

Originales

Introducción. Las estrategias diagnósticas y terapéuticas en el nódulo tiroideo solitario son con frecuencia motivo de discusión. El objetivo del presente estudio fue analizar las estrategias en el tratamiento del nódulo tiroideo solitario normofuncionante en nuestro medio.

Material y métodos. El *Cuestionario de Diagnóstico y Tratamiento del nódulo tiroideo* fue enviado a todos los especialistas en endocrinología de Castilla y León. Este cuestionario incluía un caso índice (mujer de 40 años con un nódulo tiroideo solitario de 3,5 cm con normofunción tiroidea y sin sospecha de malignidad) con dos posibilidades de evolución. Cada endocrinólogo debía contestar a las diferentes preguntas del cuestionario y enviar sus respuestas por correo.

Resultados. En el estudio del caso índice, las determinaciones bioquímicas seleccionadas fueron anticuerpos antitiroideos (63,0%), calcitonina (29,6%), tiroglobulina (11,1%), estudio de coagulación (11,1%), prueba de embarazo (3,7%) y antígeno carcinoembrionario (3,7%). Todos los respondedores consideraron a la citología como una exploración necesaria en el estudio del nódulo. Un 70,4, un 14,8 y un 25,9% de los respondedores recomendaron la realización de ecografía, gammagrafía y radiografía de tórax, respectivamente. Cuando el resultado citológico fue de proliferación folicular, el 88,9% recomendó tratamiento quirúrgico y el 74,1% estudio intraoperatorio. Cuando el resultado citológico fue benigno, el 96,3% no recomendó tratamiento quirúrgico, el 51,9% recomendó tratamiento supresor con levotiroxina y el 59,3% repetiría el estudio citológico.

Conclusiones. Estos resultados demuestran que en nuestro medio existe uniformidad en los aspectos básicos del abordaje diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo, aunque existen diferencias en otros aspectos entre los que cabe señalar las determinaciones bioquímicas y exploraciones necesarias para el estudio inicial, en la utilidad del estudio intraoperatorio de los nódulos con citología de proliferación folicular, en la utilidad del tratamiento supresor con levotiroxina y en el beneficio de repetir el estudio citológico.

Palabras clave: Nódulo tiroideo. Diagnóstico. Tratamiento.

¿Son uniformes los criterios en el tratamiento del nódulo tiroideo?

A. LÓPEZ-GUZMÁN

Unidad de Endocrinología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

ARE THE CRITERIA IN THE MANAGEMENT OF THYROID NODULE UNIFORM?

Introduction. The diagnostic and therapeutic strategies for the solitary thyroid nodule are still a matter of debate. The aim of the present study was to analyse strategies for management of the nontoxic solitary thyroid nodule in our environment.

Material y methods. The *questionnaire of Diagnosis and Treatment of the Thyroid Nodule* was mailed to all clinical endocrinologists of Castilla and Leon. This questionnaire included a index case (a 40-year old woman with a solitary 3,5 cm thyroid nodule with normal thyroid function and without clinical suspicion of malignancy) with two possibilities of evolution. Each endocrinologist should answer to the different questions of the questionnaire and send their responses by mail.

Results. In the study of the index case, the biochemical determinations selected were thyroid autoantibodies (63.0%), calcitonin (29.6%), thyroglobulin (11.1%), coagulation study (11.1%), pregnancy test (3.7%) and carcinoembryonic antigen (3.7%). Cytology was considered as a necessary exploration by all respondents. Ultrasonography, scintigraphy and chest-ray were recommended by 70.4%, 14.8% and 25.9% of the respondents, respectively. When the cytology was of the follicular neoplasm, surgery treatment was recommended by the 88.9% and intraoperative examination was recommended by the 74.1%. When the cytology was benign, a nonsurgical strategy was the option of the 96.3%, the 51.9% would recommend levothyroxine suppressive therapy and the 59.3% will repeat the cytology study.

