

Originales

Resultados histológicos en los casos de citología tiroidea sospechosa de malignidad

A. LÓPEZ-GUZMÁN, T. ARAMENDI^a, C. ÁLVAREZ ESCOLÁ^b, V.M. ANDÍA y A. ARRANZ

Unidad de Endocrinología y ^aServicio de Anatomía Patológica. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

^bServicio de Endocrinología. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. La enfermedad nodular tiroidea es un problema clínico frecuente. En la actualidad, la citología tiroidea obtenida por punción-aspiración constituye el elemento básico en la aproximación diagnóstica de la patología nodular tiroidea. Sin embargo, en numerosas ocasiones la información que esta técnica ofrece no es concluyente, como en los casos en los que el estudio citológico es sospechoso de malignidad. Sobre esta base, hemos realizado un estudio para conocer los resultados histológicos en nuestra serie de citologías tiroideas sospechosas de malignidad.

Material y métodos. Se han estudiado 133 citologías tiroideas sospechosas de malignidad correspondientes a 115 pacientes (97 mujeres y 18 varones, edad media \pm DE: 46,1 \pm 14,8 años; intervalo: 17-81). Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente obteniéndose un resultado histológico en cada caso.

Resultados. De las 133 citologías estudiadas, en 33 de ellas (24,8%) el resultado histológico fue de malignidad (13 carcinomas foliculares, 10 carcinomas papilares, 6 carcinomas de células de Hürthle y 4 carcinomas medulares); mientras que en 100 casos (75,2%) fue de benignidad (52 hiperplasias nodulares, 29 adenomas foliculares, 10 tiroiditis de Hashimoto, 8 adenomas de células de Hürthle y un caso de enfermedad de Graves).

Conclusiones. Nuestros resultados demuestran que hallazgos citológicos indeterminados o sospechosos de malignidad pueden aparecer en una gran variedad de enfermedades tiroideas. La elevada proporción de carcinomas tiroideos encontrada en nuestra serie (24,8%) sugiere que la cirugía debe ser considerada como una alternativa terapéutica de

HISTOLOGICAL RESULTS IN THE CASES OF THYROID CYTOLOGY SUSPICIOUS FOR MALIGNANCY

Introduction. Nodular thyroid disease is a common problem in clinical practice. Actually, fine-needle aspiration biopsy has become the principal test in the diagnosis of nodular thyroid disease. However, very often the information offered by this procedure is not definitive as in the cases where the cytologic specimens are suspicious. On this basis, we therefore undertook a study to investigate the histological results in our series of patients with thyroid cytology suspicious for malignancy.

Material and methods. One hundred and thirty-three suspicious lesion specimens on FNA corresponding to 115 patients were studied (97 females and 18 males, mean age: 46.1 \pm 14.8 years, range: 17-81). All cases were operated on and a pathological result was obtained in each case.

Results. Of the 133 specimens, in thirty-three of them (24.8%) the pathological result was malignant (13 follicular carcinoma, 10 papillary carcinoma, 6 Hürthle cell carcinoma and 4 medullary carcinoma); while in the remaining one hundred (75.2%) the result was benign lesions (52 nodular hyperplasia, 29 follicular adenoma, 10 Hashimoto thyroiditis, 8 Hürthle cell adenoma and 1 case of Graves disease).

Conclusions. Cytologic findings indeterminate or suspicious for malignancy can appear in different thyroid conditions. The high percentage of thyroid carcinoma found in our series (24,8%) suggests that the surgery must be considered as a therapeutic option of first line in these cases.

Key words: Fine-needle aspiration. Thyroid nodule. Thyroid carcinoma. Follicular neoplasia.

La enfermedad nodular tiroidea es un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica endocrinológica. La prevalencia de nódulos tiroideos palpables en la población adulta es del 4-7%¹⁻⁵, prevalencia que aumenta de forma considerable cuando la glándula tiroidea se examina en autopsias, tras cirugía o por ecografía^{1,6-8}. Aunque los nódulos tiroideos son comunes, los carcinomas de tiroides son raros, si bien el cáncer de tiroides es el más frecuente de los tumores endocrinológicos⁹. Los carcinomas de tiroides clínicamente detectables representan entre el 0,5 y el 1,5% de to-

Palabras clave: Punción-aspiración con aguja fina. Nódulo tiroideo. Carcinoma de tiroides. Neoplasia folicular.

