



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**CORRELACION CITOHIISTOLÓGICA EN BIOPSIA POR ASPIRACIÓN
CON AGUJA FINA (BAAF) DE TIROIDES EN PACIENTES DEL
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO DE 2004 A 2007**

TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ANATOMIA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. ENOE ENEDINA QUIÑONEZ URREGO

DIRECTOR DE TESIS: DRA. EVA GUADALUPE LOPEZ PÉREZ

ASESOR DE TESIS: DR. RAFAEL PEÑAVERA

No. De Registro de Protocolo: HJM1427/07.12.04-R



MÉXICO D.F. FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

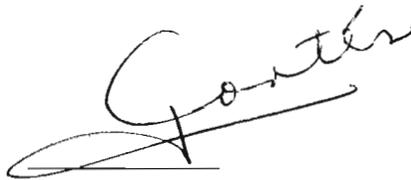
AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'LDR', written over a horizontal line.

Dr. Luis Delgado Reyes.

Jefe de la división de enseñanza

Hospital Juárez de México

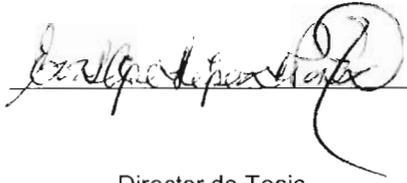
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'E. Cortés', written over a horizontal line.

Dra. Ma. Evelyn Cortés Gutiérrez.

Profesor titular de curso de Anatomía Patológica

Hospital Juárez de México

No. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: HJM1427/07.12.04-R

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eva Guadalupe López Pérez', written over a horizontal line. The signature is highly stylized and cursive.

Director de Tesis

Dra. Eva Guadalupe López Pérez

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rafael Peñavera Hernández', written over a horizontal line. The signature is highly stylized and cursive.

Asesor de Tesis

Dr. Rafael Peñavera Hernández

Colaborador

MIP Gustavo Canalis Castillo

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
INTRODUCCION -----	1
BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA -----	9
DISEÑO DEL ESTUDIO -----	12
CAPTURA DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO -----	15
RESULTADOS -----	18
PRESENTACION DE IMÁGENES -----	24
ANALISIS -----	28
CONCLUSIONES -----	30
BIBLIOGRAFIA -----	31

TITULO

CORRELACION CITOHIISTOLÓGICA EN BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (BAAF) DE TIROIDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

INTRODUCCION

Anatomía de la glándula tiroides

La glándula tiroides destaca entre los órganos que forman el sistema endocrino por su tamaño y su localización superficial. Esta formada por dos grandes lóbulos laterales unidos por un istmo relativamente fino y se localiza por debajo y por delante de la laringe. Entre las variaciones normales de su estructura destaca la existencia de un lóbulo piramidal situado por encima del istmo.

Embriológicamente, la glándula se desarrolla a partir de una evaginación del epitelio faríngeo en desarrollo, que desciende hasta su posición definitiva en la parte anterior del cuello. Este descenso explica el hallazgo ocasional del tejido tiroideo en localizaciones atípicas. El descenso incompleto puede dar lugar a la formación del tiroides en lugares anormalmente altos en el cuello, con una glándula de posición lingual o subhioidea. El descenso excesivo hace que la glándula se forme bajo el esternón. El peso del tiroides adulto normal es de 15 a 20 gramos. La glándula posee una rica red capilar dependiente de las arterias tiroideas superior e inferior. Las fibras nerviosas procedentes de los ganglios simpáticos cervicales influyen indirectamente en la secreción del tiroides, actuando a través de los vasos sanguíneos (18, 22, 25).

