos como disfonía, disfagia o disnea.^{4-5,7} Aunque se ha documentado una mayor incidencia en pacientes jóvenes y en ancianos, solo comprobamos lo anterior en los pacientes menores de 40 años, quienes tuvieron un riesgo cuatro veces mayor, lo cual concuerda con lo señalado recientemente por la *National Comprehensive Cancer Network*:¹⁴ la juventud es el único factor que incrementa la sospecha de malignidad en nódulo tiroideo. De los datos restantes, no encontramos otro que estuviera relacionado.

De los hallazgos en la exploración física, el tamaño, la consistencia pétrea, la ausencia de movilidad y las adenomegalias regionales se han relacionado con malignidad.¹⁵ Como en nuestros resultados, Gharib y Papini no encontraron que el tamaño del nódulo sea predictivo de malignidad; de hecho, la incidencia de cáncer en nódulos < 10 mm es similar a la del resto.^{7,13} Sin embargo, una guía reciente menciona que los nódulos mayores de 4 cm tienen una mayor incidencia.¹⁴ En el presente estudio identificamos que la ausencia de movilidad (riesgo independiente 11 veces mayor de presentar cáncer) y la consistencia pétreas fueron los factores de riesgo para la malignidad.

Con el ultrasonido es posible diferenciar entre lesiones quísticas, sólidas o mixtas. Con la alta resolución se ha incrementado el diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides (< 1 cm) en el cual la probabilidad de metástasis es menor y la probabilidad de supervivencia a cinco años es de 96%.¹⁶ Las lesiones puramente quísticas rara vez son malignas.¹⁷ Los hallazgos sospechosos son hipoeugenecidad marcada, microcalcificaciones, márgenes irregulares, vascularidad intranodular, composición sólida y adenopatías.^{1,2,7,18} Según nuestros resultados, el componente nodular sólido y las microcalcificaciones fueron los datos que significativamente tuvieron relación con cáncer de tiroides.

La prevalencia de cáncer de tiroides en nuestra población fue de 44%, que concuerda con la indicada en dos series nacionales independientes de nódulos tiroideos.¹⁰⁻¹¹ Si bien puede parecer alta, debe considerarse que se incluyeron pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en quienes la principal indicación fue la sospecha de malignidad.

En 14 (46%) de los 30 pacientes sin datos que hicieron sospechar malignidad del nódulo (sexo femenino, edad menor de 20 o mayor de 70 años, antecedentes heredofamiliares de cáncer de tiroides o de enfermedad de tiroides, crecimiento nodular rápido, disnea, disfagia, disfonía, nódulo fijo, nódulo pétreo o adenomegalias locoregionales) el resultado final fue de malignidad y los datos sospechosos fueron identificados mediante ultrasonido o biopsia por aspiración con aguja fina, lo que resalta la importancia de

realizar estos estudios en todos los pacientes con nódulo tiroideo.

La biopsia por aspiración con aguja fina es, hasta ahora, la herramienta diagnóstica de mayor utilidad para diferenciar benignidad o malignidad. Puede alcanzar una sensibilidad de 93% y una especificidad de 96%; los falsos positivos varían de 0.8 a 9% y los falsos negativos representan menos de 5%. El resultado de la biopsia puede indicar nódulo benigno en 60 a 75%, nódulo maligno en 3.4 a 5%, muestra insuficiente o no diagnóstica en 7 a 29.5% y resultado indeterminado en 7 a 30%.^{2-3,5} La biopsia indeterminada incluye los diagnósticos de lesión folicular, neoplasia folicular, neoplasia de células de Hürte o sospechosa. Las lesiones foliculares tienen una incidencia de malignidad de 10 a 30%.^{2,5,19} Actualmente se recomienda que con un resultado indeterminado, en un nódulo en el cual se ha descartado hiperfuncionalidad, el paciente sea sometido a tratamiento quirúrgico.²⁻³

