

Estado actual de la evaluación y el tratamiento del nódulo tiroideo

Muñoz Pérez, N.; Villar del Moral, J.; Corral Fernández, E.; Valdivia Risco, J.; Avella Vega, J.; Arcelus Martínez, J. I.; Ferrón Orihuela, J. A.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Servicio de Cirugía General. Sección de Cirugía Endocrina

Resumen

El nódulo tiroideo es muy prevalente en la población y su importancia clínica radica en la necesidad de identificar a aquel que pueda ser un cáncer. En la actualidad disponemos de dos herramientas diagnósticas, ecografía y punción aspiración con aguja fina (PAAF), que permiten la correcta catalogación de la mayoría de estas lesiones de forma eficiente. El desarrollo técnico de la ecografía no sólo ha aumentado el número de nódulos diagnosticados, sino que ha incrementado la rentabilidad de la PAAF, al disminuir el número de punciones no valorables. Por otro lado, se ha desarrollado un sistema para unificar la terminología utilizada por los citólogos en sus informes, proporcionando una información más precisa y comparable entre centros de tratamiento. Además de estas dos herramientas iniciales para el diagnóstico, se ha investigado en otros campos, destacando la continua búsqueda y el hallazgo de marcadores genéticos relacionados con el cáncer tiroideo, muchos de ellos analizados en muestras citológicas, especialmente cuando su resultado es sospechoso o indeterminado. En estos casos, se ha comprobado que la elastografía y la tomografía por emisión de positrones podrían ayudar a diferenciar nódulos benignos de malignos. El tratamiento recomendado es la extirpación quirúrgica (tiroidectomía total o hemitiroidectomía), en función del tamaño, los síntomas y el resultado de la citología. Sin embargo, también en este campo se ha evolucionado hacia una técnica menos invasiva (miniincisiones, abordaje endoscópico o videasistido) e incluso se están desarrollando técnicas no quirúrgicas: ablación con etanol, termoablación con láser, radiofrecuencia o ecografía de alta intensidad.

PALABRAS CLAVE: nódulo tiroideo, citología, ecografía, diagnóstico, tratamiento, tiroidectomía.

Se define nódulo tiroideo como toda lesión tiroidea bien delimitada e hipertrófica en el interior de la glándula tiroidea, distinta radiológicamente del tejido circundante.¹⁻³ Su importancia clínica radica en la necesidad de excluir la presencia un cáncer (4) cuya prevalencia se estima en el 5% de las lesiones nodulares, oscilando entre el 8-20% según las series publicadas (5).

Epidemiología

La enfermedad nodular tiroidea es muy frecuente. Los datos publicados de diferentes áreas geográficas indican una prevalencia global del 8,2-65% (6), siendo del 4-7% en áreas geográficas sin deficiencia de yodo, y más alto en áreas endémicas (5, 7). Cuando se utiliza la ecografía como método de exploración, se encuentra hasta en el 70% de la población (8-12) y en

el 50% de las autopsias realizadas a pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea (6).

Predisponen a la aparición de nódulos tiroideos la edad avanzada, el sexo femenino, la deficiencia de yodo y la exposición a radiación. También se han relacionado con el tabaco, el alcohol o el embarazo (6).

La historia natural de los nódulos es variable. Los estudios que han analizado su evolución indican que el 28-35% reducen su tamaño espontáneamente, alrededor del 30-46% permanecen estables, y el 19-52% crecen durante el seguimiento.^{2, 13-15}

Métodos diagnósticos

El objetivo es distinguir las lesiones malignas de las benignas, y de éstas, definir las que necesitarán tratamiento quirúrgico (5).

Historia clínica y exploración física

En la historia clínica debe constar, además de los habituales datos demográficos, cualquier información sobre:

— Uso de medicación o suplementos que contengan yodo.

Correspondencia: Nuria Muñoz Pérez. Av. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. ; correo electrónico: numupe@ono.com; tfno particular: 659250396

Tabla 1

Datos clínicos sugestivos de malignidad del nódulo tiroideo	
Edad	<16 o > 65 años
Género	Masculino
Antecedentes familiares de bocio o cáncer tiroideo	MEN tipo 2 Cáncer medular de tiroides Enfermedad de Cowden, Poliposis colónica familiar Complejo de Carney, Síndrome de McCune-Albright Carcinoma papilar familiar Acromegalia
Exposición a radiación	Sí (yatrógena o accidental)
Crecimiento rápido	Sí (días o semanas)
Síntomas locales	Disfonía Disfagia Disnea Estridor
Consistencia	Firme
Fijación a tejidos circundantes	Sí
Adenopatías/ Metástasis a distancia	Sí

- Antecedentes familiares de enfermedad o cáncer tiroideo: neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2, cáncer medular de tiroides (CMT), enfermedad de Cowden, poliposis colónica familiar, complejo de Carney, síndrome de McCune-Albright, carcinoma papilar familiar o acromegalia (2).
- Irradiación de cabeza y cuello en la infancia, exposición a radiación por otras circunstancias ya sea yatrógena (transplante de médula ósea) (1) o accidental.
- Velocidad de crecimiento de la masa cervical.
- Síntomas locales asociados: disfonía, disfagia, disnea, dolor.
- Síntomas de disfunción tiroidea.

La exploración física debe incluir datos de la glándula tiroidea: tamaño, nodularidad y su localización, consistencia, fijación a tejidos circundantes o dolor a la palpación; también se deben detallar los hallazgos en regiones ganglionares cervicales o cualquier otro dato relacionado con posibles metástasis a distancia^{16, 17}

En la tabla 1 se enumeran los datos de la historia clínica que nos deben hacer sospechar malignidad en un nódulo tiroideo^{1, 2}

Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias imprescindibles para la correcta evaluación del nódulo tiroideo son la determinación hormonal, la ecografía, la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y, en ocasiones, la gammagrafía.

1. Pruebas de laboratorio

De inicio, las guías clínicas y consensos indican que la

única prueba de laboratorio inicial ante un nódulo tiroideo es la determinación de la tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH) pues tiene una alta sensibilidad para detectar la disfunción tiroidea, incluso subclínica^{1, 2, 5, 18, 19} Sólo en caso de alteración de ésta se deben medir T₃ (triiodotironina), T₄ (tiroxina), y los niveles de autoanticuerpos contra el receptor de TSH (TSI) si la TSH es baja, y frente a la peroxidada tiroidea (TPO) si está elevada.