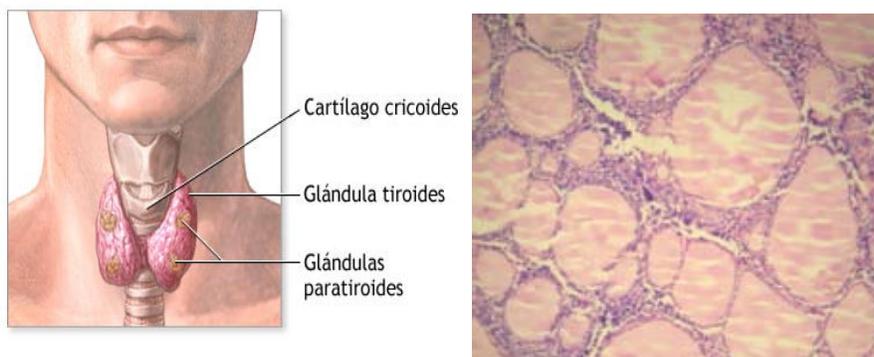


Fig.1. y 2. Anatomía e histología de la glándula tiroides.

Histología y fisiología de la glándula tiroides

El tiroides se divide en lobulillos formados por unos 20 a 40 folículos dispuestos de manera homogénea. El tamaño de los folículos puede ser uniforme o variable, se encuentran revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico bajo, y están ocupados por la Tiroglobulina. En respuesta a los factores tróficos procedentes del hipotálamo, las células tirotróficas del lóbulo anterior de la hipófisis liberan TSH hacia la circulación. La TSH actúa en el tiroides, haciendo que las células epiteliales de los folículos los capten al coloide mediante pinocitosis y conviertan la Tiroglobulina en tiroxina (T4) y en cantidades menores de triyodotironina (T3). Estas dos sustancias son liberadas hacia la circulación sistémica donde, en su mayor parte, se unen de globulina de unión a la tiroxina, que las transporta hacia los tejidos periféricos (22, 25).

Tanto T3 como T4 libres penetran en las células e interactúan con receptores nucleares, lo que produce un cambio en la expresión de los genes que finalmente, se traduce en un aumento del catabolismo de los carbohidratos y de los lípidos y en la estimulación de la síntesis de proteínas en una amplia variedad de células. El efecto neto de estos procesos consiste en un incremento de la tasa del metabolismo basal (27).

PATOLOGIA TIROIDEA

Enfermedades inflamatorias

- a. Tiroiditis agudas
- b. Tiroiditis crónicas
- c. Tiroiditis infecciosas
- d. Tiroiditis autoinmunes
- e. Tiroiditis linfocítica
- f. Tiroiditis granulomatosa subaguda (Quervain)

Bocio

Es la causa mas frecuente de aumento de volumen de la tiroides. **El bocio coloide** clínicamente se define como un crecimiento indoloro, difuso o multinodular de la glándula, los datos más importantes para establecer el diagnóstico son:

- Abundante coloide
- Células foliculares pequeñas
- Macrófagos con pigmento hemático en el citoplasma

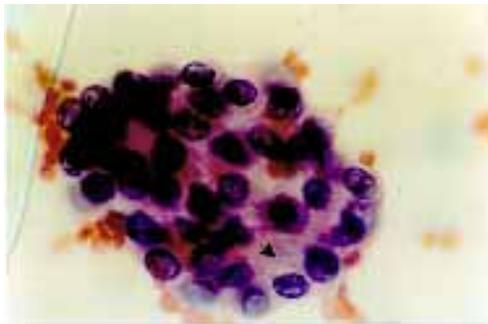


Fig.3. Células foliculares agrupadas en microfolículos.

www.papquick.com/es-galeria

Bocio hiperplásico difuso

Es el sustrato anatómico de la enfermedad de Graves – Basedow, caracterizada básicamente por hipertiroidismo y exoftalmos. Es un diagnóstico clínico que pocas veces requiere confirmación histológica. Los pocos casos que se someten a biopsia, son aquellos en que se piensa que el hipertiroidismo puede estar dado por una tiroiditis de Hashimoto o aquellos en que se sospecha una neoplasia agregada.

Morfología. Los aspirados contienen abundante sangre, escaso coloide y grupos de células foliculares ligeramente mayores a las normales, con numerosas vacuolas intracitoplásmicas que contienen coloide. Estas células se agrupan en láminas monocapa y en ocasiones forman pseudopapilas. Es conveniente tomar en cuenta que cuando estos pacientes son tratados con yodo radioactivo, las células pueden mostrar incremento notable de su tamaño, hiper cromatismo y atipia moderada, cambios que pueden sugerir neoplasia maligna. (1, 15, 22, 30.)

