UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIADES CMN SIGLO XXI



EVALUACION METABÓLICA DEL NÓDULO TIROIDEO NO FUNCIONAL MEDIANTE CENTELLEOGRAFÍA TIROIDEA CON 99mTc-TETROFOSMIN.

TESIS DE POSGRADO QUE PRESENTA

DR. HIRAM ESPARZA PEREZ

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA NUCLEAR

ASESOR:

DR. PABLO ANTONIO PICHARDO ROMERO

COLABORADORES:

DR. LUIS CORREA GONZALEZ

DR. FRANCISCO GALLEGOS

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2009





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA DIANA G. MENEZ DIAZ JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA ROSA MARIA VILLANUEVA PEREZ PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA NUCLEAR UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
PABLO ANTONIO PICHARDO ROMERO

MEDICO NUCLEAR

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA 30/06/2008

Estimado Pablo Antonio Pichardo Romero

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

EVALUACION METABÓLICA DEL NÓDULO TIROIDEO NO FUNCIONAL MEDIANTE CENTELLEOGRAFÍA TIROIDEA CON 99mTc-TETROFOSMIN.

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro R-2008-3602-8

Atentamente

pr(a). Pedro Escuderó De los Ríos

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

IMSS

Str. RESCHORDED SINCA

AGRADECIMIENTOS

Le doy gracias a Dios por darme salud a mí y a mis seres queridos, en especial a mi hija.

A mí querida esposa Betsy por su apoyo incondicional y a mi preciosa hija Lilian Abril les doy las gracias y les dedico este trabajo, las amo.

A mi padre, madre y hermano, por alentarme a seguir estudiando y todo su apoyo que nos han dado a mí y a mi esposa e hija. Los quiero mucho.

A mi abuelita Lucha y mi abuelo Pancho, a todos mis familiares y en especial a Vinicio y Hector, por su ayuda.

A mis padrinos Edith y Alfredo Gallegos.

A mis grandes amigos Arquimides, Oscar, Fermín, Adalberto, César, Víctor.

A mis compañeros de especialidad Osvaldo y Eizo (que me ayudaron con este trabajo), también a Israel, Nelly y Abel.

A todos los doctores que fueron mis maestros a lo largo de la especialidad.

Al Dr. Luis Correa, por ayudarme con este trabajo y al Dr. Pablo Pichardo por su apoyo y confianza.

Y a todos mis familiares y amigos que no menciono pero que me apoyaron.

INDICE:

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	8
OBJETIVO	11
MATERIALES Y METODOS	12
ANALISIS ESTADISTICO	13
RESULTADOS	14
DISCUSION	15
CONCLUSION	16
TABLAS E IMÁGENES	17
BIBLIOGRAFIA	20

RESUMEN

Los nódulos tiroideos tienen una prevalencia estimada en la población general de 4-7%¹, siendo 4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres.

El uso de la centelleografía tiroidea ha estado limitado, sólo para identificar el nódulo funcionante del no funcionante donde el riego de cáncer puede variar de 5% a 30%.

El método diagnóstico de cáncer de tiroides en los nódulos tiroideos es la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), la cual ha reportado una sensibilidad que varía de 68-98% y especificidad de 72-100% ¹⁵, tiene una incidencia de diagnósticos indeterminados que varía de 10-25% ^{14,15} como consecuencia se recurre a la cirugía, la cual conlleva un mayor costo y morbilidad. Por lo tanto es necesaria la aplicación de nuevas técnicas diagnósticas no invasivas con un alto valor predictivo negativo⁴.

Objetivo: Determinar el valor de la centelleografía con ^{99m}Tc-Tetrofosmin en la evaluación del nódulo tiroideo no funcional, para el diagnóstico de cáncer de tiroides comparado con el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica.

Resultados: Se estudiaron un total de 34 pacientes, de los cuales 33 (97%) eran mujeres y solo un hombre (3%), los limites de edades fueron de 21 a 88 años, con una moda de 67 años, una mediana de 54 años y una media de 52.4 años.

