



Factores asociados con carcinoma diferenciado de tiroides. Serie de 400 casos

Walter Kunz Martínez,* Ayman Mismar,** Rohana Ahmad,***
Piero Berti,**** David Gallen,**** Paolo Miccoli****

RESUMEN

Antecedentes: Los nódulos tiroideos se diagnostican con creciente frecuencia. La importancia de identificarlos radica en la determinación de la naturaleza biológica de estas lesiones. Se han reportado factores clínicos asociados a malignidad; sin embargo, con la mayor sensibilidad de los métodos diagnósticos actuales es necesario redefinir el papel de éstos en el ámbito de la medicina contemporánea. **Métodos:** Estudio prospectivo, observacional y longitudinal, de pacientes sometidos a cirugía primaria de tiroides entre el 1 de abril y el 30 de junio de 2008 en el Segundo Departamento de Cirugía de la Universidad de Pisa, Italia. Se identificaron los factores asociados al carcinoma tiroideo. **Resultados:** Se incluyeron 400 pacientes (170 con cáncer) y se definieron asociaciones estadísticamente significativas para edad menor de 50 años, mayores concentraciones de tirotrópina; menor volumen tiroideo, nódulos solitarios y linfadenomegalias. **Conclusiones:** Los factores tradicionalmente asociados a malignidad han caído en desuso. La citología tiroidea es el estudio más útil para definir la conducta ante una lesión tiroidea y el uso de tinciones inmunohistoquímicas secuenciales pueden auxiliar a precisar el diagnóstico en el caso de lesiones foliculares.

Palabras clave: Carcinoma diferenciado de tiroides, citología tiroidea, tiroidectomía.

ABSTRACT

Background: Thyroid nodules are being diagnosed with increased frequency, but only a small fraction is malignant. Determination of the biologic nature of these lesions is of foremost importance. There are multiple clinical factors associated with malignant thyroid nodules and with the increased accuracy of current diagnostic methods it is imperative to redefine the role of these clinical characteristics. **Methods:** Prospective, observational and longitudinal study of patients submitted to primary thyroid surgery at the 2nd Department of General Surgery at the University of Pisa, Italy from april the 1st until june 30 2008. We identified factors associated with malignant thyroid nodules. **Results:** We included 400 patients (170 with cancer) and identified the statistically significant associations: age (< 50 years), greater concentrations of thyrotropin, smaller thyroid volume, solitary nodules and cervical lymph nodes. It was impossible to define a useful formula to predict malignancy based upon the reviewed variables and logistic regression. **Conclusions:** Traditionally accepted clinical characteristics associated with thyroid carcinoma are being displaced by current diagnostic methods. Thyroid cytology is the most useful single study to determine the nature of thyroid nodules and sequential immunohistochemical methods might provide further refinement to the follicular lesion diagnostic category.

Key words: Thyroid carcinoma, fine needle aspiration cytology, thyroidectomy.

INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos se definen como lesiones palpables y/o ultrasonográficamente distintas del parénquima tiroideo que los circunda;¹ se diagnostican en 7% de la población general por exploración física y hasta en 67% mediante exploración con ultrasonido.² La historia natural de los nódulos tiroideos no está bien descrita, pero se ha observado que 38% desaparecen, mientras que entre

* Departamento de Cirugía. Centro Médico ABC. México, Distrito Federal.

** Unidad de Cirugía Endocrina. Departamento de Cirugía. Universidad de Jordania, Jordania.

*** Departamento de Cirugía de Mama y Cirugía Endocrina. Hospital Putrajaya, Malasia.

**** Departamento de Cirugía. Universidad de Pisa, Italia.

Recibido para publicación: 1/06/2010. Aceptado: 10/08/2010

Correspondencia: Walter Kunz Martínez

Centro Médico ABC. Sur 132, núm. 108, Consultorio 408,

Col. Las Américas. 01120 México, D.F.

