

Neoplasia folicular de la tiroides: la importancia de la correlación clínica y citológica

Martín Granados-García,* Ana Olivia Cortés-Flores,* Imelda del Carmen González-Ramírez,** Ana María Cano-Valdez,*** Lorena Flores-Hernández,& José Luis Aguilar-Ponce*

Resumen

Introducción: El cáncer tiroideo suele presentarse como nódulos tiroideos. Aunque los nódulos son frecuentes, solo 5 a 30% es de naturaleza maligna. La biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) es útil en la evaluación, pero la malignidad resulta incierta cuando el resultado es neoplasia folicular. Algunas variables podrían asociarse con malignidad. **Objetivo:** analizar casos de neoplasia folicular para identificar los factores asociados con mayor riesgo de malignidad.

Material y métodos: Se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico citológico de neoplasia folicular.

Resultados: Entre 1005 nódulos, 121 fueron neoplasias foliculares y en 75 de éstas se realizó cirugía. El diagnóstico definitivo mostró 45 nódulos benignos (60%) y 30 malignos (40%). Los benignos incluyeron 29 bocios, 11 adenomas foliculares y cinco tiroiditis. Los malignos: 12 carcinomas papilares, cuatro carcinomas foliculares, tres carcinomas papilares variante folicular, un linfoma, un teratoma, cinco carcinomas medulares, dos carcinomas insulares, un carcinoma anaplásico y un carcinoma mamario metastásico. El tamaño de las lesiones benignas fue de 3.43 ± 2.04 cm y el de las malignas de 4.67 ± 2.78 cm ($p = 0.049$). La edad fue de 46.95 ± 15.39 años en los pacientes con lesiones benignas y de 48.67 ± 17.28 años en aquellos con malignas ($p = 0.66$); 50 % de los varones tuvo lesiones malignas y 37.7% de las mujeres ($p < 0.005$).

Conclusiones: Los resultados sugieren que el tamaño del nódulo y el sexo, asociados con el patrón citológico y las características ultrasonográficas, ayudan a discriminar a los pacientes con mayor riesgo de malignidad. La BAAD es útil pero la evaluación clínica puede incrementar su valor predictivo.

Palabras clave: Neoplasia folicular, biopsia por aspiración con aguja delgada, carcinoma folicular, nódulo tiroideo.

Abstract

Background: Thyroid cancer presents as nodules. Thyroid nodules are frequent, but only 5-30% are malignant. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is useful for initial evaluation; nevertheless, malignancy is uncertain when follicular neoplasm is reported. Some factors can be associated with malignancy. Therefore, we analyzed our follicular neoplasms in order to identify those factors associated with a higher risk of malignancy.

Methods: We analyzed the clinical files of consecutive patients with cytological diagnoses of follicular neoplasm.

Results: From 1,005 cases of thyroid nodules, 121 were follicular neoplasms according to cytology. Of these, 75 were surgically treated. Definitive report showed 45 benign (60%) and 30 malignant (40%) cases. Benign cases included 29 goiters, 11 follicular adenomas, and 5 cases of thyroiditis. Malignant cases were comprised of 12 papillary carcinomas, 4 follicular carcinomas, 3 papillary carcinomas-follicular variant, 1 lymphoma, 1 teratoma, 5 medullary carcinomas, 2 insular carcinomas, 1 anaplastic carcinoma and 1 metastatic breast carcinoma. Tumor size of benign lesions was 3.43 ± 2.04 cm, and 4.67 ± 2.78 ($p = 0.049$) for malignant lesions. Age was 46.95 ± 15.39 years for benign lesions and 48.67 ± 17.28 for malignant lesions ($p = 0.66$). Fifty percent of males showed malignancy vs. 37.7% of females ($p < 0.005$).

Conclusions: Our results suggest that size and gender, but not age, are associated with cytological pattern. Ultrasonographic characteristics may be useful discriminating patients with a higher risk of malignancy. FNAB is a useful tool for initial evaluation of thyroid nodules, but clinical evaluation can enhance predictive value.

Key words: Follicular neoplasm, fine needle aspiration biopsy, follicular carcinoma, thyroid nodule.

* Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México, D. F.

** Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, México, D. F.

*** Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México, D. F.

& Servicio de Citología, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México, D. F.

Correspondencia:

Martín Granados-García.

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología,

San Fernando 22, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México, D. F.

Tel.: (55) 5628 0400.

E-mail: martingranadosmx@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 12-05-2010

Aceptado para publicación: 26-07-2010

Introducción

El cáncer de la glándula tiroides representa < 1% de las neoplasias malignas y su tasa de incidencia es 0.004% por año.^{1,2} En México, en 2002 fueron informadas 1937 neoplasias malignas de la tiroides entre 108 064 casos de cáncer. De éstas, 1580 ocurrieron en mujeres y 357 en varones, para una relación mujer/hombre de 4.4/1. En ese mismo año, 460 muertes se atribuyeron a cáncer tiroideo, para una tasa de mortalidad de 0.4 por 100 000 habitantes.³

A pesar de ser una neoplasia rara, la presencia de nódulos tiroideos es un problema clínico común: su frecuencia es de 4 a 10% por palpación y hasta de 67% cuando se usa ultrasonografía en la población mayor de 40 años de edad.⁴ La mayoría de los nódulos es de naturaleza benigna, pero 5 a 30% es maligno⁵ y requiere tratamiento quirúrgico. La aspiración con aguja delgada (BAAD) es la prueba más útil para la evaluación inicial de los nódulos tiroideos, pero algunos casos son registrados como nódulos indeterminados y la mayoría se trata de neoplasia folicular, donde por definición la malignidad es incierta, que representa de 10 a 25% y requiere una evaluación precisa para evitar cirugía innecesaria.⁶

En casos seleccionados de neoplasias foliculares se recomienda la observación ya que la cirugía tiroidea no es inocua. La complicación más temida de la tiroidectomía total es el hipoparatiroidismo permanente, que ocurre en 2 a 11% de los casos,^{7,8} el cual es difícil de justificar en las lesiones benignas si bien la observación es peligrosa ante malignidad subyacente. La tiroidectomía total rutinaria, independientemente del diagnóstico definitivo, es un tratamiento excesivo en una alta proporción de pacientes, porque solo 15 a 20% requiere cirugía por malignidad.

Para distinguir nódulos benignos de malignos se ha propuesto utilizar conjuntamente BAAD con ultrasonografía y pruebas de medicina nuclear, si bien no se ha determinado la utilidad de dicha asociación.

La biopsia por aspiración con aguja delgada

La BAAD es reconocida por su buena relación costo-eficacia para diagnosticar enfermedades tiroideas.^{1,2} Gracias a ella, el número de pacientes remitidos a cirugía ha disminuido 25%⁴ y la proporción de tiroidectomías con malignidad subyacente se ha incrementado dos a tres veces.

La BAAD comúnmente es informada como benigna, maligna, insuficiente o indeterminada, en este último caso las neoplasias foliculares representan un problema de manejo,⁹ ya que puede tratarse de nódulos hiperplásicos, bocios nodulares o adenomas foliculares, pero también de carcinomas foliculares, papilares o papilares variante folicular.^{1,10,11}

El problema consiste en que es imposible distinguir entre adenoma y carcinoma folicular basándose en las características citológicas y se requiere demostrar invasión vascular y capsular, lo cual no es posible documentar mediante citología.^{9,12} Sin embargo, las lesiones con patrón microfolicular, sólido y trabecular pueden ser carcinomas foliculares (23%), mientras que virtualmente ninguna lesión con patrón macrofolicular resulta ser carcinoma. Una lesión es considerada macrofolicular cuando > 70% del área está ocupada por macrofoliculos, y microfolicular cuando > 70% es ocupado por microfoliculos, mantos sólidos o trabéculas de células foliculares (figuras 1 y 2).

