

Revista del
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Volumen
Volume **4**

Número
Number **1-2**

Enero-Marzo
January-March **2001**

Abril-Junio
April-June

Artículo:

Evaluación y tratamiento del nódulo tiroideo

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Evaluación y tratamiento del nódulo tiroideo

Erika Paola Valle-Alcantar,¹ Gabriela Castro Hernández,¹ Héctor Prado Calleros,² José R Arrieta Gómez,³ Alejandro Jiménez Chobillon,¹ Militza Vera De Alba,¹ Daniel Bross Soriano²

RESUMEN

Antecedentes: Los nódulos tiroideos tienen una incidencia del 4-8% en la población adulta, encontrándose la mayoría en personas mayores de 40 años, siendo 3-4 veces más frecuentes en mujeres. La incidencia de malignidad varía del 3-30%. Aunque el cáncer tiroideo representa sólo el 1% de todas las malignidades, se encuentra en el lugar 35 de las muertes causadas por cáncer.

Objetivo: Hacer un análisis de la prevalencia, métodos diagnósticos y tratamiento del nódulo tiroideo.

Material y método: Se hizo una revisión de artículos en Internet utilizando el buscador de MEDSCAPE y la literatura existente del nódulo tiroideo.

Resultados: La selección de los pacientes con nódulo tiroideo que requieren un tratamiento quirúrgico se basa en la historia clínica, exploración física, biopsia por aspiración con aguja fina y estudios de imagen para determinar el riesgo de cáncer.

Conclusiones: El tratamiento del nódulo tiroideo ha cambiado en las últimas 2 décadas, de retirar inicialmente todos los nódulos a tratar quirúrgicamente sólo aquellos con riesgo o confirmación de malignidad después de realizar pruebas diagnósticas más exactas como la biopsia por aspiración y aquellos que no responden a la terapia hormonal supresora, permitiendo tratar conservadoramente los benignos.

Palabras clave: Nódulo tiroideo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea nodular se define como la presencia de uno o múltiples nódulos en la glándula

ABSTRACT

Thyroid nodules have an incidence of 4-9% among adult population, finding most of them in persons of more than 40 years old, being 3-4 times more frequent in women. Malignancy incidence is about 3-30% of nodules. Although thyroid cancer represent 1% of all malignancies, it is the 35th cause of all the cancer deaths.

The goal of the study was to make an analysis of prevalence, diagnostic tests and treatment of the thyroid nodule.

Material and methods consisted of an Internet search and review of the literature.

Selection of patients with thyroid nodule for surgical treatment was based on clinical examination, fine needle aspiration biopsy, and other diagnostic tests.

Treatment of the thyroid nodule has changed in the last two decades, from surgically removing all of them, to surgically treat only those with suspected or proven malignancy by means of fine needle aspiration biopsy or those that don't respond to hormonal suppressive treatment, allowing to treat conservatively the benign ones.

Key words: Thyroid nodule.

tiroideas, ya sean palpables o no. Representa un problema clínico común con una prevalencia de 5-60% dependiendo de la población estudiada, y dependiendo de la sensibilidad de los estudios de detección, siendo la mayoría adenomas benignos.

La prevalencia de nódulos tiroideos se incrementa de forma lineal con la edad, exposición a radiación y deficiencia de yodo.

Los nódulos tiroideos son más frecuentes en mujeres, considerándose como un hallazgo casi normal en mujeres de edad avanzada, con una prevalencia del 60%.

Los nódulos en hombres aunque menos frecuentes son proporcionalmente más comúnmente malignos.

¹ Residente.

² Adscrito.

³ Jefe de División.

División de Otorrinolaringología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Correspondencia:

Erika Paola Valle-Alcantar.

División de Otorrinolaringología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Calzada de Tlalpan 4800, México, D.F. 14000.

La prevalencia de nódulos tiroideos solitarios en adultos es del 4 al 7%, correspondiendo a carcinomas el 2-12% de ellos.

Su prevalencia en niños es de 0.2 a 1.5%, siendo el 20% malignos.

