

# DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO NÓDULO SOLITÁRIO DA TIRÓIDE

## Estudo de Avaliação em Portugal

HELENA VILAR, FRANCISCO CARRILHO, FÁTIMA BORGES, EDWARD LIMBERT, FERNANDO RODRIGUES, MARIA JOÃO OLIVEIRA, JOÃO JÁCOME DE CASTRO, GRUPO DE ESTUDOS DA TIRÓIDE  
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

### RESUMO

**Introdução** – A melhor estratégia diagnóstica e terapêutica em relação à abordagem da doença nodular da tiroideia, continua a ser um assunto controverso.

**Objectivos** – Este estudo teve como objectivo caracterizar a prática médica, relativamente ao diagnóstico e tratamento da patologia nodular da tiroideia, de endocrinologistas e cirurgiões, em Portugal, em 2002.

**Métodos** – Foi elaborado um questionário baseado no já utilizado pela European Thyroid Association e pela American Thyroid Association. Este questionário foi distribuído pela Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, a médicos endocrinologistas e cirurgiões, tendo em conta um caso clínico bem definido, de uma mulher de 42 anos com nódulo solitário da tiróide com 2 x 3 cm, sem história de disfunção ou sintomas dolorosos. Cada médico deveria responder quais os procedimentos diagnósticos e terapêuticos que adoptaria no caso em referência. Onze variações ao caso inicial foram propostas de forma a avaliar as alterações efectuadas para cada alteração introduzida.

**Resultados** – Foram enviados 1492 questionários, 163 a médicos endocrinologistas e 1329 a cirurgiões, tendo-se recebido um total de 104 respostas. A taxa de respostas global foi de 7%. A taxa de respostas dos endocrinologistas foi de 27% e dos cirurgiões de 4,5%. Dos 104 questionários recebidos, 42% provinham de endocrinologistas e 58% de cirurgiões.

Em relação aos exames analíticos pedidos, os cirurgiões utilizaram mais análises do que os endocrinologistas para o caso clínico em estudo. As principais diferenças em termos laboratoriais consistiram num maior número de pedidos de T4 e T3 totais e tiroglobulina pelos cirurgiões, e mais pedidos de AATPO pelos endocrinologistas.

O número médio de análises foi de 4,6, sendo de 4,1 para os endocrinologistas e 5,1 para os cirurgiões.

Quanto à imagiologia e citologia, 32% dos médicos inquiridos advogaram uma cintigrafia para o estudo do caso clínico, não se registando diferenças significativas entre endocrinologistas e cirurgiões. A ecografia foi utilizada por mais de 85% dos inquiridos. 90% pediram uma citologia, dos quais 83% orientada por palpação e 18% eco-guiada. Em relação ao tratamento, 33% dos médicos preconizaram tratamento com levotiroxina, sendo a cirurgia proposta por 16,3% dos endocrinologistas e 36,6% dos cirurgiões. No entanto, a maioria dos médicos (68%) optaria por não efectuar qualquer tratamento mantendo apenas a doente em vigilância.

**Conclusões** – Existem diferenças importantes na forma de abordagem da doença nodular tiroideia, entre os vários médicos e os vários especialistas, sublinhando-se a dificuldade existente em atingir um consenso diagnóstico e terapêutico.

*Palavras-chave:* Nódulo da tiróide, diagnóstico, terapêutica

## SUMMARY

**Diagnosis and Treatment of Solitary thyroid nodule – Study and Evaluation in Portugal**  
**Introduction** – The best diagnostic and treatment strategy for an approach to the nodular thyroid disease continues to be a controversial issue.

**Objectives** – The aim of this study was to characterise medical practice in the diagnosis and treatment of nodular thyroid disease by endocrinologists and surgeons in Portugal in 2002.

**Methods** – A questionnaire based on that used by the European Thyroid Association and the American Thyroid Association was drawn up. The questionnaire, based on a well-defined index case, was circulated by the Portuguese Endocrinology Society to endocrinologists and surgeons: 42 year-old woman with solitary thyroid nodule measuring 2 x 3 cm, with no history of malfunction or painful symptoms. Each doctor was asked to reply as to the adopted diagnosis and therapy procedures for the index case. Eleven variations to the original case were proposed in order to evaluate the alterations for each variation.

