

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de 550 casos de nódulo tiroideoDres. Fernando Botta¹, Bolívar Delgado²**Resumen**

De una revisión de historias clínicas de pacientes sometidos a cirugía por patología tiroidea, se seleccionan 550 casos con diagnóstico preoperatorio de nódulo tiroideo solitario o dominante.

El objetivo de este trabajo es demostrar la utilidad de los estudios imagenológicos y la citología en la valoración diagnóstica del nódulo tiroideo.

En los 550 casos analizados, 510 fueron sometidos a centellografía (scan) y 269 a ecografía (ultrasonido).

75% de los nódulos estudiados (327), se presentaron fríos al scan y 58% (156) sólidos al ultrasonido. La mayoría de estos, 87%, fueron benignos.

Si bien 79% de los carcinomas se presentaron fríos y 68% sólidos, 73% de los nódulos benignos se presentaron fríos al scan y 56% sólidos al ultrasonido.

Se demuestra una alta sensibilidad de estos estudios, mayor de 90%, sin embargo, una especificidad muy baja, inferior al 14%, por lo tanto una muy escasa capacidad de selección de pacientes para cirugía. La citología presentó una baja sensibilidad, 76%. Esta cifra es reflejo de una falta de capacitación técnica y no del real valor del procedimiento en el momento actual. Sin embargo, a pesar de estos magros resultados, se encuentra un 50% de especificidad, esbozo del potencial de selección de esta técnica diagnóstica.

Concentrar los esfuerzos en lograr una citología con resultados acordes a los reportados en la literatura, permitirá evolucionar en 20 años la conducta actual frente al nódulo tiroideo en Uruguay, haciendo realidad conceptos tales como selección, algoritmo y costo-efectividad, con incalculables beneficios científico-asistenciales.

Palabras clave: Glándula tiroides
Neoplasma de tiroides

Summary

The authors select 550 cases with preoperative diagnosis of solitary or dominant thyroid nodule out of a review of clinical folders of patients who had undergone surgery for thyroid pathology. The aim of this study is to show the usefulness of imagenological studies and cytology in the diagnostic evaluation of thyroid nodules.

Out of the 550 cases, 510 had undergone scan and 269 ultrasonography. 75% of the nodules (327) appeared as cold in the scan and 58% (156) were solid in the US. Most of these were benign (87%).

Although 79% of the carcinomas appeared as cold and 68% as solid, 73% of the benign nodules were cold in the scan and 56% were solid in the US.

This shows high sensitivity of these studies, greater than 90%, but a very low specificity lower than 14%, and thus very low capacity for surgery selection.

Cytology presented low sensitivity (76%). This figure reflects low technical ability and not the real values of this procedure at present. In spite of this, 50% specificity is found, which gives an idea of the selective potential of this diagnostic technique. If efforts are joined in order to obtain cytology results closer, those in the literature, it will make a 20 year evolution possible as regards present conduct for thyroid nodule in Uruguay, and a real use of concepts such as selection, algorithm and cost-effectiveness with immense scientific and health care benefits.

Introducción

El nódulo tiroideo sigue siendo motivo de controversia ya que cualquier enfermedad puede manifestarse clínicamente como tal⁽¹⁾.

La utilidad de los distintos test diagnósticos, en distinguir entre lesión benigna y maligna no es la misma.

Ante esta eventualidad, existen tres conceptos

1. Prof. Adj. de Clínica Quirúrgica F
2. Prof. Director de Clínica Quirúrgica F

Presentado como tema libre al 43º Congreso Uruguayo de Cirugía Montevideo, 6 al 10 de diciembre de 1992
Clínica Quirúrgica F (Dir. Prof. Dr. Bolívar Delgado). Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo.

Correspondencia: Dr. F. Botta. Juan M. Pérez 2918 (903), Montevideo. CP 11300

Tabla 1.

