

Lesión folicular de tiroides: correlación citohistológica y análisis de casos discordantes

Fabiola Elizabeth Rodríguez Ramírez,* Susana Córdova Ramírez**

RESUMEN

Antecedentes: la biopsia por aspiración de tiroides es una herramienta diagnóstica útil para la evaluación de nódulos tiroideos, permite normar la conducta terapéutica más adecuada. Las lesiones foliculares representan la "zona gris" de la citopatología tiroidea y constituyen un reto diagnóstico, ya que son diversos los factores que influyen para su correcta identificación.

Objetivo: establecer que la falta de correlación citohistológica se debe a error de interpretación del citopatólogo y a sobreposición de criterios citológicos.

Material y método: se elaboró un estudio retrospectivo de cinco años con pacientes con diagnóstico citológico de lesión folicular, a los que posteriormente se les realizó una tiroidectomía. Se estableció la correlación citohistológica, el análisis de casos discordantes y la descripción de las causas de error diagnóstico.

Resultados: se encontraron 212 casos con diagnóstico citológico de lesión folicular; en 46 de éstos se realizó estudio histopatológico. La concordancia fue de 69.6% y la mayoría correspondía a neoplasias malignas. El 57.2% de los casos discordantes se diagnosticó histológicamente como carcinoma papilar, seguido de carcinoma medular (14.3%), carcinoma anaplásico (14.3%), carcinoma poco diferenciado (7.1%) y tiroiditis de Hashimoto (7.1%).

Conclusiones: la falta de correlación citohistológica se debió a error de interpretación del citopatólogo en 85.7% de los casos y a sobreposición de criterios citológicos en 14.3%. No identificamos errores por mala calidad del material. El error de muestreo es difícil evaluarlo por falta de datos clínicos.

Palabras clave: lesión folicular, neoplasia folicular, biopsia por aspiración de tiroides, correlación citohistológica.

ABSTRACT

Background: Fine needle aspiration of thyroid is a useful diagnostic procedure for the evaluation of thyroid nodules. It is necessary for deciding the most appropriate treatment. Follicular lesions represent the "gray zone" of thyroid cytopathology and constitute a diagnosis challenge because of different factors that influence its correct identification.

Objective: To establish that the lack of correlation is due to cytohistological misinterpretation of the cytopathologist and overlapping cytologic criteria.

Material and method: A 5-year retrospective study of patients with cytological diagnosis of follicular lesion that subsequently underwent thyroidectomy was done. It was established cyto-histological correlation, analysis of discordant cases and description of cases of misdiagnosis.

Results: We found 212 cases with cytological diagnosis of follicular lesion and only 46 had histopathologic examination. The concordance was 69.6% corresponding most of them to malignant neoplasms. 57.2% of discordant cases were histologically diagnosed as papillary carcinoma, followed by medullary carcinoma (14.3%), undifferentiated carcinoma (14.3%), poorly differentiated carcinoma (7.1%) and Hashimoto thyroiditis (7.1%).

Conclusions: The lack of cyto-histological correlation was due to misinterpretation of the cytopathologist in 85.7% of cases and overlapping cytologic criteria in 14.3%. We identified no errors due to poor quality material. The sampling error is difficult to evaluate due to insufficient clinical data.

Key words: follicular lesion, follicular neoplasm, fine needle aspiration of thyroid, cyto-histological correlation.

* Residente del Curso de Alta Especialidad en Citopatología, UNAM y adscrita al Laboratorio de Citopatología.

** Jefa del Laboratorio de Citopatología.
Hospital General de México, México, DF.

Correspondencia: Dra. Fabiola Elizabeth Rodríguez Ramírez. Laboratorio de Citopatología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Correo electrónico: fabiola_666@hotmail.com

Recibido: junio, 2011. Aceptado: septiembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Ramírez FE, Córdova-Ramírez S. Lesión folicular de tiroides: correlación citohistológica y análisis de casos discordantes. Patología Rev Latinoam 2011;49(4):243-250.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tiroides se fundamentó y desarrolló por completo en 1950 en el Hospital Radiumhelmet de Estocolmo, Suecia, por Söderstrom, Einhorn, Franzén y Zajicek.^{1,2} En la actualidad es una herramienta diagnóstica imprescindible para la evaluación de nódulos tiroideos y útil para normar la conducta más adecuada e identificar a los pacientes susceptibles de intervención quirúrgica. Es un procedimiento seguro, de bajo costo y fácil de realizar, con sensibilidad de 65 a 99% y especificidad de 72 a 100%. Su efectividad depende de la obtención de una muestra adecuada para garantizar el diagnóstico.³⁻⁹ El nódulo tiroideo se manifiesta con una frecuencia de 4 a 10% en la población general y hasta 50% en series de autopsias. Es más frecuente en mujeres en la tercera y cuarta décadas de la vida.¹⁰⁻¹³

