

Doença Nodular da Tireoide: Diagnóstico

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e
Metabolismo
Sociedade Brasileira de Cirurgia de
Cabeça e Pescoço
Sociedade Brasileira de Citopatologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: 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, Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A base consultada foi o MEDLINE/PubMed, utilizando-se os 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 o diagnóstico da doença nodular da tireoide, baseadas na melhor evidência disponível na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos são encontrados frequentemente na prática médica 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 palpável¹(C). Entretanto, estudos ultrassonográficos demonstram que esta prevalência é ainda maior, variando de 19% a 67%, com maior incidência em mulheres e idosos¹(C)²(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 tireoide, que ocorre em 5% a 10% dos casos^{3,4}(B)⁵(D).

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

Diante da detecção de um nódulo tireoidiano, história clínica completa e exame clínico cuidadoso deverão ser realizados, visando, principalmente, à definição das características do nódulo e à avaliação da presença de linfadenomegalia cervical e da função tireoidiana. Apesar da história clínica, na maioria das vezes, não ser sensível ou específica, existem alguns sintomas e/ou sinais que sugerem maior risco para malignidade⁶⁻⁸(B). No Quadro 1, estão listados alguns dos sinais, sintomas e dados de história clínica que auxiliam na avaliação de risco para malignidade.

O risco de câncer é semelhante em pacientes com nódulos palpáveis ou incidentalmente detectados por métodos diagnósticos por imagem, os chamados incidentalomas⁹(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^{7,10-13}(B). Todo o nódulo de tireoide deve ser investigado com métodos complementares, pois sejam incidentalomas ou nódulos palpáveis, independente do tamanho, eles têm o mesmo risco de câncer⁹(B).

Quadro 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 anos) ou acima de 60 anos	Nódulo de consistência endurecida e/ou irregular
Sexo masculino	Fixação no tecido adjacente
História familiar de câncer de tireoide ou NEN2	Linfoadenomegalia ipsilateral
Mudança de voz ou na deglutição	Paralisia da corda vocal ipsilateral

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 tireoidiano¹⁴(B). Se a concentração de TSH estiver subnormal, as concentrações de T_4 e T_3 livres deverão ser solicitadas para se caracterizar a presença e o grau do hipertireoidismo, observando-se sempre que diversas situações ou drogas podem levar à supressão dos níveis de TSH⁸(B). Investigação adicional será necessária, caso se confirme o hipertireoidismo.

Um estudo recente sugere que valores elevados do TSH estão associados a risco maior de neoplasia maligna¹⁴(B). A grande maioria dos pacientes com carcinoma da tireoide é eutireoidiano¹⁵(C).

Se as concentrações de TSH estiverem elevadas, a dosagem de anticorpo antiperoxidase (anti-TPO) deve ser solicitada para confirmar tireoidite de Hashimoto^{16,17}(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 determinação¹⁸(B). No entanto, deve ser indicada quando há suspeita clínica de tumor medular (história pessoal e/ou familiar)¹⁹(A). Em relação à tireoglobulina (Tg), é um teste relativamente insensível no diagnóstico de neoplasia maligna da tireoide e não devem ser solicitadas na avaliação inicial do nódulo tireoidiano²⁰(B).

Recomendação

Toda doença nodular necessita fazer dosagem de TSH, pois valor elevado do mesmo associa-se a risco maior de neoplasia¹⁴(B). E nos casos de TSH elevado dose-se anticorpo antiperoxidase (anti-TPO) para confirmar associação de doença nodular da tireoide com tireoidite de Hashimoto¹⁶(A). Na investigação laboratorial inicial de uma doença nodular da tireoide, não há necessidade de dosar tireoglobulina (Tg)²⁰(B), assim como

calcitonina¹⁸(B), estas que devem ser dosadas apenas quando houver suspeita clínica de carcinoma medular da tireoide¹⁹(A).