Los nódulos solitarios, sólidos y de mayor tamaño tienen mayor probabilidad de ser malignos que los múltiples, quísticos y de menos de 4 cm.

Se requiere de un protocolo de estudio bien establecido para la evaluación del nódulo tiroideo, siendo fundamental la biopsia por aspiración en su evaluación (*Figura 1*), para evitar tratamiento erróneo o insuficiente; además, se debe proporcionar un tratamiento médico y/o quirúrgico adecuado, con la selección del procedimiento indicado para evitar recidivas y reducir las complicaciones.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NÓDULO TIROIDEO

La evaluación del paciente con nódulo tiroideo tiene por objetivo principal diferenciar los nódulos benignos de los carcinomas, y por otra parte identificar a los pacientes con nódulos hiperfuncionantes.

El estudio inicia con la historia clínica y la exploración física y se realizan los estudios paraclínicos ade-



Figura 1. Biopsia por aspiración.

cuados, de los cuales el más importante es la biopsia por aspiración con aguja fina, pudiendo ser útiles el ultrasonido, el gammagrama, y las pruebas de función tiroidea cuando exista justificación clínica.

La mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos, con una masa tiroidea descubierta de forma incidental.

A todo paciente debe preguntársele sobre radiación previa de cuello, debido a que 20-40% de los nódulos resecados de una glándula irradiada son carcinomas. Es importante el antecedente de historia familiar de cáncer tiroideo especialmente para el carcinoma medular.

La edad del paciente es importante ya que es más probable que un nódulo sea maligno en menores de 20 años y en mayores de 60 años, así como en el sexo masculino. Otros datos son el tiempo de evolución del nódulo tiroideo, y la presencia de síntomas asociados de compresión o invasión local.

La disfunción tiroidea clínica en casos de nódulos únicos o carcinoma tiroideo, aunque es poco frecuente debe interrogarse, especialmente en caso de datos de hipertiroidismo por nódulos tóxicos.

Los hallazgos físicos de importancia que sugieren malignidad incluyen nódulo solitario, sólido o quístico, con porciones sólidas que al aspirarse se vuelve a formar, fijo a estructuras adyacentes, mayor de 4 cm, y especialmente la presencia de linfadenopatía regional.

La disfonía secundaria a una parálisis de cuerda vocal ipsilateral a un nódulo tiroideo es altamente sugestivo de malignidad.

Es menos probable la presencia de carcinoma en tiroides multiquísticas.

Es poco probable que un nódulo en un paciente hipertiroido sea maligno sin embargo, estas dos condiciones pueden coexistir, por lo que un paciente con enfermedad de Graves quien desarrolla un nódulo dominante debe ser evaluado como posible cáncer.

Las causas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de un nódulo tiroideo se incluyen en el cuadro I.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO Y CARCINOMA TIROIDEO

Biopsia Aspiración Aguja Fina →
Ultrasonido →
Gammagrama →
Tomografía computada

Cuadro I. Etiología del nódulo tiroideo.

Causas comunes
Quiste
Adenoma
Bocio multinodular
Tiroiditis linfocítica
Neoplasias malignas
• Carcinoma papilar
• Carcinoma folicular
Quiste tiroglos
Causas no comunes
Tiroiditis granulomatosa
Infecciones
Neoplasias malignas
• Carcinoma medular
• Linfoma

Fuente: Endocrinology and Metabolism Clinics; diciembre 1997; 26(4).

Características de los nódulos que sugieren malignidad

Clínica: Antecedente de radiación.

Edad: Mayores de 60 años o menores de 20 años.

Sexo: Masculino.

Nódulo único en crecimiento,
Adenopatía cervical,

Sintomático por extensión a estructuras adyacentes
(parálisis cuerda vocal).

USG: Sólidos.

Mayor 4 cm.

Nódulo quístico que al aspirarse se vuelve a formar.

Gammagrama: Hipocaptante, que no disminuye con terapia sustitutiva; incidencia de malignidad del 20-60%.

TRATAMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO

NÓDULOS BENIGNOS

En nódulos benignos únicos: Tratamiento hormonal substitutivo y seguimiento.