Lesión folicular es un término genérico utilizado en citología para nombrar las lesiones neoplásicas y no neoplásicas con patrón folicular. Representa la “zona gris” de la citopatología tiroidea y constituye un reto diagnóstico, ya que son diversos los factores que influyen para su correcta identificación.^{1,9} La frecuencia de presentación es de 5 a 29%. El 85% corresponde histológicamente a neoplasias, como el adenoma folicular, adenoma folicular variante oncocítica, carcinoma folicular, carcinoma folicular variante oncocítica, carcinoma papilar con patrón folicular y carcinoma medular con patrón folicular, las neoplasias benignas son más frecuentes, hasta en 80% de los casos. El 25% corresponde a lesiones no neoplásicas, como un nódulo hiperplásico o hiperplasia adenomatosa.^{7,8,14-22}

El estudio histopatológico es considerado el patrón de referencia para establecer el diagnóstico definitivo de estas lesiones, ya que citológicamente no es posible establecer la diferencia entre benignidad y malignidad. Aunque estudios de inmunohistoquímica y moleculares han tratado de establecer esta diferencia en material obtenido por BAAF, hasta el momento los resultados no son del todo reproducibles.^{8-10,16,19}

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo en el que los resultados de biopsias por aspiración de tiroides se recabaron de la base de datos del Laboratorio de Citopatología del Hospital General de México y se obtuvieron del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2009. Se seleccionaron los casos de

pacientes con diagnóstico citológico de lesión folicular, a los que posteriormente se les realizó hemitiroidectomía o tiroidectomía total.

Para fines de este estudio se catalogaron con el término de lesión folicular los siguientes diagnósticos citológicos: tumor folicular, tumor folicular con cambios oncocíticos compatible con tumor folicular y sugerente de neoplasia folicular, lesión folicular compatible con lesión folicular, lesión indeterminada, nódulo folicular indeterminado, tumor de células de Hürthle compatible con nódulo adenomatoso.

Los criterios citológicos utilizados para el diagnóstico de estas lesiones son: extendidos moderadamente celulares a hiper celulares con un patrón predominantemente de microfoliculos, láminas, algunos grupos tridimensionales y células dispersas con atipia nuclear; pueden mostrar cambios oncocíticos y coloide escaso o ausente.

Se realizó correlación citohistológica y análisis de casos discordantes, se tomó el estudio histopatológico como patrón de referencia para el diagnóstico definitivo. Se consideraron discordantes los casos con diagnóstico histopatológico distinto a un nódulo hiperplásico, hiperplasia adenomatosa, adenoma folicular, adenoma folicular variante oncocítica, carcinoma folicular, carcinoma folicular variante oncocítica, carcinoma papilar con patrón folicular o carcinoma medular con patrón folicular. En los casos discordantes se evaluaron la calidad del extendido citológico y la aplicación adecuada de criterios morfológicos con objetivo de identificar la causa de error diagnóstico.

RESULTADOS

Se realizaron 2,485 biopsias por aspiración de tiroides en un periodo de cinco años. En 1,832 (73.7%) biopsias el material fue adecuado. El diagnóstico citológico de lesión folicular se estableció en 212 casos, que representaban 8.5% del total de biopsias por aspiración de tiroides y 11.5% del material adecuado. Sólo 46 casos tenían estudio histopatológico; 42 (91.3%) correspondían a mujeres y cuatro (8.7%) correspondían a hombres, entre 14 y 73 años con edad promedio de 43 años.

En 32/46 (69.6%) casos hubo correlación citohistológica. De éstos, 10 (31.3%) correspondían histológicamente a lesiones no neoplásicas; nueve (28.1%), a neoplasias benignas, y 13 (40.6%), a neoplasias malignas (Cuadro 1). Se encontraron 14/46 casos (30.4%) discordantes:

Cuadro 1. Casos concordantes

<i>Diagnóstico histológico</i>	<i>Casos (n)</i>	<i>Edad promedio</i>	<i>Tamaño promedio del nódulo (cm)</i>
Bocio coloide	9	38	2
Hiperplasia adenomatosa	1	40	2.5
Adenoma folicular	9	45	2.4
Carcinoma folicular	8	41	3.7
Carcinoma papilar con patrón folicular	5	51	3.4

histológicamente ocho (57.2%) carcinomas papilares, dos (14.3%) carcinomas medulares, dos (14.3%) carcinomas anaplásicos, un (7.1%) carcinoma poco diferenciado y un (7.1%) caso de tiroiditis de Hashimoto. Estos hallazgos se atribuyeron en 85.7% de los casos a error de interpretación de la citología y en 14.3% a sobreposición de criterios citológicos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Casos discordantes

<i>Diagnóstico histológico</i>	<i>Casos (n)</i>	<i>Error de interpretación citológica</i>	<i>Sobreposición de criterios citológicos</i>
Carcinoma papilar	8	8	0
Carcinoma medular	2	2	0
Carcinoma anaplásico	2	2	0
Carcinoma insular*	1	0	1
Tiroiditis de Hashimoto	1	0	1

* Carcinoma poco diferenciado.

En 15 casos se realizó hemitiroidectomía, y en cinco, tiroidectomía total con diagnóstico histopatológico de benignidad. En 13 casos se realizó tiroidectomía total, en nueve se completó la tiroidectomía total en dos tiempos quirúrgicos, y en cuatro se realizó hemitiroidectomía con diagnóstico histopatológico de malignidad. El tamaño promedio de los 20 nódulos con diagnóstico de benignidad fue de 2.1 cm y el de los 26 nódulos histopatológicamente malignos fue de 3.7 cm.