**Results** – 1492 questionnaires were sent out, 163 to endocrinologists and 1329 to surgeons. A total of 104 were returned. The global response rate was 7%. The response rate for endocrinologists was 27% and 4.5% for surgeons. Of the 104 questionnaires returned, 42% were from endocrinologists and 58% from surgeons.

Concerning tests prescribed, surgeons would use more tests than endocrinologists for the index case. The main differences in laboratory terms were the higher number of prescriptions for total T4 and T3 and thyroglobulin by surgeons and more prescriptions for AATPO by endocrinologists.

The average number of tests was 4.6, 4.1 for endocrinologists and 5.1 for surgeons.

Relative to imaging and cytology, 32% of doctors advocated a scintigraphy to diagnose the index case, with no significant differences between endocrinologists and surgeons. Ultrasonography was used by over 85% of respondents. 90% prescribed a cytology, 83% guided by palpation and 18% ultrasonography-guided.

Concerning treatment, 33% of doctors advocated levothyroxin treatment; surgery was advocated by 16.3% of endocrinologists and 36.6% of surgeons. Meanwhile, the majority of doctors (68%) would opt for no treatment and simply maintain the patient under surveillance.

**Conclusions** – There are important differences in the approach to nodular thyroid disease among the various doctors and specialists, which highlight the difficulty in achieving a diagnostic and therapeutic consensus.

*Key-words: thyroid nodule, diagnosis, treatment*

## INTRODUÇÃO

A patologia nodular da tiroideia é um achado frequente nas consultas de Endocrinologia. Estudos epidemiológicos efectuados nos Estados Unidos da América, apresentam uma prevalência de 4 a 7% de nódulos detectados por palpação<sup>1</sup>. No entanto, em séries em que a prevalência foi estudada por ecografia, esta aumentou para cerca de 30%<sup>2</sup>, sendo ainda maior nos estudos efectuados em autópsias (50%)<sup>3</sup>. Apesar da frequência encontrada, a presença de malignidade surge em menos de 5% dos casos<sup>3,4</sup>.

A referenciação precoce dos doentes com nódulos tiroideus suspeitos à Endocrinologia, parece resultar numa

poupança de recursos financeiros e de tempo dispendido, assim como num aumento da precisão diagnóstica<sup>5</sup>.

No entanto, muitos especialistas não estão ainda de acordo com o valor preditivo de factores clínicos suspeitos, dos meios auxiliares de diagnóstico a utilizar, ou sobre os critérios de escolha para as melhores opções terapêuticas<sup>6,7</sup>. Recentemente, inquéritos europeu e norte-americano sobre o diagnóstico e tratamento do nódulo tiroideu, revelaram a discrepância existente entre os vários tiroidologistas, na forma de actuação e tratamento desta patologia<sup>8,9</sup>.

Ao termos em conta a prevalência da doença nodular da tiroideia e simultaneamente o número de tiroidologistas

respondentes ao inquérito europeu (13 italianos, 8 britânicos, 2 portugueses, ...), num universo de 110 clínicos activos, dos quais 91% endocrinologistas, 4,5% cirurgiões e 4,5% especialistas de Medicina Nuclear, vemos que a atitude perante o nódulo da tiróide no seio da comunidade endocrinológica não está ainda clarificada.

O nosso estudo visa caracterizar a prática médica, relativamente ao diagnóstico e tratamento da doença nodular da tiroideia, de endocrinologistas e cirurgiões, em Portugal, em 2002.

## METODOLOGIA

A Sociedade Portuguesa de Endocrinologia solicitou, a médicos endocrinologistas e cirurgiões, o preenchimento de um questionário relativo ao diagnóstico e tratamento da doença nodular da tiroideia.

O questionário aplicado baseou-se no questionário utilizado por Bennedbaek et al. no estudo “Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of an European survey”, publicado em 1999. Este questionário é baseado num caso clínico bem definido “mulher de raça caucasiana de 42 anos de idade, internada no seu hospital/ clínica, devido a uma massa palpável no lobo esquerdo da tiróide. Do ponto de vista clínico trata-se de um nódulo solitário (2 x 3 cm), móvel e sem linfadenopatias. Sem história familiar de patologia da tiróide. Sem antecedentes de irradiação externa. Sem sintoma de disfunção da tiróide nem de dor cervical anterior. O nódulo estava presente há 3 meses e a doente queixava-se de desconforto moderado local ao nível do pescoço.” Perante este caso, cada médico deveria responder qual o seu procedimento diagnóstico e terapêutico.

