

### III. Doença Nodular da Tireóide: Diagnóstico

<b>Autoria:</b>	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
<b>Elaboração final:</b>	30 de maio de 2009
<b>Participantes:</b>	Kimura ET, Tincani AJ, Ward LS, Nogueira CR, Carvalho GA, Maia AL, Tavares MR, Teixeira G, Kulcsar MAV, Biscolla RPM, Cavalcanti CEO, Correa LAC, del Negro A, Friguglietti CUM, Hojaij F, Abrahão M, Volpi EM, Vaisman M, Andrada NC

#### DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A base consultada foi o MEDLINE/Pubmed, através dos descritores: thyroid; thyroid nodule; thyroid neoplasms; microcarcinoma thyroidectomy; ultrasonography; ultrasonography doppler, color; incidentaloma; palpation; biopsy, fine-needle; radionuclide imaging, positron - emission tomography, tomography; diagnosis; frozen section; follow-up; goiter; hyperthyroidism; hyperfunctioning.

#### GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

#### OBJETIVO

Oferecer aos profissionais de saúde e estudantes de medicina, orientações sobre como diagnosticar a doença nodular da tireóide, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado - parcial.

## INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos são encontrados frequentemente na prática clínica e representam a principal manifestação clínica de uma série de doenças tireoidianas. Estudos epidemiológicos conduzidos em áreas suficientes em iodo têm demonstrado que 4% a 7 % das mulheres e 1% dos homens adultos apresentam nódulo palpável<sup>1</sup>(C). Entretanto, estudos ultrassonográficos (US) mostram que esta prevalência é ainda maior, variando de 19% a 67%, com maior incidência em mulheres e idosos<sup>1</sup>(C)<sup>2</sup>(B). A grande importância no manejo dos nódulos tireoidianos baseia-se no fato de que, apesar da grande maioria representar lesões benignas, é necessário excluir o câncer da tireóide, que ocorre em 5% a 10 % dos casos<sup>3</sup>(D)<sup>4,5</sup>(B).

### 1. TODO NÓDULO DE TIREÓIDE DEVE SER INVESTIGADO COM MÉTODOS COMPLEMENTARES?

Quando se detecta um nódulo tireoidiano, uma história clínica completa e um exame clínico cuidadoso deverão ser realizados visando principalmente à definição das características do nódulo e a avaliação da presença de linfadenomegalia cervical e a função tireoidiana. Apesar da história clínica, na maioria das vezes, não ser sensível ou específica, existem alguns sintomas e/ou sinais que sugerem um maior risco para malignidade<sup>6-8</sup>(B). Na tabela 1 estão listados alguns dos sinais, sintomas e dados de história clínica que auxiliam na avaliação de risco para malignidade.

**Tabela 1** Sinais e história clínica de risco de malignidade em pacientes com doença nodular tireoidiana

História Clínica	Sinais clínicos
Irradiação prévia na região cervical	Nódulo de crescimento rápido
Paciente jovem (<20) ou acima de 60 anos	Nódulo de consistência endurecida e/ou irregular
Sexo masculino	Fixação no tecido adjacente
História familiar de câncer de tireóide ou NEN2	Linfadenomegalia ipsilateral
Mudança de voz ou na deglutição	Paralisia da corda vocal ipsilateral

O risco de câncer é semelhante em pacientes com nódulos palpáveis ou incidentalmente detectados por métodos diagnósticos por imagem, os chamados incidentalomas<sup>9</sup>(B).

#### Recomendação:

A história clínica e o exame físico podem sugerir malignidade, mas métodos complementares são necessários para a definição do diagnóstico de benignidade ou malignidade de um nódulo<sup>7,10-13</sup>(B). Todo o nódulo de tireóide deve ser investigado com métodos complementares, pois sejam incidentalomas ou nódulos palpáveis, independente do tamanho, eles têm o mesmo risco de câncer<sup>9</sup>(B).