DISCUSIÓN

Actualmente la biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides es la mejor herramienta diagnóstica para conocer la naturaleza de un nódulo tiroideo y establecer el diagnóstico que guiará su manejo. Su sensibilidad y especificidad es

cercana a 100%, siempre y cuando exista calidad en el diagnóstico citológico, que depende de factores, como información clínica, perfil tiroideo, las características por ultrasonido y gammagrama, de realizar adecuadamente la técnica para la obtención de la muestra, de un citopatólogo que valore en forma inmediata la calidad del material, de fijar y procesar adecuadamente la muestra, de aplicar los criterios citológicos para su diagnóstico y de utilizar la terminología correcta para su reporte.^{5,10,13}

De las 2,485 biopsias por aspiración de tiroides realizadas, 26.3% del material se consideró inadecuado para el diagnóstico debido fundamentalmente a que sólo algunos servicios al momento de la toma solicitan la valoración del material por parte de un citopatólogo. Esta cifra es menor a 31% que encontró Burch.²³ Mahar lo atribuyó a nódulos escleróticos, calcificados y con grandes áreas quísticas o necrosis que dificultan el aspirado.²⁴

De acuerdo con Deveci y Moyano, la citopatología tiroidea muestra limitaciones, como la imposibilidad de diferenciar la benignidad de la malignidad en las lesiones con patrón folicular, por lo que es indispensable el estudio histopatológico para evaluar citoarquitecturalmente por completo la lesión, la existencia o no de cápsula, la invasión capsular y la angioinvasión para establecer el diagnóstico definitivo.^{7,10} En la bibliografía se ha hecho referencia a estas lesiones con diversos términos, como *lesión folicular*, *neoplasia folicular*, *tumor folicular* o *proliferación folicular*.^{1,8,25} Las lesiones indeterminadas de acuerdo con el Sistema Bethesda para el reporte de la citopatología tiroidea corresponden a las categorías de atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado, neoplasia folicular y sospechoso de malignidad, cada una con criterios citológicos, riesgo de malignidad y manejo distinto.²⁶

En nuestro estudio se decidió emplear el término de lesión folicular debido a que histopatológicamente pueden corresponder a lesiones no neoplásicas y a neoplásicas benignas y malignas con patrón folicular. El 5-29% de las biopsias por aspiración corresponden a lesión/neoplasia folicular. En el consenso de 2001 sobre nódulo tiroideo, de la Asociación Mexicana de Cirugía, se indicó que la frecuencia de estas lesiones en México es de 10.6%; en nuestro estudio en material adecuado para diagnóstico se encontró una cifra similar de 11.5%.⁵

Baloch y LiVolsi describieron que las lesiones foliculares histopatológicamente pueden corresponder a un

nódulo hiperplásico, hiperplasia adenomatosa, adenoma folicular, adenoma folicular variante oncocítica, carcinoma folicular, carcinoma folicular oncocítico, carcinoma papilar variante folicular y carcinoma medular con patrón folicular.^{7,25} Algunos estudios no puntualizan cuáles deben ser las afecciones histopatológicas que estrictamente deben correlacionarse con una lesión folicular. Con criterios citológicos estrictos, el porcentaje de lesiones neoplásicas debe ser superior a 70% de acuerdo con Pérez-Barrios.¹ En nuestro caso el porcentaje fue similar con 68.7%. Kapur y Wojcik indicaron que el bocio o los nódulos hiperplásicos usualmente muestran sábanas de células foliculares y abundante coloide, aunque en ocasiones muestran un patrón microfolicular al igual que la hiperplasia adenomatosa, lo cual se ve reflejado en el estudio del espécimen quirúrgico.⁹

Aunque muchos autores establecen que lo esperado es el predominio de lesiones benignas, al hacer correlación citohistológica encontramos lo contrario; 40.6% correspondió a neoplasias malignas, como el carcinoma folicular, seguido del carcinoma papilar con patrón folicular. Estos últimos casos en la revisión retrospectiva de la citología no mostraron criterios nucleares de carcinoma papilar.

En general, la correlación citohistológica de la afección tiroidea es de 73% de acuerdo con Sidawy.¹¹ Greaves y Deveci refirieron que la tasa de malignidad de las lesiones foliculares varía entre 20 y 30%.^{7,8}

De acuerdo con la revisión de la bibliografía, Kim y col. obtuvieron la mayor tasa de malignidad reportada, con 47.4% de un total de 215 pacientes; el carcinoma folicular fue la neoplasia maligna más frecuente con 57 casos.²⁷

Encontramos falta de correlación citohistológica en 30.4% de los casos. En ocho casos con diagnóstico histológico de carcinoma papilar convencional el error en la citología fue de interpretación (Figura 1), así como en dos casos con diagnóstico histológico de carcinoma medular (Figura 2). En estos 10 casos existían criterios morfológicos para su adecuado diagnóstico citológico.

En los dos casos con diagnóstico histológico de carcinoma anaplásico se encontró que en el primero la citología cumplía criterios de un carcinoma papilar con áreas anaplásicas (Figura 3). En el segundo caso la citología y el estudio histopatológico mostraron un carcinoma papilar y no logramos identificar áreas de anaplasia (Figura 4). En ambos casos hubo error en la interpretación del material por parte del citopatólogo.