	Nódulo solitario	Nódulo dominante
	398	152
Cáncer	50 (12,6%)	19 (12,5%)
Adenoma	200	16
No neoplásico	148	117

Tabla 3. Scan 510

	Benigno		Cáncer
Frío:	375 (75%)	327 (87%)	48 (13%)
Neutro:	73 (15%)	64 (88%)	9 (12%)
Caliente:	62 (10%)	58 (93%)	4 (6,4%)

Tabla 5. US 269

	Benigno		Cáncer
Sólido:	156 (58%)	135 (87%)	21 (13%)
Mixto:	80 (30%)	71 (89%)	9 (11%)
Quístico:	34 (13%)	33 (3%)	1 (3%)

Tabla 7. Scan

Positivos:	Frío:	Sensibilidad: 79%
		Especificidad: 27%
Positivos:	Frío + neutro:	Sensibilidad: 93%
		Especificidad: 13%
Us		
Positivos:	Sólido:	Sensibilidad: 68%
		Especificidad: 43%
Positivos:	Sólido + mixto:	Sensibilidad: 96%
		Especificidad: 14%

básicos en la práctica clínica a tener en cuenta: selección – algoritmo – costo/efectividad. Estos tres conceptos se encuentran íntimamente relacionados, ya que la selección de pacientes a ser sometidos a cirugía, aquellos con posibilidad de cáncer, se realiza en base a la utilización secuencial de los test diagnósticos disponibles.

La secuencia con que se utilizan éstos (algoritmo o protocolo), es determinada por la certeza diagnóstica y costo/efectividad determinada en cada uno de ellos⁽²⁾.

El uso combinado del centellograma (scan),

Tabla 2. Neoplasias foliculares (228)

Scan	Adenoma	Carcinoma
Frío 185 (81%)	166 (90%)	19 (10%)
Caliente 38 (17%)	35 (92%)	3 (8%)
B.M.N. (Bocio multinodular)		5

Tabla 4. Scan 510

	Benigno (449)	Cáncer (61)
Frío	73% (327)	79% (48)
Neutro	14% (64)	15% (9)
Caliente	13% (58)	6,5% (4)

Tabla 6. Us 269

	Benigno	Cáncer
Sólido	56% (135)	68% (21)
Mixto	30% (71)	29% (9)
Quístico	14% (33)	3% (1)

ecografía (US) y la hormonosupresión, brindan porcentajes de cáncer en piezas de resección inferiores al 20%. El resurgimiento de la citología a inicios de 1980, ha permitido aumentos muy significativos de éstos, disminuyendo el número de cirugía innecesaria, traduciendo el significativo aporte de este procedimiento en la selección de pacientes.

En este estudio se analiza la sensibilidad y especificidad de cada uno de los procedimientos diagnósticos disponibles, y en base a ello se determina la secuencia de su utilización más razonable, con la finalidad de diagnosticar el mayor número de pacientes con carcinoma y simultáneamente someter a cirugía el menor número de pacientes con patología benigna.

Material clínico

Se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes sometidos a cirugía por patología tiroidea del Hospital de Clínicas y CASMU; de las cuales se seleccionaron aquellos casos con diagnóstico preoperatorio de nódulo tiroideo solitario o dominante.

Totalizaron 550 casos, registrándose los resultados del scan, US, citología y el informe anatómico-patológico definitivo.

Tabla 8. Citología

Positivo:	Cáncer + sospecha:	Sensibilidad: 76% Especificidad: 50%
Cáncer:		70
Diagnóstico de cáncer:		9
Diagnóstico de sospecha:		44
Falso negativos:		17 (24%)

La presentación clínica consistió en 398 nódulos solitarios y 152 nódulos dominantes, definido este último como nódulo tiroideo más glándula palpable.

La patología subyacente en los mismos se presenta en la tabla 1.

De los 148 casos de nódulos solitarios que correspondieron a patología no neoplásica, 55 fueron nódulo coloide y 93 bocio multinodular en los cuales el informe de scan fue de nódulo único.

De los 117 no neoplásicos en los casos de nódulo dominante, todos correspondieron a bocio multinodular, de los cuales el scan informó nódulo único en 40% de los casos.

Existieron 246 neoplasias foliculares, de las cuales 30 eran carcinomas, es decir 12% de malignidad.