Tel/fax: 5272 1309. E-mail: walterkunz@gmail.com

7 y 15% son malignos.³ El cáncer tiroideo es raro y representa 1% de los cánceres y hasta 0.5% de las muertes por cáncer.⁴

El Registro Histopatológico de las Neoplasias en México reportó en el año 2002 que se presentaron 108,064 casos de malignidades en la región de la cabeza y cuello. Las neoplasias malignas de la glándula tiroides constituyeron el tercer rubro en importancia con 1,937 casos nuevos.⁵ Con incidencia de 0.7 y 3.1/100,000 en hombres y mujeres respectivamente. Asimismo, el cáncer de la glándula tiroides presentó una tasa de mortalidad de 24%. La prevalencia *premortem* de 0.25% comparada con la prevalencia en series de autopsias de hasta 3.6%, indican que sólo uno de cada 15 casos de carcinoma tiroideo es diagnosticado *premortem*.⁶

En México, se publicó un estudio que analizó 100 autopsias consecutivas de pacientes sin tiroidopatías, reportándose una incidencia de 34% de hiperplasia adenomatosa y 3% de microcarcinomas tiroideos.⁷ Estos resultados son comparables con los reportados en otras partes del mundo,⁸ lo que podría validar el hecho de adoptar las conductas de manejo internacionales.

La diferenciación del comportamiento biológico de una lesión tiroidea es el pilar del manejo de los pacientes con nódulos tiroideos. La citología por aspiración con aguja delgada (CAAD) es el mejor estudio para determinar la naturaleza benigna o maligna de una lesión tiroidea. Sin embargo, existen lesiones foliculares que no pueden ser clasificadas definitivamente con base en los hallazgos citomorfológicos. Este grupo de diagnósticos conforma de 5 a 29% de todas las CAAD y suele incluir los siguientes diagnósticos histopatológicos: nódulos adenomatosos, nódulos hiperplásicos, adenomas foliculares, carcinomas foliculares, variantes foliculares de carcinomas papilares y medulares.⁹ Las citologías por aspiración con aguja delgada (CAAD) prevén un porcentaje de malignidad de 20-30%¹⁰ cuando se trata de lesiones foliculares; sin embargo, esto sobreestima el riesgo actual de carcinoma.

Además de la citología por aspiración con aguja delgada se han identificado algunos factores clínicos asociados a lesión maligna, pero ninguno ha impactado definitivamente sobre el manejo del pa-

ciente con lesión nodular de la tiroides. La edad del paciente ≥ 60 años o ≥ 40 años,¹¹ ≤ 20 años y el sexo masculino¹² se han sugerido en algunos estudios como factores asociados a un diagnóstico de carcinoma, aunque no se han confirmado en otros. Las concentraciones normales, pero dentro del rango superior de tirotropina (TSH),¹³ el tamaño del nódulo (> 4 cm) presencia de infiltración vascular, anisocariocitosis y ausencia de nucléolo, son factores paraclínicos que se han visto asociados a un comportamiento maligno de lesiones tiroideas.¹⁴

El ultrasonido tiroideo puede mostrar características asociadas a diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides con sensibilidad elevada como nódulos sólidos y otros con especificidad alta como microcalcificaciones. Al combinar los hallazgos clásicos (patrón hipoecoico, microcalcificaciones y nódulos sólidos), la sensibilidad es de 95% y la especificidad de 98.6%.¹⁵ Sin embargo, a pesar de estas sensibilidades y especificidades, los valores predictivos positivos para malignidad siguen siendo bajos ($< 40\%$).¹⁶ La flujometría por Doppler ha presentado resultados prometedores para diferenciar lesiones foliculares benignas de malignas.^{17,18} El flujo intranodular evidenciado por ultrasonido Doppler aunado a la presencia de microcalcificaciones y ausencia de halo se han reportado como los mejores indicadores de malignidad; sin embargo, presentan valores predictivos positivos y negativos de 71.1 y 74.2%, respectivamente.¹⁹ Algunos autores han evidenciado que los hallazgos ultrasonográficos diferencian solamente a los carcinomas papilares, pero no así a los foliculares o medulares.²⁰

Las tinciones inmunohistoquímicas para galectina 3 han demostrado sensibilidad de 67% y especificidad de 100% con valores predictivos positivos de 100% y negativos de 85% cuando se consideran positivos los resultados con $\geq 50\%$ de células inmunorreactivas.²¹ Si se adicionan otras tinciones simultáneas o secuenciales (citoqueratina 19-CK19 y el antígeno mesotelial de superficie HBME-1), la sensibilidad y la especificidad se elevan a más de 95% con valores predictivos positivos y negativos de 93 a 100%.²²

El papel del estudio transoperatorio (ETO) en las lesiones foliculares es debatible, algunos autores

demuestran que el ETO no demostró utilidad hasta en 87% de los casos, mientras en 5% dio resultados erróneos.²³ De igual manera, estudios aleatorizados²⁴ y de cohorte²⁵ han reafirmado la recomendación de no utilizar el estudio transoperatorio en las lesiones foliculares.⁹ El estudio transoperatorio debe restringirse a los casos diagnosticados por CAAD como clase 4 o sospechosos de malignidad (carcinomas papilares, anaplásicos, etcétera).