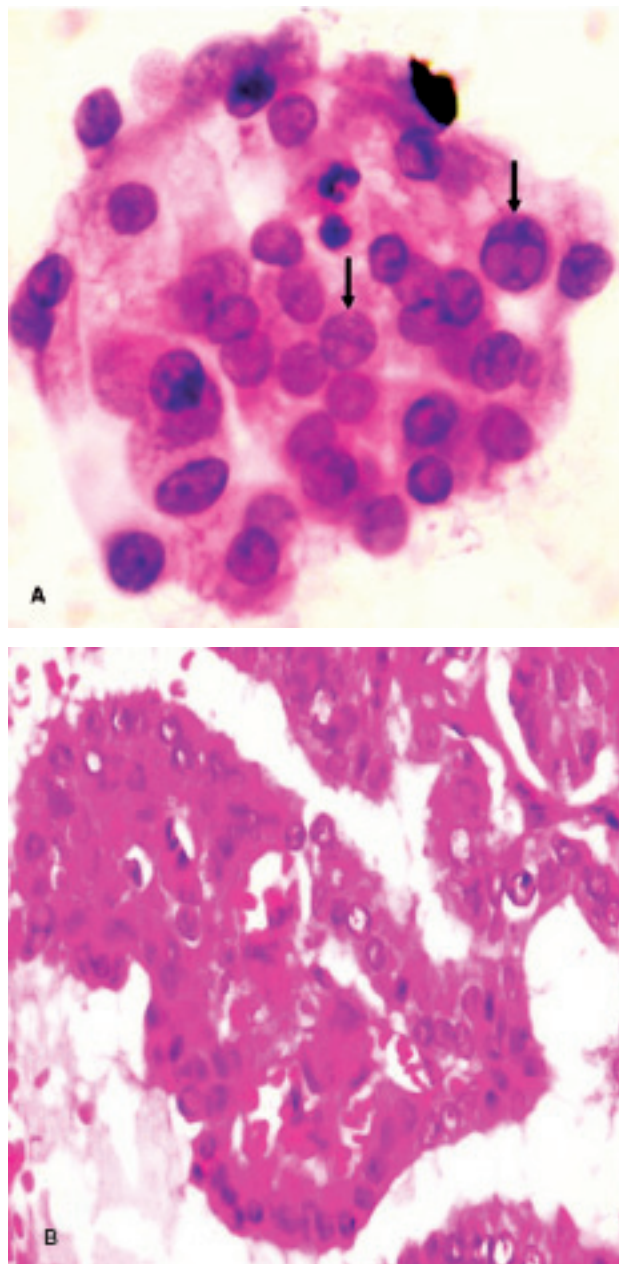


Figura 1. Carcinoma papilar. **A.** Citología. Células foliculares con pseudoinclusiones y barras nucleares (Diff-Quik®, 40X). **B.** Histología. Papilas con núcleos vacíos, barras y pseudoinclusiones nucleares (H y E, 10X). Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 1 de este número.

En el caso con diagnóstico histológico de carcinoma poco diferenciado la citología mostró formaciones microfoliculares, algunas láminas y células foliculares dispersas, con ligera variación en el tamaño de los