Correspondencia: Dr. A. López-Guzmán
Canteros, 10-4. 05005 Ávila.
Correo electrónico: alopez@hns.insalud.es

Manuscrito recibido el 21-7-2000; aceptado para su publicación el 13-11-2000.

dos los cánceres del ser humano¹⁰.

El gran reto diagnóstico de la patología nodular tiroidea es descartar que el proceso corresponda a un carcinoma de tiroides, ya que aproximadamente el 5% de los nódulos tiroideos palpables son carcinomas^{2,4,6,11}. En la actualidad existe unanimidad al considerar la citología obtenida mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) como la técnica de exploración que debe hacerse en primer lugar en la aproximación diagnóstica de la enfermedad nodular tiroidea^{1,2,6,10-27}.

La citología obtenida por PAAF es una exploración segura, simple, no agresiva, barata y con mínimas complicaciones. El empleo sistemático del estudio citológico mejora de forma importante la selección de pacientes para cirugía, disminuyendo el número de operaciones en nódulos benignos y aumentando el porcentaje de cánceres en los individuos intervenidos^{1,6,11,22,27-30}.

La información que la citología tiroidea ofrece se agrupa en cuatro categorías de citodiagnóstico: benigna o negativa, maligna, sospechosa o indeterminada y no diagnóstica^{2,11,30}. Las lesiones citológicas sospechosas de malignidad son aquellas con hallazgos sugerentes pero no definitivos de malignidad. En esta categoría quedan englobados los casos que muestran hiperplasia y un patrón sugerente de neoplasia folicular o de células de Hürthle³⁰. Estos tumores no pueden clasificarse como malignos o benignos únicamente según el estudio citológico, dado que es necesaria la demostración histológica de invasión capsular y/o vascular para distinguir entre carcinoma y adenoma^{1,4,31-35}.

El porcentaje de carcinomas tiroideos en los casos de citología tiroidea sospechosa de malignidad es variable en las distintas series de la bibliografía^{1,30}. Sobre esta base, hemos realizado un estudio para conocer los resultados histológicos, en nuestra serie, de citologías tiroideas indeterminadas o sospechosas de malignidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre febrero de 1993 y junio de 2000 se diagnosticaron 174 citologías sospechosas de malignidad correspondientes a 145 pacientes (123 mujeres y 22 varones), lo que representó el 10,9% de los resultados citológicos en este período. En 30 pacientes (41 estudios citológicos) no se pudo conocer el resultado histológico; la mayoría de ellos porque no fueron intervenidos y en algunos casos porque no fue posible el seguimiento. Por tanto, en el estudio se incluyeron 133 citologías tiroideas sospechosas de malignidad correspondientes a 115 pacientes (97 mujeres y 18 varones, edad media \pm DE: $46,1 \pm 14,8$ años, intervalo: 17-81) que fueron intervenidos quirúrgicamente, obteniéndose un resultado histológico en cada caso. En 13 pacientes se realizaron 2 citologías, mientras que en un caso se realizaron tres y en otro cuatro. En todos los casos en los que se repitió la exploración el resultado citológico fue el mismo (citología sospechosa de malignidad).

Entre las citologías tiroideas sospechosas de malignidad se distinguieron citología con apariencia de tumor folicular (116 casos, 87,2%) y de tumor de células de Hürthle (transformación oncocitaria) (17 casos, 12,8%). Las citologías con apariencia de tumor folicular correspondieron a 100 pacientes (84 mujeres y 16 varones, edad media: $48,2 \pm 13,8$ años, intervalo: 17-81), mientras que las de tumor de células de Hürthle a 15 pacientes (13 mujeres y 2 varones, edad media: $48,2 \pm 13,8$ años, intervalo: 21-70).