El objetivo del presente estudio es describir los factores clínicos y paraclínicos asociados al diagnóstico de carcinoma de tiroides.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes sometidos a cirugía tiroidea primaria entre el 1 de abril al 30 de junio de 2008 cuyos expedientes indicaron expresamente las siguientes variables: sexo, edad, hallazgos ultrasonográficos, concentraciones de TSH y diagnóstico histopatológico final. Otras variables recolectadas fueron: resultados de la CAAD, perfil tiroideo incluyendo tiroglobulina (TG), anticuerpos antitiroglobulina (AbTG), antiperoxidasa (AbTPO), antirreceptores de TSH (TRAb), calcitonina, estudios transoperatorios y evaluación de movilidad de cuerdas vocales por laringoscopia. El proyecto de protocolo fue sometido a la aprobación del Comité de Ética Hospitalario/Universitario; sin embargo, ya que es un estudio observacional, no existieron implicaciones éticas.

Con el fin de determinar asociaciones entre las variables, éstas se analizaron con pruebas estadísticas descriptivas (prueba exacta de Fisher de dos colas y prueba T no pareada de dos colas) de acuerdo a la naturaleza de los datos a analizar.

Las variables se analizaron también mediante regresión logística con eliminación retrógrada y niveles de $p < 0.05$ para identificar una fórmula que pudiera predecir de forma preoperatoria el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos presentados. Los análisis se realizaron con MedCalc® para Windows versión 11.2 (Mariarke, Bélgica). Se analizaron en varios grupos las variables (todas, las variables clínicas y las variables paraclínicas). Se consideró como válida una fórmula que presentase sensibilidad y especificidad por encima de 90%, respectivamente.

RESULTADOS

Durante el periodo del 1 de abril al 30 de junio de 2008 se intervinieron 694 pacientes bajo el cuidado del Segundo Departamento de Cirugía General de la Universidad de Pisa con sede en el Hospital de Santa Clara, Pisa, Italia. Ciento ochenta y dos de estos pacientes se intervinieron en la Unidad de Cirugía de Corta Estancia y los especímenes fueron procesados por otro Departamento de Patología, fueron eliminados para disminuir variables. De los 512 restantes sólo se incluyeron a 400 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La distribución de los casos se muestra en el *cuadro I*.

Cuadro I. Distribución de los casos presentados en nuestra serie.

Benigno (N = 230)			Maligno (N = 170)		
n	%		n	%	
145	63.0	Bocio multinodular	152*	89.0	C. papilar
62	27.0	Adenoma folicular	8*	4.7	C. medular
17	7.4	E. Graves-Basedow	8*	4.7	C. folicular
1	0.4	Schwannoma	2	1.1	C. poco diferenciado
1	0.4	Nódulo fibroesclerótico	2	1.1	C. anaplásico
1	0.4	Tiroiditis de Hashimoto	1	0.4	Tiroides normal (Ret+)

* Existieron dos carcinomas papilares que coexistieron con un carcinoma medular y un carcinoma folicular.

Cuadro II. Variables estudiadas y valor de P.

	Benigno (N = 230)	p	Maligno (N = 170)
Masculino	54	fp = 0.5581	45
Edad (años)	50.45	T test p = 0.0052 95%CI 1.18-6.69	46.51
VTE (cc)	46.52	T test p = 0.0008 95%CI 6.57-24.71	30.87
FT4 (pg/mL)**	11.79	T test p = 0.2712 p = 0.8711*	11.16
FT3 (pg/mL)**	4.02	T test 0.2816 p = 0.0151* p = 0.59** p = 0.0118***	3.82
TSH (uU/mL)**	1.04	T test p = 0.0288 95% CI -0.81a -0.04 p = 0.0014* p = 1** p = 0.003***	1.47
TG (U/mL)*	63	fp = 0.0007 T test p = 0.4115	30
ABTG (U/mL)*	206.33	T test p = 0.3222 p = 0.1959**	148.78
ABTPO (U/mL)*	117.91	T test p = 0.4521 p = 0.2037**	154.68
TRAB (UI/L)*	20.85	T test p = 0.0893 p = 0.0269**	0.597
Calcitonina (pg/mL)*	8.53	T test p = 0.0696 p = 0.1607*	63.01
ECV	225	fp = 0.3747	163
BD	10	fp = 1	7
BMN	113	fp = 0.0252	64
NS	60	fp = 0.0120	65
ND	45	fp = 1	34
LAC	10	fp = 0.0001	37