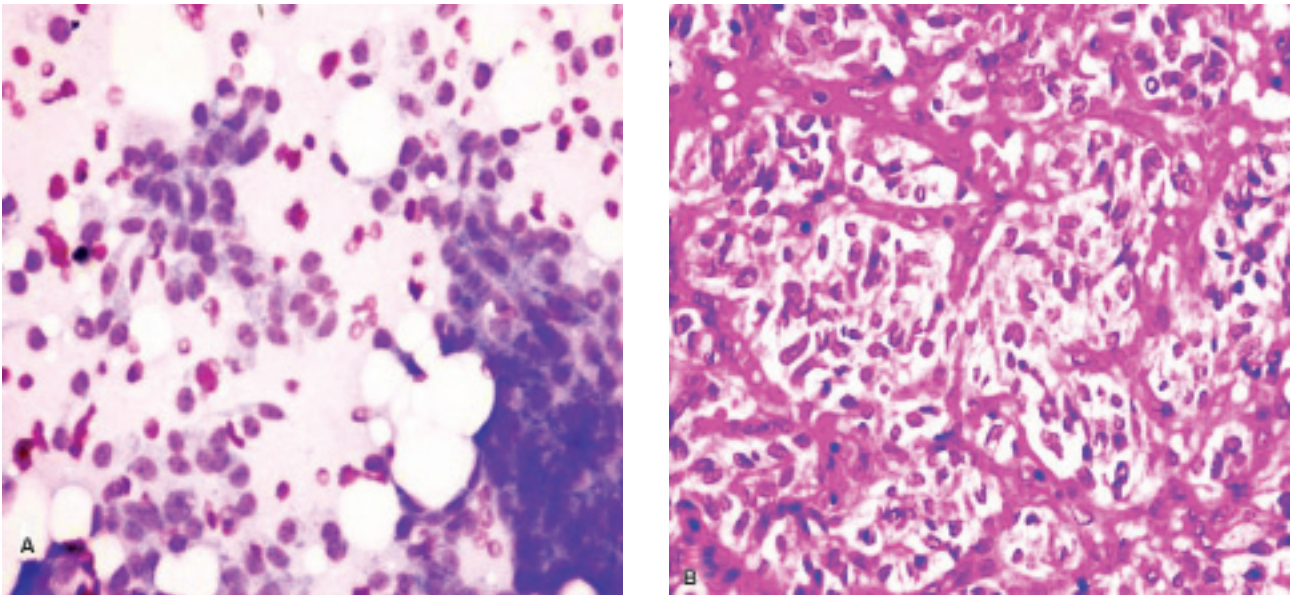


Figura 2. Carcinoma medular. **A.** Citología. Células poligonales y fusiformes con cromatina granular (Diff-Quik®, 40X). **B.** Histología. Patrón organoide de células con cromatina granular (H y E, 10X).

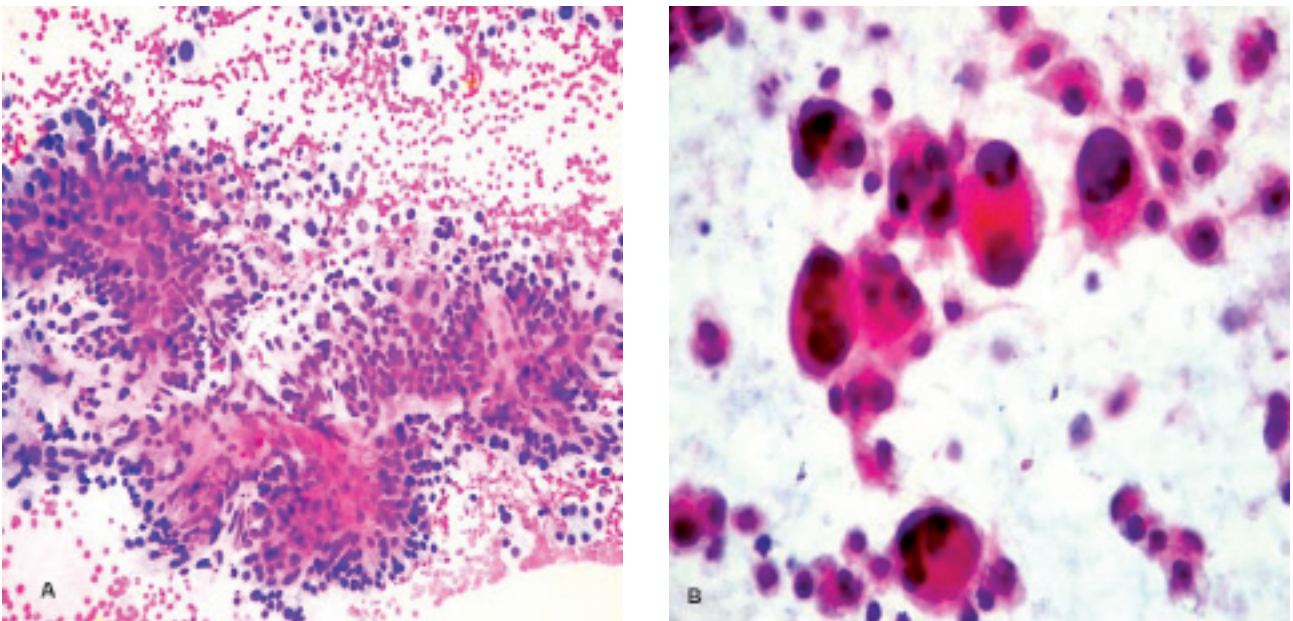


Figura 3. Carcinoma anaplásico. **A.** Citología. Formaciones papilares (Papanicolaou, 5X). **B.** Células anaplásicas dispersas (Papanicolaou, 40X).

núcleos, cromatina finamente granular y ausencia de coloide (Figura 5). El diagnóstico de lesión folicular no se modificó, puesto que el aspecto citomorfológico así lo sugiere, por lo que representa un error por sobreposición de criterios. Es posible que este material corresponda a áreas de hiperplasia asociadas con el carcinoma y reporta-

das histopatológicamente, por lo que también representa un error de muestreo al realizar la biopsia por aspiración con aguja fina.

Por último, el caso con diagnóstico histológico de tiroiditis de Hashimoto se manifestó como un nódulo de 2 cm, donde la citología mostró abundantes células oncocíticas