### 2. QUE EXAMES LABORATORIAIS PODEM SER RECOMENDADOS E EM QUAIS SITUAÇÕES?

Como a avaliação clínica nem sempre é sensível para detectar uma disfunção tireoidiana, principalmente no idoso, a dosagem de TSH deve ser solicitada na avaliação inicial do nódulo tireoidiano<sup>14</sup>(B). Se a concentração de TSH estiver subnormal, as concentrações de T4 e T3 livres deverão ser solicitadas para se caracterizar a presença e o grau do hipertireoidismo observando sempre que diversas situações ou drogas podem levar à supressão dos níveis de TSH<sup>8</sup>(B). Investi-

gação adicional será necessária, caso se confirme o hipertireoidismo.

Um estudo recente sugere que valores elevados do TSH estão associados a um risco maior de neoplasia maligna<sup>14</sup>(B). A grande maioria dos pacientes com carcinoma da tireóide são eutireoidianos<sup>15</sup>(C).

Se as concentrações de TSH estiverem elevadas, a dosagem de anticorpo antiperoxidase (anti-TPO) deve ser solicitada para confirmar Tireoidite de Hashimoto<sup>16,17</sup>(A).

A utilidade da determinação sérica da calcitonina na avaliação inicial do nódulo tireoidiano não está bem determinada na literatura, pois persistem dúvidas quanto à sensibilidade dos ensaios existentes e da relação custo/ benefício de tal determinação<sup>18</sup>(B). No entanto, deve ser indicada quando há suspeita clínica de tumor medular (história pessoal e/ou familiar)<sup>19</sup>(A). Em relação à tireoglobulina (Tg), é um teste relativamente insensível no diagnóstico de neoplasia maligna da tireóide e não deve ser solicitado na avaliação inicial do nódulo tireoidiano<sup>20</sup>(B).

### **Recomendação:**

Toda doença nodular necessita fazer dosagem de TSH, pois valor elevado do mesmo associa-se a risco maior de neoplasia<sup>14</sup>(B). E nos casos de TSH elevado dosa-se anticorpo antiperoxidase (anti-TPO) para confirmar associação de DNT com Tireoidite de Hashimoto<sup>16</sup>(A). Na investigação laboratorial inicial de uma doença nodular da tireóide não há necessidade de dosar tireoglobulina (Tg)<sup>20</sup>(B); assim como calcitonina<sup>18</sup>(B), que deve ser dosada apenas quando houver suspeita clínica de carcinoma medular da tireóide<sup>19</sup>(A).

### **3. QUAL O VALOR DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE (DNT)?**

O exame de ultrassonografia (US) convencional ou com Doppler (US/Doppler) é o principal exame de imagem no diagnóstico dos nódulos tireoidianos. Permite avaliar a textura da glândula, tamanho, extensão, ecogenicidade, presença, tamanho, número, posição e características de nódulos, relação da glândula e nódulos com as estruturas cervicais, presença de malformações glandulares, além de estudar alterações da cadeia linfática do pescoço. Na suspeita de nódulos em tireóide, o exame físico de palpação deve ser complementado pela avaliação ultrassonográfica, que amplia em cinco vezes a detecção de nódulos de tireóide não identificados à palpação<sup>21</sup>(B). O exame ultrassonográfico de pescoço para avaliação de tireóide deve ser solicitado na presença de suspeita clínica de doença nodular da tireóide e na avaliação de nódulo de tireóide diagnosticado por outro método de imagem tais como: cintilografia, tomografia computadorizada (TC) de pescoço, ressonância magnética (RM) de pescoço; e não deve ser utilizado como método de screening para rastreamento de doenças tireoidianas em paciente assintomático<sup>22</sup>(D).

Na presença de nódulos, além do número, tamanho e localização, é importante a avaliação de características como ecogenicidade, bordos, presença de calcificações, e características do fluxo sanguíneo nodular e glandular, possíveis ao exame US/Doppler. A presença de alterações nodulares como ecogenicidade heterogênea de nódulo sólido (isoecogenicidade e hipocogenicidade intranodular), margens irregulares, microcalcificações, fluxo vascular predominante intranodular na ultrassonografia com Doppler<sup>7</sup>(B) e linfonodos cervicais anormais excluindo os submandibulares (tamanho acima de 7 mm no menor eixo, forma irregular, alteração da arquitetura interna com perda da hiperecogenicidade central, ecotextura heterogênea, calcificações internas, áreas de cistificação e hipervascularização)<sup>23</sup>(B), determinam o aumento do risco destes nódulos serem neoplasia maligna.