La sensibilidad de la centelleografía con tetrofosmín fue de 93.7%, la especificidad de 50%, el valor predictivo positivo de 62.5% y el valor predictivo negativo de 90%.

Los nódulos tiroideos tienen una prevalencia estimada en la población general de de 4-7%¹, siendo 4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres. En el presente estudio se estudiaron 34 pacientes, de los cuales 33 (97%) eran mujeres y solo un hombre (3%), que para nuestra población estaría en razón del los programas institucionales de detección oportuna para el hombre.

Los resultados obtenidos son similares a los reportados tanto para ^{99m}Tc-Tetrofosmin como para ^{99m}Tc-MIBI, coincidiendo en que la centelleografía tiroidea con estos radiofármacos no permite diferenciar entre patología benigna de un carcinoma, pero en el caso de ser negativo el estudio descarta casi completamente, debido a su VPN de 90%, la posibilidad de cáncer diferenciado de tiroides.

Conclusiones: La indicación del estudio con ^{99m}Tc-Tetrofosmin está limitada al grupo de pacientes con nódulo tiroideo no funcional; en este grupo de pacientes la captación ^{99m}Tc- Tetrofosmin es indicación de cirugía, mientras que un estudio negativo permite la vigilancia de nuestros pacientes.

ANTECEDENTES

En México, los nódulos tiroideos son un problema clínico común, la prevalencia estimada en la población general es de 4-7%¹, siendo 4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres. En estudios de autopsia, se han encontrado nódulos tiroideos en el 50% de las glándulas estudiadas². Muchos pacientes acuden a consulta por un aumento de tamaño en la parte anterior del cuello, en otros casos la habilidad del clínico permite detectarlos, pero en su mayoría estos nódulos no son detectados.³

El reto en el diagnóstico, se basa en una historia clínica completa, y la exploración física, para la detección de cáncer en pacientes eutiroideos con nódulos solitarios.

Clínicamente de acuerdo al grado de sospecha se dividen en alta y moderada sospecha; cuando existe historia familiar de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple, rápido crecimiento tumoral especialmente durante el tratamiento con levotiroxina, un nódulo muy firme o duro, fijación del nódulo a estructuras adyacentes, parálisis de cuerdas vocales, linfadenopatía regional y metástasis a distancia estamos frente a un caso de alta sospecha; sin embargo cuando la edad del pacientes es menor de 20 años o mayor de 70 años, sexo masculino, un nódulo mayor de 4 cm de diámetro o parcialmente quístico, síntomas de compresión incluyendo disfagia, disfonía, ronquera, disnea y tos estaríamos identificando un caso de sospecha moderada⁴.

Por lo que, el espectro clínico varía, de un nódulo pequeño, solitario, asintomático encontrado de manera incidental, en el cual se debe excluir cáncer, al nódulo grande, parcialmente intratorácico que causa síntomas de compresión y debe ser tratado sin importar su causa⁵.

El cáncer de tiroides es raro, constituye solo el 1% de los tumores malignos y 0.5% de todas las muertes por cáncer⁶. La mayoría de los nódulos son benignos y no requieren intervención quirúrgica; los más comunes son nódulos de contenido coloide, quistes, tiroiditis, neoplasia folicular benigna y menos

frecuentemente cáncer. De cualquier forma, es un reto diferenciar entre el nódulo tiroideo benigno del maligno.

La incidencia de cáncer en nódulos incidentales (< 1cm) es casi tan alta como en nódulos más grandes⁷. El cáncer diferenciado de tiroides, que representa el 80% de los tumores tiroideos, esta generalmente asociado a un buen pronóstico, especialmente en pacientes jóvenes⁸.

En la mayoría de los pacientes, solo los nódulos mayores de 1cm deben ser evaluados con métodos invasivos debido a su gran potencial de ser clínicamente malignos⁹.