3. QUAL É O VALOR DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE?

O exame de ultrassonografia convencional ou com Doppler é o principal método de imagem no diagnóstico dos nódulos tireoidianos. Permite avaliar 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 tireoide, o exame físico de palpação deve ser complementado pela avaliação ultrassonográfica, que amplia em cinco vezes a detecção de nódulos de tireoide não identificados à palpação²¹(B). O exame ultrassonográfico de pescoço para avaliação de tireoide deve ser solicitado na presença de suspeita clínica de doença nodular da tireoide e na avaliação de nódulo de tireoide diagnosticado por outro método de imagem, tais como: cintilografia, tomografia computadorizada de pescoço, ressonância magnética de pescoço; e não deve ser utilizado como método de *screening* para rastreamento de doenças tireoidianas em paciente assintomático²²(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 à ultrassonografia com Doppler. A presença de

alterações nodulares, como ecogenicidade heterogênea de nódulo sólido (isoecogenicidade e hipoecogenicidade intranodular), margens irregulares, microcalcificações, fluxo vascular predominante intranodular à ultrassonografia com Doppler⁷(B) e linfonodos cervicais anormais, excluindo-se 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)²³(B), determinam o aumento do risco destes nódulos serem neoplasia maligna.

Como orientação básica é indicado que o exame de ultrassonografia englobe todo o pescoço, incluindo o compartimento visceral e linfático em todas as avaliações e, se possível, com profissional habilitado. Além da avaliação da doença nodular da tireoide, a ultrassonografia 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%²⁴(B).

No seguimento do doente portador de nódulo de tireoide, a ultrassonografia 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 anos²⁵(B), a ultrassonografia 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 ultrassonografia convencional ou ultrassonografia com Doppler não devem ser utilizados como método de *screening* para rastreamento de doenças tireoidianas em paciente assintomático²²(D).

Na suspeita clínica de doença nodular da tireoide, o exame físico de palpação deve ser complementado pela avaliação ultrassonográfica, que amplia em cinco vezes a detecção de nódulos não identificados à palpação²¹(B). No seguimento clínico destes nódulos maiores que 1,0 cm, sabidamente benignos por exame de PAAF prévio, a ultrassonografia ou ultrassonografia com Doppler orientam a necessidade de repunção²⁵(B). No caso de incidentaloma (nódulo de tireoide menor que 1 cm e diagnosticado por outros métodos de imagem realizados com a intenção de diagnóstico de doenças que não seja a doença nodular da tireoide); deve o diagnóstico ser complementado por avaliação ultrassonográfica, pois as características da ecogenicidade avaliam o risco deste nódulo, achado acidentalmente, ser maligno²³(B).

4. O EXAME ULTRASSONOGRÁFICO COM DOPPLER AUXILIA NA DETECÇÃO DE NÓDULOS MALIGNOS NA INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE?

Pacientes portadores de nódulos tireoidianos solitários podem se beneficiar da sequência de exames auxiliares, iniciando-se com ultrassonografia convencional, com o qual se avalia a ecogenicidade do nódulo, presença de halo periférico e microcalcificações²⁶(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 mesmo²⁶(B).

Na presença de características suspeitas à ultrassonografia 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^{7,9,26,27}(B).

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo à ultrassonografia simples é, respectivamente, 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 especificidade²⁸(A). Embora o Doppler auxilie na estratificação do risco de malignidade do nódulo tireoidiano, ele não substitui a punção aspirativa²⁸(A)^{7,9,26,27}(B).

Recomendação

Embora a ultrassonografia e/ou ultrassonografia com Doppler auxiliem na estratificação do risco de malignidade do nódulo tireoidiano, elas não substituem a punção aspirativa²⁸(A)^{7,9,26,27}(B). A investigação da doença nodular da tireoide deve iniciar-se com exame ultrassonográfico convencional²⁶(B). Na presença de características suspeitas de malignidade à ultrassonografia convencional, pode-se acrescentar o Doppler, pois a avaliação da vascularização central aumenta discretamente a sensibilidade da ultrassonografia simples²⁸(A).

5. COMO SELECIONAR OS PACIENTES COM DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE QUE DEVEM OU NÃO SER SUBMETIDOS A PAAF?

A PAAF em nódulos tireoidianos é o exame mais acurado para se distinguir a natureza maligna ou benigna dos referidos nódulos^{2,29}(B).