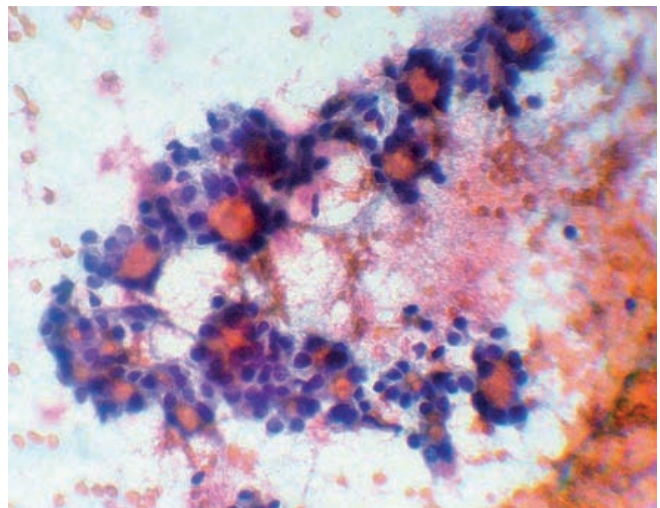


Figura 1. Células foliculares con un patrón microfolicular (tinción de Diff-Quick, aumento 40×).

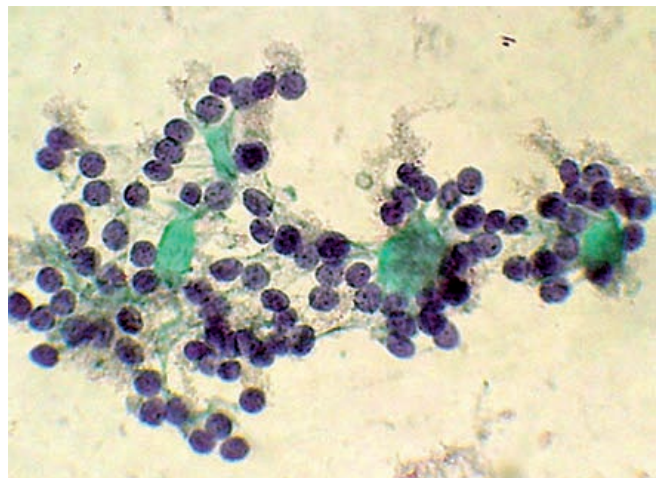


Figura 2. Células discohesivas que forman microfoliculos; algunas con nucléolo pequeño (tinción de Papanicolaou, aumento 40×).

Un espécimen adecuado contiene cinco o seis fragmentos de epitelio folicular de tamaño adecuado en al menos dos laminillas. Otros autores requieren ocho a 10 grupos celulares bien fijados y teñidos en dos laminillas, y cada grupo debe contener al menos 10 células.¹³ Ante una muestra que no reúne estas condiciones es necesario repetir la BAAD.

El gammagrama tiroideo se ha empleado para distinguir lesiones benignas de malignas, pero su bajo valor predictivo limita su utilidad. La ultrasonografía también se ha usado para identificar zonas sospechosas donde hay que obtener tejido para biopsia; los hallazgos sugestivos incluyen microcalcificaciones, nódulos sólidos, lesiones hipocogénicas, márgenes irregulares, lesiones no encapsuladas, lesiones esféricas e hipervascularidad intranodular, pero su valor predictivo dista de ser perfecto.¹⁴

El carcinoma folicular representa 3 a 10% de los casos de malignidad tiroidea. Por lo general es un tumor único o asociado con bocio multinodular y algunas veces afecta a individuos con antecedente de radiación. La diseminación a pulmones y hueso es común y > 33% tiene metástasis subclínicas al diagnóstico.^{4,15}

Las células foliculares que forman monocapas y grupos foliculares en un fondo coloide caracterizan a los especímenes celulares del carcinoma papilar variante folicular. Además, las células pueden ser oncocíticas, con citoplasma eosinófilo y núcleo alargado, focalmente sobrepuesto a cromatina clara, pseudoinclusiones y hendiduras nucleares.^{11,16,17}

Para definir el diagnóstico en pacientes con aspirados indeterminados y evitar la tiroidectomía total o las reintervenciones se ha empleado el estudio intraoperatorio de cortes congelados, pero su utilidad no es clara.