TUMORES

Carcinoma papilar

Es el tumor maligno mas frecuente de la glándula tiroides. Clínicamente se manifiesta como un nódulo indoloro de consistencia dura. En la gammagrafía se presenta como un nódulo frío y en el ultrasonido como una lesión sólida. No es raro que el tumor sea multicéntrico y ocasionalmente puede presentar degeneración quística. (1, 15, 25.).

Morfología

Las características más importantes son:

- Aspirados con células abundantes
- Papilas verdaderas y pseudopapilas
- Conglomerados celulares de límites precisos con sobre posición de los núcleos
- Escaso coloide
- Células grandes de contornos nucleares irregulares
- Hendiduras nucleares
- Núcleos claros con reforzamiento de la membrana nuclear
- Células gigantes multinucleadas
- Cuerpos de psamoma

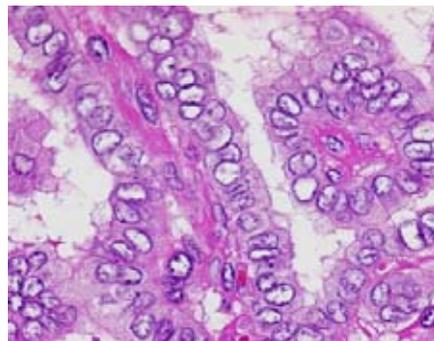
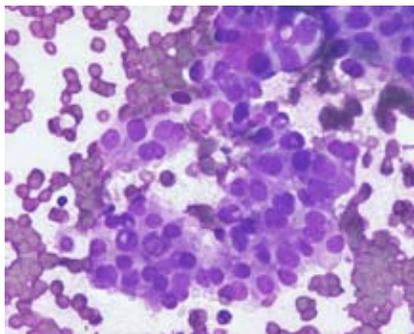


Fig.4. BAFF de Carcinoma papilar con pseudoinclusiones nucleares. Fig. 5. Corte histológico de Carcinoma papilar. www.boloncol.com/boletin-19/cancer-de-tiroides.

Las pseudoinclusiones nucleares, son de mayor peso diagnóstico que las hendiduras, pero no son exclusivas de esta neoplasia. Se han referido en tumores oxifílicos, en tiroiditis de Hashimoto, en carcinoma medulares y en bocios. Es importante recordar que los cambios por desecación dan lugar a vacuolas que pueden confundirse con pseudoinclusiones.

Tumores foliculares

Los tumores foliculares pueden ser benignos (adenomas) o malignos (carcinomas). Los adenomas son siempre neoplasias encapsuladas, habitualmente únicas, indoloras, eutiroideas y que gamagráficamente corresponden a nódulos “fríos”. Los carcinomas son de características clínicas similares a los adenomas y pueden ser encapsulados o no encapsulados; la morfología de ambos carcinomas en las biopsias por aspiración es la misma. (1, 15, 25, 27.).

La distinción entre adenomas y carcinomas encapsulados se establece por la invasión de la cápsula y de los vasos sanguíneos, que está presente en los carcinomas y ausente en los adenomas. Las características morfológicas para diagnosticar carcinoma son las siguientes:

- Celularidad muy abundante
- Sobreposición nuclear
- Atipia acentuada
- Hiperchromatismo e irregularidades nucleares
- Nucleólos grandes y constantes

No es posible establecer con certeza la distinción entre lesiones foliculares benignas y malignas, sobre todo en casos de carcinomas bien diferenciados, que suelen ser citológicamente idénticos a los adenomas, incluso en cortes histológicos.

Los datos morfológicos más importantes para establecer el diagnóstico de tumores foliculares son.