A última parte do questionário apresenta onze variações ao caso inicial, avaliando-se de que modo os meios de diagnóstico e terapêutica variam em função destas variações clínicas.

As variáveis foram analisadas tendo-se utilizado métodos de estatística descritiva, nomeadamente tabelas de frequência e tabelas de contingência para as variáveis categóricas, média, desvio padrão, máximos e mínimos para as variáveis contínuas.

As comparações foram efectuadas tendo-se utilizado testes comparativos não paramétricos. O software utilizado foi o SPSS versão 9.0.

## RESULTADOS

Foram enviados 1492 questionários, 163 a médicos endocrinologistas e 1329 a cirurgiões, tendo-se recebido

um total de 104 (3 questionários foram recebidos mas não estavam preenchidos).

A taxa de resposta global foi de 7%. A taxa de resposta dos endocrinologistas foi de 27% e do dos cirurgiões foi de 4.5%.

Dos 104 questionários recebidos, 42% provinham de endocrinologistas e 58% de cirurgiões.

Dos 104 médicos que completaram o questionário, 14 não seguem actualmente doentes com nódulos solitários da tiróide, sendo 1 Endocrinologista e 13 Cirurgiões.

Os resultados apresentados dizem respeito às respostas dos médicos que seguem doentes com esta patologia no momento actual (n=90).

Relativamente aos casos de nódulo solitário da tiróide acompanhados nos últimos 6 meses, pelos médicos respondedores, a opção cirúrgica foi considerada em 84% dos médicos, a terapêutica com Lt4 foi adoptada por 64%, e a vigilância proposta por 50% (Quadro I).

*Quadro I - Médicos que submeteram, nos últimos 6 meses, doentes às terapêuticas seguintes, devido a nódulo solitário da tiróide.*

	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Cirurgia	34	79,1	42	89,4	76	84,4	0,24
Terapêutica de supressão com L-tiroxina	29	67,4	29	61,7	58	64,4	0,66
Iodo radioactivo	5	11,6	6	12,8	11	12,2	1,0
Outra terapêutica médica	0	0	4	8,5	4	4,4	0,11
Nenhuma terapêutica	26	60,5	19	40,4	45	50,0	0,09

Não se verificaram diferenças significativas entre as escolhas terapêuticas de endocrinologistas e cirurgiões, embora a opção “nenhuma terapêutica” mostre uma tendência para ser mais frequente no grupo de endocrinologistas do que no grupo de cirurgiões.

Apesar de a maioria dos médicos referir que utilizou terapêutica cirúrgica, quando avaliadas em função do número de doentes tratados, a opção terapêutica mais utilizada foi a terapêutica de supressão com L-tiroxina, correspondendo a cerca de 21 doentes por médico inquirido.

Cerca de 17 doentes por médico ficaram sem terapêutica e 12 doentes por médico foram submetidos a terapêutica cirúrgica.

### Procedimentos de diagnóstico *in vitro*

Tendo em consideração o caso clínico em estudo, todos os médicos, referiram que estudariam a doente em ambulatório.

O Quadro II descreve o número (e percentagem) de médicos relativamente à utilização de cada uma das análises referidas.

Quadro II - Análises que o médico utilizaria para avaliar o caso clínico.

Análises efectuadas	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
TSH	42	97,7	46	97,9	88	97,8	1,0
T4 livre	35	81,4	31	66,0	66	73,3	0,15
T3 livre	24	55,8	27	57,4	51	56,7	1,0
T4total	8	18,6	32	68,1	40	44,4	<0,001
T3 total	6	14,0	33	70,2	39	43,3	<0,001
Anticorpos anti TPO	24	55,8	16	34,0	40	44,4	0,06
Anticorpos anti TG	17	39,5	17	36,2	34	37,8	0,82
Velocidade de sedimentação	10	23,3	10	21,3	20	22,2	1,0
Calcitonina	9	20,9	10	21,3	19	21,1	1,0
Tiroglobulina	3	7,0	13	27,7	16	17,8	0,01
Anticorpos contra o receptor da TSH	1	2,3	3	6,4	4	4,4	0,61
Excreção de iodo na urina	0	0	1	2,1	1	1,1	1,0

As análises em que se verificaram diferenças entre endocrinologistas e cirurgiões incluem T4 e T3 total e tiroglobulina, sendo mais pedidas por cirurgiões. Os Ac antiperoxidase mostram uma tendência para serem mais solicitados por endocrinologistas.