La determinación de calcitonina es controvertida. Se acepta su determinación en caso de sospecha clínica o citológica de cáncer medular, historia familiar o sospecha de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2). Sin embargo, su uso rutinario en el diagnóstico del nódulo tiroideo no está totalmente aceptado^{1, 18, 20} Algunos autores la recomiendan en los nódulos sospechosos de malignidad o antes de cualquier intervención quirúrgica sobre el tiroides^{2, 21} Otros, por el contrario, recomiendan su uso sistemático, argumentando que permite la detección de carcinoma medular en un número considerable de nódulos (1 de cada 200-300 casos), con mejor sensibilidad que la PAAF y en estadios más precoces, convirtiéndose, junto con una cirugía radical inicial, en el factor más determinante para la curación bioquímica de estos pacientes^{19, 22}

En ningún caso se recomienda la determinación de tiroglobulina (Tg) pero sí la de calcio, para descartar patología paratiroidea concomitante e interpretar correctamente un incidentaloma paratiroideo durante la cirugía²¹

2. Ecografía

Hoy en día, la ecografía de alta resolución se considera la técnica de imagen más fiable para detectar nódulos tiroideos, y es obligatoria ante un nódulo palpable (19). Es una técnica inmediata, de bajo coste y no invasiva (23), que permite detectar nódulos sólidos de 3 mm y quísticos de 1 mm de diámetro^{10, 24} En la exploración cervical, además del tiroides, se deben incluir los compartimentos central y lateral en busca de adenopatías y la zona dorsal e inferior al tiroides, en busca de patología paratiroidea^{1, 2, 5, 19, 21, 25} Por sí sola, la ecografía modifica el manejo clínico de dos terceras partes de los pacientes con un nódulo cervical palpable, bien porque no se identifican nódulos tiroideos, o si los detecta son milimétricos, bien poniendo de manifiesto otros nódulos que requerirán biopsia (26). Además proporciona asistencia en procedimientos diagnósticos (PAAF) o terapéuticos (aspiración de quistes, inyección de etanol, termoablación con láser o radiofrecuencia), y permite el seguimiento tras el tratamiento¹⁷

La adición de la tecnología Doppler con color consigue identificar el flujo sanguíneo en el interior de los tumores tiroideos. Éste es mínimo en las lesiones benignas, mientras que las malignas tienen un anillo periférico con un flujo intralesional muy abundante^{3, 23}

Además de la alta resolución y el Doppler, ha habido otros avances técnicos en relación con la ecografía. La elastografía se usa para determinar la consistencia de los nódulos (más alta en los tumores malignos), no estando recomendada en nódulos quísticos o cuando hay muchos nódulos coalescentes en el contexto de bocio multinodular^{2, 23} En la actualidad se considera una herramienta prometedora que mejorará el rendimiento de la ecografía convencional, aumentando su especificidad (27). Los equipos de elastografía han evolucionado

hasta el método de medición de ondas de corte (*shear-wave elastography* -SWE-) (27, 28) que utiliza la presión acústica de la sonda, estandarizando la compresión, para obtener información cuantitativa en tiempo real. Dado que la elasticidad del tejido se calcula en función de la velocidad de las ondas, se elimina la variabilidad interobservador, haciendo los resultados muy consistentes (27). Con esta técnica, en un reciente metanálisis, la sensibilidad y la especificidad son del 0,84 (95% intervalo de confianza [IC], 0,76-0,90) y 0,90 (95% IC, 0,87-0,92) respectivamente, con un área bajo la curva de 0,92 (29). La última innovación relacionada con el diagnóstico ecográfico es el uso de contraste, aprovechando la rica vascularización del tiroides. Éste ayuda a realzar el parénquima tiroideo y el análisis de la perfusión del mismo es útil en la diferenciación de tumores malignos de los benignos^{2, 23} Hasta ahora, ni la elastografía ni el uso de contraste se consideran técnicas rutinarias en la evaluación del tiroides^{16, 18}

En el documento de consenso de la *Society of Radiologists in Ultrasound* (3) se recomienda realizar ecografía en escala de grises y con Doppler en color para la evaluación de los nódulos tiroideos, describiendo su tamaño, ecogenicidad, composición, la presencia o ausencia de macro o microcalcificaciones y halo, la irregularidad o no de sus márgenes, y las características del flujo sanguíneo intranodular.

Ni el número de nódulos (4, 26, 30) ni su tamaño ayudan a discriminar los tumores benignos de los malignos (31). Sin embargo, el crecimiento rápido indica mayor riesgo de malignidad^{3, 4} Los micronódulos (≤ 1 cm) no suelen ser relevantes clínicamente, y, en ausencia de otros datos sospechosos (clínicos o radiológicos), sólo precisan reevaluaciones periódicas (5).

Los hallazgos ecográficos asociados a malignidad son:

- Hipoecogenicidad (32)
- Naturaleza sólida, puesto que el riesgo de malignidad de los nódulos quísticos es menor al 2% (2).
- Presencia de microcalcificaciones: relacionadas con los cuerpos de psamoma (depósitos de cristales de calcio de 10-100 μm). Se consideran el hallazgo ecográfico más específico de cáncer tiroideo^{30, 33}
- Halo: grueso e irregular en el cáncer folicular, o la ausencia del mismo en el cáncer papilar o medular³²
- Margen irregular³⁰
- Flujo sanguíneo intranodular aumentado (3).
- Aspecto esférico (diámetro anteroposterior/ diámetro transversal > 1)³⁰
- Rigidez en la elastografía³⁴
- Invasión de estructuras extratiroideas o la metástasis en ganglios linfáticos cervicales son datos muy específicos de malignidad. Ecográficamente, estas adenopatías suelen tener microcalcificaciones, áreas quísticas, una forma redondeada, el tamaño aumentado, los márgenes irregulares, y la estructura heterogénea, con pérdida del hilio graso y una vascularización intraganglionar irregular³⁰

Se puede afirmar que la presencia de 2 factores de riesgo ecográficos identifica la mayoría (87-93%) de las lesiones neoplásicas del tiroides (4). En la tabla 2 se muestra la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de las características ecográficas para la detección de cáncer³²

Finalmente, se han descrito cuatro patrones ecográficos al-

tamente predictivos de benignidad que podrían evitar hasta el 61% de las biopsias³⁵ Estos patrones son:

- a) esponjiforme (quistes alargados dispuestos en capas fina y avasculares o isovasculares) propio del bocio colode;
- b) quístico con un grumo central de coloide avascular;
- c) patrón de jirafa (áreas globulares hiperecogénicas rodeadas de líneas hipoecogénicas) típico de la tiroiditis de Hashimoto;
- d) hiperecoico, encontrado en los nódulos de regeneración de la tiroiditis de Hashimoto.