- Aspirados muy celulares
- Coloide escaso
- Formación de folículos, trabéculas o grupos compactos
- Células grandes de contornos regulares
- Cromatina es grumos
- Nucleólos frecuentes

	BOCIO	ADENOMA
Coloide	Abundante	Escaso
Macrófagos con hemosiderina	Presentes	Ausente
Celularidad	Escasa	Abundante
Células	Pequeñas	Grandes
Nucleólos	Ausentes	Presentes

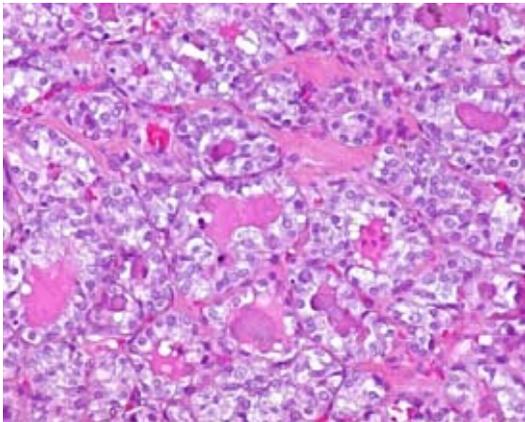


Fig.6. Carcinoma Folicular.

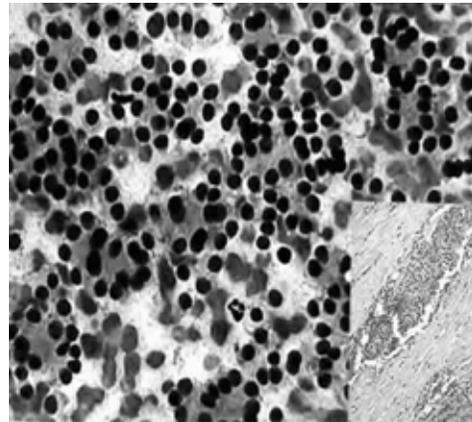


Fig. 7. Proliferación folicular.

www.boloncol.com/boletin-19/cancer-de-tiroides.

Carcinoma medular

Está constituido por células C y es productor de calcitonina. Existen dos tipos con importantes diferencias clínicas y epidemiológicas, aunque con la misma morfología.

- Carcinoma medular determinado genéticamente
- Carcinoma medular esporádico

El primero se transmite en forma autosómica dominante, se asocia a otras neoplasias endócrinas, aparece a menor edad y con alta frecuencia es bilateral. El segundo tipo carece de estas características y es más frecuente.

Clínicamente ambos se presentan como un nódulo único o múltiples sólidos indoloros que no campan en el gamagrama. No es rara la existencia de metástasis cuando se establece el diagnóstico. (22, 27).

Se caracteriza por la presencia de:

- Células dispuestas en forma aislada o en pequeños grupos
- Células de formas variables (ovoides, alargadas, redondas, poligonales, plasmocitoides)
- Pseudoinclusiones nucleares
- Presencia de amiloide

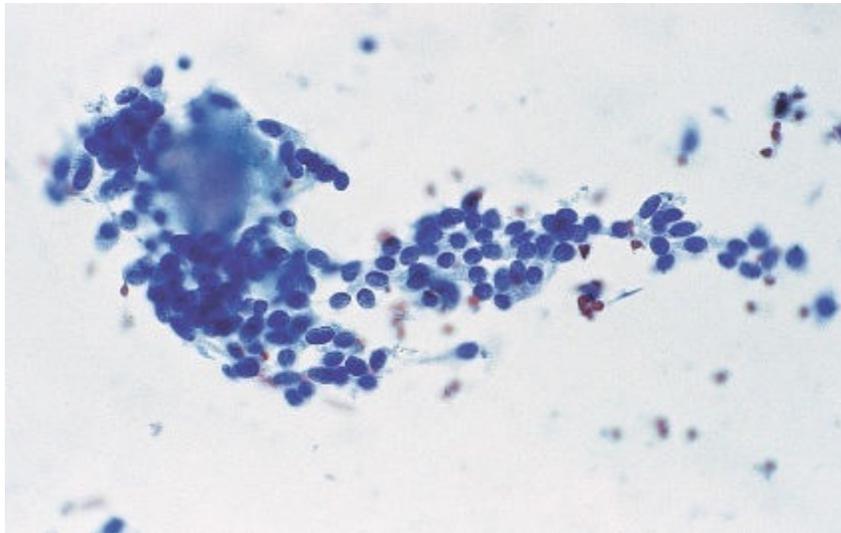


Fig. 8. BAFF de Carcinoma medular con Depósito de amiloide. (25).