En estos 246 casos, 228 fueron sometidos a scan, cuyos resultados se presentan en la tabla 2.

De los 550 nódulos analizados, 510 fueron estudiados con scan y 269 con US, cuyos resultados se exponen en las tablas 3, 4, 5 y 6.

Dada la selección de casos clínicos respecto a su condición de nódulo solitario o dominante, el motivo de la cirugía fue la posibilidad de cáncer. La enfermedad real, confirmada por el estudio anatómico-patológico, es definida como la presencia de cáncer.

En base a este concepto, se determinó la sensibilidad y especificidad del scan, US y citología, utilizando dos criterios de definición de positivo del test diagnóstico en cuestión, tabla 7.

Discusión

El objetivo de la utilización de los procedimientos diagnósticos ante un nódulo de tiroides, es la selección de pacientes que requerirán cirugía, de aquellos que serán sometidos a observación. La finalidad es enviar a cirugía el mayor número posible de pacientes con cáncer, con el menor número de cirugía innecesaria.

Del análisis de esta serie, se observa que el

scan y el US, utilizando un criterio amplio en la definición de positivo del test diagnóstico, alcanzan cifras de sensibilidad de 93% y 96% respectivamente (tabla 7).

Esta elevada sensibilidad cumple con uno de los fines propuestos, someter a cirugía el mayor número posible de pacientes con cáncer. Sin embargo, el valor clínico de un test diagnóstico está determinado no solamente por la sensibilidad, también por la especificidad, es decir la incidencia de la enfermedad en la población estudiada. El análisis de ambas características determina la validez del test. Como se aprecia en la tabla 7, el scan, para una sensibilidad de 93%, la especificidad correspondiente es muy baja, 13%. Lo que significa la resección de cinco nódulos benignos por cada carcinoma.

Cuando se limita el concepto de positivo sólo a los nódulos fríos, la especificidad asciende a 27%, limitando el requerimiento a dos nódulos benignos por cada carcinoma, sin embargo, la sensibilidad disminuye, perdiendo 21% de los carcinomas (79%).

Las mismas consideraciones merece el análisis de estos criterios en el caso del US.

La baja especificidad de los estudios imagenológicos, y por ende la escasa capacidad de selección, queda evidenciada al analizar las cifras en las tablas 3, 4, 5 y 6, donde se observa que la mayoría de los nódulos estudiados fueron fríos y neutros (90%) y sólidos y mixtos (87%). La mayoría de éstos, a su vez, resultaron ser nódulos benignos, 87%, más aun, si bien 79% de los carcinomas fueron fríos y 68% sólidos, 73% de los benignos fueron fríos y 56% sólidos.

La citología en esta serie demostró una baja sensibilidad, 76%, considerando como positivo aquellos pocos casos con diagnóstico de cáncer y aquellos en que se podía interpretar el informe como sospechoso, basado en la existencia de células medianas-patrón microfolicular: tumor folicular (tabla 8)⁽³⁾.

Es importante destacar que esta cifra de sensibilidad es reflejo de la falta de capacitación técnica y no del real valor de este procedimiento diagnóstico, como surge del análisis de los resultados de aquellos centros con citopatólogos experimentados.

Sin embargo, la especificidad, aun con esta citología poco confiable, alcanza 50%, lo que constituye un esbozo del potencial de esta técnica diagnóstica en la selección de pacientes.

Esta especificidad, que no coincide con la reportada en la literatura, como veremos más adelante, es debido al elevado porcentaje de falsos positivos, derivados del diagnóstico de sospecha deducidos de la descripción del extendido celular.