Verificou-se que globalmente os cirurgiões utilizariam mais análises do que os endocrinologistas, para o diagnóstico do caso clínico em estudo.

O número médio de análises solicitadas foi de 4,6 (Quadro III), sendo de 4,1 para os endocrinologistas e de 5,1 para os cirurgiões.

A combinação de análises mais referida, quer pelos endocrinologistas, quer pelos cirurgiões, foi T3 e T4 livres e TSH.

Quadro III - Total de análises que o médico utilizaria para avaliar o caso clínico.

Total de análises	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
1 análise	1	2,3	1	2,1	2	2,2	0,04
2-3 análises	16	37,2	12	25,5	28	31,1	
4-5 análises	20	46,5	15	31,9	35	38,9	
6 ou + análises	6	14,0	19	40,4	25	27,8	

### Imagiologia e citologia

A ecografia seria utilizada por mais de 85% dos inquiridos (Quadro IV).

Quadro IV - Utilização de ecografia para avaliar o caso clínico.

Ecografia	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Sim	35	81,4	42	89,4	77	85,6	0,37
Não	8	18,6	5	10,6	13	14,4	

Aproximadamente 32% dos médicos referiram que efectuariam uma cintigrafia para o estudo deste caso clínico, não se tendo verificado diferenças significativas entre as respostas de endocrinologistas e cirurgiões (Quadro V).

No total, 30 médicos responderam que utilizaram a

cintigrafia como meio de diagnóstico. De um modo geral (29 casos) pode afirmar-se que esta seria utilizada como segunda opção imagiológica, no seguimento de uma ecografia (primeira opção imagiológica).

Quadro V - Utilização de cintigrafia para avaliar o caso clínico.

Cintigrafia	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Sim	14	32,6	15	31,9	29	32,2	1,0
Não	29	67,4	32	68,1	61	67,8	

A citologia seria pedida por 90% dos inquiridos. Destes, 83% fariam uma citologia orientada por palpação e cerca de 18% orientada por ecografia (Quadro VI). Nas instituições a que pertencem os médicos inquiridos, as citologias são maioritariamente realizadas por médicos patologistas (38,9%), cirurgiões (18,9%), endocrinologistas (12,2%), radiologistas (4,4%), sendo as restantes efectuadas por equipas mistas.

Quadro VI - Realizaria uma citologia?

Citologia	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Sim	40	93,0	41	87,2	81	90,0	0,48
Não	3	7,0	6	12,8	9	10,0	

### Tratamento

As questões relativas ao tratamento não foram respondidas de modo exclusivo, isto é, houve médicos que indicaram vários tipos de opções terapêuticas.

Assumindo que a doente apresentada não efectua nenhum tratamento, a maioria dos médicos, quer endocrinologistas quer cirurgiões, preconiza que a doente deveria ser seguida por si próprio (Quadro VII).

Quadro VII - Tipo de acompanhamento.

	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Nenhum acompanhamento	0	0	0	0	0	0	0,25
Acompanhamento pelo clínico geral	5	16,7	2	6,5	7	11,5	
Acompanhamento por si	25	83,3	29	93,5	54	88,5	

Relativamente ao tratamento, 68% dos médicos sugeriu vigilância apenas, 33% preconizaram um tratamento com L-tiroxina e a cirurgia foi considerada por 38%. Os tipos de cirurgia referidos são apresentados no Quadro VIII.

Nenhum médico referiu a possível utilização de etanol injectado ou iodo radioactivo.

Quadro VIII - Tipo de cirurgia.

Tipo de cirurgia	Endocrinologia		Cirurgia		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Enucleação	3	7,0	0	0	3	3,3	0,1
Lobectomia	3	7,0	27	57,4	30	33,3	<0,001
Tiroidectomia quase total	0	0	0	0	0	0	-
Tiroidectomia total	1	2,3	0	0	1	0	0,47
L-tiroxina no pós-operatório	7	16,3	8	17,0	15	16,7	1,0

### Variações ao caso clínico

Das onze variações ao caso clínico apresentadas, as que mais contribuiriam para uma alteração do tratamento foram: crescimento rápido do nódulo e muito firme à palpação (82,4%); nódulo de grandes dimensões, 4x5 cm, grande desconforto (82,4%) e TSH suprimida (65,9%). Nestas variantes a cirurgia foi considerada preferencial, como opção terapêutica.