Conclusions. These results show that there is uniformity in our environment in the basic aspects of the diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule but there is differences in others aspects such as the biochemical determinations and the explorations necessaryes in the initial study, in the usefulness of intraoperative histological study in the nodules with cytological result of the follicular neoplasm, in the usefulness of the levothyroxine suppressive therapy and in the benefit of the repetition of the cytology study.

Key words: Thyroid nodule. Diagnosis. Treatment.

Correspondencia: Dr. A. López-Guzmán.
Canteros, 10-4. 05005 Ávila.
Correo electrónico: alopez@hns.insalud.es

Manuscrito recibido el 28-8-2001; aceptado para su publicación el 6-11-2001.

López-Guzmán A. ¿Son uniformes los criterios en el tratamiento del nódulo tiroideo?

Alrededor de un 5% de la población adulta presenta nódulos tiroideos palpables¹⁻³. El principal problema diagnóstico de la enfermedad nodular tiroidea es descartar que el proceso corresponda a un carcinoma de tiroides, ya que aproximadamente el 5% de los nódulos palpables son carcinomas^{2,4,6,7}.

Diferentes autores han sugerido que las estrategias diagnósticas y terapéuticas entre los profesionales que atienden la enfermedad tiroidea no son uniformes, tanto en lo referente al nódulo tiroideo solitario⁸⁻¹⁰ como al bocio multinodular normofuncionante¹¹ y al hipertiroidismo por enfermedad de Graves¹². Respecto al diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo solitario, en los últimos años se han publicado 3 artículos realizados en el seno de la Sociedad Danesa de Endocrinología¹³, de la European Thyroid Association (ETA)¹⁴ y de la American Thyroid Association (ATA)¹⁵ que han puesto de manifiesto las diferencias de criterios en el diagnóstico y tratamiento de este proceso.

El presente trabajo se diseñó con objeto de conocer algunos aspectos sobre la actitud diagnóstica y terapéutica del nódulo tiroideo por parte de los especialistas en endocrinología de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la segunda semana del mes de mayo de 2001, de forma simultánea, se contactó mediante correo con todos los especialistas en endocrinología que realizaban su actividad asistencial en hospitales del INSALUD de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (n= 38) para solicitar su participación en el Cuestionario de Diagnóstico y Tratamiento del Nódulo Tiroideo. Las cartas se enviaron a cada uno de los endocrinólogos a la dirección del Hospital: Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila (2), Hospital Divino Valles de Burgos (4), Complejo Hospitalario de León (6), Hospital Río-Hortega de Valladolid (3), Hospital Clínico Universitario de Valladolid (3), Hospital de Segovia (1), Hospital del Bierzo de Ponferrada (4), Hospital General de Soria (2), Hospital Río Carrión de Palencia (3), Hospital Clínico Universitario de Salamanca (6) y Hospital Virgen de la Concha de Zamora (4). El objetivo del cuestionario era conocer algunos aspectos sobre la actitud diagnóstica y terapéutica en un caso índice de nódulo tiroideo solitario. El cuestionario incluía la descripción de un caso clínico y dos posibilidades de evolución. Todas las cuestiones que se planteaban se contestaban seleccionando uno o varios ítems de una columna de posibilidades o mediante *sí* o *no*. Las respuestas debían ser enviadas por correo en un plazo de 3 semanas. La participación en el estudio era anónima y desinteresada.