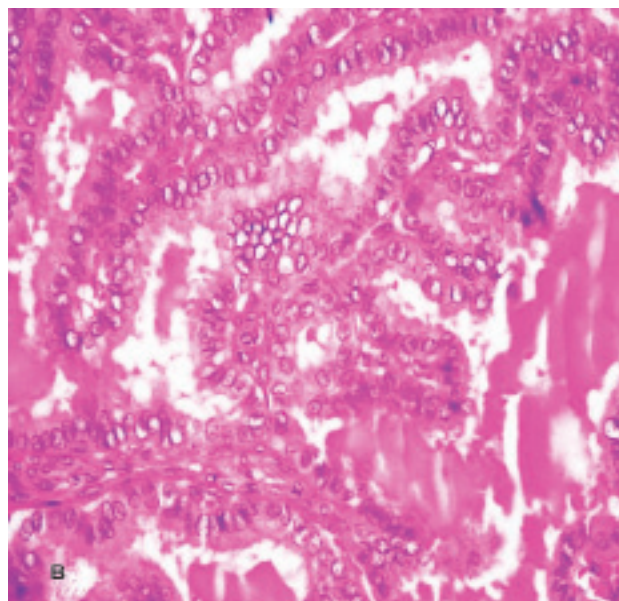
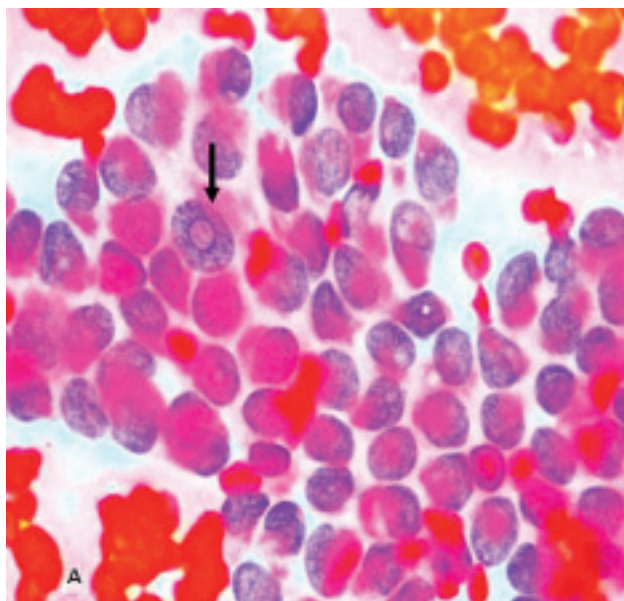


Figura 4. Diagnóstico erróneo de carcinoma anaplásico. **A.** Citología. Células foliculares con pseudoinclusiones nucleares (Papanicolaou, 40X). **B.** Histología. Papilas con núcleos vacíos, pseudoinclusiones y barras nucleares (H y E, 10X).

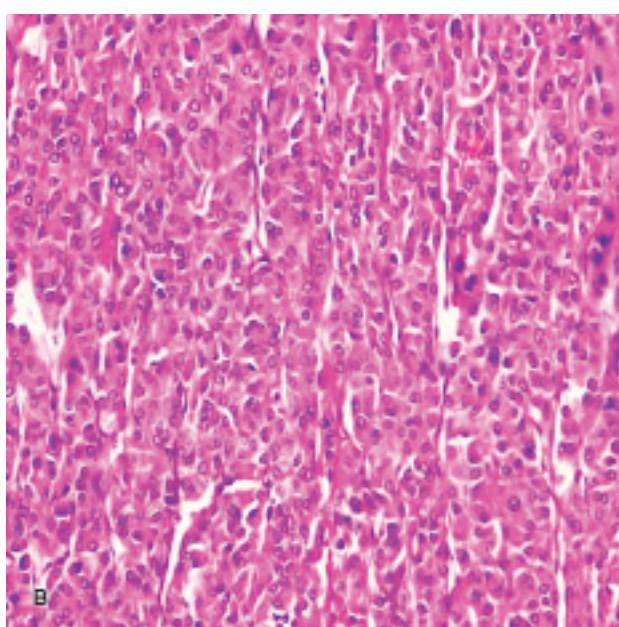
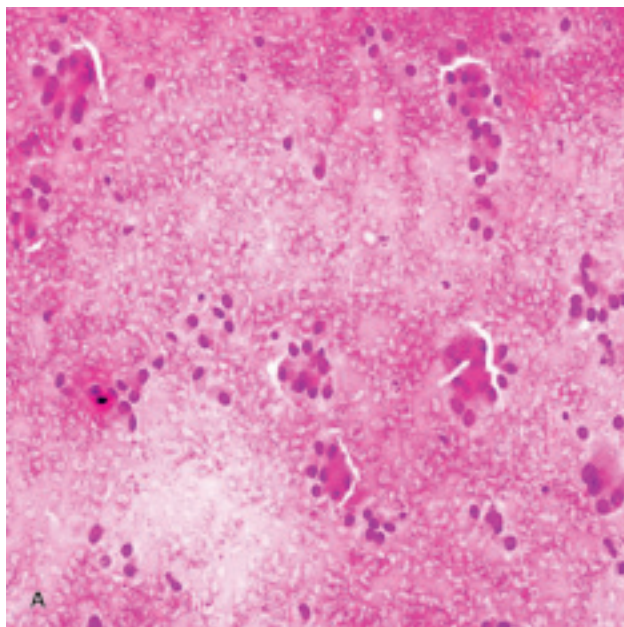


Figura 5. Carcinoma poco diferenciado. **A.** Citología. Microfolículos y células foliculares dispersas con ligero agrandamiento nuclear (Papanicolaou, 10X). **B.** Histología. Patrón trabecular de células con atipia nuclear (H y E, 10X).

dispuestas en microfolículos y grupos tridimensionales sin linfocitos (Figura 6).