En bocio multinodular: Supresión con hormonas tiroideas, yodo radiactivo (bocio tóxico), o cirugía.

LESIONES SOSPECHOSAS

Después de BAAF repetida, con algún factor de riesgo por clínica, USG o gammagrama, y sin respuesta a tratamiento de supresión se tratan con lobectomía e

**Figura 2.** Hemitiroidectomía.

istmoidectomía (*Figura 2*), se realiza estudio transoperatorio por congelación, si resulta carcinoma papilar, se completa la tiroidectomía total.

NEOPLASIAS BENIGNAS

ADENOMA FOLICULAR TIROIDEO

Es más común en mujeres mayores de 30 años, siendo la neoplasia tiroidea más común. Por lo general son nódulos hipofuncionantes (fríos) en la gammagrafía tiroidea, al igual que los carcinomas por lo que no es de gran utilidad para su diferenciación.

Son tumores epiteliales benignos, bien circunscritos, solitarios, encapsulados, de tamaño variable, rodeados de tejido tiroideo sano. Pueden sufrir necrosis hemorrágica, calcificación o degeneración quística.

Debe diferenciarse del carcinoma folicular tiroideo por invasión de la cápsula tiroidea y a vasos sanguíneos o linfáticos.

El diagnóstico se realiza por medio de la BAAF y se confirma con cirugía en los nódulos sospechosos, estando indicado realizar del lóbulo afectado + istmoidectomía y estudio transoperatorio histopatológico con cortes por congelación. Si resulta carcinoma se realiza tiroidectomía total con preservación de las glándulas paratiroides y nervios laríngeos.

NEOPLASIAS MALIGNAS

CARCINOMA TIROIDEO

Se divide al carcinoma tiroideo en 3 categorías de acuerdo a su histología y agresividad clínica.

A) Bien diferenciados:

- a. Carcinoma papilar
- b. Carcinoma folicular

B) Moderadamente diferenciados:

- a. Carcinoma células de Hürthle
- b. Carcinoma medular

C) Pobremente diferenciados:

- a. Carcinoma anaplásico

Los tumores tiroideos son las neoplasias endocrinas más comunes.

Los tumores tiroideos malignos son raros con una prevalencia de 40/1,000,000; constituye el 1% de todos los tumores malignos. Es más común en el sexo femenino con una relación 2.5:1.

La etiología más frecuente en el cáncer de tiroides es la exposición a radiaciones.

El 90% de los tumores son de tipo bien diferenciado (85% de los cuales son carcinoma papilar y el resto carcinomas foliculares), 5-9% de tipo medular, 1-2% carcinomas anaplásicos y 1-3% linfomas.

La presentación clínica más común del cáncer de tiroides es la presencia de un nódulo solitario asintomático, eutiroideo y en algunas ocasiones con adenopatías cervicales.

Los tumores menores de 1 cm se consideran microcarcinomas, y pueden presentarse hasta en el 25% de los casos, debutando con adenopatía cervical, habitualmente con degeneración quística.

Los síntomas de la enfermedad avanzada incluyen, disfonía, disfagia y pérdida de peso, así como la aparición de múltiples ganglios metastásicos cervicales.

Actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de cáncer tiroideo es la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), cuya sensibilidad y especificidad ascienden a 97%.

Otros métodos de diagnóstico y estadificación de la enfermedad son la gammagrafía tiroidea, el rastreo metastásico, tomografía computada y resonancia magnética en casos de invasión a estructuras adyacentes.

El 80-90% de los carcinomas tiroideos, tienen un buen pronóstico, con sobrevida del 95-98% a 10 años.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación TNM en el cáncer tiroideo no es de utilidad. La estadificación clínica del cáncer tiroideo diferenciado en base al tamaño y extensión es más importante para el pronóstico que la morfología en sí.

Los tumores pequeños, confinados a un lóbulo son menos agresivos y presentan mejor pronóstico que aquellos que presentan extensión a través de la cápsula o metástasis a ganglios linfáticos.