3. PAAF

La PAAF es el test mas seguro, eficaz y eficiente para evaluar las lesiones tiroideas (1), con una especificidad y un valor predictivo positivo (VPP) que rondan el 100% en la mayoría de los estudios, incluido el nuestro (36-43). En cualquier caso, incluso realizándola guiada por ecografía, la tasa de falsos negativos es del 2-3%, siendo aún mayor cuanto más grande es el nódulo evaluado. Asimismo tiene falsos positivos ya que el 2-3% de las citologías malignas corresponde a lesiones finalmente benignas⁴⁴

En principio, cualquier nódulo tiroideo palpable, que usualmente mide más de 1 cm, es candidato a PAAF (45). Los nódulos de 1 cm o menos y los incidentalomas se puncionarán si hay datos clínicos y/o radiológicos de malignidad (1, 2, 18, 21, 46). Dado que el riesgo de cáncer en bocio multinodular es similar al del nódulo solitario (31), la decisión sobre qué lesión se tiene que puncionar (además del nódulo de mayor tamaño) debería tomarse en función de los hallazgos ecográficos, gammagráficos (cuando estén disponibles) y los factores de riesgo del paciente (3, 19). Si se detectan adenopatías sospechosas se recomienda biopsiarlas también (18). No se aconseja su uso en caso de nódulos hiperfuncionantes, salvo que haya otros datos preocupantes (clínicos o radiológicos), ni en los nódulos puramente quísticos o en los esponjiformes⁴⁵ El drenaje de los quistes mediante PAAF con finalidad terapéutica también está indicado, sobre todo en los pacientes sintomáticos (1)

Las tiroiditis agudas, subagudas y crónicas se suelen diagnosticar bien clínicamente, por lo que la PAAF no suele aportar mucha información, al contrario que en la tiroiditis de Riedel, que a veces es indistinguible del cáncer anaplásico (2).

La PAAF *guiada por palpación* se puede hacer en nódulos tiroideos principalmente sólidos, de más de 1 cm, fácilmente identificables en la exploración física o ya confirmados ecográficamente, en pacientes sin cirugía previa cervical que afecte a la anatomía tiroidea. Igualmente, se realizará si no está disponible la técnica ecoguiada (45). La PAAF *ecoguiada* tiene más sensibilidad que la realizada por palpación, disminuyendo el número de citologías no diagnósticas o con resultado falso negativo. Además, ayuda a decidir qué tipo de aguja usar y permite la punción de adenopatías sospechosas, evitando la lesión de otras estructuras cervicales (16, 18, 45, 47). Se debe hacer en nódulos no palpables, predominantemente quísticos o localizados en la parte posterior del tiroides, y siempre después de una punción no diagnóstica^{2, 16, 45}

El sistema Bethesda para informar la citología tiroidea (TBSRTC)^{48, 49} fue fruto de un consenso encaminado a uni-

Tabla 2
Sensibilidad y especificidad de las características ecográficas para la detección de cáncer en nódulos tiroideos

	Sensibilidad media (rango)		Especificidad media (rango)	
Microcalcificaciones	52%	(26% - 73%)	83%	(69% - 96%)
Ausencia de halo	66%	(46% - 100%)	54%	(30% - 72%)
Márgenes irregulares	55%	(17% - 77%)	79%	(63% - 85%)
Hipoecogenicidad	81%	(49% - 90%)	53%	(36% - 66%)
Flujo intranodular aumentado	67%	(57% - 74%)	81%	(49% - 89%)

ficar la terminología de los informes citológicos en patología tiroidea. Este sistema fue adoptado en nuestro centro en el año 2009 y se resume a continuación, junto con los términos equivalentes de la clasificación de la *British Thyroid Association* (BTA)^{20, 47}

En la categoría no diagnóstica (48, 49) o Thy1 de la BTA (Thy1c si se obtiene contenido quístico) (20, 47) se incluyen muestras sanguinolentas, frotis mal fijados o conservados, o con un número inadecuado de células (se necesitan un mínimo de 6 grupos celulares con al menos 10 células cada uno). Este diagnóstico debería ser dado en menos del 10% de las muestras tomadas. El riesgo de malignidad, excluyendo los aspirados líquidos, es del 1-4%. La indicación es repetir la PAAF guiada por ecografía. Si se repite este resultado el riesgo de cáncer se eleva hasta el 10%, en cuyo caso la recomendación es extirpar la lesión.

El 60-70% de las muestras obtenidas se encuadran en la categoría benigna (48, 49) o Thy2 (Thy2c cuando son lesiones quísticas con células foliculares) (20, 47). Inicialmente se puede evitar la intervención quirúrgica pero, como la tasa de falsos negativos llega hasta el 3%, estos pacientes deben ser reevaluados en los siguientes 6-18 meses. Si se aprecia crecimiento significativo o signos ecográficos sospechosos, se debería repetir la punción. El diagnóstico final de estas lesiones suele ser bocio multinodular, adenoma folicular (AF), o tiroiditis (linfocítica o granulomatosa).

La atipia de significado incierto (AUS) o neoplasia folicular de significado incierto (FLUS) (48, 49) es una categoría muy heterogénea y no debería representar más del 7% de las muestras. En estos casos la indicación sería repetir la PAAF. En esta categoría se incluyen todos los resultados no catalogables ni como benignos ni como neoplasia folicular o sospechoso de malignidad. En algunos casos, el motivo es porque el grado de atipia celular o arquitectural es insuficiente y en otros, porque se trata de muestras con baja celularidad, o con artefactos de preparación. El riesgo estimado de cáncer es del 5-15% y si repetido, del 20-25%. Su equivalente según la BTA es Thy3a (20, 47)

La categoría neoplasia folicular (FN)/ sospechoso de neoplasia folicular (SFN) (48-50) trata de identificar a aquellos nódulos que se puedan corresponder con un carcinoma folicular (CFT) o con la variante folicular del carcinoma papilar (CPT-VF) con un riesgo de malignidad es del 15-30%. Puesto que diagnóstico diferencial con el AF, se basa en la invasión capsular y/o vascular, los hallazgos citológicos (alta celulari-

dad, escaso coloide, microfoliculos) no son suficientes para esta distinción. El término equivalente en la guía británica es "posible neoplasia" o Thy3 (Thy3f) (47). En este apartado se incluye también la neoplasia de células de Hürthle, adenoma (ACH) y carcinoma (CCH), considerados variantes oncocíticos del AF y CFT, respectivamente. El riesgo de malignidad es algo superior (15-45%), sobre todo en nódulos de diámetro igual o superior a 3,5 cm. No obstante, alrededor del 16-25% de citologías de FN que contienen células oncocíticas corresponderán a proliferaciones hiperplásicas presentes en el bocio nodular o en la tiroiditis linfocítica.