El diagnóstico de lesión folicular se consideró adecuado, pero representa un error por sobreposición de criterios. Probablemente la punción se realizó en áreas con cambios oncocíticos sin folículos linfoides.

Autores como Greaves y Pérez-Barrios han encontrado en su experiencia casos con aspecto citológico de lesiones foliculares que histológicamente corresponden a tiroiditis de Hashimoto.^{1,8}

La falta de correlación citohistológica se debió entonces a error de interpretación del citopatólogo en 85.7%

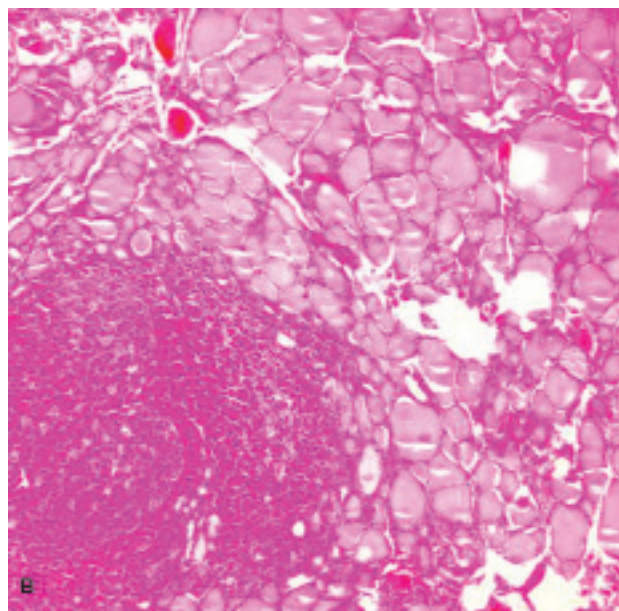
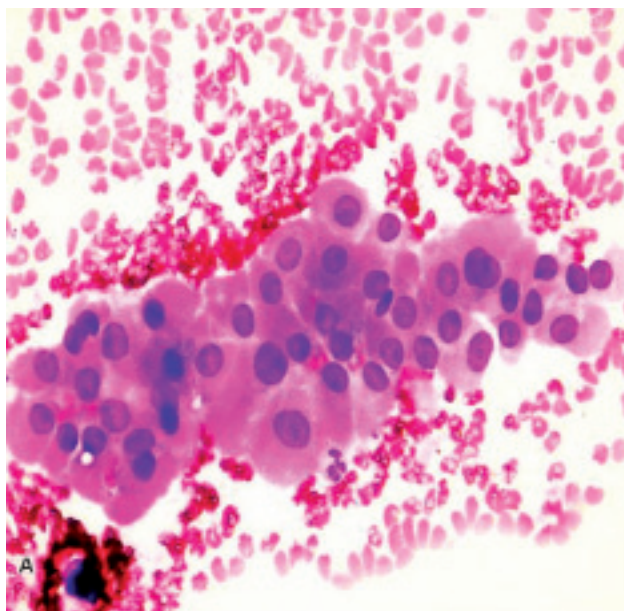


Figura 6. Tiroiditis de Hashimoto. **A.** Citología. Grupo de células oncocíticas sin linfocitos en el fondo (Diff-Quik®, 40X). **B.** Histología. Folicúlos con cambios oncocíticos y formación de centros germinales (H y E, 5X).

de los casos y a sobreposición de criterios citológicos en 14.3%. Sidawy encontró que las causas de discordancia se atribuyeron principalmente a la sobreposición de criterios citológicos, a error en la interpretación del material—seguido de la calidad subóptima del material— y a error de muestreo al realizar la biopsia por aspiración con aguja fina.¹¹ En este trabajo no identificamos errores debidos a la mala calidad del material. En lo que respecta al error de muestreo es difícil evaluarlo por la falta de datos clínicos.

Mahar refirió que deben evitarse las operaciones innecesarias debido al posible daño del nervio laríngeo recurrente, al consecuente hipoparatiroidismo o a la dependencia de hormonas tiroideas.²⁴ Además, el subdiagnóstico de una lesión folicular privará al paciente de un manejo adecuado. Por tal motivo es fundamental conocer los criterios citológicos para el correcto diagnóstico de las lesiones foliculares. Es importante unificar criterios y utilizar intra e interinstitucionalmente una misma terminología para el reporte de la citopatología tiroidea con el fin de evitar confusiones entre los clínicos y el mal manejo de los pacientes.^{2,15,21}

En el año 2007 en Bethesda, Maryland, un equipo multidisciplinario—en el que participaron diversas sociedades, asociaciones y colegios implicados en el diagnóstico y manejo del nódulo tiroideo—creó el Sistema Bethesda para el reporte de la citopatología tiroidea.²⁸ Este sistema reco-

mienda utilizar seis categorías diagnósticas: inadecuado, benigno, lesión folicular de significado indeterminado, neoplasia folicular, sospechoso de malignidad y maligno.