Después de la palpación, el ultrasonido (US) es actualmente la evaluación más común en pacientes con sospecha de nódulos o enfermedad tiroidea difusa con una sensibilidad de 90% y especificidad de 85%¹⁰. El valor del US es altamente operador dependiente y la diferenciación entre nódulos benignos y malignos no siempre es posible por este método¹¹. La utilidad de otros métodos de imagen como la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética(RM) en la evaluación del riesgo de malignidad en los pacientes con nódulos tiroides es muy limitado; y no pueden diferenciar confiablemente entre nódulos benignos y malignos, esto aunado a su elevado costo, lo que hace un método rara vez indicado¹².

En los últimos años, el advenimiento del PET/CT en la detección de enfermedades oncológicas ha cobrado gran interés. En La evaluación de nódulos tiroideos ha mostrado una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 60%, 91%, 75% y 83%¹³.

El método diagnóstico de cáncer de tiroides en nódulos tiroideos es la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), esta puede ser diagnóstica o no diagnóstica. Los aspirados no diagnósticos pueden contener células insuficientes para la evaluación o células de naturaleza indeterminada¹⁴. Los aspirados diagnósticos pueden ser claramente o sospechosos de ser cáncer o benignos. Se ha reportado una sensibilidad que varia de 68-98% y

especificidad de 72-100%¹⁵. La resección quirúrgica está indicada para excluir el diagnóstico de cáncer en estos pacientes¹⁶⁻¹⁹.

En la medicina nuclear, varios radiotrazadores han sido usados para el diagnóstico de enfermedad de la tiroides. El yodo radiactivo (¹³¹I) y/o el pertecneciato (^{99m}TcO₄) son adecuados para la valoración del estado global de la tiroides o la función de un nódulo tiroideo solitario así como de tumores tiroideos bien diferenciados²⁰.

El ²⁰¹Tl se ha usado en la evaluación de lesiones primaria de tiroides o durante el seguimiento post-quirúrgico de pacientes con lesiones tumorales que no captan yodo. El ^{99m}Tc-V-2,3- ácido dimercaptosuccinico (DMSA) ha mostrado que es capaz de identificar cáncer diferenciado y medular de tiroides, así como el ¹¹¹In-octreotide. El ^{99m}Tc-2-methoxy-isobuty-isonitrile (MIBI) y el ^{99m}Tc-1,2-bis [bis(2-ethoxy-ethyl) phosphino] ethane (Tetrofosmin) han sido propuesto para evaluar anormalidades de la glándula tiroides, tales como alteraciones funcionales y neoplasias²¹.

El uso de la gammagrafía de tiroides ha estado limitado a los pacientes con una BAAF no diagnóstica o indeterminada. También se ha usado para diferenciar un nódulo hiperfuncionante, el cual rara vez es maligno, del nódulo hipofuncionante, donde el riego de cáncer puede variar de 5% a 30%. Los pacientes con nódulo hiperfuncionante pueden permanecer en observación o ser manejados con terapia no quirúrgica o quirúrgica, mientras que se recomienda la tiroidectomía en los pacientes con un nódulo hipofuncionante²².

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el estándar de oro para identificar cáncer de tiroides en nódulos tiroideos es la BAAF, y esta tiene una incidencia de diagnósticos indeterminados que varía de 10-25%^{14,15}. Si esta resulta indeterminada se recurre a la cirugía, la cual conlleva un mayor costo y morbilidad. Por lo tanto es necesaria la aplicación de nuevas técnicas diagnósticas no invasivas con un alto valor predictivo negativo⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es el valor de la centelleografía con ^{99m}Tc-Tetrofosmin en la evaluación del nódulo tiroideo no funcional?

HIPÓTESIS ALTERNA

¿La centelleografía con ^{99m}Tc-tetrofosmin en la evaluación del nódulo tiroideo no funcional para descartar cáncer de tiroides tiene un VPN elevado?

PRUEBA DIAGNÓSTICA

Prueba de referencia:

Reporte histopatológico de la pieza quirúrgica.