Tabla 9. Ashcraft–Van Herle, UCLA. 5669 nódulos tiroideos/22 series.
Serie presentada: 550 nódulos tiroideos

Scan		Cáncer		
Frío	84%	16%	75%	13%
Neutro	10%	9%	15%	12%
Caliente	6%	4%	10%	6%
Positivo:	Frío:	Sensibilidad: 87%	79%	
		Especificidad: 30%	27%	
	Frío + Neutro:	Sensibilidad: 96%	93%	
		Especificidad: 17%	13%	
Us		Cáncer		
Sólido	69%	21%	58%	13%
Mixto	19%	12%	30%	11%
Quístico	12%	7%	13%	3%
Positivo:	Sólido + mixto:	Sensibilidad: 90%	96%	
		Especificidad: 18%	14%	

Los resultados aquí expuestos son muy similares a los reportados por otros autores en lo concerniente al scan y el US, pero totalmente diferentes en lo que respecta a la citología⁽⁴⁻⁷⁾.

La más extensa revisión fue realizada por Ashcraft y Van Herle^(6,7), sobre más de 5000 casos de nódulo tiroideo, motivo de referencia en todas las publicaciones referentes a este tema (tabla 9).

Como se puede observar en esta tabla, las cifras encontradas por estos autores son muy similares a las encontradas en la serie que analizamos. Sin embargo, los resultados referentes al estudio citológico son muy diferentes, en una revisión de 8 series de 13.071 pacientes sometidos a cirugía, 848 con citología benigna, de los cuales 22 fueron carcinoma (falso negativo: 2,6%), de 484 con diagnóstico de sospecha y cáncer, 246 fueron carcinoma (7% de falsos positivos).

En una segunda revisión de 20 series, que incluía más de 10.000 casos, no todos los cuales fueron operados, revela un 2,4% de falsos negativos y 3,3% de falsos positivos.

Estas enormes diferencias de resultados reportados por estos autores y los encontrados en esta serie, es debido a que la citología en nuestro medio carece de carácter resolutivo, manteniéndose en una actitud descriptiva del extendido citológico, sin brindar diagnóstico, desde su introducción hace más de 30 años, asociado a una falta de capacitación técnica.

Esta citología poco confiable, explicaría la pobre selección de pacientes para cirugía, como lo demuestra 12,5% de prevalencia de cáncer en los nódulos resecados en esta serie (70 carcinomas).

Parecería existir una especie de conformismo en nuestro medio, no exigiéndose a la citología su verdadero potencial y a su vez se solicitan todos los estudios disponibles, en forma simultánea, para luego enviar a cirugía, si no todos, la mayoría de los pacientes. Lo que demuestra que los conceptos de selección–algoritmo y costo/efectividad, aún hoy, no se llevan a la práctica.

Esta falta de inquietud en practicar una verdadera selección, a través de un test diagnóstico con suficiente especificidad, como brinda una citología confiable en el momento actual, no es habitual.

En 1972, Hoffman y Thompson⁽⁸⁾, de la Universidad de Michigan, manifestaban claramente esta inquietud, al afirmar que no disponían de un test diagnóstico suficientemente específico para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Por esta razón, concluían que todo nódulo tiroideo debía ser resecado, es decir lobectomía diagnóstica (consulta intraoperatoria con patólogo).

Encontraban desalentador los resultados obtenidos con el scan, porque la mayoría de los nódulos benignos al igual que los malignos eran fríos, como se observa en el análisis de esta serie.

Consideraban “deplorable” utilizar este test diagnóstico como único criterio de selección, cuestionando la justificación del mismo y destacaban la necesidad de un test con una especificidad que pudiera detectar la mayoría de los carcinomas antes de la operación y disminuir el número de intervenciones innecesarias.

Liechty⁽⁹⁾, por la misma época reportaba que aunque 90% de los carcinomas eran fríos al