Pacientes com nódulo maior que 1 cm e função tireoidiana normal devem ter seu nódulo puncionado²(B). Nódulos menores que 1 cm deverão ser puncionados se apresentarem sinais de suspeita de malignidade à ultrassonografia^{8,30}(B), conforme já apresentadas as características em outra questão. Estes também são os critérios para seleção de nódulos a serem puncionados em paciente portador de múltiplos nódulos da tireoide^{8,30}(B).

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

PAAF 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 ultrassom tem sensibilidade de 100%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 100%³¹(B).

Paciente que na primeira punção por agulha fina não teve diagnóstico poderá repetir a PAAF com biopsia preferencialmente dirigida por ultrassonografia³²(C). Quando não tiver

definição de um diagnóstico (resultado indeterminado), este só será definido pelo exame anatomopatológico³³(B).

Recomendação

Recomenda-se a PAAF em pacientes eutiroideo com nódulo(s) maior(es) que 1 cm²(B) e esta biopsia pode ser feita por palpação ou guiada por ultrassonografia^{31,34}(B). Quando não se estabelece um diagnóstico (indeterminado) na primeira biopsia, a PAAF poderá ser repetida e, neste caso, de preferência com auxílio de ultrassonografia. A punção de nódulo(s) menor (es) que 1 cm deve ser guiada por ultrassonografia^{8,30}(B).

6. NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE, ALÉM DA ULTRASSONOGRAFIA E DA PAAF, O QUE A TOMOGRAFIA E O PET-SCAN PODERIAM ACRESCENTAR?

A tomografia computadorizada não tem indicação na detecção de malignidade na doença nodular da tireoide, por sua baixa sensibilidade^{34,35}(B).

A tomografia computadorizada por emissão de positrons 18F-fluorodeoxiglicose (18FDG-PET) e a tomografia computadorizada (18FDG-PET/CT) poderiam 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%^{36,37}(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 5³⁷(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%^{38(A)}^{39(B)}, mas outros estudos com 18FDG-PET^{40,41(A)} e com 18FDG-PET/CT^{36(B)} demonstraram que tanto lesões benignas como malignas têm avidade pelo 18FDG. Em conclusão, não existe ainda evidência de que o 18FDG-PET, com ou sem tomografia computadorizada, acrescente na identificação de malignidade do nódulo.

Recomendação

Até o momento, a tomografia computadorizada^{34,35(B)} e a tomografia por emissão de pósitrons^{36(B)} não apresentam superioridade no diagnóstico de malignidade em portador de doença nodular da tireoide.

7. QUAL É O BENEFÍCIO DA CINTILOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE?

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^{42(A)}.

O mapeamento poderá ser realizado com iodo radioativo (¹³¹I ou ¹²³I) e pertecnato de Tecnécio (^{99m}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 ^{99m}Tc não o são quando mapeados com iodo radioativo^{43(B)}. Por outro lado, fica demonstrado que

utilizar ^{99m}Tc para separar nódulos malignos de benignos apresenta 84,4%, 95,4% e 93,3% de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo, respectivamente^{44(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^{45(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^{42(A)}.

8. PACIENTE COM NÓDULO DE TIREOIDE MENOR QUE 1 CM DIAGNOSTICADO POR EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA. QUAL DEVE SER A CONDUTA?

Nódulos de tireoide menores que 1,0 cm de diâmetro diagnosticados por ultrassonografia em pacientes assintomáticos são designados de incidentaloma^{46(C)}.

Para nódulos de tireoide menores que 1,0 cm diagnosticados no exame de ultrassonografia, que possuem algum dos fatores de risco para neoplasia maligna (população de alto risco), sugere-se a realização de exame de PAAF guiada por ultrassonografia, para investigação diagnóstica^{8,29(B)}. Para nódulos de tireoide menores que 1,0 cm diagnosticados por ultrassonografia, cujos pacientes não possuam fatores de risco para neoplasia maligna

(população de baixo risco), sugere-se o controle com exame de imagem de ultrassonografia periódico (anual), acrescido do controle da função hormonal tireoidiana⁴⁷(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 tireoide (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 tireoide (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 (isoecogenicidade e hipoeecogenicidade intranodular), margens irregulares, microcalcificações, fluxo vascular predominante intranodular à ultrassonografia

com Doppler⁷(B) e linfonodos anormais, excluindo-se 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 hipervascularização²³(B).