Como orientação básica é indicado que o exame de US englobe todo o pescoço, incluindo o compartimento visceral e linfático em todas as avaliações, e se possível, com profissional habili-

tado. Além da avaliação da doença nodular da tireóide, o US auxilia no exame de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) ao orientar a posição da agulha na região mais representativa do nódulo, aumentando a sensibilidade do método de 91,8% para 97,1%<sup>24</sup>(B).

No seguimento do doente portador de nódulo de tireóide, a US de pescoço possui papel importante no controle de nódulos maiores que 1,0 cm, sabidamente benignos por exame de PAAF prévio. Observando-se um crescimento acima de 15% no seu volume em 89% dos doentes num período de cinco anos<sup>25</sup>(B), a US orienta a necessidade de repunção quando indicado e monitoriza o tamanho do nódulo, antecipando o surgimento de sintomas compressivos em situações de aumento de volume maior e mais rápido.

#### **Recomendação:**

Os exames de US convencional ou com Doppler (US/Doppler) não devem ser utilizados como método de screening para rastreamento de doenças tireoidianas em paciente assintomático<sup>22</sup>(D).

Na suspeita clínica de doença nodular da tireóide, o exame físico de palpação deve ser complementado pela avaliação ultrassonográfica, que amplia em cinco vezes a detecção de nódulos não identificados à palpação<sup>21</sup>(B). No seguimento clínico destes nódulos maiores que 1,0 cm, sabidamente benignos por exame de PAAF prévio, o US ou US/Doppler orientam a necessidade de repunção<sup>25</sup>(B). No caso de incidentaloma (nódulo de tireóide menor que 1 cm e diagnosticado por outros métodos de imagem realizados com a intenção de diagnóstico de doenças que não seja a DNT); deve o diagnóstico ser complementado por avaliação ultrassonográfica, pois as características da ecogenicidade avaliam o risco deste nódulo, achado acidentalmente, ser maligno<sup>23</sup>(B).

#### **4. O EXAME ULTRASSONOGRÁFICO COM DOPPLER AUXILIA NA DETECÇÃO DE NÓDULOS MALIGNOS NA INVESTIGAÇÃO DA DNT?**

Pacientes portadores de nódulos tireoidianos solitários podem se beneficiar da sequência de exames auxiliares, iniciando-se com US convencional, com o qual se avalia a ecogenicidade do nódulo, presença de halo periférico e microcalcificações<sup>26</sup>(B).

Hipoecogenicidade, microcalcificações e halo incompleto favorecem o diagnóstico de malignidade. O tamanho do nódulo per se, maior ou menor que 1 cm, não sugere a histologia benigna ou maligna do mesmo<sup>26</sup>(B).

Na presença de características suspeitas ao US convencional, o Doppler pode auxiliar na avaliação dos nódulos sugestivos de malignidade, avaliando-se a presença de vascularização central, seja pelo critério de Chammas ou Lagalla<sup>7,9,26,27</sup>(B).

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do US simples é 46%, 73%, 34% e 82% para nódulos tireoidianos isolados e 35%, 72%, 14% e 90% na doença multinodular. A vascularização do nódulo com Doppler aumenta discretamente a sensibilidade, mas reduz ligeiramente a especificidade<sup>28</sup>(A). Embora o Doppler auxilie na estratificação do risco de malignidade do nódulo tireoidiano, ele não substitui a punção aspirativa<sup>28</sup>(A)<sup>7,9,26,27</sup>(B).

#### **Recomendação:**

Embora o US e/ou USDoppler auxiliem na estratificação do risco de malignidade do nódulo tireoidiano, eles não substituem a punção aspirativa<sup>28</sup>(A)<sup>7,9,26,27</sup>(B). A investigação da Doença Nodular da Tireóide deve iniciar-se com exame ultrassonográfico (US) convencional<sup>26</sup>(B). Na presença de características suspeitas ao US convencional de malignidade, pode-se acrescentar o Doppler (US/Doppler), pois a avaliação da vascularização central aumenta discretamente a sensibilidade do US simples<sup>28</sup>(A).

## 5. COMO SELECIONAR OS PACIENTES COM DNT QUE DEVEM OU NÃO SER SUBMETIDOS À PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)?

A punção biópsia com agulha fina em nódulos tireoidianos é o exame mais acurado para se distinguir a natureza maligna ou benigna dos referidos nódulos<sup>2,29</sup>(B).