Ésta es la categoría diagnóstica más problemática, ya que ningún dato clínico (edad, sexo, número de nódulos), o de imagen (tamaño, características ecográficas, en gammagrafía o en 18FDG-PET), aporta una mejor capacidad discriminativa que la PAAF^{51, 52}. Estos enfermos deben ser tratados quirúrgicamente para obtener un diagnóstico cierto, y dado que la biopsia intraoperatoria tampoco es capaz de diferenciar entre adenoma y carcinoma, no se recomienda su realización rutinaria.⁵⁰

En algunas ocasiones, aunque la probabilidad de cáncer sea alta (60-75%) (48, 49), no hay datos suficientes para este diagnóstico y debe de informarse como lesión sospechosa de malignidad. Sucede así cuando en las muestras citológicas sólo hay 1 o 2 características de CPT (o de otros tumores), éstas están presentes focalmente y no repartidas por toda la población celular, o el número de células de la muestra es escaso. El tratamiento recomendado es quirúrgico: lobectomía para tumores menores de 4 cm y tiroidectomía total o casi total si miden más de 4 cm, la citología es sospechosa de CPT, hay historia familiar de cáncer tiroideo o de irradiación previa) (53). La correspondencia con la BTA es Thy4, "sospechosa de malignidad" (20, 47).

Si las características citomorfológicas de la muestra son concluyentes de cáncer, se debe de informar como lesión maligna (Thy5 en la guía británica (20, 47)), especificando, si es posible, el tipo de tumor. Alrededor del 3-7% de las citologías dan este diagnóstico, y la mayoría corresponderán a CPT, con un valor predictivo positivo del 97-99%. La recomendación es realizar una tiroidectomía total o casi total en todos los tumores de más de 1 cm, mientras que los tumores más pequeños podrían ser tratados con lobectomía^{48, 49}

En la tabla 3 se resumen las categorías diagnósticas citológicas^{11, 18, 46} adoptadas por otras sociedades científicas en sus guías

Tabla 3
Otras clasificaciones citológicas

Categoría	ATA 2009 ¹	SLAT 2009 ⁴⁶	ETA / AACE / AME 2010 ⁴⁸
1	No diagnóstica	Insatisfactoria	No diagnóstica (clase 1)
2	Benigna	Benigna	Benigna o negativa (clase 2)
3	Indeterminada (FN, HCN, FLUS, atipia, sospechosa de malignidad)	Indeterminada (patrón folicular)	Lesiones foliculares (clase 3)
4		Sospechosa de malignidad	Sospechosa (clase 4)
5	Sugerente/ diagnóstica de CPT	Maligna	Maligna (clase 5)

ATA: American Thyroid Association; SLAT: Sociedad Latinoamericana del Tiroides; ETA: European Thyroid Association; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; AME: Associazione Medici Endocrinology; AUS: Atipia de significado incierto; FLUS: lesión folicular de significado incierto; NF: Neoplasia folicular; SFN: sospechosa de neoplasia folicular; HCN: adenoma de células de Hürthle CPT: cáncer papilar de tiroides.

Tabla 4
Inmunohistoquímica asociada a PAAF(2)

Tumor	Inmunohistoquímica	Otras técnicas
Cáncer medular de tiroides	Calcitonina, CEA, cromogranina	
Cáncer anaplásico	Pancitoqueratina	
Tumores metastáticos en el tiroides	TTF-I. Si negativo: inmunohistoquímica para riñón, pulmón, mama, colon, melanoma	
Linfoma	marcadores de linfocitos B y T	Citometría de flujo
Lesiones paratiroides	TTF-I, cromogranina, paratohormona	PTH en el aspirado de la PAAF
Ganglios linfáticos	TTF-I, Tg, y/o calcitonina	Tg en el aspirado de la PAAF

Tg: tiroglobulina; CEA: antígeno carcinoembrionario; TTF-I: Factor de transcripción tiroideo-I; PTH: paratohormona.

clínicas. A cada una de ellas, igual que en el TBSRTC, se le ha asignado una recomendación terapéutica.

4. Otras pruebas diagnósticas.

Son útiles para confirmar el diagnóstico, como ayuda en caso de metástasis tiroideas de otros tumores o para mejorar la rentabilidad de la PAAF en caso de citología indeterminada^{1-3, 54}

Estudios auxiliares a partir de muestras citológicas

La inmunohistoquímica puede ayudar al diagnóstico diferencial en caso de cáncer medular, anaplásico, tumores metastáticos en el tiroides, linfoma o en lesiones paratiroides (Tabla 4)^{2, 54}

La descripción de los marcadores moleculares asociados a cáncer de tiroides sobrepasa ampliamente los objetivos de esta revisión. A modo de resumen podemos decir que se han realizado múltiples estudios encaminados no sólo a diferenciar los nódulos malignos de los benignos, sino también a dar un pronóstico sobre la agresividad tumoral y a proporcionar dianas para el tratamiento (55). De hecho, la técnica ha avanzado lo suficiente para realizar estudios genéticos en las muestras obtenidas por PAAF, existiendo plataformas de diagnóstico disponibles comercialmente (56-64).

Aunque no está indicada formalmente, la determinación de

mutaciones de los genes BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPAR γ o galectina-3 se considera útil en casos de citología indeterminada^{1-3, 54}

Biopsia con aguja gruesa

Aunque inicialmente no se consideró de utilidad (65), la biopsia con aguja gruesa (BAG) ha ganado adeptos en los últimos años. Aporta una muestra histológica en la que se pueden analizar no sólo las características celulares sino también la arquitectura tisular, proporcionando un diagnóstico más preciso (71). Se utilizan dispositivos automáticos accionados por resorte (o vacío) con agujas de 16-18-gauge, bajo anestesia local y guiados por ecografía (71) con una baja tasa de complicaciones (66). Está indicada principalmente en casos de PAAF no valorables^{18, 66-69} puesto que hasta un tercio de éstas volverán a ser no diagnósticas, frente al 1,3-3,8% de las muestras obtenidas por BAG(67-69). Ésta aporta una sensibilidad para detectar cáncer del 70-96% (68-70) y una especificidad del 80-100% (68, 70). Algunos autores, sin embargo, la consideran como una técnica complementaria a la PAAF ya que usadas conjuntamente aumenta la sensibilidad diagnóstica^{70, 71} También se considera de utilidad en aquellos casos en los que a pesar de una citología benigna, la sospecha de malignidad ecográfica es alta, evitando PAAF repetitivas o la realización de una cirugía

diagnóstica (72). En el caso de citología previa de FN, la BAG proporciona el diagnóstico correcto en el 64% de los casos (67).