La PAAF se realizó de forma ambulatoria. En todos los casos, la punción se realizó mediante palpación a excepción de dos en los que se realizó bajo control ecográfico. Para la realización de la punción el paciente se coloca en posición supina flexionando el cuello hacia atrás para permitir la máxima exposición de la lesión tiroidea. Sin anestesia local y tras limpiar con alcohol la zona que se va a puncionar, se pincha con una aguja de 23G acoplada en una jeringa de plástico de 20 ml insertada en un tirador Cameco. Posteriormente se succiona mientras se mueve la aguja en el interior del nódulo para movilizar el material celular. Tras retirar la aguja, el material aspirado se extiende en portaobjetos y se seca al aire y/o

TABLA 1. Resultados histológicos malignos

Cáncer	33 (24,8%)
Carcinoma folicular	13 (9,8%)
Carcinoma papilar*	10 (7,5%)
Carcinoma de células de Hürthle	6 (4,5%)
Carcinoma medular	4 (3,0%)

*Uno de los casos de carcinoma papilar fue una variante folicular de carcinoma papilar.

se fija con alcohol. Las tinciones utilizadas fueron Papanicolaou y

TABLA 2. Resultados histológicos no malignos

No cáncer	100 (75,2%)
Hiperplasia nodular	52 (39,1%)
Adenoma folicular	29 (21,8%)
Tiroiditis de Hashimoto	10 (7,5%)
Adenoma de Hürthle	8 (6,0%)
Enfermedad de Graves	1 (0,8%)

TABLA 3. Resultados histológicos en el grupo de citologías sospechosas con apariencia

No cáncer	86 (74,1%)
Hiperplasia nodular	47 (40,5%)
Adenoma folicular	27 (23,2%)
Tiroiditis de Hashimoto	10 (8,6%)
Adenoma de células de Hürthle	1 (0,9%)
Enfermedad de Graves	1 (0,9%)
Cáncer	30 (25,9%)
Carcinoma folicular	13 (11,2%)
Carcinoma papilar	10 (8,6%)
Carcinoma medular	4 (3,5%)
Carcinoma de células de Hürthle	3 (2,6%)

TABLA 4. Resultados histológicos en el grupo de citologías sospechosas con apariencia

No cáncer	14 (82,4%)
Hiperplasia nodular	5 (29,4%)
Adenoma folicular	2 (11,8%)
Adenoma de células de Hürthle	7 (41,2%)
Cáncer	3 (17,6%)
Carcinoma de células de Hürthle	3 (17,6%)

Panóptico (tinción de May-Grünwald-Giemsa modificada). No aparecieron complicaciones graves como consecuencia de la punción. Ocasionalmente se presentaron complicaciones leves como dolor en la zona, equimosis y perforación de tráquea.

RESULTADOS

Los resultados histológicos de las 133 citologías estudiadas fueron en 33 casos (24,8%) de carcinoma de tiroides, mientras que en los 100 casos restantes (75,2%) de patología benigna. En las tablas 1 y 2 se exponen de forma detallada los resultados histológicos en cada grupo.

Al considerar dentro del total de citologías tiroideas sospechosas de malignidad, las citologías con apariencia de tu-

mor folicular y las de tumor de células de Hürthle; los resultados histológicos en los 116 casos con apariencia de tumor folicular fueron: en 30 casos, de malignidad (25,9%), y en 86 casos (74,1%) el resultado fue benigno. En la tabla 3 se presentan de forma detallada los resultados histológicos en este grupo.

De los 17 casos de citologías tiroideas sospechosas de tumor de células de Hürthle, tres tuvieron un resultado de malignidad (17,6%), mientras que en 14 casos (82,4%) el resultado fue benigno. En la tabla 4 se exponen detalladamente los resultados histológicos en este grupo.

DISCUSIÓN

La citología tiroidea constituye un elemento básico en la aproximación diagnóstica de la patología nodular tiroidea, aunque tiene dos grandes limitaciones: los resultados no diagnósticos y los resultados indeterminados o sospechosos de malignidad. Resultados sospechosos de malignidad aparecen en un 10-30% de los estudios citológicos^{1,2,11,21,26,28,30,36-38}.