Basolo y colaboradores¹ estudiaron 1472 laminillas y cortes congelados; obtuvieron una certeza diagnóstica de 88.8 y 95.7%, respectivamente, cuando se comparaban con el diagnóstico histológico definitivo.

Kingston y colaboradores¹⁸ analizaron 395 pacientes con neoplasias foliculares, en 198 de ellos se practicaron cortes congelados durante la cirugía. Los cortes congelados fueron precisos en 79% de los casos al diferenciar adenomas de carcinomas, para una sensibilidad de 52% y una especificidad de 100%. El valor predictivo positivo de los cortes congelados para carcinoma fue de 100%, pero el valor predictivo negativo fue de 73%, es decir, se formuló un diagnóstico incorrecto en 21% de los pacientes en quienes el diagnóstico final fue carcinoma.

En consecuencia, la evidencia señala que existe una relación costo-eficacia inadecuada para los cortes congelados que impide su uso en forma sistemática. Debido a la falla de los cortes congelados para resolver el problema se ha intentado introducir otros factores, como los clínicos, para potenciar el valor predictivo.

Algunos autores han encontrado criterios clínicos que indican malignidad cuando la citología es reportada como indeterminada o como neoplasia folicular; estos incluyen el sexo masculino, el tamaño tumoral > 4 cm y edad > 40 a 45 años. Baloch y colaboradores¹⁹ estudiaron 184 casos de neoplasia folicular entre 1024 casos de BAAD; registraron una diferencia estadísticamente significativa cuando los tumores eran mayores o menores de 3 cm (55 *adversus* 23%, $p = 0.0001$), cuando la edad era mayor o menor de 40 años (20 *adversus* 10%, $p = 0.0001$). Además, el sexo masculino se asociaba con un riesgo elevado (47 *adversus* 29%, $p = 0.0004$).

Creemos que deben existir factores clínicos asociados con una mayor probabilidad de malignidad cuando se reporta neoplasia folicular, si bien pueden diferir entre las poblaciones. Para identificar los factores clínicos asociados con malignidad subyacente analizamos casos de neoplasia folicular y comparamos los tumores benignos y malignos de acuerdo con el diagnóstico definitivo.

Material y métodos

Se revisaron los registros de los pacientes del Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología diagnosticados con nódulos tiroideos, entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de enero de 2005, y analizamos aquellos con diagnóstico citológico de neoplasia folicular. Se determinó la correlación entre el diagnóstico citológico y el histológico definitivo. Aunque el estudio no implicaba riesgos adicionales se obtuvo la aprobación del Comité de Investigación. Se eliminaron del análisis los pacientes con registros incompletos.

La biopsia por aspiración con aguja delgada

La BAAD fue practicada por el citólogo con una jeringa de 20 cm y agujas de 23 o 25 G. En las lesiones menores de 1 cm y en las no fácilmente palpables, la biopsia fue realizada con asistencia de ultrasonido y guiada a las zonas sospechosas. Se efectuaron cuatro a ocho laminillas, la mitad fueron secadas al aire y teñidas con colorante Diff-Quick para evaluar la calidad y cantidad del material citológico. Si se obtenía material insuficiente se repetía la punción. Las otras laminillas fueron fijadas en etanol de 95° y se usó la tinción de Papanicolaou. Los diagnósticos citológicos fueron formulados por dos citopatólogos en consenso. El análisis se llevó a cabo con los diagnósticos citológicos originales para evitar sesgos, pero todo el material histopatológico fue revisado por un patólogo que no conocía los resultados previos.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las variables clínicas entre neoplasias foliculares benignas y malignas después del diagnóstico definitivo fueron hechas con el programa SPSS versión 12. Se utilizó la prueba χ^2 para comparaciones entre variables dicotómicas y la t de Student para comparaciones de variables continuas. Fijamos el valor estadístico en $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 1005 nódulos tiroideos reunidos en un periodo de cinco años, entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de enero de 2005, en el Instituto Nacional de Cancerología. Todos fueron sometidos a BAAD. Ciento veintinueve casos fueron informados como neoplasia folicular (12%), pero solo 75 con sospecha significativa de malignidad fueron remitidos a cirugía y se dispuso de la pieza quirúrgica para la correlación citohistológica. Cincuenta casos fueron considerados inicialmente con material insuficiente, por lo que se repitieron las biopsias y luego fueron clasificados con neoplasia folicular.