Gammagrafía

Actualmente se ha limitado el uso de la gammagrafía tiroidea a pacientes con niveles de TSH bajos o suprimidos, lo que confirmaría la naturaleza hiperfuncionante de la lesión, tanto en caso de nódulos solitarios como en bocio multinodular^{1, 2, 19} La Sociedad Alemana de Cirujanos Endocrinos, en su guía para el tratamiento de la enfermedad tiroidea benigna, también recomienda su uso en el bocio intratorácico o ectópico y en la recidiva de la enfermedad benigna²¹

Otras pruebas de imagen

La sensibilidad de la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (MRI) para la detección de nódulos tiroideos es menor que la de la ecografía, y tampoco ofrecen una evaluación mejor en caso de cáncer. La máxima utilidad de la TAC, en la evaluación inicial de un bocio nodular, es en caso de componente intratorácico ya que es la técnica de imagen que mejor evalúa la compresión de estructuras cervicomedíastínicas (73). Sus resultados mejoran con contraste intravenoso, pero su administración retrasaría el tratamiento ablativo con yodo radioactivo entre 6 y 12 semanas, en caso de estar indicado (2, 18, 21, 74).

La tomografía por emisión de positrones con 18-F-fluorodesoxiglucosa asociada a TAC (¹⁸FDG-PET/TAC) no está actualmente indicada para la evaluación inicial del nódulo tiroideo por su baja especificidad (1). La capacidad para diferenciar las lesiones benignas de las malignas es muy variable en los estudios que la analizan (2). Recientemente se ha publicado un metanálisis (75) en el que se revisan sus resultados en nódulos con citología indeterminada. En esta situación, un nódulo sin avidez por la glucosa (sobre todo si mide más de 1,5 cm) será muy probablemente benigno (75, 76). En general, la captación focal en la ¹⁸FDG-PET/TAC, aunque puede estar presente en patología benigna, incrementa la posibilidad de malignidad en un 25,8-38,7%⁷⁵

Tratamiento.

Si bien cualquier nódulo tiroideo con sospecha de malignidad debe tratarse quirúrgicamente, las lesiones benignas admiten terapia médica o quirúrgica.

Levotiroxina

El tratamiento con hormona tiroidea no está recomendado de forma rutinaria^{1, 2, 18, 46} Dado que la TSH estimula el crecimiento del tiroides normal y de los nódulos, el mantenimiento de sus niveles por debajo de 0,3 mU/L, prevendría el crecimiento de estos últimos (17). Si el nódulo es reciente, pequeño, coloide o con cambios degenerativos, la respuesta a T₄ parece ser buena, reduciéndolo o eliminándolo (5). El metaanálisis de Castro *et al.* concluye que, aunque no se puede recomendar su uso de forma generalizada, se aprecia una tendencia a la disminución del volumen (en más del 50%) en los nódulos sólidos, mientras que los quísticos recidivan

tras el tratamiento (77). La población diana podría ser pacientes eutiroideos, menores de 50 años, con nódulos pequeños. En los pacientes mayores de 50 años habría que individualizar el tratamiento (2, 5, 18).

Radiyodo

Está indicado en enfermedad de Graves y en nódulos hiperfuncionantes (solitarios o en bocio multinodular), con o sin hipertiroidismo clínico y contraindicado durante el embarazo y la lactancia^{5, 17, 18, 78}

La cura bioquímica se consigue en un 75% de los casos, pero también se aprecia una disminución del volumen tiroideo (40%) tras dosis única de yodo-131 (17). Es por este efecto que también se ha indicado en casos de bocio normofuncionante (incluyendo el intratorácico) en pacientes con alto riesgo quirúrgico y bocios de menos de 100 ml de volumen. En estos casos se consigue una reducción del 50% del volumen con la primera dosis (78). El uso de TSH sintética (rhTSH) parece mejorar estos resultados, disminuyendo el tamaño glandular en el 40-50% de su volumen en 6-12 meses (46). El principal efecto secundario es el hipotiroidismo, que aparece en el 10% de los pacientes durante los primeros 5 años siguientes al tratamiento, aumentando esta tasa con el tiempo¹⁷

Cirugía

Está indicada en pacientes con síntomas locales (disfonía, disfagia, disnea), bocio intratorácico, exposición previa a radiación, crecimiento progresivo, características sospechosas ecográficas o en la PAAF (incluyendo pacientes con citología no diagnóstica persistente o AUS/FLUS), bocio tóxico no controlado con antitiroideos o radiyodo y ante la preferencia del paciente por cuestiones estéticas^{2, 18, 21} En caso de enfermedad uninodular se recomienda realizar hemitiroidectomía (lobectomía más istmectomía), mientras que se debe hacer tiroidectomía total o casi total en la enfermedad multinodular (18).

Otros procedimientos terapéuticos

En la última década se han introducido nuevas técnicas guiadas por ecografía, para evitar la intervención quirúrgica: la inyección percutánea con etanol (PEI), la ablación termal percutánea con láser (PLA), la ecografía de alta intensidad (HIFU) y la radiofrecuencia (RFA)⁷⁹

El tratamiento con etanol se inició en los años 90 con nódulos tóxicos (80) con resultados bastante aceptables a largo plazo (media de seguimiento de 60 meses), con una tasa de curación global del 92,7% de los nódulos tratados, a costa de un 2,4% de abandonos del tratamiento por dolor y una tasa de complicaciones del 3,2%, incluyendo lesión transitoria de nervio recurrente (81). Este tratamiento se ha considerado más útil en nódulos predominantemente quísticos (82) con un volumen menor a 20 ml (83), en los que consigue aspirar todo el contenido (84). El aspecto del aspirado amarillo-verdoso se relaciona con una aspiración escasa o leve (84). En el caso de nódulos predominantemente sólidos, se consideran factores de buena respuesta al tratamiento la hipervascularización, y la ecogenicidad intranodular en la ecografía Doppler de control (85). Incluso se ha recomendado su uso en el tratamiento de la

recidiva ganglionar cervical del CPT, tras cirugía y radioyodo (86).