En el carcinoma papilar y folicular, la recurrencia y mortalidad están relacionadas con el tamaño del tumor, las lesiones papilares mayores de 4 cm tienen un aumento en la mortalidad del 9% al 19%. Las lesiones que se extienden más allá de la cápsula glandular presentan un aumento en la mortalidad del 16% al 39%.

Las metástasis a distancia son más comunes en el carcinoma folicular y anaplásico; 28% de los carcinomas foliculares, 39% de los medulares, 43% anaplásicos y 17% de los papilares presentan metástasis a distancia, lo cual se asocia con una disminución en la tasa de supervivencia.

CARCINOMA PAPILAR TIROIDES

Constituye el 60-80% de los tumores malignos de tiroides, generalmente son asintomáticos, con un curso clínico indolente.

Es más frecuentemente en mujeres en la 3a-4ta décadas de la vida.

Se definen como ocultos cuando miden menos de 5 mm, y por lo común carecen de significado clínico; se han encontrado en autopsias en promedio de 6 a 13% de glándulas tiroides "normales".

El 75% de los carcinomas papilares muestran tumores intratiroideos multifocales.

Son comunes las metástasis ganglionares regionales (40-75% en mayores de 40 años y de 70 a 90% en pacientes más jóvenes), pero no se relacionan con una menor supervivencia, incluso con diseminación extracapsular.

Las metástasis a distancia, presente en 10% de los pacientes con carcinoma papilar, disminuye la supervivencia, con mortalidad de 50-70% en 3 años. La mayoría se localizan en pulmón, otros sitios como hueso (0.7%) presentan peor evolución.

La tasa de supervivencia es 80% a los 15-20 años, similar a pacientes sin cáncer tiroideo, las recurrencias y muertes relacionadas ocurren muchos años después.

CARCINOMA FOLICULAR TIROIDES

Constituye 10-25% de los carcinomas tiroideos. Se distingue del adenoma folicular por la presencia de invasión vascular y capsular.

Son raros los focos tumorales múltiples en el carcinoma folicular, siendo poco comunes las metástasis linfá-

ticas regionales (5-20%), que a diferencia del carcinoma papilar, su presencia sí disminuye la sobrevida.

Por la mayor tendencia a invasión vascular, son más frecuentes las metástasis hematógenas a distancia, siendo más comunes a hueso (en 15% de los casos) que a pulmón; la supervivencia a 5 años cuando hay metástasis a un sitio es de 38% y de 8% con metástasis múltiples.

El pronóstico de sobrevida a 5 años de 60-90% y a 10 años de 40-90%. El factor más importante para la supervivencia es la recurrencia local.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

Los carcinomas de células de Hürthle representan 3-5% de los carcinomas tiroideos, se consideran una variante de células foliculares. Presentan más afección ganglionar y metástasis a distancia y peor pronóstico. En el gammagrama tiroideo no absorben el iodo radiactivo.

CARCINOMAS ANAPLÁSICOS

Los carcinomas anaplásicos son menos frecuentes (2-7%) y son de los tumores de tejidos blandos más letales, con promedio de sobrevida de 4-6 meses. Se presentan como un tumor cervical de crecimiento rápido, con obstrucción del tracto aerodigestivo. En pacientes ancianos se presenta con metástasis locales y a distancia.

CARCINOMA MEDULAR

Representa el 2-5% de los carcinomas tiroideos, se origina a partir de células parafoliculares C. La mayoría son esporádicos pero en el 10-20% de los casos puede relacionarse a NEM II (autosómico dominante) con mayor incidencia después de los 50 años. La sobrevida a 5 años es de 50-85% dependiendo de la presencia de metástasis cervicales (presentes en 50-75%).

LINFOMAS

Los linfomas (no Hodgkin) corresponden a 1-4%, se han relacionado a tiroiditis de Hashimoto, con la teoría de una estimulación antigénica constante que transforma los linfocitos B en inmunoblastos. Los sarcomas son muy raros.

METÁSTASIS

En raras ocasiones se ha reportado un carcinoma secundario (metastásico) en la glándula tiroideas, proveniendo el primario de la cavidad oral, esófago, páncreas, mama, piel, riñón y pulmón, con pronóstico pobre, mortalidad de 100% a los 2 años.