El criterio en los pacientes no remitidos a cirugía fue seguirlos cada año para evitar dejar sin tratamiento algún falso negativo. Después de más de dos años solo se identificó un caso de malignidad inicialmente omitido.

Ningún paciente tenía otras manifestaciones que sugirieran malignidad, como ganglios cervicales metastásicos o manifestaciones de enfermedad localmente invasiva. Por lo general los nódulos fueron solitarios: clínicamente 14 involucraron ambos lóbulos, 21 el lóbulo izquierdo y 20 el derecho. Faltaron datos en los casos restantes.

En el grupo analizado hubo 61 mujeres (81.3%) y 14 varones (18.7%). La mediana de edad fue de 47.68 ± 16.12 años (rango 17 a 87) y la mediana del tamaño del nódulo fue de 3.98 ± 2.46 cm (rango 0.5 a 11).

El diagnóstico citológico de neoplasia folicular fue hecho en 75 casos, mientras que los diagnósticos específicos fueron neoplasia folicular en 60 casos (79%), lesión folicular en nueve (12%), posible adenoma folicular en tres (4%), neoplasia folicular con cambios oncocíticos en uno (1.3%), neoplasia folicular con células oxifílicas en uno (1.3%) y neoplasia de células de Hurtle en uno (1.3%).

El diagnóstico histológico definitivo fue benigno en 45 pacientes (60%) y maligno en 30 (40%). Entre los informados como benignos, 64% fue bocio nodular (29 casos), 24% adenoma folicular (11 casos) y 11% tiroiditis de Hashimoto (cinco casos). Los tumores malignos fueron carcinomas papilares en 12 casos (40%), carcinoma folicular en cuatro (13%), carcinoma papilar variante folicular en tres (10%) y neoplasias varias en 11 (37%): cinco carcinomas medu-

lares, dos carcinomas insulares, un carcinoma anaplásico, un cáncer mamario metastásico, un linfoma y un teratoma (cuadro I).

Entre otros factores analizados (edad, sexo, tamaño, lateralidad, crecimiento difuso asociado, consistencia) resultaron relevantes los siguientes: la edad media fue de 46.95 ± 15.39 años en los pacientes con tumores benignos y de 48.67 ± 17.28 años para aquellos con tumores malignos (no significativa, $p = 0.66$). La mediana de tamaño de los tumores benignos fue de 3.43 ± 2.04 cm y en los malignos de 4.67 ± 2.78 cm ($p = 0.049$). En cuanto al sexo, 50% de los varones presentó enfermedad maligna, mientras que solo 37.7% de las mujeres presentó malignidad ($p < 0.005$).

Discusión

De los diagnósticos citológicos 12% fueron informados como neoplasias foliculares, una baja proporción de acuerdo con otros autores.⁶ Además, reportes previos mostraron que el diagnóstico indeterminado se asociaba con malignidad en 20 a 40% de los casos.¹¹ Al respecto, Bakhos y Baloch^{2,19} encontraron malignidad en 15 a 20% de los casos con citología indeterminada. En contraste, nuestra serie muestra una baja proporción de neoplasias foliculares y un alto riesgo de malignidad (40%), probablemente por los estrictos criterios de diagnóstico o porque nuestros datos proceden de un centro oncológico al cual son referidos los pacientes con alta sospecha de malignidad.