En la actualidad, no existe ninguna exploración con la que se obtenga el 100% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial de procesos benignos y malignos de la enfermedad nodular tiroidea, a excepción del estudio anatomopatológico. Los valores de sensibilidad y especificidad de la citología obtenida por PAAF son variables en la bibliografía; oscilando la sensibilidad entre el 65 y el 99%, la especificidad entre el 70 y el 100% y la agudeza o rendimiento diagnóstico entre el 70 y el 95%^{11,13,18,27-30,36,39-43}.

La estimación de la sensibilidad y especificidad de la citología tiroidea depende, en parte, de dónde se clasifiquen los resultados sospechosos o indeterminados. Si los casos sospechosos se incluyeran dentro del grupo "maligno" aumentaría la sensibilidad pero disminuiría la especificidad y, por el contrario, si se incluyeran dentro del grupo "benigno" descendería la sensibilidad y aumentaría la especificidad, por lo que creemos que los casos con citología tiroidea sospechosa de malignidad no deben considerarse en la valoración de la sensibilidad y especificidad de la PAAF para el diagnóstico de benignidad/malignidad, ya que el diagnóstico de benigno/maligno no depende de la celularidad sino de su conducta biológica, y esta información no puede ser obtenida por la PAAF.

Se ha publicado una gran variedad de estudios, con resultados dispares, sobre el porcentaje de malignidad en los casos de citología tiroidea sospechosa de malignidad; los porcentajes de malignidad oscilan entre menos del 10%^{39,44-46} y más del 40%^{28,38,47-50}; si bien en la mayoría de las series y en las más representativas en cuanto al número de pacientes el porcentaje de malignidad está entre el 15 y el 35%^{1,10,11,13,24,26,30,37,46,51-62}. Las diferencias en estos resultados pueden deberse a los criterios utilizados en el diagnóstico de citología sospechosa de malignidad y en el número de pacientes.

En los casos de citología sospechosa, la mayoría de los resultados histológicos (tras operar a los pacientes) son benignos, si bien el porcentaje de malignidad es considerable y ante la imposibilidad de determinar con certeza el carácter benigno o maligno de estos nódulos tiroideos, se recomienda su resección quirúrgica si no existe contraindicación para ella^{1,2,11,28,30,36,63-65}.

El estudio intraoperatorio para decidir sobre la extensión de la cirugía, en los casos de neoplasia folicular y de células de Hürthle, es inútil ya que se requiere demostrar la invasión vascular y/o capsular para llegar al diagnóstico de carcinoma, que sólo puede hacerse mediante el estudio anatomopatológico definitivo⁵³. Sin embargo, dado que, como ocurre en nuestra serie, aparecen cánceres diferentes a los foliculares y de células de Hürthle en los casos de citología sospechosa de malignidad^{13,24,26,28,29,62}, en estos casos sí que

podría ser útil el estudio con biopsia intraoperatoria⁴¹. El hecho de que aparezcan carcinomas diferentes a los foliculares y de células de Hürthle en los casos de citología sospechosa revela una de las limitaciones del estudio citológico dado que, en ocasiones, diferentes tipos de carcinomas pueden presentar un aspecto sugerente de neoplasia folicular.

Algunos estudios han propuesto que para diferenciar los casos benignos y malignos, cuando la citología sea sospechosa de malignidad, se pueden utilizar datos clínicos como la edad, el sexo, el tamaño y el carácter uninodular de la lesión^{26,62}. Sin embargo, otros autores no han encontrado estas diferencias basándose en estos datos clínicos^{36,51,64,65}. También se han propuesto diferentes técnicas para diferenciar, en los casos de citología tiroidea sospechosa de malignidad, los que son malignos de los benignos, entre ellas cabe mencionar el análisis de diferentes parámetros citológicos^{62,66,67}, el estudio del ADN nuclear mediante citometría de flujo, el empleo de tinciones específicas⁶⁸, la utilización de técnicas de imagen complejas⁶⁹, los estudios con autoanticuerpos⁷⁰ y análisis genético para identificar determinadas mutaciones de oncogenes⁷¹. Sin embargo, los resultados de estos estudios no han sido concluyentes ni uniformes en las diferentes series, y en la actualidad carecen de utilidad en la aplicación clínica práctica.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que hallazgos citológicos indeterminados o sospechosos de malignidad pueden aparecer en una gran variedad de enfermedades tiroideas. El porcentaje de resultados malignos encontrado en nuestra serie (24,8%) es similar al descrito en la bibliografía. La proporción de carcinomas tiroideos encontrada sugiere que la cirugía debe ser considerada como una alternativa terapéutica de primera línea en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559.
- Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 777-800.
- Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1438-1447.
- Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, Frierson HF, Hanks JB. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 494-502.
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of non-toxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-540.
- Woeber KA. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 357-363.
- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-1280.
- Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181: 683-687.
- Bi J, Lu B. Advances in the diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 54-59.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44-49.
- Carpi A, Nicolini A, Sagripanti A. Protocols for the preoperative selection of palpable thyroid nodules. Review and progress. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 499-504.
- Manresa Presas JM, Caballol Angelats R. Estudio del nódulo tiroideo solitario en un hospital comarcal. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46: 257-260.
- McKee G. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of thyroid lesions. *J R Soc Med* 1998; 91: 28-32.
- Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998; 8: 1087-1090.
- Gutman PD, Henry M. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. *Clin Lab Med* 1998; 18: 461-482.
- Russell CF. Management of thyroid tumours. *Br J Hosp Med* 1997; 58:

- 68-73.
18. García-Mayor RV, Pérez Méndez LF, Páramo C, Luna Cano R, Rego Iraeta A, Regal M et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on clinical practice. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 482-487.
 19. Boigon M, Moyer D. Solitary thyroid nodules. Separating benign from malignant conditions. *Postgrad Med* 1995; 98: 73-74.
 20. Greenspan FS. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of palpable thyroid nodules. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: S26-S30.
 21. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2165-2172.
 22. Oertel YC, Oertel JE. Diagnosis of benign thyroid lesions: fine-needle aspiration and histopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2: 250-263.
 23. Danese D, Centanni M, Farsetti A, Andreoli M. Diagnosis of thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16: 337-347.
 24. Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto RGW, Menezes S. Role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 1995; 39: 898-904.
 25. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 357-363.
 26. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998; 8: 377-383.
 27. Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM, Dwarakanathan S, Prinz RA. Use of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. *Surgery* 1997; 122: 1021-1027.
 28. Aguilar-Diosdado M, Contreras A, Gavilán I, Escobar-Jiménez L, Giron JA, Escribano JC et al. Thyroid nodules. Role of fine needle aspiration and intraoperative frozen section examination. *Acta Cytol* 1997; 41: 677-682.
 29. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: An institutional experience. *Thyroid* 1998; 8: 565-569.
 30. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-289.
 31. McHenry CR, Sandoval BA. Management of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 893-910.
 32. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998; 227: 542-546.
 33. Crosby JH. The role of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of palpable masses. *J Med Assoc Ga* 1996; 85: 33-36.
 34. Sarda AK, Gupta A, Jain PK, Prasad S. Management options for solitary thyroid nodules in an endemic goitrous area. *Postgrad Med J* 1997; 73: 560-564.
 35. St Louis JD, Leight GS, Tyler DS. Follicular neoplasms: the role for observation, fine needle aspiration biopsy, thyroid suppression and surgery. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 5-11.
 36. Lucas Martín AM, Alonso Pedrol N, Sanmartí Sala A. Enfermedad nodular tiroidea. Diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 181-184.
 37. Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol* 1997; 50: 1005-1009.
 38. Sidawy MK, Del Vecchi DM, Knoll SM. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer* 1997; 81: 253-259.
 39. Leonard N, Melcher DH. To operate or not to operate? The value of fine needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swellings. *J Clin Pathol* 1997; 50: 941-943.
 40. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 509-515.
 41. Morosini PP, Mancini V, Filipponi S, Taccaliti A, Ferretti M, Gusella P et al. Comparison between the diagnostic accuracy in diagnosis of thyroid nodules with fine needle biopsy and intraoperative histological evaluation of frozen tissue. *Minerva Endocrinol* 1997; 22: 1-5.
 42. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998; 8: 283-289.
 43. Merchant WJ, Thomas SM, Coppen MJ, Prentice MG. The role of thyroid fine needle aspiration (FNA) cytology in a District General Hospital setting. *Cytopathology* 1995; 6: 409-418.
 44. Silverman JF, West RL, Larkin EW, Park HK, Finley JL, Swanson MS et al. The role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986; 57: 1164-1170.
 45. Abu-Nema T, Ayash K, Tibblin S. Role of aspiration biopsy cytology in the diagnosis of cold solitary thyroid nodules. *Br J Surg* 1987; 74: 203.
 46. Klemi PJ, Joensuu H, Nylamo E. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Acta Cytol* 1991; 35: 434-438.