Caso clínico

Mujer de 40 años sin antecedentes familiares ni personales de enfermedad tiroidea. Reside en un área urbana de unos 50.000 habitantes (no zona de bocio endémico). La paciente trabaja de secretaria y su salud habitual es buena. No tiene antecedentes de radioterapia cervical. Tiene 2 hijos nacidos de embarazos y partos normales (la edad de los hijos es de 8 y 6 años). No refiere ninguna enfermedad previa de interés. No sigue tratamiento farmacológico. Consulta a su médico de atención primaria (AP) por la aparición de una tumoración en región cervical. En la consulta de su médico de AP refiere que, de forma accidental, descubre la presencia de un nódulo cervical hace unas 2 semanas, desde entonces el nódulo no se ha modificado en su tamaño. Su médico de AP, tras palpación cervical, le diagnostica de nódulo dependiente de la glándula tiroidea y realiza un estudio bioquímico (que incluye las siguientes determinaciones: glucosa, ácido úrico, urea, creatinina, calcio, fósforo, colesterol, triglicéridos, GOT, GPT, albúmina, sodio y potasio) y un hemograma cuyos resultados son normales. Asimismo, le realiza una determinación de TSH (mediante una técnica ultrasensible) y de tiroxina (T₄) libre cuyos resultados son: TSH: 2,88 U/ml (valores normales [VN]: 0,47-6,0) y T₄ libre: 1,21 ng/dl (VN: 0,7-2,0). Con el diagnóstico de nódulo tiroideo con normofunción tiroidea es remitida para valoración por especialista en endocrinología.

En la consulta de endocrinología, la enferma no refiere ningún dato de interés que no esté registrado en la consulta de AP. Clínicamente no refiere sintomatología sugerente de disfunción tiroidea. En la exploración, se palpa un nódulo tiroideo único localizado en el tercio medio del lóbulo tiroideo derecho que mide aproximadamente unos 3,5 cm de diámetro (el diámetro se define únicamente por la opinión subjetiva del endocrinólogo al palpar), se encuentra bien definido y asciende con la deglución. El nódulo es de consistencia dura (pero no pétreo). No se palpan adenopatías locorregionales.

Las cuestiones que se plantearon ante este caso clínico fueron:

Para un adecuado estudio de la paciente, además de las determinaciones ya realizadas ¿qué determinaciones bioquímicas solicitarías? (marca con una X las que solicitarías):

- Otra determinación de TSH.
- Otra determinación de T₄ libre.
- Triyodotironina (T₃) libre.
- Tiroglobulina.
- Anticuerpos antitiroideos.
- Calcitonina.
- Diagnóstico de embarazo.
- Estudio básico de coagulación.
- Otras determinaciones.

Para completar el estudio de la paciente, ¿cuáles de las siguientes exploraciones crees que sería adecuado solicitar? (marca con una X las que solicitarías):

- Estudio citológico del nódulo tiroideo mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) bajo control manual (palpación).
- Estudio citológico del nódulo tiroideo mediante PAAF bajo control ecográfico.
- Ecografía tiroidea.
- Gammagrafía tiroidea.
- Radiografía de tórax.
- Tomografía computarizada (TC) cérvico-torácica.
- Otras exploraciones.

Evolución: posibilidad I

A la paciente, en la consulta de endocrinología, únicamente se le realizó un estudio citológico mediante PAAF (bajo palpación) cuyo resultado fue de proliferación folicular tiroidea (citología sospechosa de malignidad). Ante este resultado, con el diagnóstico de nódulo tiroideo con normofunción tiroidea y citología sospechosa de malignidad se remitió para tratamiento quirúrgico. No se realizó ninguna otra determinación bioquímica ni ninguna otra exploración complementaria.

Las cuestiones que se plantearon ante esta posibilidad de evolución fueron:

¿Fue acertada la decisión de remitir a la paciente a tratamiento quirúrgico? *Sí/no*

Asumiendo que la paciente fue remitida a cirugía, ¿qué tipo de cirugía recomendarías? (marca con una X tu recomendación)

- Nodullectomía.
- Hemitiroidectomía derecha más istmectomía.
- Tiroidectomía subtotal.
- Tiroidectomía total.
- Tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar homolateral.
- Tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar bilateral.