Se ha asumido que la neoplasia folicular es un problema no resuelto debido a que es imposible distinguir entre adenoma y carcinoma folicular; sin embargo, en nuestra serie, al igual que sucedió en series de otros autores (cuadro II),

Cuadro I. Afecciones benignas y malignas como fueron informadas en el estudio citológico

	Casos	%
Enfermedad benigna		
Bocio multinodular	29	64
Adenoma folicular	11	24
Tiroiditis de Hashimoto	5	11
Enfermedad maligna		
Carcinoma papilar	12	40
Carcinoma folicular	4	13
Carcinoma papilar variante folicular	3	10
Otras: carcinoma medular	5	18
Carcinoma insular	2	7
Carcinoma anaplásico	1	3
Carcinoma metastásico	1	3
Linfoma	1	3
Teratoma	1	3

Cuadro II. Análisis del diagnóstico definitivo después del diagnóstico de neoplasia folicular por BAAD

Autor-año	Bocio		Adenoma		CPVF		CF		Otros [‡]		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lin (1997) ¹⁶	269*	71.2	NE		NE		20	5.3	89 [†]	23.5	378 [§]	100
Logani (2000) ¹¹	7	13.5	5	9.6	35	67.3	4	7.7	1	1.9	52	100
Bakhos (2000) ²	21	52.5	10	25.0	NE		1	2.5	8 [†]	20.0	40	100
Baloch (2002) ¹⁹	51	41.8	28	23.0	25	20.5	11	9.0	7	5.7	122 [‡]	100
Wu (2006) ¹³	NE		93	76.0	NE		7	6.0	22 [†]	18.0	122	100
Basolo (2007) ¹	213*	79.2	NE		NE		11	4.1	45 [†]	16.7	269	100
Kapur (2007) ²⁰	6	15.8	21	55.3	6	15.8	2	5.3	3	7.8	38	100
Esta serie	29	38.7	11	14.7	3	4.0	4	5.3	28	37.3	75	100

CPVF = carcinoma papilar variante folicular, CF = carcinoma folicular, NE = no especificado. *Solo informado como benigno. [†]Incluye carcinoma papilar sin especificar si incluye la variante folicular. [§]Incluye patologías benignas distintas del adenoma folicular. [‡]Incluye todos los diagnósticos por BAAD.

una proporción significativa de neoplasias foliculares no correspondieron a uno u otro. Creemos que en la práctica se clasifica como neoplasia folicular a todo aspirado sospechoso o con muestras no representativas debido a errores de muestreo; los clínicos deben estar atentos a este fenómeno para evitar errores.

Nuestra evaluación identificó algunos factores clínicos que pueden incrementar el valor predictivo de malignidad cuando el paciente es diagnosticado con neoplasia folicular: tamaño del tumor > 4 cm y el sexo masculino. En contraste con lo señalado por otros autores, la edad no fue un factor predictivo, y por lo tanto en los individuos jóvenes de nuestra población no debe descartarse la posibilidad de malignidad.

Aunque no hay duda de la utilidad de la BAAD, existe el problema de su bajo nivel predictivo, especialmente ante bocio multinodular, adenoma folicular, carcinoma folicular o carcinoma papilar variante folicular, ya que son citológicamente indistintos.^{2,20} Por fortuna existen otras consideraciones de carácter citológico que pueden ayudar, como el patrón microfolicular o macrofolicular, debido a que el primero con frecuencia significa malignidad y el segundo apunta a enfermedad benigna, como el bocio. En forma similar, los hallazgos ultrasonográficos como microcalcificaciones, nódulos sólidos, márgenes irregulares, lesiones sin cápsula e hipervascularidad intranodular apuntan a malignidad. Además, el uso de calcitonina en la evaluación inicial de los nódulos tiroideos puede ser de valor y una medida costo-eficaz para diagnosticar preoperatoriamente algunos carcinomas medulares.²⁰ Finalmente, algunas características como el sexo del paciente y el tamaño nodular pueden guiar al clínico a tomar la decisión correcta concerniente a la cirugía.

Desafortunadamente los valores predictivos continúan bajos y, en consecuencia, es imposible evitar algunas cirugías innecesarias, de ahí que se haya sugerido la evaluación de ciertos marcadores moleculares para el diagnóstico

preoperatorio:^{12,21} citoqueratina-19, galectina-3, HBME-1, Leu-M1 peroxidasa tiroidea, lactoferrina, tiroglobulina, dipeptidil aminopeptidasa (DAPIV) y topoisomerasa II alfa, que podrían ayudar a distinguir entre neoplasias foliculares benigna y maligna.