Carcinoma anaplásico

Es un tumor de alto grado de malignidad, que frecuentemente se origina de un tumor bien diferenciado, de tipo papilar o folicular, o de un bocio de largo tiempo de evolución. Se presenta con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, es de muy rápido crecimiento, infiltra extensamente los tejidos circundantes y se disemina por vía linfática como hematógena.

Morfología.

Los datos más importantes para el diagnóstico son:

- Células pleomórficas de forma y tamaño variados.
- Células gigantes multinucleadas atípicas frecuentes
- Núcleos hipercromáticos y muy irregulares
- Mitosis frecuentes
- Necrosis e inflamación

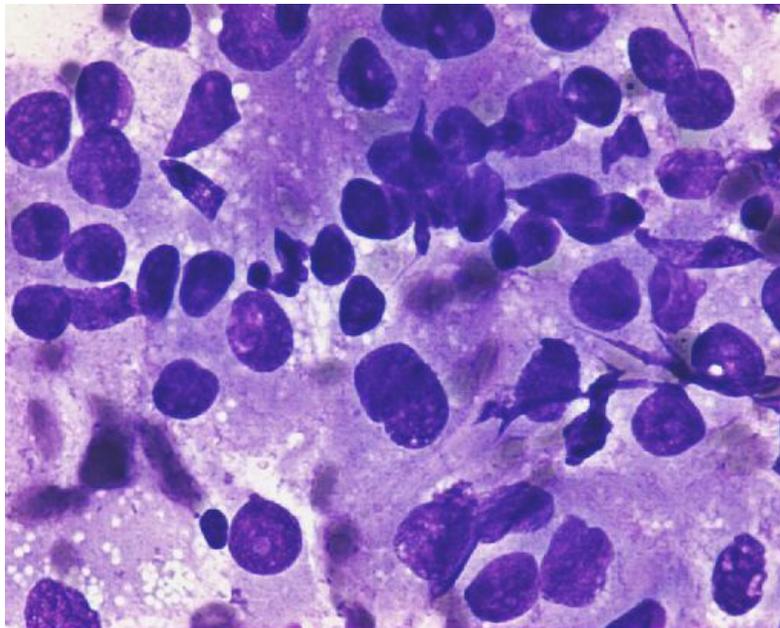


Fig. 9. BAFF de Carcinoma anaplásico.

www.boloncol.com/boletin-19/cancer-de-tiroides.

BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA (BAAF) DE TIROIDES

En la técnica de punción para la BAAF de tiroides es importante obtener la máxima celularidad. Al hacer la punción de un nódulo palpable, hay que colocar al enfermo de manera que la lesión destaque y se palpe lo mejor posible, lo que suele conseguirse en decúbito supino, con la cabeza algo levantada. El tiroides es un órgano vascularizado, por lo que es frecuente que la muestra se diluya en material hemático, lo que reduce la celularidad y dificulta su observación. (2, 3).

Se recomienda no aspirar o hacerlo suavemente a fin de evitar que la muestra sea hemática, la propia acción mecánica del bisel es la que introduce células al interior de la aguja.

Con objeto de no dificultar aún más la técnica por el sangrado, muchos clínicos y patólogos prefieren utilizar el calibre más pequeño. Debe detenerse la punción en cuanto aparece sangre en el cono de la aguja. La muestra puede procesarse según la técnica habitual del laboratorio, aunque se recomienda una combinación de tinción de Papanicolaou en material fijado con alcohol y de Wright-Giemsa en material en seco.