TRATAMIENTO CARCINOMA TIROIDEO

EL TRATAMIENTO ES QUIRÚRGICO.

Aunque existe cierta controversia, la mayoría de los autores proponen tiroidectomía total para el manejo de carcinoma tiroideo diferenciado (principalmente porque el 75% son multifocales intraglandulares), con disección de los ganglios pretiroideos y disección modificada de cuello, cuando se encuentra linfadenopatía cervical.

Con tiroidectomía subtotal la recurrencia es del doble, aunque no se han demostrado diferencias en la supervivencia.

La tiroidectomía total facilita la detección de recurrencia con I 131 y permite un tratamiento más efectivo para las mismas.

En caso de carcinoma folicular se realiza lobectomía e istmoidectomía; cuando hay extensión extracapsular se debe realizar tiroidectomía total.

Tanto el carcinoma de células de Hürthle y medular, se tratan con tiroidectomía total.

El tratamiento de carcinoma anaplásico y linfoma no es quirúrgico, debe ser multimodal, incluyéndose radioterapia y quimioterapia para mejorar la supervivencia.

Las complicaciones de la tiroidectomía total incluyen lesión del nervio recurrente en 0-8% de las series, hipocalcemia asintomática transitoria en 25%.

Se realiza ablación de tejido tiroideo residual en el posoperatorio con I 131, y seguimiento con tiroglobulina sérica, ya que un aumento en sus niveles indica enfermedad recurrente.

- Se debe realizar disección de ganglios pretraqueales y si son palpables los yugulares, se hace disección selectiva.
- Ablación con Iodo 131: Menores 20 años, pacientes con carcinoma papilar con enfermedad residual identificada, recurrencias o metástasis no resecable.
- Reemplazo con hormonas tiroideas, suprimiendo TSH.
- Radioterapia en caso de resección incompleta, o carcinoma medular con enfermedad ganglionar.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN

DIAGNÓSTICA

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). La aspiración con aguja fina es el procedimiento diagnóstico más útil y preciso (95%) en la evaluación de

enfermedad tiroidea nodular. La sensibilidad de la aspiración por aguja fina fue de 80% para detectar carcinoma tiroideo (papilar, medular e indiferenciado) y especificidad de 73.2%.

Para carcinoma folicular la precisión de la BAAF es de 40-70% ya que una de sus limitaciones es la incapacidad para diferenciar entre adenoma folicular y carcinoma folicular bien diferenciado, ya que el patólogo no puede determinar la presencia de invasión capsular o vascular.

Con biopsia por aguja fina guiada por USG se determinó carcinoma folicular en 3.2% de los casos, de los cuales se confirmó con estudio histopatológico en 164/209 (78.5%).

Ultrasonido. Es el estudio más útil para detectar nódulos (sobre clínica, TC y RMN). Además de ser un estudio barato, no invasivo, sin exposición a radiación (Figura 3).

Muy útil para determinar naturaleza quística o sólida del nódulo, y tamaño, además de que es el mejor estudio para determinar la anatomía de la glándula, la extensión a tejidos blandos y separar los nódulos verdaderos de masas extrínsecas. Un 40% de los pacientes con nódulos únicos por clínica, se determina que son multiquísticos por USG.

Para la diferenciación entre patología nodular tiroidea benigna y maligna se ha propuesto la utilización de ultrasonografía Doppler con flurometría de color, ya



Figura 3. Ultrasonido tiroideo.

que puede demostrar la vascularización intranodular intensa que presentan los nódulos tiroideos malignos; reportándose en un estudio sensibilidad de 100% para carcinoma papilar y especificidad de 88% en nódulos benignos por estudio histológico.

Cáncer tiroideo: señales de flujo arterial, margen irregular, microcalcificaciones.

Gammagrafía. La gammagrafía usualmente utilizada para la evaluación de nódulos tiroideos es con pertechnato 99. Se utiliza para distinguir nódulos "fríos" (no funcionales) de nódulos "calientes" (funcionales). En general se sobreestima su utilidad para detectar tumores malignos (Figura 4).