¿Recomendarías la realización de biopsia intraoperatoria? *Sí/no*

Evolución: posibilidad II

A la paciente, en la consulta de endocrinología, únicamente se le realizó un estudio citológico mediante PAAF (bajo palpación) cuyo resultado fue de bocio coloide (citología negativa o benigna). No se realizó ninguna otra determinación bioquímica ni ninguna otra exploración complementaria. Ante este resultado, con el diagnóstico de nódulo tiroideo con normofunción tiroidea y citología benigna se decidió observación del proceso sin tratamiento alguno.

Las cuestiones que se plantearon ante esta posibilidad de evolución fueron:

¿Crees que fue acertada la decisión de no remitir a la paciente a tratamiento quirúrgico? *Sí/no*.

TABLA 1. Determinaciones bioquímicas y exploraciones solicitadas en el estudio inicial de la paciente

Bioquímica	n (%)	Exploración	n (%)
TSH (repetir)	2 (7,4)	Citología (palpación)	26 (96,3)
T ₄ libre (repetir)	2 (7,4)	Citología (ecografía)	2 (7,4)
T ₃ libre	0 (0,0)	Ecografía	19 (70,4)
Tiroglobulina	3 (11,1)	Gammagrafía	4 (14,8)
Anticuerpos antitiroideos	17 (63,0)	Radiografía de tórax	7 (25,9)
Calcitonina	8 (29,6)	Tomografía computarizada cervicotorácica	0 (0,0)
Diagnóstico de embarazo	1 (3,7)		
Coagulación	3 (11,1)		
Antígeno carcinoembrionario	1 (3,7)		

¿Recomendarías tratamiento con levotiroxina a dosis supresora? Sí/no.

¿Recomendarías repetir la citología por PAAF en los siguientes 6 meses-un año en el caso de que no existiera ningún cambio en la clínica ni en los datos de exploración de la paciente? Sí/no.

RESULTADOS

Al cuestionario respondieron 27 de los 38 especialistas (71,1%) a los que se solicitó su participación. En el estudio inicial de la paciente, las determinaciones bioquímicas solicitadas fueron anticuerpos antitiroideos (63,0%), calcitonina (29,6%), tiroglobulina (11,1%), estudio de coagulación (11,1%), prueba de embarazo (3,7%) y antígeno carcinoembrionario (3,7%); únicamente dos de los respondedores (7,4%) recomendaron repetir las determinaciones de TSH y T₄ libre. Todos los respondedores (n = 27) solicitaron un estudio citológico, 25 de ellos (92,6%) mediante palpación, uno mediante ecografía (3,7%) y otro (3,7%) por ambas técnicas. El 70,4% de los respondedores recomendó la realización de ecografía tiroidea para el estudio de la paciente, mientras que la gammagrafía tiroidea fue solicitada por el 14,8% y la radiografía de tórax por el 25,9% (tabla 1).

En la posibilidad I de evolución (citología de proliferación folicular), la decisión de remitir a la paciente a cirugía fue acertada para 24 de los 27 respondedores (88,9%) mientras que para 3 (11,1%) la decisión quirúrgica no fue acertada.

En lo referente al tipo de cirugía recomendada, 19 de los 27 respondedores (70,4%) recomendaron una hemitiroidectomía derecha más istmectomía, una tiroidectomía subtotal fue la opción de 3 respondedores (11,1%), mientras que cuatro (14,8%) optaron por una tiroidectomía total, uno de los respondedores (3,7%) no contestó a la pregunta. Ninguno de los respondedores recomendaría una nodulectomía o una tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar.

Sobre la cuestión de si recomendaría la realización de biopsia intraoperatoria, para 20 de los 27 respondedores (74,1%) sí que sería recomendable, mientras que no lo sería para los restantes 7 (25,9%).

En la posibilidad II de evolución (citología de bocio colóide), para 26 de los 27 respondedores (96,3%) fue acertada la decisión de no remitir a la paciente a tratamiento quirúrgico, mientras que para uno (3,7%) no fue acertada la anterior decisión.