Prueba diagnóstica:

Centelleografía con 99mTc-tetrofosmin.

OBJETIVO

Determinar el valor de la centelleografía con ^{99m}Tc-Tetrofosmin en la evaluación del nódulo tiroideo no funcional.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de revisión de casos, de tipo retrospectivo.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Todos los pacientes con centelleografía tiroidea previa con ^{99m}TcO₄ y reporte de nódulo tiroideo no funcional, que se les haya realizado centelleografía tiroidea con ^{99m}Tc –Tetrofosmin y cirugía tiroidea en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre de 2007.

MATERIAL UTILIZADO:

- 1.- GAMMACÁMARA: Sopha Medical de doble cabezal, provista de 96 tubos fotomultiplicadores, equipada con un colimador de baja energía-alta resolución, con detector de campo amplio alta resolución.
- 2.- SOFTWARE: Mirage v. 5. 6.
- 3.- 99mTcO4: se obtuvo de la elución de un generador de Molibdeno.
- 4.- ^{99m}Tc –Tetrofosmin (MYOVIEWTM): cada vial contiene 0.23mg Tetrofosmin en polvo para reconstituir con 4-8 ml de ^{99m}TcO₄ estéril.
- 5.- IMÁGENES CENTELLEOGRÁFICAS DE 99mTcO4.
- 6.- IMÁGENES CENTELLEOGRÁFICAS DE 99mTc Tetrofosmin.
- 7.- REGISTRO DE REPORTES HISTOPATOLÓGIOCOS DE PIEZAS QUIRÚRGICAS.

METODOS:

- 1.- CENTELLEOGRAFÍA CON ^{99m}TcO4: Se realizó para valorar la funcionalidad del nódulo. El estudio se efectuó 20 minutos posterior a la administración de 370 MBq de ^{99m}Tc vía I.V., se adquirieron imágenes planares, en proyecciones anterior con zoom de 1.5 y de 2.5, oblicua anterior derecha y oblicua anterior izquierda, con una matriz de 256x256, ventana de 20% centrada en 140 KeV y 500 000 cuentas por imagen.
- 2.- CENTELLEOGRAFÍA CON ^{99m}Tc –Tetrofosmin. Se llevó a cabo para valorar la actividad metabólica de los nódulos no funcionantes. El estudio se efectuó a los 20 minutos después de la administración de una dosis de 555 MBq vía I.V., la adquisición de las imágenes planares se realizó en proyección anterior con zoom de 1.5 y de 2.5, matriz de 256x256, ventana de 20% centrada en 140 KeV y 500 000 cuentas por imagen.
- 3.- RECOLECCIÓN DEL REPORTE HISTOPATOLOGICO DE LA PIEZA QUIRURGICA. Se ingresó al expediente electrónico por medio de la red-onco, y con el número de seguridad social se busco el reporte histopatológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará:

Tabla de contingencia.

Y se calculará:

- La sensibilidad se definió como VP/(VP+FN).
- La especificidad se definió como VN/(VN+FP).
- El valor predictivo positivo se definió como VP/(VP + FP)
- El valor predictivo negativo se definió como VN/(VN + FN)

Donde:

- VP = verdadero positivo
- FN = Falso negativo
- VN = Verdadero negativo
- FP = Falso positivo
- VPP= Valor predictivo positivo
- VPN= Valor predictivo negativo

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 34 pacientes, de los cuales 33 (97%) eran mujeres y solo un hombre (3%), los limites de edades fueron de 21 a 88 años, con una moda de 67 años, una mediana de 54 años y una media de 52.4 años. A todos se les realizó centelleografía de tiroides con ^{99m}TcO₄, y posteriormente con ^{99m}Tc-Tetrofosmín y se les realizó hemitiroidectomia o tiroidectomía total con reporte histopatológico.