Tiene un valor y utilidad diagnóstica muy importante en el diagnóstico de nódulos tiroideos los cuales frecuentemente se identifican en el 4 al 10% de los individuos de los cuales la mayoría corresponden a bocio adenomatoso. En contraste, aunque los tumores tiroideos son las neoplasias endócrinas más frecuentes, representan únicamente el 1% de los tumores humanos y sólo el 5% de los nódulos tiroideos. (1, 2, 3, 9, 28.).

Los datos anteriores explican la controversia en el diagnóstico y manejo del nódulo tiroideo, por lo que la BAAF es una herramienta muy importante que permite establecer el diagnóstico morfológico específico en la gran mayoría de los casos. Este método se ha usado en Europa desde hace más de treinta años; en Estados Unidos, las primeras series datan de los años 70 y la Organización Mundial de la Salud, consideró la utilidad de la BAAF de tiroides como método diagnóstico.

El método tiene una sensibilidad y especificidad mayor a 90% y su uso sistematizado, en algunos centros hospitalarios que concentran patología tiroidea, ha limitado el número de gammagrafías y ultrasonidos en la evaluación de nódulos tiroideos y en consecuencia han disminuido los costos. (7, 10.).

El papel fundamental de la BAAF de nódulos tiroideos ha sido la selección adecuada de pacientes quirúrgicos lo cual influye directamente en el tratamiento y pronóstico de estos. Como consecuencia del uso de la BAAF de tiroides para el estudio de nódulos tiroideos, ha disminuido el número de intervenciones quirúrgicas y ha aumentado en términos relativos la proporción de tumores malignos resecaados. Como consecuencia, se ha podido evitar un gran número de intervenciones quirúrgicas en lesiones benignas de tiroides. Sin embargo, el principal papel de la BAAF consiste en identificar las lesiones tiroideas malignas y las que precisan una resección por motivos diagnósticos o terapéuticos. (2, 3, 4, 16).

Aunque la BAAF de tiroides no es sino uno más de los métodos de estudio para el diagnóstico de nódulos tiroideos, se considera el método mas rentable y se recomienda su uso como primera medida en todo paciente eutiroideo con un nódulo tiroideo.

Comparando con otras pruebas de valoración selectiva, cabe esperar que la BAAF de tiroides tiene una elevada sensibilidad y sólo una pequeña tasa de falsos positivos (1 a 2% de los diagnósticos de malignidad). Por supuesto que la tasa de falsos negativos debe ser lo más baja posible, se han descrito porcentajes de falsos negativos del 1 al 10% y el objetivo debe ser una tasa menor del 5%. La precisión diagnosticada es del 70 a 97%.

La mayoría de los errores diagnósticos se comenten al intentar interpretar muestras inadecuadas o por la escasa experiencia de los citopatólogos. No hay unanimidad de los criterios de adecuación de la muestra, que varían de un centro sanitario a otro. Una de las recomendaciones más citadas es que se requieren al menos seis grupos de células foliculares bien conservadas y en buenas condiciones de observación, cada uno de los cuales debe contener al menos 10 células. Hay quien exige seis grupos con estas características en dos extensiones diferentes. Sin embargo, los criterios cuantitativos estrictos de esta clase no tienen en cuenta la naturaleza del nódulo estudiado ni la perspicacia diagnóstica del citopatólogo. (2, 27, 28.).

Por ejemplo, es muy característico de los quistes y de los nódulos coloides que se observe en la punción abundante coloide y muy pocas células foliculares. A pesar de la escasez de células, también puede hacerse con seguridad un diagnóstico de nódulo coloide benigno si la mayor parte de cada una de las preparaciones aparece cubierta de coloide. Por otro lado, para hacer un diagnóstico de carcinoma papilar o de tumoración folicular, se requiere más de seis grupos celulares, incluso en manos de un citopatólogo experto.

Clasificación de la patología tiroidea diagnosticada por BAAF.

- Enfermedades Inflamatorias. A. Tiroiditis agudas
B. Tiroiditis crónicas
C. Tiroiditis infecciosas
D. Tiroiditis autoinmunes
E. Tiroiditis linfocítica
F. Tiroiditis granulomatosa subaguda

- Bocio. A. Coloide
B. Hiperplásico

- Neoplasias A. Folicular. a. Hiperplasia folicular
b. Adenoma folicular
c. Carcinoma folicular

B. Carcinoma papilar
C. Carcinoma medular
D. Carcinoma anaplásico

TITULO

CORRELACION CITO – HISTOLOGICA CON BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA (BAAF) DE TIROIDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO DE 2004 A 2007.