Na situação “nódulo de pequenas dimensões sem crescimento”, existe alteração significativa no sentido em que a maioria dos médicos, alterando ou não a terapêutica inicialmente proposta, não efectuará cirurgia.

## DISCUSSÃO

Este estudo foi preconizado como forma de avaliação da estratégia diagnóstica e terapêutica utilizada em Portugal, pelos endocrinologistas e cirurgiões, na abordagem da doença nodular da tiroideia.

Em comparação com os estudos efectuados na Europa e nos Estados Unidos da América, e em relação aos vários parâmetros avaliados, verificou-se:

1. Em relação à avaliação laboratorial, os médicos portugueses dosearam preferencialmente a TSH (97,8%), seguida das fracções livres das hormonas tiroideias T4l – 73,3% e T3l – 56,7%.

Os Ac antiperoxidase foram determinados por rotina em 44,4% e os antitiroglobulina em 37,8%.

A calcitonina foi avaliada em 21.1% dos casos.

Em comparação, no estudo Americano, o doseamento de TSH fez-se em 99,3% e a T4l foi avaliada em 49,3%. Os Ac antiperoxidase foram determinados em 35,9% dos doentes e a calcitonina em 4,9%.

Também no inquérito Europeu, o doseamento de TSH foi preferencial, 99%, seguido da T4l – 53%. Os Ac antiperoxidase foram avaliados em 41% dos doentes e a calcitonina em 43%.

A análise comparativa destes estudos revela um certo consenso no pedido analítico inicial, embora os nossos resultados se assemelhem mais aos obtidos no questionário Europeu<sup>10</sup> (Quadro X e XI). Não deixa contudo de merecer realce o facto de em Portugal o número de análises

ser pedidas ser significativamente superior ao número de pedidos nos Estados Unidos da América e mais do dobro do que o referido no inquérito Europeu.

Quadro X - Comparação com os resultados obtidos nas amostras Norte Americana e Europeia.

	Portugal n=90	América do Norte n=124	Europa (ETA) n=110
N.º médio de análises	4.6 (2)	3.5 (2)	2 (2)
média (dp)		(P<0.05*)	(P<0.05*)
*ANOVA			

Quadro XI - Comparação com os pedidos de calcitonina nas amostras Norte Americana e Europeia.

%	Portugal n=90	América do Norte n=124	Europa (ETA) n=110
Calcitonina	21	5 (P=0.001)	43 (P=0.001)

Mantém-se a controvérsia em relação ao doseamento da calcitonina por rotina, como forma de detecção precoce do carcinoma medular da tiroideia. Existem estudos que preconizam o seu doseamento sistemático<sup>11,12</sup>, mas o inquérito Norte-Americano revelou apenas uma percentagem de 5%, o que está de acordo com as recentes guidelines dos tiroidologistas Norte Americanos (ATA) que sugerem a pouca utilidade deste teste na ausência de história familiar<sup>13,14</sup>.

2. Em relação aos exames imagiológicos, a ecografia foi pedida em 85,6% dos doentes, sendo utilizada como exame de eleição para o estudo deste caso.

A cintigrafia foi pedida apenas em 32,2% dos casos, e como forma complementar à ecografia.

No estudo Americano, a ecografia foi pedida em 33,8% dos casos, a cintigrafia em 23,2% e a utilização simultânea dos dois métodos de imagem em 13,4%.

No estudo Europeu, a avaliação por ecografia foi feita em 80%, por cintigrafia em 66% e a sua utilização simultânea em 58%.

Nesta comparação, parece haver maior número de exames ecográficos, quer em Portugal quer no inquérito Europeu em relação ao estudo Americano em que foi pedido menor percentagem de exames imagiológicos (Quadro XII). As guidelines Norte-Americanas recomendam a cintigrafia em função do resultado da citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) e ecografia apenas em doentes seleccionados<sup>9,13,14</sup>.

3. A citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), no nosso estudo, foi pedida por 90% dos inquiridos, em 83% dos casos orientada por palpação e eco-guiada em 18%.

Quadro XII - Comparação com os resultados obtidos nas amostras Norte Americana e Europeia.