De todos los nódulos 50-80% son fríos, y sólo 10-20% son malignos.

Aunque la mayoría de los cánceres aparecen como nódulos fríos, muy raramente se han reportado cánceres apareciendo como nódulos calientes en la gammagrafía, presentando hiperfunción autónoma de algunos de estos cánceres.

El tomar una decisión quirúrgica sólo porque es frío, lleva a muchas cirugías innecesarias.

La scintigrafía dinámica con pertechnato de tecnecio tomada inmediatamente después (dinámica) y a los 20 minutos (estática) de la inyección del trazador permite la diferenciación de carcinoma tiroideo y enfermedad benigna, al ocurrir una perfusión incrementada en la fase dinámica por vascularización aumentada y ausencia en la captación en la fase estática (nódulo frío) por la hipofuncionalidad característica de los cánceres.

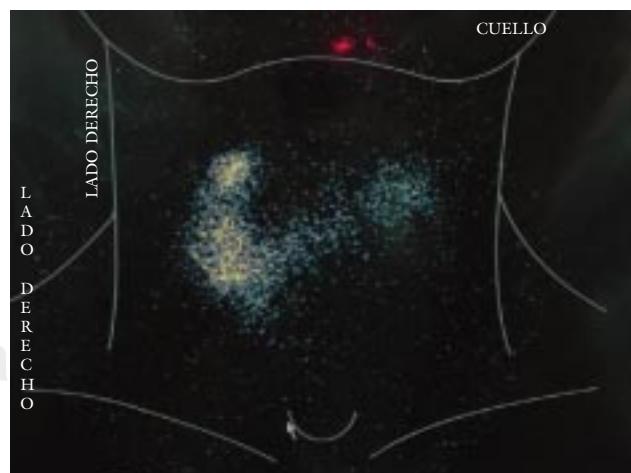


Figura 4. Gammagrama tiroideo con nódulo hipocaptante.

RADIOGRAFÍAS, TOMOGRAFÍA COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA

Una radiografía lateral o posteroanterior de cuello es invaluable para detectar metástasis pulmonares y desviación traqueal. En TC los adenomas foliculares crecen expansivamente y se delimitan agudamente del tejido tiroideo adyacente, desplazando los vasos pero respetando el plano graso y haciendo un surco con el tejido tiroideo, mientras que los tumores malignos crecen invadiendo al tejido adyacente (*Figura 5*).

Friedman ha sugerido que la RM y TC se reservan para cinco propósitos primarios: (1) Determinar la localización exacta y el grado de invasión de grandes tumores, (2) evaluar extensión subesternal o retrotraqueal de los tumores tiroideos, (3) detectar metástasis regionales, (4) detectar linfadenopatía cervical preoperatoriamente y (5) detectar enfermedad recurrente local.

Pruebas de función tiroidea. Generalmente son normales en los pacientes con cáncer tiroideo y no tienen valor específico en el diagnóstico.

Supresión con TSH. Se ha utilizado TSH para diferenciar nódulos benignos de malignos, por la consideración que en caso de carcinoma tiroideo no se ve influido por TSH, pero hasta 16% de los

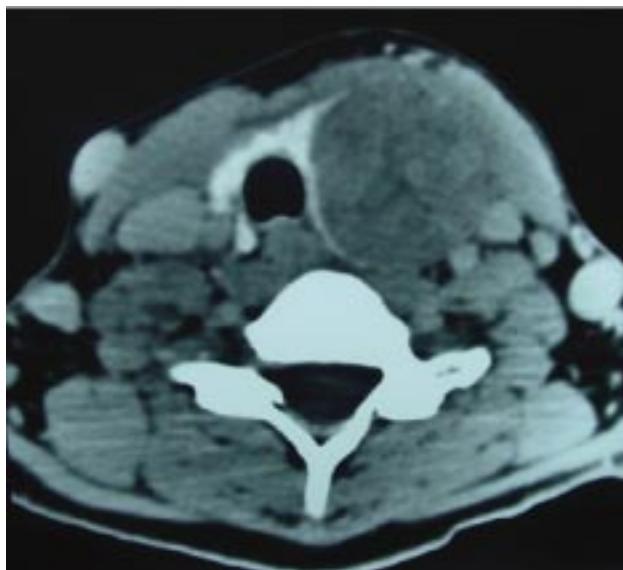


Figura 5. TAC de carcinoma papilar de tiroides.

nódulos malignos y sólo 21% de los benignos son susceptibles de supresión con TSH; para que sea segura debe ir seguida de completa resolución del nódulo.