* Se realizó prueba exacta de Fisher (fp) en estas variables para identificar anomalías en los niveles; si existieron anomalías se realizó un análisis de subgrupo donde **Indica el valor de P para el aumento y ***para valores por debajo del límite normal. La prueba de T (T test) se utilizó para evaluar los promedios de las dos muestras. VTE = Volumen tiroideo estimado en centímetros cúbicos. FT4 (7-17 pg/mL). FT3 (2.7-5.7 pg/mL).

TSH = Tirotropina (0.4-3.4 uU/mL). TG = Tiroglobulina (0-75 ng/mL). ABTG = Anticuerpos antitiroglobulina (0-5 UI/mL).

ABTPO = Anticuerpos antiperoxidasa (0-10 UI/mL). TRAB = Anticuerpos antirreceptores. TSH (1 < UI/L). ECV = Evaluación de cuerdas vocales.

BD = Bocio difuso. BMN = Bocio multinodular. NS = Nódulo solitario. ND = Nódulo dominante. LAC = Linfadenomegalias cervicales.

Las características demográficas y las variables estudiadas en cada grupo se muestran en el *cuadro II*.

El análisis de regresión logística no pudo evidenciar una fórmula que presentara los criterios necesarios de sensibilidad y especificidad. La fórmula que incorporó exclusivamente variables clínicas presentó un pobre desempeño caracterizado por un área bajo la curva (AUC) de 64.6% con error estándar (SE) de 0.0285; mientras que la fórmula que exploró todas las variables incorporó anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa, presencia de bocio difuso, linfadenopatías, volumen tiroideo estimado normal, clasificación de la CAAD y anticuerpos antirreceptores de tirotropina con desempeño de AUC 79.4% y SE de 0.0285 (con mejor desempeño p = 0.0001); sin embargo, al modificar los límites de inclusión (p < 0.05) y exclusión (p > 0.1) se obtuvo una fórmula que incorporaba solamente los hallazgos de la CAAD y la presencia de linfadenopatías el desempeño fue de

AUC = 77.8% y SE de 0.0242 (p = 0.6353); se modificaron una vez más los límites de inclusión y exclusión (p < 0.05 y p > 0.5), obteniéndose una fórmula con desempeño mejor AUC = 80% y SE de 0.0232 sin llegar a ser estadísticamente significativo (p = 0.8558 y p = 0.5117, respectivamente).

DISCUSIÓN

En nuestra serie encontramos que los pacientes quienes recibieron un diagnóstico de carcinoma de tiroides fueron menores (46.51 vs 50.45 años; p = 0.0052), presentaron concentraciones de TSH mayores (1.47 vs 1.04 p = 0.0288), ausencia de anticuerpos contra receptores de TSH (p = 0.0269), volúmenes tiroideos menores (46.52 vs 30.87cc p = 0.0008), con predominio de nódulo solitario (p = 0.012) y linfadenomegalias por ultrasonido (p = 0.0001), mientras que el bocio multinodular fue más frecuentemente asociado a