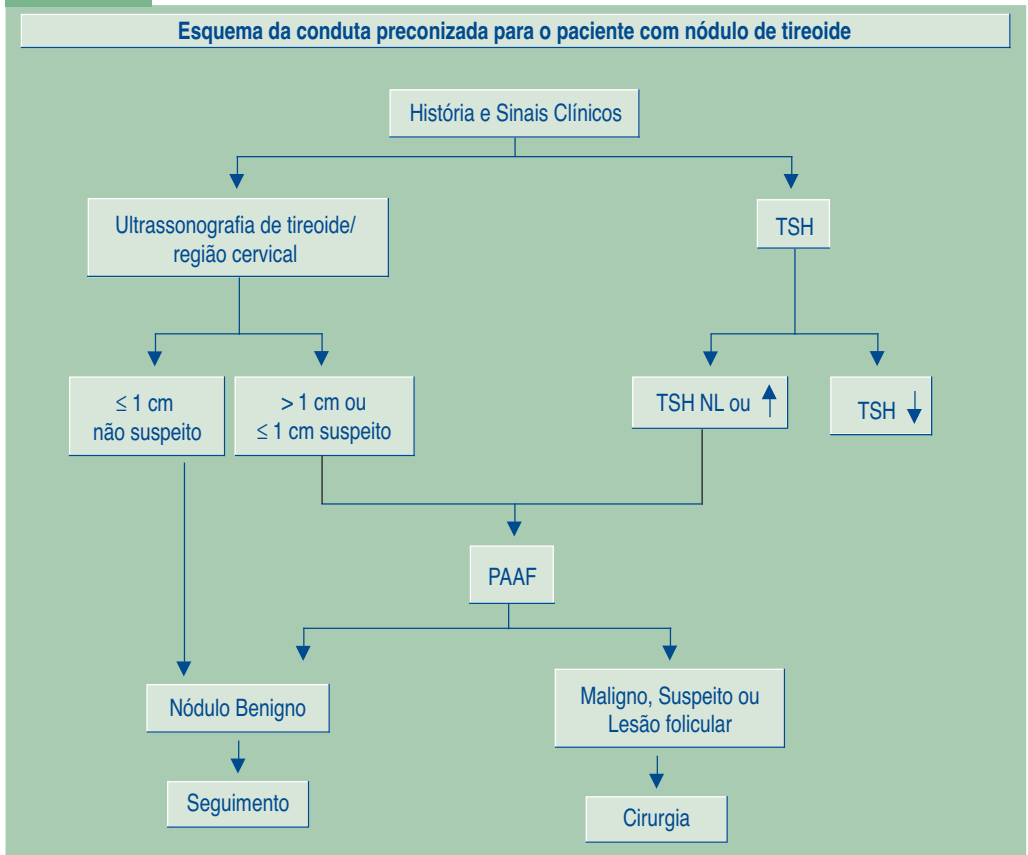
Torna-se importante observar no acompanhamento ultrassonográfico dos doentes que possuem baixo risco de neoplasia maligna que, dentre os pacientes portadores de carcinoma papilífero de tireoide menores que 1,0 cm diagnosticados por PAAF e submetidos a controle ultrassonográfico, 70% permanecem com o mesmo tamanho e somente 10% apresentam aumento do diâmetro maior que 1 cm⁴⁸(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 (convencional ou com Doppler) e assim definir se é paciente de baixo risco ou alto risco para câncer de tireoide²³(B). Para paciente de baixo risco sugere-se o controle com exame de imagem de ultrassonografia periódico (anual) acrescido do controle da função hormonal tireoidiana⁴⁷(D). Para paciente de alto risco sugere-se a realização de exame de PAAF guiada por ultrassonografia, para investigação diagnóstica^{8,29}(B).

Figura 1

Esquema da conduta preconizada para o paciente com nódulo de tireoide



REFERÊNCIAS

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. Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol* 2006;17:165-73.
4. Hayat MJ, Howlader 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.
5. 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.
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, Castro 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 Wickham 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, Oliveira IR, Widman A, 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, Kreml 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, Zaroni 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-López 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.