%	Portugal n=90	América do Norte n=124	Europa (ETA) n=110
Cintigrafia	33.2	23.2 (P=0.2)	66.0 (P=0.001)
Ecografia	85.5	33.8 (p<0.001)	80.0 (p=0.3)
Citologia	90.0	100 (p<0.006*)	99.0 (p<0.001*)

\*Teste exacto de Fisher

No inquérito Norte-Americano, a CAAF foi utilizada como método diagnóstico inicial em 100% (sendo eco-guiada em 13,4%), baseando-se no facto de esta técnica ser o melhor factor preditivo de malignidade<sup>15</sup>.

No estudo Europeu, a CAAF foi pedida em 99%, sendo orientada por palpação em 58% e ecoguiada em 42%.

A principal diferença entre Portugal e os restantes países europeus é a ainda pequena percentagem de citologias eco-guiadas realizadas entre nós.

4. Em relação à terapêutica, e uma vez excluída malignidade, a maioria dos médicos optou por vigilância, 66,7%, o que está de acordo com os resultados e as guidelines Norte Americanas<sup>13,14</sup>. No entanto, e apesar de contro- vérsia existente em relação á utilização da terapêutica supressiva com levotiroxina<sup>16,17</sup>, esta foi utilizada por 33,3% dos médicos Portugueses e 47% dos Americanos. Foram 40% os médicos que preconizaram terapêutica supressiva (quadro XIII).

Quadro XIII - Seguidos dos doentes: comparação das atitudes entre os inquéritos português, europeu e norte-americano.

%	Portugal n=90	América do Norte n=124	Europa (ETA) n=110
L-tiroxina	33.3	46.5	40
Cirurgia	37.7	1.4	23
Vigilância	67.7	52.1	28
Outras:			7
<b>131I, etanol, L-T4+ 131I</b>			

### Resumindo

Em comparação com os Endocrinologistas europeus, os norte-americanos, utilizam com menor frequência a avaliação laboratorial ou imagiológica (ecografia ou cintigrafia). Na Europa realizam-se mais testes laboratoriais (como a calcitonina) e de imagem, e mais vezes se recorre à cirurgia se a clínica é suspeita, apesar da benignidade da citologia.

Em conclusão, a escolha dos métodos de diagnóstico

e modalidades terapêuticas a efectuar, é determinada por considerações práticas assim como pela atitude do clínico responsável pelo doente e as próprias expectativas do doente. Em Portugal, os Endocrinologistas em comparação com os restantes clínicos, utilizaram menos meios complementares de diagnóstico e preconizaram terapêuticas mais conservadoras.

O desenvolvimento de novos métodos de imagem que possam aumentar a sensibilidade e especificidade no valor preditivo de malignidade, será talvez uma arma futura na abordagem de patologia nodular da tiroideia<sup>18</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

- BRANDER A et al. Thyroid gland: vs screening in a random adult population. *Radiol.* 1991; 181: 683 – 7.
- MORTENSEN YD et al. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 15: 1270 – 80.
- MAZZAFERRI EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993; 328: 553 – 559.
- BURCH HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; 24: 663 – 710.
- ORTIZ R et al. Effect of early referral to an endocrinologist on efficiency and costs of evaluation and development of treatment plan in patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3803 – 3807.
- HAMMING J et al. The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 113 – 363.
- WOEBER KA. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg Clin North Am.* 1995; 75: 357 – 363.
- BENNEDBÆK FN et al. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule: results of a European survey. *Clin Endocrinol.* 1999; 50: 357 - 363
- BENNEDBÆK FN et al. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2493 – 2497.
- BENNEDBÆK FN et al. Management of the nontoxic multinodular goiter: a European questionnaire study. *Clinical Endocrinol.* 2000; 53: 5 – 12.
- HAHM JR et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid.* 2001; 11: 73 – 80.
- VIERHAPPER H et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1589 – 1593.
- SINGER PA et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2165 – 2172.
- FELD S. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endoc Pract.* 1996; 2: 78 – 84.
- SABEL MS et al. Effectiveness of the thyroid scan in evaluation of the solitary thyroid nodule. *Am Surg.* 1997; 63: 660 – 663.
- GHARIB H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26: 777 – 800.
- HEGEDÛS L, BONNEMA JS et al. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews.* 2002; 24 (1): 102 – 132.
- HEGEDÛS L et al. Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. *European J Endocrinol.* 1998; 138: 30 – 31.