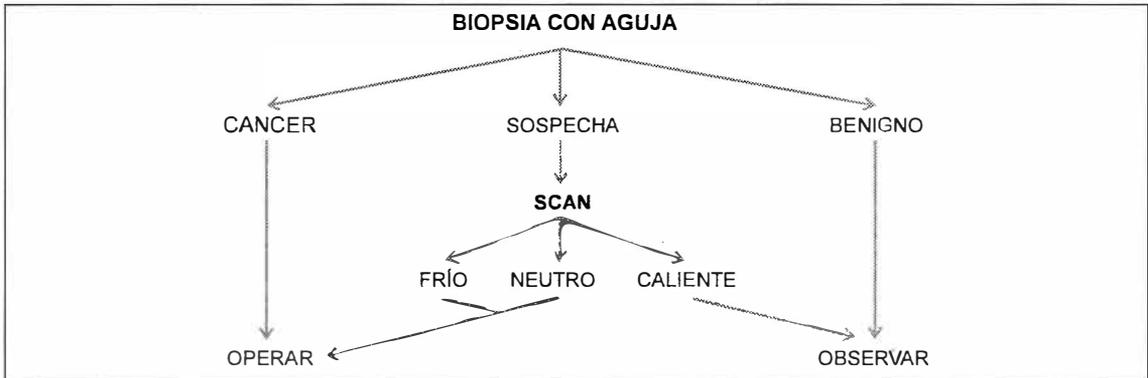


Figura 1.

scan, más de 70% de los nódulos benignos también eran fríos, cuestionando el valor del scan como índice predictivo de cáncer en el nódulo tiroideo.

El test diagnóstico que estos autores reclamaban, llega con todo su impulso 10 años después, la biopsia por aspiración con aguja fina. Hacer referencia a los conceptos de estos autores, expresados hace 20 años, determinaría automáticamente la caducidad de los conceptos manejados en el análisis de esta serie que presentamos, donde se destaca la carencia del test diagnóstico con una especificidad tal, que permita una verdadera selección de pacientes, con una insuperable costo/efectividad. Sin embargo, acorde a las circunstancias actuales en nuestro medio, adquiere plena vigencia⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Porque las necesidades que estos autores presentaban, aún hoy las seguimos teniendo en nuestro medio, lo que explica la similar conducta frente al nódulo tiroideo.

Si bien la conducta es similar, los argumentos son diferentes, expresando un problema conceptual básico. Hoffman, Thompson y Liechty recomendaban la lobectomía diagnóstica, por carecer de un test con una especificidad que permitiera discernir en la selección, en nuestro medio la indicación de cirugía se basa en las características imagenológicas del nódulo: "frío o sólido o ambos".

Con el mayor énfasis insistimos en erradicar este concepto, reemplazándolo, dadas las circunstancias, por el de carecer del procedimiento diagnóstico que ha revolucionado la conducta frente al nódulo tiroideo, hace más de diez años.

La introducción de una citología confiable cambió notoriamente la selección de pacientes y simplificó los algoritmos de estudio del nódulo tiroideo⁽⁶⁻⁴²⁾.

El impacto de la citología en la selección de

pacientes, se refleja en los porcentajes de cáncer en piezas de resección, que reportan los autores con su utilización, con un promedio de 45%.

Hamburger⁽²⁷⁾, compara una serie de 1094 casos seleccionados por métodos convencionales, antes del resurgimiento de la citología, con un 53% de nódulos resecaados y 22% de cáncer, con una serie de 888 casos sometidos a selección en base al estudio citológico, 18% resecaados, 45% de cáncer.

Gharib⁽¹³⁾, en 1970 casos reporta 18% de resecaados y 43% de cáncer; Norton⁽²⁸⁾, 48%; Suen⁽²⁹⁾, 47%, etcétera.

Hawkins⁽²⁰⁾, presenta un aumento del porcentaje de cáncer de 8,3% en 1981 a 37,3% en 1985, con una disminución de la proporción de pacientes operados de 61% en 1981 a 14,9% en 1985, debido al aumento de la certeza diagnóstica con la citología.

Esta reducción corresponde al menor número de pacientes sometidos a cirugía con patología benigna, ya que la proporción del número de pacientes en quienes se detectó cáncer se mantuvo constante en forma anual. Determinada la sensibilidad y especificidad de los procedimientos diagnósticos, éstos se utilizan en determinada secuencia (algoritmo), teniendo en cuenta el concepto de costo/efectividad^(2,5,12).

Los algoritmos actuales están basados en la citología y el scan, cuya secuencia puede variar. La mayoría de los autores utilizan la citología como primer gesto diagnóstico, condicionando el uso del scan, de acuerdo al resultado del primero (figura 1).