El gammagrama únicamente se recomienda en pacientes con hipertiroidismo, en quienes se evalúa si el nódulo es hiper o hipofuncionante. El valor predictivo positivo para malignidad del nódulo hipocaptante es de 5 a 15%, mientras que en los nódulos autónomos el riesgo de neoplasia maligna es mínimo. Es importante resaltar que esto también corresponde con los informes internacionales, ya que en los pacientes sometidos a tiroidectomía el uso de la biopsia por aspiración con aguja fina aumentó 15 a 50% la identificación de malignidad.⁷

La incidencia de metástasis ganglionares estuvo en el rango usualmente registrado.²⁰ Llama la atención que las metástasis no estuvieran relacionadas con algún factor clínico o de imagen, lo cual sugiere que la cirugía debe incluir rutinariamente la disección del nivel VI.

Conclusiones

Con el avance en los métodos diagnósticos de imagen (ultrasonido de alta definición) se ha incrementado la incidencia del nódulo tiroideo. Es importante determinar el comportamiento biológico del mismo. El propósito de este estudio fue establecer los factores clínicos y de gabinete relacionados con cáncer de tiroides en 114 pacientes con nódulo tiroideo sometidos a tratamiento quirúrgico.

Nuestros resultados muestran que el cáncer es más frecuente en pacientes jóvenes, con nódulo fijo o pétreo y con hallazgo ultrasonográfico de componente sólido o microcalcificaciones dentro del nódulo. Estos pacientes deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico y estudio transoperatorio para que el cirujano esté en posibilidad de tomar la mejor decisión. La ausencia de factores clínicos no excluye

la posibilidad de cáncer: 26% de nuestros pacientes no tuvo datos al respecto y la sospecha se basó en los hallazgos por ultrasonido o biopsia por aspiración con aguja fina; en la mitad de ellos el diagnóstico indicó malignidad, por lo que estos estudios diagnósticos deben ser realizados a todos los pacientes con nódulo tiroideo.

Referencias

1. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771.
2. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142:926-931.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Am Thyroid Association* 2006;16:4-22.
4. Kim N, Lavertu P. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:17-33.
5. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodule. *Dis Mon* 2004;50:486-526.
6. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kureuther 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.
7. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:707-735.
8. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 2008;118:2161-2165.
9. Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de cabeza y cuello. *Cancerología* 2007;2:9-17.
10. Ramírez C, Guzmán L, Vidal P. Utilidad de la biopsia transoperatoria en el manejo quirúrgico del nódulo tiroideo. *Cir Cir* 2009;77:21-29.
11. Hurtado LM, Ramírez J, Muñoz O. Biopsia por aspiración con aguja fina o estudio transoperatorio por congelación en el manejo de nódulo tiroideo. *Cir Gen* 2004;26:159-162.
12. Zaldívar RF, López-López J, Hurtado-López LM. Nódulo tiroideo: frecuencia de malignidad. *Cir Gen* 2001;23:92-94.
13. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946.
14. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, Byrd D, Clark OH, Daniels GH, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:568-621.
15. Hurtado-López L, Zaldívar-Ramírez F, Pulido-Cejudo A, Muñoz-Solís O, Basurto-Kuba E. Criterios clínicos de malignidad en el nódulo tiroideo. ¿Están vigentes? *Cir Gen* 2001;23:25-28.
16. Fish S, Langer J, Mandel S. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:401-417.
17. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancer in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:725-744.
18. Mondragón-Sánchez A, Gómez-Gómez E. Utilidad del ultrasonido en el diagnóstico del nódulo tiroideo. *Cir Gen* 2005;27:14-17.
19. Miller B, Burkey S, Lindberg G, Synder WH 3rd, Nwariaku FE. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *Am J Surg* 2004;188:459-462.
20. Moo TA, Umunna B, Kato M, Butriago D, Kundel A, Lee JA, et al. Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2009;250:403-408.