El resultado histopatológico mostró lesiones benignas en 18 de los 34 pacientes (53%) y carcinoma en 16 casos (47%). De los pacientes con lesiones benignas, 10 casos fueron adenomas y 8 hiperplasias; y de los reportados como carcinoma 10 fueron papilares, uno de ellos moderadamente diferenciado, 3 foliculares, un sarcoma de tiroides y otro con linfoma de células gigantes.

En cuanto a los resultados del gamagrama con tetrofosmín, se reportaron 24 (71%) estudios positivos (nódulo tiroideo con aumento del metabolismo; ver Imagen 1); y 10 (29%) estudios negativos (nódulo tiroideo sin aumento del metabolismo; ver Imagen 2).

De los 16 casos reportados como carcinoma tiroideo, 15 fueron positivos en el estudio con tetrofosmín y uno negativo que correspondió al carcinoma papilar moderadamente diferenciado.

De los 18 casos reportados como benignos, 9 fueron positivos en el estudio con tetrofosmín y 9 fueron negativos.

La sensibilidad de la centelleografía con tetrofosmín fue de 93.7%, la especificidad de 50%, el valor predictivo positivo de 62.5% y el valor predictivo negativo de 90% (Tabla 1).

DISCUSION:

Los nódulos tiroideos tienen una prevalencia estimada en la población general de de 4-7%¹, siendo 4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres. En el presente estudio se estudiaron 34 pacientes, de los cuales 33 (97%) eran mujeres y solo un hombre (3%), que para nuestra población estaría en razón del los programas institucionales de detección oportuna para el hombre.

La centelleografía de tiroides con ²⁰¹TI y ^{99m}Tc-MIBI son considerados sensibles en la detección de tumores tiroideos²³. En algunos estudios, la sensibilidad y especificidad de la centelleografía con ^{99m}Tc-MIBI ha mostrado resultados similares a los reportados en este estudio (sensibilidad de 80-100% y especificidad de 30-90%) en la diferenciación de nódulos benignos de malignos ²⁴⁻²⁵

En un estudio realizado en 1997 por Erdem y cols., se incluyeron a 26 pacientes con nódulos no funcionantes y se les realizó centelleografía con ^{99m}Tc- Tetrofosmin y cirugía con reporte histopatológico, y reportaron un sensibilidad de 100%, especificidad de 85%, VPP de 62% y VPN de 100%²⁶.

En estudios publicados en 2002 por Martínez Dunker y cols, donde evalúan la utilidad de la centelleografía de tiroides con ^{99m}Tc-MIBI, reportan una sensibilidad de 100%, especificidad de 66%, VPP de 50%, y VPN de 100% ²⁷⁻²⁸

El ^{99m}Tc- Tetrofosmin es un catión lipofílico que se ha utilizado en estudios de perfusión miocárdica y en la detección de diversos tumores debido a que tiene características similares a las del ^{99m}Tc-MIBI. La captación de este último se ha postulado que es por difusión pasiva, y se ha observa que la gran mayoría se acumula dentro de la mitocondria debido al potencial de membrana negativo²⁹⁻³⁰. El ^{99m}Tc- Tetrofosmin se acumula en su mayoría en el citosol y otra parte dentro de la mitocondria. Su captación va a depender de la membrana celular (bomba Na⁺, K⁺) y del potencial mitocondrial³¹.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos son similares a los reportados tanto para ^{99m}Tc- Tetrofosmin como para ^{99m}Tc-MIBI, coincidiendo en que la centelleografía tiroidea con estos radiofármacos no permite diferenciar entre patología benigna de un carcinoma, pero si, en el caso de ser negativo el estudio descarta casi completamente, debido a su VPN de 90%, la posibilidad de cáncer diferenciado de tiroides.

CONCLUSION:

Podemos concluir que la indicación del estudio con ^{99m}Tc-Tetrofosmin está limitada al grupo de pacientes con nódulo tiroideo no funcional; en este grupo de pacientes la captación de ^{99m}Tc- Tetrofosmin es indicación de cirugía, mientras que un estudio negativo permite la vigilancia de nuestros pacientes.

Tabla 1.