Otro enfoque es practicar un gammagrama con ^{99m}Tc-MIBI. Algunos autores han señalado que la ausencia de acumulación asegura la ausencia de malignidad. Por otra parte, el ¹⁸F-FDG-PET podría cumplir esta tarea, pero a un alto costo y con problemas derivados de su baja disponibilidad; además, a la fecha la experiencia es limitada y los resultados deben ser corroborados.^{22,23}

A pesar de sus limitaciones, la BAAD continúa siendo una herramienta útil en el estudio inicial de los pacientes con nódulos tiroideos, si bien la evaluación clínica es fundamental en la evaluación integral de los pacientes, en especial en lo concerniente a decisiones quirúrgicas.

¿Qué hacer ante un reporte de neoplasia folicular en un corte congelado sin definición de un diagnóstico definido? Creemos que una tiroidectomía total es justificable si los parámetros descritos (patrón citológico, sexo, tamaño del nódulo, características ultrasonográficas, determinaciones de calcitonina) han sido analizados y sugieren malignidad, siempre y cuando la tiroidectomía total pueda ser hecha con mínima morbilidad, lo cual evitaría reintervenciones asociadas.

En conclusión, los factores clínicos pueden ser útiles si se consideran junto con las evaluaciones citológicas, ultrasonográficas y de calcitonina. El sexo masculino representa un robusto predictor de malignidad. En nuestra población la edad no mostró ninguna diferencia estadística, por lo tanto, no puede descartarse malignidad en los individuos jóvenes. El tamaño creciente del nódulo se asoció con mayor riesgo ($p = 0.049$), lo que apoya la observación de que los pacientes con nódulos mayores de 4 cm se asocian con alto riesgo de malignidad.

Referencias

1. Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iacconi P, Berti P, Miccoli P. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:769-775.
2. Bakhos R, Selvaggi S, DeJong S. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagn Cytopathol* 2000;23:233-237.
3. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2002. Registro histopatológico de las neoplasias malignas en México, 2002. México: SSA; 2002. pp. 3, 5.
4. St Louis JD, Leight GS, Tyler DS. Follicular neoplasms: the role of observation, fine needle aspiration biopsy, thyroid suppression, and surgery. *Semin Surg Oncol* 1999;16:5-11.
5. Kimoto T, Suemitsu K, Eda I, Shimizu T, Ohtani M, Nabika T. The efficiency of performing ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy following mass screening for thyroid tumors to avoid unnecessary surgery. *Surg Today* 1999;29:880-883.
6. Rosen JE, Stone MD. Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule. *J Surg Oncol* 2006;94:649-661.
7. Prim MP, Diego JI, Hardisson D, Madrid R, Gavilan J. Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:111-114.
8. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133:180-185.
9. Galera-Davidson H. Diagnostic problems in thyroid FNAs. *Diagn Cytopathol* 1997;17:422-428.
10. Berner A, Sigstad E, Pradhan M, Groholt KK, Davidson B. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland: comparative analysis of experience at three hospitals. *Diagn Cytopathol* 2006;34:97-100.
11. Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel S, Baloch ZW. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol* 2000;23:380-385.
12. Henry JF, Denizot A, Porcelli A. Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of the thyroid nodules. *World J Surg* 1994;18:529-534.
13. Wu HH, Jones JN, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn Cytopathol* 2006;34:93-96.
14. Kovacevic DO, Skurla MS. Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 2007;35:63-67.
15. Gardner HA, Ducatman BS, Wang HH. Predictive value of fine-needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. *Cancer* 1993;71:2598-2603.
16. Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Ultrasound* 1997;25:111-118.
17. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-49.
18. Kingston GW, Bugis SP, Davis N. Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasm of the thyroid. *Am J Surg* 1992;164:603-605.
19. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi V, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasms": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-44.
20. 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 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-168.
21. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M. Characterization of thyroid "follicular neoplasms" in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:305-317.
22. Hurtado-López LM, Arellano-Montaño S, Torres-Acosta EM. 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;31:1273-1279.
23. De Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonekamp JJ. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomy for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med* 2006;47:770-775.