patología benigna ($p = 0.0252$). Es importante recordar que las asociaciones estadísticamente significativas pueden no ser útiles para el diagnóstico y mucho menos para la toma de decisiones en el ámbito clínico. Esta serie de pacientes fue recolectada con el fin de realizar la validación externa a la fórmula propuesta por Boelaert²⁶ para predecir la posibilidad de malignidad de los nódulos tiroideos basados en el sexo, la edad, el tipo de bocio y las concentraciones de TSH. Como él advirtió, su serie fue retrospectiva y han existido cambios en la sensibilidad de los métodos diagnósticos utilizados rutinariamente; así pues, su análisis se basó en los hallazgos clínicos y no fueron respaldados por el estudio objetivo del bocio; y, por último, no todos sus pacientes tuvieron confirmación histológica. Nuestra serie recoge la fórmula propuesta por Boelaert y es incapaz de darle validación externa. Por esta razón, nos dimos a la tarea de analizar las relaciones existentes entre el diagnóstico de malignidad, encontrando la misma asociación de niveles de TSH descrita por Boelaert; sin embargo, no encontramos asociación al sexo o edad del paciente; la presencia de un nódulo solitario y de linfadenomegalias evidenciadas por ultrasonido se relacionaron con la presencia de carcinoma, mientras el tamaño del bocio se relacionó de manera inversa a la presencia de carcinoma. No nos fue posible diseñar una fórmula que, incorporando variables clínicas y paraclínicas, pudiera predecir con certeza la malignidad del nódulo tiroideo. El desempeño diagnóstico de la CAAD (Tir 2 vs Tir 5 y Tir 2 vs Tir 4 + Tir 5) en nuestra serie fue especificidad 97.9 y 94%, respectivamente; mientras la sensibilidad fue de 60 y 72% con valores predictivos positivos de 95 y 92%, así como valores predictivos negativos de 77%. Si se utilizara alguna de las fórmulas obtenidas, la especificidad calculada sería de 78% con sensibilidad de 64% y valores predictivos positivos y negativos de 73 y 70%, respectivamente. Cabe recordar que la sensibilidad de la CAAD se ve afectada por la incapacidad de la misma para definir la malignidad de lesiones foliculares (carcinoma folicular, variantes foliculares del carcinoma papilar y medular, etcétera). Aun así, la CAAD sigue siendo el estándar de manejo para realizar decisiones acerca de los nódulos tiroideos.

Ninguna de las variables clínicas que presentaron diferencia estadísticamente significativa es, por sí sola o en combinación, capaz de discernir la

naturaleza biológica de un nódulo tiroideo, por lo que no se deben considerar como indicación quirúrgica. Como es el caso de las linfadenomegalias, que se asociaron significativamente con el diagnóstico de carcinoma tiroideo, pero esta característica presenta especificidad de 95% con sensibilidad de 21% y valores predictivos positivos de 78 y negativos de 62% con tasas de falsos negativos de 78.7%. Si aunamos la presencia de ganglios linfáticos a la aparición de un nódulo solitario en la glándula tiroidea, la especificidad es de 99% con sensibilidad de 5.8% y tasas falsos positivos de 0.8%, así como de falsos negativos de 94%. Por último, los nódulos tiroideos solitarios, con linfadenomegalias y resultado de la CAAD clase 4 o clase 5 presentaron, en nuestra serie, sensibilidad 4.7% con especificidad del 100%, valor predictivo positivo de 100%. Este último escenario implicaría el tratamiento con tiroidectomía total con disección selectiva o funcional del cuello; de ahí que sea importante realizar los diagnósticos en etapas tempranas de la enfermedad y recordar que este escenario sólo es válido para el carcinoma papilar de tiroides, ya que éste da metástasis linfáticas y se recibe una clasificación 4 ó 5 en la CAAD. No así el carcinoma folicular de tiroides.

Otro dato importante que cabe resaltar es el cambio epidemiológico que ha demostrado el carcinoma folicular de tiroides, mismo que se consideraba el segundo tumor más frecuente de la glándula tiroidea; sin embargo, la incidencia ha caído de 20% a menos de 5% en varias series grandes.²⁷⁻³¹ Nuestra serie muestra una incidencia igual a la del carcinoma medular de tiroides (4.7%).

Podemos concluir que, en concordancia con lo expuesto anteriormente por el Dr. López Hurtado,³² la clínica debe ser la pauta para seleccionar a los pacientes con lesiones tiroideas; sin embargo, es insuficiente para identificar a aquéllos con patología maligna. Actualmente, la citología por aspiración con aguja delgada (CAAD) sigue siendo el mejor método diagnóstico y puede mejorar su sensibilidad y especificidad cuando se estandarizan los reportes y se siguen clasificaciones como las propuestas por la *British Thyroid Association* o el *National Cancer Institute*; y se utilizan de manera conjunta tinciones inmunohistoquímicas. El hecho