Estudio histopatológico. La certeza del estudio por corte congelado fue de 84% para determinar carcinoma; la sensibilidad de la BAAF en casos de reporte positivo para malignidad fue de 91%, para casos sospechosos fue de 30%. La realización de estudio por congelación transoperatorio evitó una cirugía más extensa en caso de lesiones benignas y por otra parte evitó una segunda cirugía en casos de enfermedad maligna, teniendo un rol bien establecido en la toma de decisiones del tratamiento quirúrgico del carcinoma tiroideo.

La sensibilidad del estudio histológico por cortes congelados respecto al diagnóstico definitivo histopatológico en preparaciones fijas en casos de carcinoma folicular fue de 78%, con especificidad de 99%.

Inmunohistoquímica. En 95% de tumores tiroideos malignos se demuestran cambios detectables por anticuerpos monoclonales de la enzima peroxidasa tiroidea, pudiendo aplicarse en la evaluación de la citología obtenida por aguja fina, considerándose malignos cuando menos del 80% de las células, muestran positividad; en un estudio se encontró con este método, sensibilidad de 100% y especificidad de 86.7%, siendo una evaluación adjunta útil en el estudio de nódulos tiroideos (*Figura 6*).

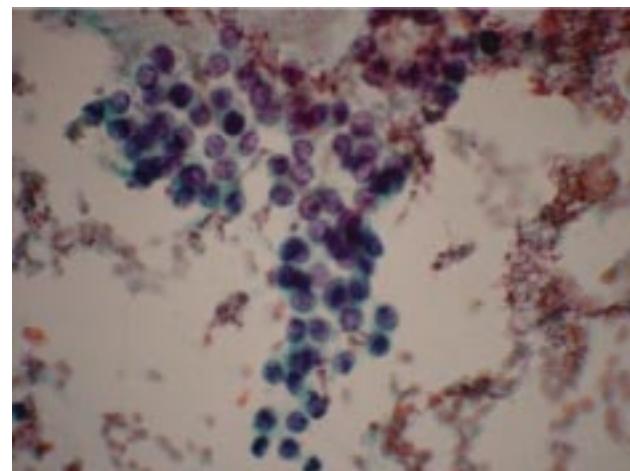


Figura 6. Estudio histopatológico con inmunohistoquímica.

REFERENCIAS

1. Connolly A, MacKenzie K. Pediatric neck masses-a diagnostic dilemma. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 541-5.
2. Kojima Y et al. Papillary carcinoma of the thyroid originating in a thyroglossal cyst. Report of a case and diagnostic criteria. *ÖRL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1996; 58: 238-41.
3. Vincent de Vita, Samuel Hellman. *Cancer, principles and practice of oncology*. 5 Edition. Lippincot-Raven. 1997.
4. Nishihami R, Ludwig G, Thompson N. The prevalence of small papillary thyroid carcinoma in 100 consecutive necropsies in an American population. *Radiation Associated Thyroid Carcinoma*.
5. The Otolaryngologic Clinics of North America. *Disorders of Thyroid and Parathyroid I*. 1990; 23(2): 303-337.
6. Cap J, Ryskat A, Rehorkova P et al. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: Clinical point of view. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 509.
7. Damiani S, Dina R, Eusebi V. Cytologic grading of aggressive and nonaggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 651.
8. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 777.
9. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 386.
10. Cummings. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. St. Louis. Third edition, 1998: 2480-2518.
11. Thawley, Stanley MD. *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*. Second edition, 1999: 1693-1806.