Cada categoría con criterios citológicos, riesgo de malignidad y manejo distintos.^{26,29} Otras clasificaciones, como la de la Asociación Británica de Tiroides, utilizan cinco categorías diagnósticas.³⁰ A diferencia del Sistema Bethesda, aunque recomiendan un manejo para cada categoría, no establecen el riesgo de malignidad para cada una de ellas, no definen criterios citológicos y no contemplan la categoría de atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado, y aunque el nódulo no representa una afección biológica, es equiparable al diagnóstico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) en la citología cervical.^{26,31} Actualmente en el Hospital General de México la citopatología tiroidea se informa de acuerdo con el consenso 2001 que sobre el nódulo tiroideo estableció la Asociación Mexicana de Cirugía; en el consenso participó un equipo multidisciplinario de médicos mexicanos que sugirió las categorías de benigno, maligno, indeterminado e insuficiente. Aunque existen diversas clasificaciones para el reporte de la citopatología tiroidea, todas tienen algo en común: la existencia de una “zona gris”, por la imposibilidad de diferenciar citológicamente la benignidad de la malignidad en las lesiones foliculares y por la necesidad

de realizar un estudio histopatológico para establecer el diagnóstico definitivo.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de lesión folicular debe limitarse sólo a las lesiones que cumplan estrictamente los criterios citológicos. El citopatólogo deberá estar capacitado y evaluar escrupulosamente los extendidos, ya que la principal causa de discordancias en la correlación citohistológica de las lesiones foliculares es el error de interpretación.

REFERENCIAS

- Pérez BA, Alberti MN, De Agustín P, Rodríguez C y col. El diagnóstico de proliferación-neoplasia folicular en la punción aspiración con aguja fina. *Rev Esp Patol* 2003;36:29-44.
- Gil LR. Citología. Su utilidad en el diagnóstico de las afecciones del tiroides. *Rev Cubana Endocrinol* 2004;15(1):28-31.
- Ángeles A. Biopsia por aspiración con aguja delgada. 1ª ed. Ciudad de México: Ángeles Editores, 1994;37-66.
- Cibas ES, Sanchez MA. The National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state-of-the-science conference: inspiration for a uniform terminology linked to management guidelines. *Cancer* 2008;114(2):71-73.
- Nódulo tiroideo, 2001. Consenso. *Cir Gen* 2002;24:76-83.
- Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;1148-1185.
- Deveci M, Deveci G, LiVolsi V, Baloch Z. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-up. *Cytojournal* 2006;3:9-13.
- Greaves T, Olvera M, Florentine B, Raza A, et al. Follicular lesions of thyroid. *Cancer Cytopathol* 2000;90:335-341.
- Kapur U, Wojcik E. Follicular neoplasm of the thyroid-vanishing cytologic diagnosis? *Diagn Cytopathol* 2007;35:525-528.
- Moyano SL, Carreño TL, Niedman EJ, Pineda BP y col. Correlación del diagnóstico cito-histológico en nódulos tiroideos, año 2005. Indicador de calidad. *Revista HCUC* 2007;18:149-154.
- Sidawy M, Del Vecchio D, Knoll S. Fine needle aspiration of thyroid nodules. *Cancer Cytopathol* 1997;81:253-259.
- Poller DN, Stelow EB, Yiangou C. Thyroid FNAC cytology: can we do it better? *Cytopathology* 2008;19(1):4-10.
- Soto BM. Evaluación diagnóstica de nódulo tiroideo. *Rev Med Costa Rica Centroam* 2008;586:371-375.
- Matesa N, Tabain I, Dabelic N, Petric V, Kusic Z. Diagnostic relevance of fine needle aspiration cytology for follicular lesions of the thyroid: retrospective study. *Croat Med J* 2002;43:606-609.
- Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman P. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4,703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer Cytopathol* 2007;111:306-315.
- Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26(1):41-44.
- DeMay R. Follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2000;114:681-683.
- Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of "follicular lesion of undetermined significance": a five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol* 2009;37(10):710-714.
- Ohori P, Nikiforova M, Schoedel K, LeBeau S, et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of "follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance". *Cancer Cytopathol* 2010;118:17-23.
- Clark D. Molecular diagnostics on thyroid fine-needle aspirations. *Cancer Cytopathol* 2010;118:14-16.
- Faquin WC. Diagnosis and reporting of follicular-patterned thyroid lesions by fine needle aspiration. *Head Neck Pathol* 2009;3(1):82-85.
- Somma J, Schlecht N, Fink D, Khader S, et al. Thyroid fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2010;54:123-131.
- Burch H, Burman K, Reed L, Buckner L, et al. Fine needle aspiration of thyroid nodules. Determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol* 1996;40:1176-1183.
- Mahar S, Husain A, Islam N. Fine needle aspiration cytology of thyroid nodule: diagnostic accuracy and pitfalls. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18:26-29.
- Baloch Z, LiVolsi V. Follicular-patterned lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2002;117:143-150.
- Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. 1ª ed. Maryland: Springer, 2010.
- Kim ES, Nam-Goong IS, Gong G, Hong ST, et al. Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of so-called "follicular neoplasm". *Korean J Intern Med* 2003;18:94-97.
- Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
- Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution *Thyroid* 2009;19(11):1215-1223.
- Eng C, Quraishi M, Bradley P. Management of thyroid nodules in adult patients. *Head Neck Oncol* 2010;2:11.
- Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2009;117:195-202.