DELIMITACION E IDENTIFICACION DEL PROBLEMA

EL PROBLEMA POR INVESTIGAR ES: LA CORRELACION CITOHIISTOLOGICA QUE EXISTE EN EL ESTUDIO DE BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA (BAAF) DE TIROIDES EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

Sí realizamos un estudio comparativo entre el diagnóstico citológico de estudio de BAAF de tiroides con los resultados del estudio histológico, tomando este último como estándar de oro, entonces podremos conocer el grado de correlación que existe entre ellos y determinar los valores de sensibilidad y especificidad de la BAAF de tiroides en pacientes del Hospital Juárez de México.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Qué grado de correlación existe entre el estudio citológico (BAAF) de glándula tiroides y el estudio histológico?

OBJETIVO GENERAL: Establecer la correlación que existe entre el estudio citológico (BAAF) y el histológico, tomando este último como el estándar de oro.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Conocer el porcentaje de casos verdaderos positivos en el estudio de BAAF de tiroides comparándolo con el estudio histológico.
- Conocer el porcentaje de casos verdaderos negativos en el estudio de BAAF de tiroides comparándolo con el estudio histológico.
- Determinar los valores de sensibilidad y especificidad que tiene la BAAF de tiroides.
- Conocer los factores que afectan la sensibilidad de la BAAF de tiroides.

DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES.

CUALITATIVAS

- Determinar el grado de correlación que exista entre los estudios citológico e histológico.

CUANTITATIVAS

- Determinar la sensibilidad y especificidad del estudio histológico.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio no experimental, retrospectivo y socio médico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El número de casos que resulten de la revisión retrospectiva de biopsias por aspiración por aguja fina (BAAF) estudiadas por el servicio de Anatomía patológica del Hospital Juárez de México del 01 de enero del 2004 a l 31 de diciembre del 2007.

MATERIAL Y METODOS

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

Todas las biopsias por aspiración con aguja fina de tiroides (BAAF) adecuadas examinadas por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México comprendidas en el periodo de tiempo entre el 01 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2007 que cuenten con expediente para poder así recabar el estudio histológico.

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Casos que no cuenten con estudio citológico y/o histológico.
2. Casos en los cuales no tengan expediente por cualquier motivo:
 - a. Casos en que el número de solicitud de estudios no corresponda con el nombre y registro del paciente que aparece en el expediente médico.
 - b. El expediente se encuentre en calidad de préstamo por el archivo.
 - c. Paciente externa a la institución.
3. Laminillas ausentes del archivo por cualquier motivo, necesarias para la revisión retrospectiva en los casos de no correlación entre diagnóstico cito-histológico.
 - a. Extravío de laminillas de citología.
 - b. Laminillas que fueron entregadas al paciente por manejo fuera de la institución.
 - c. Reporte de estudios histológicos y citológicos fuera del Hospital Juárez de México.
4. Resultados de biopsias de tiroides y citología con diagnóstico de:
 - a. Material inadecuado para diagnóstico.
 - b. Muestra insuficiente para el diagnóstico.

CAPTURA DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICOS

Se hará revisión retrospectiva de los libros del archivo del servicio de Patología del Hospital Juárez de México, obteniendo los resultados de todas las biopsias por aspiración con aguja fina de tiroides (BAAF) comprendidas en el período de tiempo para su recepción del 1ero de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2007.

La captación de datos se llevará acabo recabando los siguientes datos.

- Nombre del paciente y número de expediente
- Edad
- Número de BJ y diagnóstico
- Número de CJ y diagnóstico
- Diagnóstico citológico
- Diagnóstico histológico

Posteriormente se hará solicitud al archivo del Hospital Juárez de los expedientes para la obtención de los resultados de la biopsia de tiroides de los pacientes que previamente fueron captados con estudios citológicos de tiroides aplicando los criterios de exclusión anteriormente especificados.