A la cuestión planteada sobre el tratamiento con levotiroxina a dosis supresora, 14 respondedores (51,9%) recomendarían tratamiento con levotiroxina mientras que los 13 restantes (48,1%) no recomendarían este tratamiento.

Sobre el aspecto de repetir la citología en los siguientes 6 meses-1 año en el caso de no existir ningún cambio en la clínica ni en los datos de exploración de la paciente, 16 de los 27 respondedores (59,3%) repetirían el estudio citológico, mientras que los 11 restantes (40,7%) no repetirían la citología.

DISCUSIÓN

El hecho de que al cuestionario respondieran más del 70% de los especialistas en endocrinología que ejercen su labor asistencial en los Hospitales del Insalud de la Comunidad de Castilla y León permite presentar este trabajo como representativo del manejo del nódulo tiroideo por los especialistas de esta comunidad autónoma. Nuestra tasa de respondedores fue similar a la del estudio danés¹³, ligeramente superior a la del estudio europeo¹⁴ y claramente superior a la del americano¹⁵.

En todos los trabajos referidos anteriormente sobre el tratamiento del nódulo tiroideo solitario en el seno de la Sociedad Danesa de Endocrinología¹³, de la ETA¹⁴ y de la ATA¹⁵, se plantea el mismo caso clínico (mujer de 42 años con un nódulo tiroideo solitario de 3 x 2 cm sin datos clínicos sospechosos de malignidad). Este caso es similar al planteado en el presente trabajo (mujer de 40 años con un nódulo tiroideo solitario de unos 3,5 cm de diámetro sin datos clínicos sospechosos de malignidad). Aunque, como se ha comentado, el caso clínico no es el mismo, en la tabla 2 se comparan los resultados de este estudio con los de los tres estudios citados previamente en lo referente al estudio inicial del nódulo tiroideo.

En 1996, la ATA propuso una guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo solitario¹⁶. Si siguiéramos las recomendaciones de esta guía en el caso presentado, los estudios que se deberían solicitar serían únicamente una determinación de TSH y una citología obtenida por PAAF. Por tanto, este trabajo demuestra que los endocrinólogos que participaron en el estudio solicitan más estudios que los recomendados por la guía clínica de la ATA, aunque esta misma conclusión también se desprende de los estudios realizados entre los profesionales de la Sociedad Danesa de Endocrinología¹³ y de la ETA¹⁴. Si analizamos los resultados obtenidos entre los miembros de la ATA¹⁵, se comprueba que, en mayor medida que los clínicos europeos, se adaptan a las recomendaciones de su guía clínica, pero no de forma estricta, ya que una tercera parte de los encuestados solicitaría un estudio ecográfico y la determinación de anticuerpos antiperoxidasa y una cuarta parte realizaría una gammagrafía tiroidea (tabla 2), cuando, según su guía clínica, no sería necesario realizar ninguna de estas exploraciones.

La determinación sistémica de calcitonina en la enfermedad nodular tiroidea es un tema controvertido, ya que diferentes autores han propuesto que su determinación debe formar parte de la evaluación inicial de la enfermedad nodular tiroidea¹⁷⁻¹⁹. Los resultados de este trabajo evidenciaron que el 29,6% de los respondedores recomendaban la determinación de calcitonina, mientras que el porcentaje de los que recomendaban la determinación de calcitonina en los estudios referidos de la Sociedad Danesa de Endocrinología¹³, de la ETA¹⁴ y de la ATA¹⁵ fue de 12,0, el 43,0 y el 4,9%, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2. Comparación de resultados entre nuestro estudio, y los estudios de la ETA¹⁴, de la ATA¹⁵ y el estudio Danés¹³