Esta conducta es debida a que 10% de los nódulos se presentarán hipercaptantes al scan, como se demuestra en esta serie, por lo tanto el 90% restante deberá ser sometido a citología para determinar el riesgo de cáncer. Utilizando el scan en los casos de diagnóstico citológico sos-

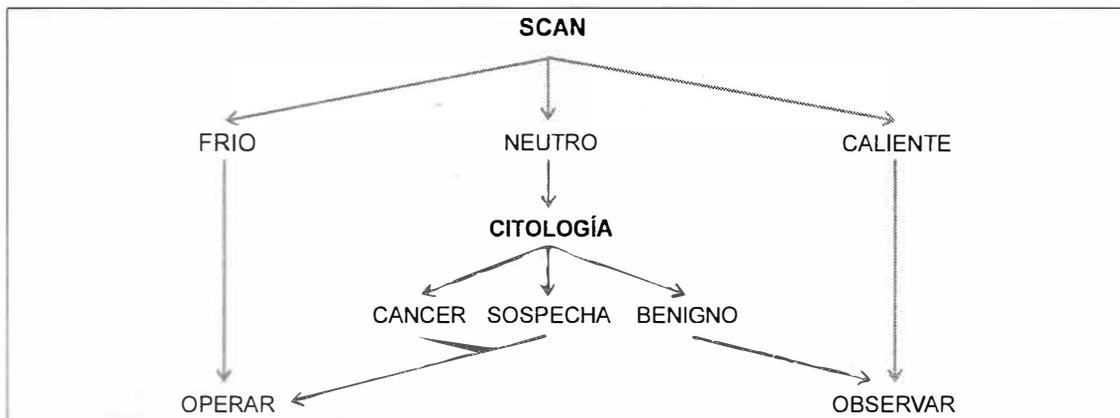


Figura 2.

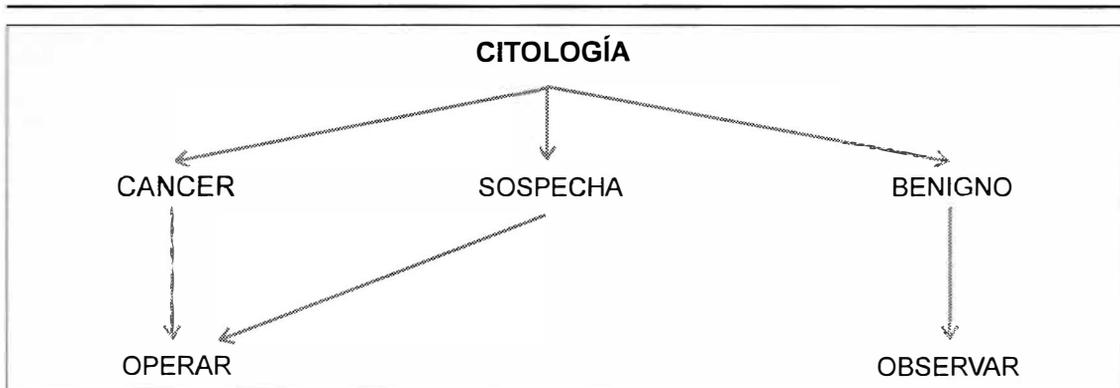


Figura 3.

pechoso o indeterminado, donde se incluyen las neoplasias foliculares^(22-26,30-35,39,42).

Sin embargo, en esta serie 81% de las neoplasias foliculares demostraron hipocaptación, de las cuales 90% correspondió a adenomas. Gharib^(13,34) encuentra 83% de hipocaptación en aquellos casos de diagnóstico de sospecha, destacando aun en estas circunstancias la poca selectividad del scan. Reporta 24% de incidencia de cáncer en esta categoría diagnóstica, lo que parece un argumento de mayor relevancia que 10% de cáncer en los nódulos fríos.

Hamburger^(27,37), utiliza el scan en primer lugar, a fin de evitar la punción citológica en aquellos casos con hipercaptación, en los cuales un diagnóstico de sospecha por citología, motivaría una cirugía innecesaria, teniendo en cuenta que la citología en su caso es un 150% más costosa que el scan.