de considerar vigentes los criterios de tamaño > 4 cm, disfonía, disfagia, consistencia pétreas, adhesión a planos profundos, linfadenomegalias, etcétera, condena al paciente a recibir tratamiento tardío y radical que muchas veces no es más que paliativo. Por otro lado, el uso juicioso de las herramientas diagnósticas favorece el diagnóstico oportuno y el manejo mínimamente invasivo de estos pacientes, ofreciéndoles un tratamiento curativo y mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Brennan M, French J. Thyroid lumps and bumps. *Aus Fam Phys* 2007; 36 (7): 531-536.
- Mondragón SA, Gómez GE. Utilidad del ultrasonido en el diagnóstico del nódulo tiroideo. *Cir Gen* 2005; 27: 14-17.
- Frates MC, Benson GB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3411-3417.
- Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist* 2008; 13: 105-112.
- Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. *Cancerología* 2007; 2: 9-17.
- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-369.
- Galindo RME, Torres AP, Pérez HE, Gómez CG, Ruiz HJ. Alteraciones anatomopatológicas de glándulas tiroideas. *Cien Autopsias. Rev Med IMSS* 2003; 41 (2): 105-109.
- Pinchera A. Thyroid incidentalomas. *Horm Res* 2007; 68 (suppl 5): 199-201.
- Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-Patterned lesion of the Thyroid. The Bane of the Pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 143-150.
- Kim ES, Nan-Goog S, Gong G, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of tic so-called «follicular neoplasm». *Kor J Int Med* 2003; 18: 94-97.
- Cheung YS, Poon CM, Mak SM, Suen MWM, Leong HT. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules-how well are we doing? *Hong Kong Med J* 2007; 13: 12-15.
- Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio U, Ramani R. Male sex, single nodularity and young age are associated with tic risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology large series of patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 18 (Epub ahead of print).
- Rorive S, D'haene N, Fossion C, Delpierre I, Arbanguia, Avni F. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules: stratification of malignancy risk using follicular proliferation grading, clinical and ultrasonographic features. *Eur J Endocrinol* 2010 (Mar 10. (Epub ahead of print)).
- Lubitz CC, Faquin WC, Yang J, Mekel M, Gaz RD, Parangi S, Randolph GW, Hodin RA, Stephen AE. Clinical and cytological features predictive of malignancy in thyroid follicular neoplasms. *Thyroid* 2010; 20 (1): 25-31.
- Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134 (12): 1312-1315.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and Color-Doppler Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (5): 1941-1946.
- Miyakawa M, Onoda N, Etoh M, Fukuda I, Takano K, Okamoto T, Obara T. Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography. *Endocrine J* 2005; (52): 207-212.
- Choi YJ, Yun JS, Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm. *Endocrine J* 2009; 56 (3): 383-389.
- Rago T, Vitti P, Chiovatto L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P. Role of conventional ultrasonography and color flow Doppler sonography in predicting malignancy in «cold» thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 41-46.
- Jeh SY, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007; 8 (3): 192-197.
- Collet JF, Hurbain I, Prengel C, Utzmann O, Scetbon F, Bernaudin JF, Fajac A. Galectin-3 immunodetection in follicular thyroid neoplasms: a prospective study on fine-needle aspiration samples. *Br J Cancer* 2005; 93: 1175-1181.
- Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP. Characterization of thyroid follicular neoplasms in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocrine-Rel Cancer* 2005; 12: 305-317.
- Chen H, Nicol TI, Udelsman R. Follicular lesions of the Thyroid. Does Frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg* 1995; 222: 101-106.
- Udelsman R, Westra WH, Donovan PI. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Am Surg* 2001; 233: 716-722.
- Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, Marino F, Polistina F, Basso SM, Koussis H, Basso U, Fassina A. FNA cytology and frozen section examination in patients. *Anticancer Res* 2009; 29 (12): 5255-5257.
- Boelaert K, Horacek R, Holder L, Watkinson JC, Sheppard MC, Flanklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11): 4295-4301.
- Merino MJ, Sidawy MK. The thyroid gland. In: Silbeiberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, eds. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. 3rd Ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997. p. 56.
- LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 1994; 4: 233-236.
- DeMay RM. Follicular lesions of the thyroid. Whither follicular carcinoma? *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 681-683.
- Corena-Reyes E, Hurtado-López LM, Zaldívar-Ramírez FR, Duarte-Torres RM, Basurto-Kuba E, Vázquez-Ortega R. Biopsia por aspiración con aguja fina en nódulo tiroideo. Apoyo del citopatólogo en la obtención de la muestra. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2001; 64 (2): 76-80.
- Ramírez-Cerda CA, Guzmán-Navarro L, Vidal-González P. Utilidad de la biopsia transoperatoria en el manejo quirúrgico del nódulo tiroideo. *Cir Cir* 2009; 77: 21-27.
- Hurtado LLM, Zaldívar FR, Pulido CA, Muñoz SO, Basurto KE. Criterios clínicos de malignidad en el nódulo tiroideo ¿Están vigentes? *Cir Gen* 2001; 23 (1): 25-28.