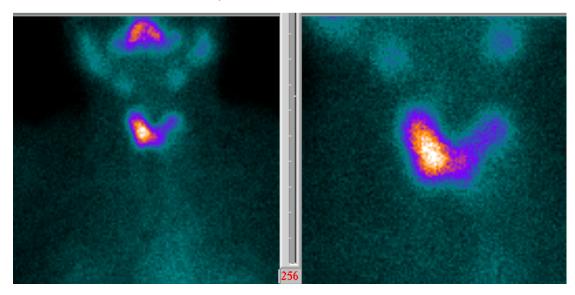
	REPORTE HISTOPATOLOGICO		
CENTELLEOGRAFÍA CON 99MTC-TETROFOSMIN	Enfermos	sanos	total
Positivo	15	9	24
Negativo	1	9	10
Total	16	18	34

SENSIBILIDAD: 93.7% ESPECIFICIDAD: 50%

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: 62.5% VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: 90%

Imagen 1.

a) Centelleografía con ^{99m}Tco₄ en la que se observa nódulo tiroideo no funcional en el lóbulo izquierdo.



b) Centelleografía con ^{99m}Tc-Tetrofosmin en la que se observa incremento del metabolismo en el nódulo no funcional del lóbulo izquierdo.

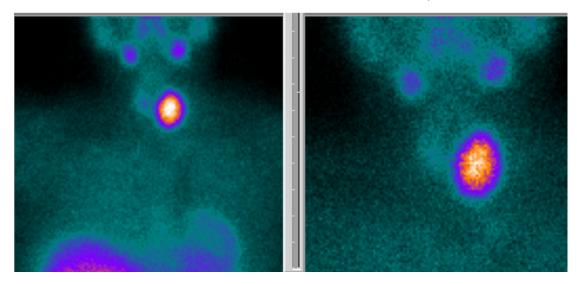
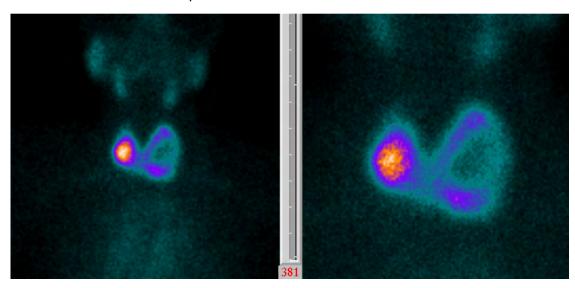
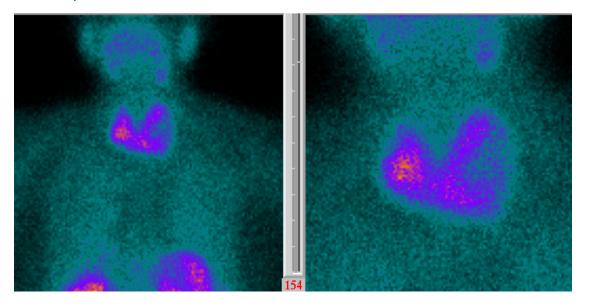


Imagen 2.

a) Centelleografía con ^{99m}Tco₄ en la que se observa nódulo tiroideo no funcional en el lóbulo izquierdo.



b) Centelleografía con ^{99m}Tc-Tetrofosmin en la que no se observa incremento del metabolismo en el nódulo no funcional del lóbulo izquierdo.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- George H. Sakorafas, George Peros, David R. Farley. Thyroid nodules: Does the suspicion for malignancy really justify the increased thyroidectomy rates?. Surgical Oncology 2006 15, 43–55.
- 2.- Steven I. Sherman, William B. Farrar, et. Al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma v.2. 2007.
- 3.- Wong CKM, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. World J Surg

2000;24:934-41.