También la ablación de nódulos tiroideos benignos con HIFU ha dado algunos resultados prometedores^{87, 88}

La investigación en la termoablación con láser en humanos data de los primeros años de este siglo (89). Se ha establecido su indicación en nódulos benignos con síntomas compresivos y alto riesgo quirúrgico, para reducir el tamaño de tumores malignos inoperables, y como paso previo a radioterapia externa o quimioterapia sistémica (90). En el caso de nódulos fríos, aunque disminuyen los síntomas tras la reducción del tamaño^{91, 92} hasta un 29% de los casos requerirán tratamiento quirúrgico a largo plazo (91). También se han publicado resultados iniciales prometedores en nódulos predominantemente quísticos recidivantes (93), metástasis ganglionares cervicales de cáncer papilar sincrónicas o metacrónicas^{94, 95} e incluso como tratamiento inicial del microcarcinoma⁹⁶

La radiofrecuencia ha irrumpido con fuerza en el tratamiento del nódulo tiroideo. Desde los primeros casos tratados (97) hasta la actualidad se han publicado numerosos estudios y una revisión sistemática de sus resultados (79). Las conclusiones de este metanálisis indican que esta terapia podría considerarse como primera opción no quirúrgica en nódulos benignos sólidos y/o tóxicos, sobre todo en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Es un procedimiento seguro, bien tolerado, y con pocas complicaciones y con un buen resultado estético, que consigue reducir el tamaño del nódulo, los síntomas, y la necesidad de antitiroideos.

Incidentaloma tiroideo.

Se define como cualquier nódulo descubierto durante una prueba de imagen (ecografía, TAC, MRI, ¹⁸FDG-PET) indicada por enfermedad no tiroidea (2).

La tasa de detección de incidentalomas por ecografía en población sana se estima en el 17-68%.^{8, 10, 12, 73, 98} En ecografía por patología carotídea se descubrió afectación tiroidea en el 9,4-13% de los pacientes, y de ellos, alrededor del 3% fue finalmente diagnosticado de cáncer tiroideo.^{99, 100} En ecografías por patología paratiroidea la tasa de lesiones tiroideas se sitúa entre el 38,4-46,2%.⁹⁸

En el 10-17% de TAC y MRI se detectan lesiones tiroideas.^{11, 101} En el estudio de Shetty *et al.* (102) se describe afectación tiroidea en la TAC de 230 pacientes con una tasa de malignidad del 3,9%, asociada a los nódulos más grandes y a pacientes menores de 35 años, sin encontrar otros datos predictores de carcinoma.

Las captaciones focales detectadas en gammagrafía sestamibi tienen un alto riesgo de malignidad (22-66%), generalmente para carcinoma folicular⁴⁵

La tasa de incidentaloma tiroideo en ¹⁸FDG-PET ronda el 2-3% (73). En la revisión sistemática de Soelberg *et al.* (103) se detectan un 1,6 % de captaciones focales y un 2,1% de captaciones difusas. Mientras que las primeras tienen un riesgo de malignidad de casi el 35%, en las segundas el riesgo es muy bajo (4,4%).

Como recomendación general, las lesiones descubiertas por TAC, MRI o ecografía por otro motivo, deberán ser evaluados

mediante una ecografía enfocada al estudio tiroideo^{73, 101, 102} Requerirán PAAF en los siguientes casos:

- Lesiones con diámetro mayor de 0,8 - 1,5 cm^{31, 100}
- Cuando se aprecien características ecográficas de malignidad, independientemente del tamaño (3).
- Todas las captaciones focales descubiertas por ¹⁸FDG-PET.¹⁰³
- Todos los nódulos tiroideos captantes en gammagrafía con sestamibi realizada por patología paratiroidea⁴⁵

Consideraciones finales

La importancia de la enfermedad nodular tiroidea radica tanto en su prevalencia como en la necesidad de descartar la presencia de un cáncer. La correcta evaluación inicial permitirá distinguir a los pacientes que requieran cirugía de los sólo precisen seguimiento. Además de la ecografía y la PAAF, existen nuevas técnicas que tratan de mejorar el diagnóstico preoperatorio (marcadores genéticos, BAG, elastografía, ¹⁸FDG-PET), sobre todo en caso de lesiones con citología indeterminada. En su tratamiento se tiende hacia técnicas quirúrgicas menos invasivas y hacia la investigación en tratamientos ablativos no quirúrgicos.

Bibliografía

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2009;19(11):1167-214. Epub 2009/10/29.
2. Wemeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Trammaloni J, Leteurtre E, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Annales d'endocrinologie.* 2011;72(4):251-81. Epub 2011/07/26.
3. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005;237(3):794-800. Epub 2005/11/24.
4. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2006;12(1):63-102. Epub 2006/04/07.
5. Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C, di Cairano G, Guarino E. Management for thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1443-9.
6. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2008;22(6):901-11. Epub 2008/12/02.
7. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of internal medicine.* 1968;69(3):537-40. Epub 1968/09/01.
8. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology.* 1991;181(3):683-7. Epub 1991/12/01.
9. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule.