Wool⁽³⁶⁾, Clínica Lahey, utiliza el scan por su alta sensibilidad al inicio y luego el de mayor especificidad, la citología (figura 2).

Por lo tanto, la utilización o no del scan, en forma selectiva luego de la citología o al inicio, está supeditado en parte a conceptos de costo/efectividad. Es decir, si el costo de realizar a todos los pacientes scanning es justificado, para el beneficio de evitar la cirugía a unos pocos con nódulos con hipercaptación, razonamiento aplicable en el uso del scan selectivo luego de la citología. Sin olvidar que en esta serie 6,3% de los carcinomas demostraron hipercaptación al scan (figura 3).

En un análisis de costo/efectividad de las distintas secuencias de algoritmo incluyendo el US, Van Herle⁽³¹⁾, UCLA, encuentra que la secuencia citología-scan es la de mayor costo/efectividad, ya que en la secuencia inversa, 90% de los casos (no caliente) requerirán la citología por falta de información, dada la baja especificidad de la característica no captante de un nódulo.

Por esta razón, la secuencia más utilizada es citología-scan, siempre y cuando se sea lo suficientemente afortunado de disponer de un cito-

patólogo experimentado cuyos resultados estén analizados en lo referente a certeza diagnóstica.

Aun cuando en nuestro medio las condiciones no son éstas, una citología cuyo informe podría interpretarse como de sospecha, determina la indicación de cirugía, evitando los costos de los estudios imagenológicos, cuyos resultados influirán muy poco en esta decisión, como surge del análisis realizado al respecto⁽³⁾.

Conclusión

Hace más de 30 años, la preocupación principal era disminuir el uso de la lobectomía diagnóstica. Aproximadamente 15 años después se produce el gran avance, el resurgimiento de la citología. En Uruguay hasta no disponer de una citología acorde a las circunstancias actuales, se deberá seguir operando la mayoría de los pacientes con nódulo tiroideo.

Sin embargo, aun con una citología poco confiable, su interpretación de por sí puede determinar en muchos casos la indicación quirúrgica, en la cual el scan y el US poco influirán.

Por lo que solamente con dicho estudio citológico, sin los costos de la imagenología, está determinada la conducta frente al paciente. Por lo tanto, aun en estas condiciones, la citología debe ser el primer gesto diagnóstico.

Confiamos disponer en un futuro próximo de citopatólogos con experiencia e interés, integrados a un equipo multidisciplinario a fin de optimizar resultados, disminuir costos e intervenciones innecesarias.