Pacientes com nódulo maior que 1 cm e função tireoidiana normal devem ter seu nódulo puncionado<sup>2</sup>(B). Nódulos menores que 1 cm deverão ser puncionados se apresentarem sinais de suspeita de malignidade à ultrassonografia<sup>8,30</sup>(B), conforme já apresentadas as características em outra questão. Estes também são os critérios para selecionar nódulos a serem puncionados em paciente portador de múltiplos nódulos da tireóide<sup>8,30</sup>(B).

A biópsia dirigida pela ultrassonografia diminui significativamente a possibilidade de material insuficiente para avaliação do nódulo, com  $p < 0,001$ , mas as pequenas alterações de sensibilidade e especificidade para diagnóstico de malignidade não são significativas ( $p = 0,74$ )<sup>31</sup>(B).

Punção com agulha fina feita por palpação tem sensibilidade de 100%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 67% e valor preditivo negativo de 100%. Já a punção com agulha fina guiada por ultrassonografia tem sensibilidade de 100%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 100%<sup>31</sup>(B).

Paciente que na primeira punção por agulha fina não teve diagnóstico poderá repetir a PAAF com biópsia preferencialmente dirigida por ultrassonografia<sup>32</sup>(C). Quando não tiver definição de um diagnóstico (resultado indeterminado), o diagnóstico só será definido pela anatomia patológica<sup>33</sup>(B).

### Recomendação:

Recomenda-se a PAAF em pacientes eutiroideos com nódulo (s) maior (es) que 1 cm<sup>2</sup>(B) e esta biópsia pode ser feita por palpação ou guiada por ultrassonografia<sup>31,34</sup>(B). Quando não se estabelece um diagnóstico (indeterminado) na primeira biópsia, o PAAF poderá ser repetido e neste caso, de preferência com ultrassonografia. A punção de nódulo(s) menor (es) que 1 cm devem ser guiados por ultrassonografia<sup>8,30</sup>(B).

## 6. NO DIAGNÓSTICO DE DNT, ALÉM DA ULTRASSONOGRAFIA E DO PAAF, O QUE A TOMOGRAFIA E O PET-SCAN PODERIAM ACRESCENTAR?

A TC não tem indicação na detecção de malignidade na DNT por sua baixa sensibilidade<sup>34,35</sup>(B).

A TC por emissão de positrons 18F-fluorodeoxiglicose (18FDGPET), com TC (18FDG-PET/CT) ou sem, poderia distinguir nódulos benignos de malignos já que a atividade metabólica no carcinoma teoricamente tornaria esta lesão mais ávida pelo radiofármaco. Entretanto, a sensibilidade da 18FDG-PET/CT varia em torno de 60%<sup>36,37</sup>(B). O método pode ser interessante para afastar malignidade, já que possui valor preditivo negativo de 83% com o uso de um valor de captação arbitrário (SUV) de 5<sup>37</sup>(B). Foi sugerido que o 18FDG-PET/CT poderia prevenir cirurgias desnecessárias em lesões de citologia indeterminada onde seu valor preditivo negativo foi descrito como de 95 a 100%<sup>38</sup>(A)<sup>39</sup>(B), mas outros estudos com 18FDG-PET<sup>40,41</sup>(A) e com 18FDG-PET/CT<sup>36</sup>(B) mostraram que tanto lesões benignas como malignas têm avidéz pelo 18FDG. Em conclusão, não existe ainda evidência de que o 18FDGPET, com ou sem CT, acrescente na identificação de malignidade do nódulo.

### Recomendação:

Até o momento, a Tomografia Computadorizada<sup>34,35</sup>(B) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons<sup>36</sup>(B) não apresentam superioridade no diagnóstico de malignidade em portador de Doença Nodular da Tireóide.

## 7. QUAL O BENEFÍCIO DA CINTILOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DE DNT?

Na presença de tireotoxicose e TSH supresso, o mapeamento com radionuclídeos de nódulos tireoidianos é importante para indicar se o nódulo é hiperfuncionante (quente). O nódulo hiperfuncionante com ou sem supressão extranodular é quase sempre benigno, enquanto que o nódulo não funcionante, que representa 90% dos nódulos, tem risco de 10% de ser maligno<sup>42</sup>(A).