- Comparison between palpation and ultrasonography. *Archives of internal medicine*. 1995;155(22):2418-23. Epub 1995/12/11.
10. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *European journal of clinical investigation*. 2009;39(8):699-706. Epub 2009/07/16.
 11. Miller MC. The patient with a thyroid nodule. *The Medical clinics of North America*. 2010;94(5):1003-15. Epub 2010/08/26.
 12. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Archives of internal medicine*. 1994;154(16):1838-40. Epub 1994/08/22.
 13. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Annals of internal medicine*. 2003;138(4):315-8. Epub 2003/02/15.
 14. Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, et al. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2002;110(7):348-54. Epub 2002/10/25.
 15. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *The New England journal of medicine*. 1993;328(8):553-9. Epub 1993/02/25.
 16. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(6):354-61. Epub 2011/03/03.
 17. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *The New England journal of medicine*. 2004;351(17):1764-71. Epub 2004/10/22.
 18. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(5):287-91. Epub 2010/05/19.
 19. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;154(6):787-803. Epub 2006/05/27.
 20. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer. London: Royal College of Physicians; 2007. Available from: http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf.
 21. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2011;396(5):639-49. Epub 2011/03/23.
 22. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(1):163-8. Epub 2004/01/13.
 23. Acharya UR, Vinitha Sree S, Krishnan MM, Molinari F, Garberoglio R, Suri JS. Non-invasive automated 3D thyroid lesion classification in ultrasound: a class of ThyroScan systems. *Ultrasonics*. 2012;52(4):508-20. Epub 2011/12/14.
 24. Scheible W, Leopold GR, Woo VL, Gosink BB. High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. *Radiology*. 1979;133(2):413-7. Epub 1979/11/01.
 25. Siström C. Thyroid nodule aspiration guided by ultrasound. *American family physician*. 1995;51(5):1066, 8. Epub 1995/04/01.
 26. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Annals of internal medicine*. 2000;133(9):696-700. Epub 2000/11/14.
 27. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, et al. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *European journal of radiology*. 2014;83(3):420-8. Epub 2013/06/15.
 28. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):5281-8. Epub 2010/10/01.
 29. Zhang B, Ma X, Wu N, Liu L, Liu X, Zhang J, et al. Shear wave elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(12):2163-9. Epub 2013/11/28.
 30. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(3):847-60; discussion 61-5. Epub 2007/05/15.
 31. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):1941-6. Epub 2002/05/08.
 32. Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(2):401-17, ix. Epub 2008/05/27.
 33. Shi C, Li S, Shi T, Liu B, Ding C, Qin H. Correlation between thyroid nodule calcification morphology on ultrasound and thyroid carcinoma. *The Journal of international medical research*. 2012;40(1):350-7. Epub 2012/03/21.
 34. Cakir B, Aydin C, Korukluoglu B, Ozdemir D, Sisman IC, Tuzun D, et al. Diagnostic value of elastosonographically determined strain index in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Endocrine*. 2011;39(1):89-98. Epub 2010/11/16.
 35. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(1):207-13. Epub 2009/06/23.
 36. Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HT, Miskin M, Rosen IB. A prospective study of combined ultrasonography and needle aspiration biopsy in the assessment of the hypofunctioning thyroid nodule. *Surgery*. 1977;82(4):474-82. Epub 1977/10/01.
 37. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clinics in laboratory medicine*. 1993;13(3):699-709. Epub 1993/09/01.
 38. Campillo-Soto A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, Soria-Aledo V, Gimenez-Bascunana A, Miquel Perello J, et al. [Utility of frozen section in the surgical treatment of thyroid nodules]. *Cirugia española*. 2006;79(3):176-9. Epub 2006/03/21. Utilidad de la biopsia intraoperatoria en el tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo.
 39. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007;111(5):306-15. Epub 2007/08/08.
 40. Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, et al. A large multicenter correlation study of thyroid

- nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(3):243-51. Epub 2010/12/31.
41. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(2):92-100. Epub 2001/03/22.
 42. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: An institutional experience of 1,945 cases. *Diagnostic cytopathology*. 2012;40 Suppl 1:E27-32. Epub 2012/05/25.
 43. Muñoz Pérez N, Serradilla Martín M, Olmos Juárez E, Moreno Cortés C, Martín J, García García C, et al. Utilidad de la punción aspiración con aguja fina preoperatoria y la biopsia intraoperatoria en la patología tiroidea. *X Congreso de la ASAC; Torremolinos (Málaga): Cirugía Andaluza*; 2007. p. 109.
 44. Langer JE, Baloch ZW, McGrath C, Loevner LA, Mandel SJ. Thyroid nodule fine-needle aspiration. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2012;33(2):158-65. Epub 2012/03/14.
 45. Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, de Agustin PP, Doherty GM, Faquin WC, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*. 2008;36(6):390-9. Epub 2008/05/15.
 46. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, et al. Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(9):1167-75. Epub 2010/02/04.
 47. Cross P, Chandra A, Giles T, Johnson S, Kocjan G, Poller D, et al. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens 2009. Available from: <http://www.rcpath.org/Resources/RCPath/Migrated%20Resources/Documents/G/g089guidanceonthereportingofthyroidcytologyfinal.pdf>.
 48. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*. 2008;36(6):425-37. Epub 2008/05/15.
 49. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1159-65. Epub 2009/11/06.
 50. Faquin WC. The thyroid gland: recurring problems in histologic and cytologic evaluation. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(4):622-32. Epub 2008/04/04.
 51. Choi JYL, K.S.; Kim, H. J.; Shim, Y. M.; Kwon, O. J.; Park, K. et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47:609-15.
 52. Kebebew EP, M.; Reiff, E.; Duh, Q. Y.; Clark, O. H.; Mc Millan, A. ECM1 and TMPRSS4 are diagnostic markers of malignant thyroid neoplasms and improve the accuracy of fine needle aspiration biopsy. 2005;242:353-61.
 53. Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta cytologica*. 2011;55(1):4-12. Epub 2010/12/08.
 54. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *CytoJournal*. 2008;5:6. Epub 2008/04/09.
 55. Cañadas Garre M, Muñoz Pérez N, Villar del Moral J, Ferrón Orihuela JA, Llamas Elvira JM. Biomarkers in Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. In: Debmalaya B, Carpi A, Mukesh V, Gunduz M, editors. *Cancer Biomarkers*. Boca Raton (FL, USA): CRC Press 2014; 2014. p. 679-750.
 56. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *The New England journal of medicine*. 2012. Epub 2012/06/27.
 57. Agretti P, Ferrarini E, Rago T, Candelieri A, De Marco G, Dimidia A, et al. MicroRNA EXPRESSION PROFILE HELPS TO DISTINGUISH BENIGN NODULES FROM PAPILLARY THYROID CARCINOMAS STARTING FROM CELLS OF FINE NEEDLE ASPIRATION. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012. Epub 2012/06/26.
 58. Canadas-Garre M, Becerra-Massare P, Lopez de la Torre-Casares M, Villar-del Moral J, Cespedes-Mas S, Vilchez-Joya R, et al. Reduction of false-negative papillary thyroid carcinomas by the routine analysis of BRAF(T1799A) mutation on fine-needle aspiration biopsy specimens: a prospective study of 814 thyroid FNAB patients. *Annals of surgery*. 2012;255(5):986-92. Epub 2012/04/17.
 59. Kitano M, Rahbari R, Patterson EE, Steinberg SM, Prasad NB, Wang Y, et al. Evaluation of candidate diagnostic microRNAs in thyroid fine-needle aspiration biopsy samples. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(3):285-91. Epub 2012/02/07.
 60. Li H, Robinson KA, Anton B, Saldanha IJ, Ladenson PW. Cost-effectiveness of a novel molecular test for cytologically indeterminate thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(11):E1719-26. Epub 2011/08/26.
 61. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(5):569-77. Epub 2011/04/30.
 62. Shihru D, Hwang J, Khanafshar E, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Does the 3-gene diagnostic assay accurately distinguish benign from malignant thyroid neoplasms? *Cancer*. 2008;113(5):930-5. Epub 2008/07/29.
 63. Vriens MR, Weng J, Suh I, Huynh N, Guerrero MA, Shen WT, et al. MicroRNA expression profiling is a potential diagnostic tool for thyroid cancer. *Cancer*. 2012;118(13):3426-32. Epub 2011/10/19.
 64. Yip L, Farris C, Kabaker AS, Hodak SP, Nikiforova MN, McCoy KL, et al. Cost impact of molecular testing for indeterminate thyroid nodule fine-needle aspiration biopsies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(6):1905-12. Epub 2012/03/16.
 65. Silverman JF, West RL, Finley JL, Larkin EW, Park HK, Swanson MS, et al. Fine-needle aspiration versus large-needle biopsy or cutting biopsy in evaluation of thyroid nodules. *Diagnostic cytopathology*. 1986;2(1):25-30. Epub 1986/01/01.
 66. Sreaton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology*. 2003;226(3):827-32. Epub 2003/02/26.
 67. Hahn SY, Shin JH, Han BK, Ko EY, Ko ES. Ultrasonography-guided core needle biopsy for the thyroid nodule: does the procedure hold any benefit for the diagnosis when fine-needle aspiration cytology analysis shows inconclusive results? *The British journal of radiology*. 2013;86(1025):20130007. Epub 2013/04/09.
 68. Yeon JS, Baek JH, Lim HK, Ha EJ, Kim JK, Song DE, et al. Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy. *Radiology*. 2013;268(1):274-80. Epub 2013/03/26.
 69. Lee SH, Kim MH, Bae JS, Lim DJ, Jung SL, Jung CK. Clinical Outcomes in Patients with Non-Diagnostic Thyroid Fine Needle Aspiration Cytology: Usefulness of the Thyroid Core Needle Biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2014. Epub 2014/02/15.
 70. Liu Q, Castelli M, Gattuso P, Prinz RA. Simultaneous fine-needle