Bibliografía

1. Delgado B, Yametti L, Iraola ML. Nódulo tiroideo, su planteo quirúrgico. Actualizaciones en Cirugía 1986; 1: 117-70.
2. Delgado B, Yametti L. Costo/efectividad de los estudios secuenciales en el diagnóstico de carcinoma tiroideo. Cir. Uruguay 1991; 61 (1/2): 20-4
3. Delgado B. El diagnóstico preoperatorio de "tumor folicular tiroideo". Cir. Uruguay 1994; 64 (2): 97-102.
4. Delgado B, Yametti L, Cluzet O. El nódulo tiroideo frío. Su significación patológica. Cir. Uruguay 1984; 54(1): 8-11.
5. Delgado B, Cluzet O, Yametti L. Estudio comparativo de la gamagrafía y la ecografía en la determinación del riesgo de cáncer en un nódulo tiroideo. Cir. Uruguay 1984; 54 (1): 5-7.
6. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules, I: History and physical examination, blood tests, X-rays tests and ultrasonography. Head Neck Surg 1981; 3: 216-30.
7. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules, II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. Head Neck Surg 1981; 3: 297-322.
8. Hoffman GL, Thompson NW, Heffron C. The solitary thyroid nodule. Arch Surg 1972; 105: 379-85.
9. Liechty RD, Stoffel PT, Zimmerman DE, Silverberg SG. The solitary thyroid nodules. Arch Surg 1977; 112: 59-61.
10. Delgado B, Yametti L, Crocci F. Conducta frente al nódulo tiroideo. Cir Uruguay 1982; 52: 337-43.
11. Delgado B, Yametti L, Berazategui R. Valor del estudio citológico en los nódulos tiroideos. Cir Uruguay 1982; 52: 511-16.
12. Delgado B. Error de los métodos diagnóstico en patología tiroidea. Cir Uruguay 1992; 62 (1/3): 13-6.
13. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Herden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Ann Intern Med 1984; 101: 25-8.
14. Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HTG, Miskin M, Rosen IB. Combined Ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule. Ann Intern Med 1977; 87: 270-4.
15. Nathan AR, Raines KB, et al. Fine-needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules. Cancer 1988; 1337-42.
16. Miller JM, Kini SR, Hamburger JI. The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy. Cancer 1985; 55: 2812-7.
17. Miller JM. Valoración de nódulos tiroideos. Insistencia en la biopsia de aguja. Clin Med North Am 1985; 5: 1113-27.
18. Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. The needle biopsy diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Cancer 1981; 48: 989-93.
19. Miller JM, Hamburger JI, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules. Use of fine needle aspiration biopsy. JAMA 1979; 241: 481-4.
20. Hawkins F, Bellido D, Bernal C et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid diseases. Cancer 1987; 59: 1206-9.
21. Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy finding for thyroid nodules. Management implications. Arch Intern Med 1987; 147: 97-9.
22. Silverman JF, West L, et al. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. Cancer 1986; 57: 1164-70.
23. Rosen IB, Wallace C, Strawbridge, Walfish F. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 1981; 90: 747-56.
24. Rosen IB, Provias JP, Walfish PG. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. Surgery 1986; 100: 606-12.
25. Sarda AK, Bal S, et al. Diagnosis and treatment of cystic disease of the thyroid by aspiration. Surgery 1988; 103: 593-6.
26. Bottles K, Miller TR, Cohen MB, Ljung B. Fine-needle aspiration biopsy, Has its time come? Am J Surg 1986; 81: 525-31.
27. Hamburger JI, Hamburger SW. Use of needle biopsy data in diagnosis and management of thyroid nodules. In: Surgery of the thyroid and parathyroid glands. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991; 92-120.
28. Norton LW, Wangestein SL, Davis JR. Utility of thyroid aspiration biopsy. Surgery 1982; 92: 700-5
29. Suen KC, Queenville NF. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. J Clin Pathol 1983; 36: 1036-45.
30. Hamburger B, Gharib H, Melton LJ, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. Am J Surg 1982; 73: 381-4.
31. Van Herle AJ. The thyroid nodule. UCLA Conference. Ann Intern Med 1982; 96: 221-32.
32. Harvey HK. Diagnosis and management of the thyroid nodule. An overview. Otolaryngol Clin North Am 1990; 23: 303-38.
33. Clark OH, Quan-Yang Duh. Thyroid cancer. Clin Med North Am 1991; 75: 211-34.
34. Gharib H, Goellner JR. Evaluation of nodular thyroid disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1988; 17: 511-26.
35. Weber CA, Clark OH. Cirugía para enfermedad tiroidea. Clin Med North Am 1985; 5: 1147-67.
36. Wool MS. Evaluation of thyroid nodules. In: Surgery of thyroid and parathyroid glands. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991: 83-91.
37. Hamburger JI. Fine needle biopsy: extended observations. In: Diagnostic Methods in Clinical Thyroidology. New York: Springer-Verlag, 1989; 221-30.
38. Leeper RD. Cáncer tiroideo. Clin Med North Am 1985; 5: 1129-46.
39. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. N Engl J Med 1985; 313: 428-36.
40. Cox MR et al. El nódulo tiroideo solitario: una evaluación prospectiva de la exploración escintigráfica y ecográfica. Br J Surg 1991; 5: 335-8.
41. Shulkin BL, Shapiro B. The role of imaging test in the diagnosis of thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 523-44.
42. Greenspan FS. The problem of the nodular goiter. Clin Med North 1991; 75: 195-210.