 47. Hawkins F, Bellido D, Bernal C, Rigopoulou D, Ruiz Valdepeñas MP, Lazaro E et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer* 1987; 59: 1206-1209.
 48. Khurana KK, Labrador E, Izquierdo R, Mesonero CE, Pisharodi LR. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children, adolescents and young adults: a multi-institutional study. *Thyroid* 1999; 9: 383-386.
 49. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995; 95: 46-49.
 50. Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol* 1992; 50: 247-250.
 51. Alonso N, Lucas A, Salinas I, Murillo J, Castella E, Sanmartí A. Enfermedad nodular tiroidea y diagnóstico citológico de proliferación folicular. Características clínicas asociadas. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46 (Supl 1): 40.
 52. Ponce JL, Borrego Galán M, Costa P, Merino JF, Martínez JM, Ferrer V et al. Rentabilidad de las pruebas diagnósticas en el nódulo tiroideo. *Endocrinología y Nutrición* 2000; 47 (Supl 1): 22.
 53. Alonso N, Molinero JL, Castella E, Llatjós M, Lucas A. Utilidad de la biopsia peroperatoria en la enfermedad nodular tiroidea con diagnóstico de proliferación folicular. *Endocrinología y Nutrición* 2000; 47 (Supl 1): 23.
 54. Schnurer LB, Widstrom A. Fine-needle biopsy of the thyroid gland: a cytological comparison in cases of goiter. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978; 87: 224-227.
 55. Löwhagen T, Willems JS, Lundell G, Sundblad R, Granberg PP. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 61-73.
 56. Bugis SP, Young JE, Archibald SD, Chen VS. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg* 1986; 152: 411-416.
 57. Altavilla G, Pascale M, Nenci I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990; 34: 251-256.
 58. Hamming JF, Goslings BM, Van Steenis GJ, Van Ravenswaay Claassen H, Hermans J, Van de Velde CJ. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990; 150: 113-116.
 59. Caplan RH, Strutt PJ, Kiskan WA, Wester SM. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Wis Med J* 1991; 90: 285-288.
 60. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67: 2137-2141.
 61. Layfield LJ, Mohrmann RL, Kopald KH, Giuliano AE. Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer* 1991; 68: 130-134.
 62. Schlinkert RT, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 913-916.
 63. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 398-401.
 64. Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, Goellner JR. "Suspicious" thyroid cytologic findings: outcome in patients without immediate surgical treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 343-348.
 65. Layfield LJ, Reichman A, Bottles K, Giuliano A. Clinical determinants for the management of thyroid nodules by fine-needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 717-721.
 66. Rout P, Shariff S. Diagnostic value of qualitative and quantitative variables in thyroid lesions. *Cytopathology* 1999; 10: 171-179.
 67. Gardner HAR, Ducatman BS, Wang HH. Predictive value of fine-needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. *Cancer* 1993; 71: 2598-2603.
 68. Karmakar T, Dey P. Role of AgNOR in diagnosis of thyroid follicular neoplasms on fine-needle aspiration smears. *Diagn Cytopathol* 1995; 12: 148-149.
 69. Delbridge L, Lean CL, Russell P, May GL, Roman S, Dowd S et al. Proton magnetic resonance and human thyroid neoplasia (II). Potential avoidance of surgery for benign follicular neoplasms. *World J Surg* 1994; 18: 512-516.
 70. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Adachi M, Maruta J. Immu-

nohistological differentiation of benign thyroid follicular cell tumors from malignant ones: usefulness of antiperoxidase and JT-95 antibodies. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 670-673.

71. Russo D, Arturi F, Pontecorvi A, Filetti S. Genetic analysis in fine-needle aspiration of the thyroid: a new tool for the clinic. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 280-285.