	Castilla y León	ETA (1999)	ATA (2000)	Estudio Danés (1999)
Tiroglobulina	11,1%	14,0%	4,2%	4,0%
Anticuerpos antitiroideos	63,0%	41,0%, 26,0%*	30,3%, 18,3%*	30,0%, 4,0%*
Calcitonina	29,6%	43,0%	4,9%	12,0%
Gammagrafía	14,8%	66,3%	23,2%	100,0%
Ecografía	70,4%	80,0%	33,8%	96,6%
Radiografía de tórax	25,9%	7,0%	0,7%	20,7%
Citología por PAAF	96,3%	99,0%	100,0%	91,4%

*Los porcentajes de anticuerpos hacen referencia, por este orden; antiperoxidasa y antitiroglobulina. ETA: European Thyroid Association; ATA: American Thyroid Association; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

En lo que sí existe una uniformidad de criterios es en considerar a la citología obtenida por PAAF como una técnica de exploración necesaria en la aproximación diagnóstica de la enfermedad nodular tiroidea, lo que está de acuerdo con la mayoría de las publicaciones^{1,2,6,16,20-34}. En nuestro estudio, todos los respondedores (n = 27) solicitaron un estudio citológico.

La mayoría de los autores recomiendan tratamiento quirúrgico cuando el resultado de la citología es de proliferación folicular dado que el porcentaje de malignidad en estos casos oscila entre el 15 y 35%^{1,7,20,31,35-50}. En el caso que presentamos, cuando la citología era de proliferación folicular, un 88,9% recomendó tratamiento quirúrgico. Desde el punto de vista teórico, el estudio intraoperatorio en los casos de neoplasia folicular es inútil, ya que se requiere demostrar la invasión vascular y/o capsular para diagnosticar de carcinoma, y esto sólo lo permite el estudio anatomopatológico definitivo. Sin embargo, dado que aparecen cánceres diferentes a los foliculares en los casos de citología de proliferación folicular^{21,31,32,49-52}, en estos casos sí que podría ser útil el estudio intraoperatorio^{53,54}. En los resultados presentados, la mayoría de los respondedores (74,1%) recomienda la realización de estudio intraoperatorio cuando la citología es de proliferación folicular.

En la segunda posibilidad de evolución en la que el resultado citológico fue de bocio coloide (citología benigna) y dado que la paciente no tenía ningún dato clínico ni de exploración que pudiera indicar malignidad^{16,34}, la mayoría de los respondedores (96,3%) estuvo de acuerdo en no remitir a la paciente a cirugía.

El tratamiento del nódulo tiroideo benigno con levotiroxina es un tema en continuo debate; los estudios publicados muestran resultados contradictorios^{34,55-58}, ya que diferentes estudios han demostrado la utilidad de este tratamiento⁵⁹⁻⁶¹, mientras que en otros, no se recomienda el tratamiento con levotiroxina de forma sistemática⁶²⁻⁶⁵. En los estudios anteriormente referidos, realizados en el seno de la ETA¹⁴ y de la ATA¹⁵, se recomienda tratamiento con levotiroxina en el 40,0 y en el 46,5%, respectivamente. En el estudio danés¹³, únicamente uno de los respondedores (1,7%) recomendó tratamiento con levotiroxina. La ausencia de uniformidad de criterios en este aspecto queda de manifiesto en el presente trabajo ya que aproximadamente el 50% de los respondedores recomiendan el tratamiento con levotiroxina mientras que el otro 50% no recomendó este tratamiento.

En lo referente al aspecto de repetir la citología, la mayoría de los artículos publicados en este sentido consideran que la repetición sistemática de la citología en nódulos benignos sin que existan cambios clínicos tiene una utilidad limitada^{23,66-68}. Sin embargo, la mayoría de los respondedores (59,3%) repetiría el estudio citológico, aun cuando se señala que no había existido ningún cambio en la clínica ni en los datos de exploración de la paciente.