- 4.-Laszlo Hegedüs, M.D. The thyroid nodule. N Eng J Med 2004;351:1764-71.
- 5.- Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbæk FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003;24:102-32.
- 6.-Rajiv V. Datta, Nicholas J. Petrelli, Joseph Ramzy. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. Surgical Oncology 2006 15, 33–42.
- 7.-Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, 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.- SissoJnC. Medical treatment of benign and malignant thyroid tumors. Endocrinol Metab Clin N Am 1989; 18:359.
- 9.- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 109-142.
- 10.- Brander AEE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importane of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. Radiology 2000;215:801–6.
- 11.- Baskin HJ. New applications of thyroid and parathyroid ultrasound. Minerva Endocrinology 2004;29:195–206.

- 12.- Lawrence W, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. Journal of Surgical Oncology 2002;80:157–70.
- 13.- Jamie C. Mitchell, MD, Frederick Grant, MD, Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. Surgery 2005;138:1166-75.
- 14.- Luis Mauricio Hurtado-López, Sara Arellano-Montaño, et. al. Combined use of fine-needle aspiration biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule. Eur J Nucl Med 2004; 31: 1273-1279.
- 15.- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al.: Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 1998; 8:15-21.
- 16.- Gharib H, Goellner JR, Johnson DA: Fine needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. Clin Lab Med 1993; 13: 699-709.
- 17.- Tuttle RM, Lemar H, Burch HB: Clinical features associated with an increase risk of malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. Thyroid 1998; 8: 377-383.
- 18.- Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXX, No 2 (April), 2000: pp 81-87
- 19.- Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, et al.: Thyroid cytology and the risk pf malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. Thyroid 2001; 11: 271-277.
- 20.- Baloch ZW, Fleisher S, LiVolski VA, et al.: Diagnosis of follicular neoplasm: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytophatol 2002;103:105-109.
- 21.- Michele Klain, Simone Maurea, et. al. Technetium-99m tetrofosmin imagin in thyroid diseases: comparison with Tc-99m-pertechnetate, thalium-201 and Tc-99m-methoxyisobutylisonitrile scans. Eur J Nucl Med 1996; 23: 1568-74.

- 22.- Christopher R. McHenry, MD, Sandra J. Slusarczyk, et. al. Refined use of scintigraphy in the evaluation of nodular thyroid disease. Surgery 1998; 124: 656-62.
- 23.- Muller S, Guth- Tougelides B, Creutzig H: Imaging of malignant tumors with Tc-99m MIBI SPECT. J Nucl Med 28:562, 1987.
- 24.- Als C, Listewnik M, Ritter EP, et al: Quantitative sustraction scintigraphy with Tc-99m MIBI in cold thyroid nodules. Eur J Nucl Med 20: 852, 1993.
- 25.- Ozker K, Kabasakal L, Erdil TY, et al: The value of early and late thallium and sestamibi imaging in the differentiation of neoplastic and bening lesions of thyroid. Eur J Nucl Med 20: 892, 1993.
- 26.- Erdem S, Bashekim C, Kizilkaya E, et al: Clinical application of Tc-99m Tetrofosmin scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Comparison with color Doppler sonography. Clin Nucl Med 22: 76-79, 1997.
- 27.- Hurtado L, Martínez Duncker C, et al: Biopsia de tiroides por aspiración, con aguja fina, no diagnóstica, ¿Qué hacer?, Cir Gen 2003, 25: 14-18.
- 28.- Martínez Duncker C, Hurtado L, et al: La ausencia de captación de 99mTc-MIBI descarta la presencia de tejido neoplásico en pacientes con nódulo tiroideo único no funcional. Cir Gen 2002; 24: 179- 183.
- 29.- Piwnica-Worms D, Kronauge IF, and Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxy isobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Circulation 1990; 82: 1826-1838.
- 30.- ChiuML, Kronaug, JFandWorms DP. Effect ofmitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium(I) in cultured mouse fibroblast. J Nucl Med 1990;31:164-165.
- 31.- Arbab A, Koizumi K, et al. Uptake of Technetium-99m-Tetrofosmin, Technetium-99m-MIBI and Thallium-201 in tumor cell lines. J Nucl Med 1996; 37: 1551-1556.