- aspiration and core-needle biopsy of thyroid nodules. The American surgeon. 1995;61(7):628-32; discussion 32-3. Epub 1995/07/01.
71. Quinn SF, Nelson HA, Demlow TA. Thyroid biopsies: fine-needle aspiration biopsy versus spring-activated core biopsy needle in 102 patients. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 1994;5(4):619-23. Epub 1994/07/01.
 72. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Song DE, Kim JK, Shong YK, et al. Sonographically suspicious thyroid nodules with initially benign cytologic results: the role of a core needle biopsy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(6):703-8. Epub 2013/04/03.
 73. Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(1):83-96. Epub 2012/02/07.
 74. Coltrera MD. Evaluation and imaging of a thyroid nodule. *Surgical oncology clinics of North America*. 2008;17(1):37-56, vii-viii. Epub 2008/01/08.
 75. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [(18) F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011. Epub 2011/03/25.
 76. Munoz Perez N, Villar del Moral JM, Muros Fuentes MA, Lopez de la Torre M, Arcelus Martinez JI, Becerra Massare P, et al. Could 18F-FDG-PET/CT avoid unnecessary thyroidectomies in patients with cytological diagnosis of follicular neoplasm? *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2013;398(5):709-16. Epub 2013/04/30.
 77. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(9):4154-9. Epub 2002/09/06.
 78. Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. London: RCP; 2007.
 79. Fuller CW, Nguyen SA, Lohia S, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review. *The Laryngoscope*. 2014;124(1):346-53. Epub 2013/10/15.
 80. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. *Work in progress. Radiology*. 1990;175(3):827-9. Epub 1990/06/01.
 81. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Sperlongano P, Parmeggiani D, Ripa C, et al. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: long-term follow-up in 125 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(3):800-8. Epub 2008/02/22.
 82. Kim JH, Lee HK, Lee JH, Ahn IM, Choi CG. Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;180(6):1723-6. Epub 2003/05/23.
 83. Jayesh SR, Mehta P, Cherian MP, Ilayaraja V, Gupta P, Venkatesh K. Efficacy and safety of USG-guided ethanol sclerotherapy in cystic thyroid nodules. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2009;19(3):199-202. Epub 2009/11/03.
 84. In HS, Kim DW, Choo HJ, Jung SJ, Kang T, Ryu JH. Ethanol ablation of benign thyroid cysts and predominantly cystic thyroid nodules: factors that predict outcome. *Endocrine*. 2013. Epub 2013/08/21.
 85. Kim DW, Rho MH, Park HJ, Kwag HJ. Ultrasonography-guided ethanol ablation of predominantly solid thyroid nodules: a preliminary study for factors that predict the outcome. *The British journal of radiology*. 2012;85(1015):930-6. Epub 2011/12/15.
 86. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. *Surgery*. 2013;154(6):1448-54; discussion 54-5. Epub 2013/11/02.
 87. Esnault O, Franc B, Chapelon JY. Localized ablation of thyroid tissue by high-intensity focused ultrasound: improvement of noninvasive tissue necrosis methods. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(10):1085-91. Epub 2009/10/07.
 88. Esnault O, Franc B, Menegaux F, Rouxel A, De Kerviler E, Bourrier P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation of thyroid nodules: first human feasibility study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(9):965-73. Epub 2011/08/13.
 89. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation—a feasibility study. *Radiology*. 2000;217(3):673-7. Epub 2000/12/09.
 90. Papini E, Bizzarri G, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of benign and malignant thyroid nodules. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2008;15(5):434-9. Epub 2008/09/05.
 91. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;165(1):123-8. Epub 2011/05/10.
 92. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(11):1253-61. Epub 2010/10/12.
 93. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Interstitial laser photocoagulation (ILP) of benign cystic thyroid nodules—a prospective randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(7):E1213-7. Epub 2013/06/20.
 94. Mauri G, Cova L, Tondolo T, Ierace T, Baroli A, Di Mauro E, et al. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(7):E1203-7. Epub 2013/05/15.
 95. Papini E, Bizzarri G, Bianchini A, Valle D, Misischi I, Guglielmi R, et al. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation is effective for treating selected nodal metastases in papillary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(1):E92-7. Epub 2012/11/15.
 96. Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, Lai R, Barbieri V, Negro R. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(12):1578-82. Epub 2013/08/28.
 97. Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2006;16(4):361-7. Epub 2006/05/02.
 98. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of internal medicine*. 1997;126(3):226-31. Epub 1997/02/01.
 99. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Azarow KS, Andersen CA. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg*. 2005;140(10):981-5. Epub 2005/10/19.
 100. Mitchell J, Parangi S. The thyroid incidentaloma: an increasingly frequent consequence of radiologic imaging. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2005;26(1):37-46. Epub 2005/03/18.

101. Youserm DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1997;18(8):1423-8. Epub 1997/09/20.
102. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;187(5):1349-56. Epub 2006/10/24.
103. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix T, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. A systematic review. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012. Epub 2012/05/01.