O mapeamento poderá ser realizado com iodo radioativo (<sup>131</sup>I ou <sup>123</sup>I) e pertecnetato de Tecnécio (<sup>99m</sup>Tc). Radioisótopos iodados são captados e organificados pela glândula, sendo preferidos para realizar o exame, uma vez que 3% a 8% dos nódulos que parecem ser funcionantes ao mapeamento com <sup>99m</sup>Tc não o são quando mapeados com iodo radioativo<sup>43</sup>(B). Por outro lado, fica demonstrado que utilizar <sup>99m</sup>Tc para separar nódulos malignos de benignos apresenta 84,4%, 95,4% e 93,3% de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo, respectivamente<sup>44</sup>(B).

Além da indicação para a detecção de nódulos hiperfuncionantes, o mapeamento está indicado na determinação do status funcional de um nódulo cuja PAAF foi consistente com o diagnóstico de neoplasia folicular, objetivando a detecção de um nódulo quente (provável adenoma folicular), bem como na diferenciação dos nódulos, em um bócio multinodular<sup>45</sup>(C).

### Recomendação:

A cintilografia é útil para definir o diagnóstico de nódulo hiperfuncionante, mas não tem valor diagnóstico para distinguir malignidade e benignidade do nódulo<sup>42</sup>(A).

## 8. PACIENTE COM NÓDULO DE TIREÓIDE MENOR QUE 1 CM DIAGNOSTICADO POR EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA. QUAL A CONDUTA?

Nódulos de tireóide menores que 1,0 cm de diâmetro diagnosticados por US em pacientes assintomáticos são designados de incidentaloma<sup>46</sup>(C).

Para nódulos de tireóide menores que 1,0 cm diagnosticados no exame de US, que possuem algum dos fatores de risco para neoplasia maligna (população de alto risco), sugere-se a realização de exame de PAAF guiado por US, para investigação diagnóstica<sup>8,29</sup>(B). Para nódulos de tireóide menores que 1,0 cm diagnosticados por US, cujos pacientes não possuam fatores de risco para neoplasia maligna (população de baixo risco), sugere-se o controle com exame de imagem de US periódico (anual) acrescido do controle da função hormonal tireoidiana<sup>47</sup>(D).

O acompanhamento clínico periódico deve ser reavaliado caso surjam fatores de risco para neoplasia maligna, que indiquem a investigação com PAAF.

Constituem fatores de risco para neoplasia maligna da glândula tireóide (população de alto risco):

- Dados epidemiológicos: sexo masculino, extremos de idade (abaixo de 20 e acima de 60 anos);
- Antecedentes pessoais: exposição à radiação ionizante terapêutica ou acidental;
- Antecedentes familiares: de câncer de tireóide (principalmente papilífero e medular)
- Dados de exame físico e história clínica: nódulo fibroso e aderido a planos profundos e superficiais, adenomegalia cervical satélite, disfonia. Disfagia e crescimento rápido não se aplicam para nódulos menores que 1,0 cm diagnosticados por ultrassonografia.
- Dados ultrassonográficos: ecogenicidade heterogênea de nódulo sólido (isoeogenicidade e hipoecogenicidade intranodular), margens irregulares, microcalcificações, fluxo vascular predominante intranodular na ultrassonografia com Doppler<sup>7</sup>(B) e linfonodos anormais excluindo os submandibulares (tamanho acima

de 7 mm no menor eixo, forma irregular, alteração da arquitetura interna com perda da hiperecogenicidade central, ecotextura heterogênea, calcificações internas, áreas de cistificação e hipervascularização<sup>23</sup>(B).

Torna-se importante observar no acompanhamento ultrassonográfico dos doentes que possuem baixo risco de neoplasia maligna, que pacientes portadores de carcinoma papilífero de tireóide menores que 1,0 cm diagnosticados por PAAF e submetidos a controle ultrassonográfico, 70% permanecem com o mesmo tamanho e somente 10% apresentam um aumento do diâmetro maior que 1 cm<sup>48</sup>(B), sugerindo que o critério de monitorização do tamanho do nódulo não seja o principal fator para se indicar, a PAAF durante este período de acompanhamento ultrassonográfico.