En definitiva, este trabajo pone de manifiesto que existe uniformidad en los aspectos básicos del abordaje diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo, aunque también demuestra que existen importantes discrepancias en lo referente a otros aspectos entre los que cabe señalar las determinaciones bioquímicas y exploraciones necesarias para el estudio inicial del nódulo tiroideo, la conveniencia de realizar estudio intraoperatorio en los casos de nódulos con citología de proliferación folicular, el tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras en el nódulo con citología benigna y la utilidad de repetir la citología en los nódulos benignos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos mis compañeros que, de forma desinteresada, han participado en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
- Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:777-800.
- Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998;338:1438-47.
- Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, Frierson HF, Hanks JB. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg* 1998;187:494-502.
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of non-toxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69:537-40.
- Woeber KA. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg Clin North Am* 1995;75:357-63.
- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-9.
- Carpi A, Nicolini A, Sagripanti A. Protocols for the preoperative selection of palpable thyroid nodules. Review and progress. *Am J Clin Oncol* 1999;22:499-504.
- Shaha AR. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000;110:183-93.
- Mornex R, Pazard L, Massol J. Diagnostic strategy for a solitary thyroid nodule. Example of development of recommendations for a practice guideline. *Bull Acad Natl Med* 1997;181:103-12.
- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:5-12.
- Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1991;1:129-35.
- Bennedbaek FN, Perrild HJ, Hegedüs L. Danske endokrinologers udredning og behandling af en solitaer knude i glandula thyroidea. En sporgeskemaundersogelse. *Ugeskr Laeger* 1999;161:1264-9.
- Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:357-63.
- Bennedbaek FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2493-8.

16. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
17. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kin KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73-80.
18. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, De Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338-41.
19. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:826-9.
20. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338:297-306.
21. Manresa Presas JM, Caballol Angelats R. Estudio del nódulo tiroideo solitario en un hospital comarcal. *Endocrinol Nutr* 1999;46: 257-60.
22. McKee G. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of thyroid lesions. *J R Soc Med* 1998;91:28-32.
23. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998;8:1087-90.
24. Gutman PD, Henry M. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. *Clin Lab Med* 1998;18:461-82.
25. Russell CF. Management of thyroid tumours. *Br J Hosp Med* 1997;58:68-73.
26. García-Mayor RV, Pérez Méndez LF, Páramo C, Luna Cano R, Rego Iraeta A, Regal M, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on clinical practice. *J Endocrinol Invest* 1997;20:482-7.
27. Boigon M, Moyer D. Solitary thyroid nodules. Separating benign from malignant conditions. *Postgrad Med* 1995;98:73-4.
28. Greenspan FS. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of palpable thyroid nodules. *Am J Clin Pathol* 1997;108:S26-30.
29. Oertel YC, Oertel JE. Diagnosis of benign thyroid lesions: fine-needle aspiration and histopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 1998;2: 250-63.
30. Danese D, Centanni M, Farsetti A, Andreoli M. Diagnosis of thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:337-47.
31. Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto RGW, Menezes S. Role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 1995;39:898-904.
32. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998;8:377-83.
33. Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM, Dwarakanathan S, Prinz RA. Use of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. *Surgery* 1997;122:1021-7.
34. Lucas Martín AM, Alonso Pedrol N, Sanmartí Sala A. Enfermedad nodular tiroidea. Diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2000;114: 181-4.
35. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
36. Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol* 1997;50:1005-9.
37. Klemi PJ, Joensuu H, Nylamo E. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Acta Cytol* 1991;35:434-8.
38. Alonso N, Lucas A, Salinas I, Murillo J, Castilla E, Sanmartí A. Enfermedad nodular tiroidea y diagnóstico citológico de proliferación folicular. Características clínicas asociadas. *Endocrinol Nutr* 1999;46(Suppl 1):40.
39. Ponce JL, Borrego Galán M, Costa P, Merino JF, Martínez JM, Ferrer V, et al. Rentabilidad de las pruebas diagnósticas en el nódulo tiroideo. *Endocrinol Nutr* 2000;47(Suppl 1):22.
40. Alonso N, Molinero JL, Castilla E, Llatjós M, Lucas A. Utilidad de la biopsia peroperatoria en la enfermedad nodular tiroidea con diagnóstico de proliferación folicular. *Endocrinol Nutr* 2000;47(Suppl 1):23.
41. Schnurer LB, Widstrom A. Fine-needle biopsy of the thyroid gland: a cytohistological comparison in cases of goiter. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978;87:224-7.
42. Löwhagen T, Willems JS, Lundell G, Sundblad R, Granberg PO. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981;5:61-73.
43. Bugis SP, Young JE, Archibald SD, Chen VS. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg* 1986;152:411-6.
44. Altavilla G, Pascale M, Nenci I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990;34:251-6.
45. Hamming JF, Goslings BM, Van Steenis GJ, Van Ravenswaay Claasen H, Hermans J, Van de Velde CJ. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-6.
46. Caplan RH, Strutt PJ, Kiskan WA, Wester SM. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Wis Med J* 1991;90:285-8.
47. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991;67:2137-41.
48. Layfield LJ, Mohrmann RL, Kopald KH, Giuliano AE. Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer* 1991;68:130-4.
49. Schlinkert RT, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc* 1997;72:913-6.
50. López-Guzmán A, Aramendi T, Álvarez Escolá C, Andía VM, Arranz A. Resultados histológicos en los casos de citología tiroidea sospechosa de malignidad. *Endocrinol Nutr* 2001;48:2-5.
51. Aguilar-Diosdado M, Contreras A, Gavián I, Escobar-Jiménez L, Girón JA, Escribano JC, et al. Thyroid nodules. Role of fine needle aspiration and intraoperative frozen section examination. *Acta Cytol* 1997;41:677-82.
52. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-9.
53. Morosini PP, Mancini V, Filipponi S, Taccaliti A, Ferretti M, Gusella P, et al. Comparison between the diagnostic accuracy in diagnosis of thyroid nodules with fine needle biopsy and intraoperative histological evaluation of frozen tissue. *Minerva Endocrinol* 1997;22:1-5.
54. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000;24:934-41.
55. Puigdevall V, San Martín L, Laudo C. Nódulo tiroideo solitario benigno. ¿Observación o tratamiento supresor? *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 115.
56. Cooper DS. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:331-4.
57. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881-5.
58. Woeber KA. The year in review: the thyroid. *Ann Intern Med* 1999;131:959-62.
59. Csako G, Byrd D, Wesley RA, Sarlis NJ, Skarulis MC, Nieman LK, et al. Assessing the effects of thyroid suppression on benign solitary thyroid nodules. A model for using quantitative research synthesis. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:9-26.
60. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997;7:691-7.
61. Wemeau JL, Cousty C, Vlaeminck V. Suppressive hormone therapy for thyroid nodules. Prospective evaluation. Preliminary results. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:119-24.
62. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128:386-94.
63. Latapie JL, Leprat F, N'Guyen D, Catargi B, Latapie MJ. Hormonal suppressive therapy of thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997;58:459-62.
64. Mainini E, Martinelli I, Morandi G, Villa S, Stefani I, Mazzi C. Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. *J Endocrinol Invest* 1995;18:796-9.
65. Almodóvar Ruiz F, Maldonado Castro G, De Luis D, Lahera M, Varela da Costa C. Tratamiento con levotiroxina en el nódulo tiroideo solitario. *An Med Interna* 2000;17:99-101.
66. Aguilar J, Rodríguez JM, Flores B, Sola J, Bas A, Soria T, et al. Value of repeated fine-needle aspiration cytology and cytologic experience on the management of thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:121-4.
67. Lucas A, Llatjós M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmartí A. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. *Eur J Endocrinol* 1995;132:677-80.
68. Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK. Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? *Thyroid* 2000;10:489-92.