### **Recomendação:**

Paciente portador de incidentaloma deve realizar exame ultrassonográfico (US e/ou US Doppler) e assim definir se é paciente de baixo risco ou alto risco para câncer de tireóide<sup>23</sup>(B). Para paciente de baixo risco sugere-se o controle com exame de imagem de US periódico (anual) acrescido do controle da função hormonal tireoidiana<sup>47</sup>(D). Para paciente de alto risco sugere-se a realização de exame de PAAF guiado por US, para investigação diagnóstica<sup>8,29</sup>(B).

Esquema da conduta preconizada para o paciente com nódulo de tireóide

## REFERÊNCIA

1. 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. *Ann Intern Med* 1968;69:537-40.
2. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at us screening: A 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215:801-6.
3. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. [incidence and mortality from thyroid cancer in brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:503-9.
4. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol* 2006 Summer;17:165-73.
5. Hayat MJ, Howlander N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (seer) program. *Oncologist* 2007;12:20-37.
6. Okamoto T, Yamashita T, Harasawa A, Kanamuro T, Aiba M, Kawakami M, et al. Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules: Physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology. *Endocr J* 1994;41:243-7.
7. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
8. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
9. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138:41-6.
10. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004;14:953-8.
11. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:689-93.
12. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: Is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002;25:39-43.
13. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. [ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: Comparison with cytologic and histologic diagnosis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:105-13.
14. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.

15. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: Rational management. *World J Surg* 2000;24:934-41.
16. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum tsh, t(4), and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): National health and nutrition examination survey (nhanes iii). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
18. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
19. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2006;29:427-37.
20. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;3:283-92.
21. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998;17:487-96.
22. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
23. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
24. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
25. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
26. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006;66:249-56.
27. Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, et al. [role of doppler color ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma]. *Ann Ital Chir* 2001;72:277-82.
28. Stacul F, Bertolotto M, De Gobbis F, Calderan L, Cioffi V, Romano A, et al. Us, colour-doppler us and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Radiol Med* 2007;112:751-62.

29. Sidoti M, Marino G, Resmini E, Augeri C, Cappi C, Cavallero D, et al. The rational use of fine needle aspiration biopsy (fnab) in diagnosing thyroid nodules. *Minerva Endocrinol* 2006;31:159-72.
30. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: Evaluation with power doppler and duplex doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:874-82.
31. Can AS, Peker K. Comparison of palpation-versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies in the evaluation of thyroid nodules. *BMC Res Notes* 2008; 1:12.
32. 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.
33. 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;111:306-15.
34. Jin J, Wilhelm SM, McHenry CR. Incidental thyroid nodule: Patterns of diagnosis and rate of malignancy. *Am J Surg* 2009;197:320-4.
35. 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 Am J Roentgenol* 2006;187:1349-56.
36. Hales NW, Krempl GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am J Otolaryngol* 2008;29:113-8.
37. Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18fdg-pet/ct. *Surgery* 2005;138:1166-74.
38. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J Jr, Chibana LK, Tomimori EK, et al. Role of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4485-8.
39. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, et al. 18f-fdg pet reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med* 2006;47:770-5.
40. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, et al. 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1630-4.
41. Smith RB, Robinson RA, Hoffman HT, Graham MM. Preoperative fdg-pet imaging to assess the malignant potential of follicular neoplasms of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:101-6.
42. Hurtado-Lopez LM, Arellano-Montano S, Torres-Acosta EM, Zaldivar-Ramirez FR, Duarte-Torres RM, Alonso-De-Ruiz P, et al. Combined use of fine-needle aspiration biopsy, mibi scans and frozen section biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1273-9.

43. Shambaugh GE 3rd, Quinn JL, Oyasu R, Freinkel N. Disparate thyroid imaging. Combined studies with sodium pertechnetate tc 99m and radioactive iodine. *JAMA* 1974;228:866-9.
44. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, et al. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med* 2004;29:534-7.
45. Kneafsey B, Gillen P, Brady MP. Limitations of thyroid scanning in solitary thyroid nodules. *Ir J Med Sci* 1994;163:451-4.
46. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: Correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-8.
47. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Unresolved issues, dilemmas and points of interest in thyroid cancer: A current perspective. *Hormones (Athens)* 2004;3:149-70.
48. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.