Se procederá a analizar los datos comparando los diagnósticos de las dos técnicas, la citología y la histología tomando esta última como estándar de oro; posteriormente se analizaran los casos que tengan concordancia entre los dos estudios los cuales ya no serán analizados. No así los casos discordantes, que se hará re-revisión de laminillas por dos patólogos revisores, adscritos al servicio de Patología de la institución. Estos analizaran los casos y realizarán observaciones correspondientes, emitiendo a su juicio, si el error diagnóstico está en la biopsia o si la discordancia se debe a otro factor como muestreo inadecuado, artificios de la laminilla o error diagnóstico.

Se considerará error por **muestreo inadecuado** los casos falsos negativos en los que al revisar nuevamente las laminillas de la BAAF efectivamente no se observan los elementos de una lesión maligna, por lo que se deduce que durante la toma y el aspirado no tocaron la zona de lesión.

El error diagnóstico por **técnica inadecuada o deficiente**, se considerarán aquellos casos en que exista un mal contraste de la tinción, por fijación, artificios térmicos u otros que no permitan visualizar de forma correcta el tejido biopsiado.

El error de **Interpretación** (casos falsos positivos o falsos negativos), se trata de verdaderos errores diagnósticos donde en la revisión de laminillas se encontró que la discordancia entre la biopsia y la BAAF se debió a no haber observado y/o interpretado correctamente el material de las laminillas de la BAAF.

El patólogo revisor señalará la causa reportándolos como **falsos negativos y falsos positivos, verdaderos negativos y verdaderos positivos** definiéndose de la siguiente forma:

FALSO NEGATIVO: Aquellos casos en que el diagnóstico de la biopsia revela una lesión de mayor grado al diagnóstico en la BAAF y/o en la biopsia, por ejemplo:

- La BAAF fue diagnosticada como bocio, sin alteraciones citológicas o tiroiditis y en el estudio histológico fue positivo para neoplasia.

FALSO POSITIVO: Aquellos casos en los que el diagnóstico por BAAF fue de mayor grado al observado en el estudio histológico, por ejemplo:

- La BAAF fue diagnosticada como lesión neoplásica y el estudio histológico fue negativo para lesión neoplásica (tiroiditis, bocio).

VERDADERO NEGATIVO: Aquellos casos en que el diagnóstico tenga lesión en la BAAF y este sea concordante con el del estudio histológico y este no tenga diagnóstico de lesión, por ejemplo:

- El diagnóstico por BAAF fue interpretado como sin alteraciones o como bocio o hasta tiroiditis y el estudio histológico igual.

VERDADERO POSITIVO: Aquellos casos en que el diagnóstico tenga lesión en la BAAF y esta sea concordante con el de es estudio histológico, por ejemplo:

- El diagnóstico por BAAF fue de neoplasia y en el estudio histológico también.

Después del análisis de los casos discordantes, se compararán la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) con el estudio histológico para determinar la sensibilidad y especificidad.

El análisis estadístico se llevara a cabo por medio del análisis de sensibilidad y especificidad.

Sensibilidad. Es la habilidad de la BAAF para identificar correctamente la presencia de una lesión maligna en la biopsia.

Calculada como:

No. De verdaderos positivos/No. De verdaderos positivos + No. De falsos negativos X100

Especificidad. Es la habilidad de la BAAF de identificar correctamente la ausencia de una lesión maligna en el estudio histológico.

Calculada como:

No. De verdaderos negativos/No. De verdaderos negativos + No. De falsos positivos

RESULTADOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los casos de BAAF de tiroides con estudio histológico en pacientes atendidos en el Hospital Juárez de México y que fueron diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica, entre el 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2007. Durante el lapso, se analizaron un total de 22250 estudios citológicos en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México. De los cuales se obtuvieron los siguientes datos. (Tabla 1):

Estudios Citológicos Analizados en el Hospital Juárez de México	
2004	5810
2005	5400
2006	5761
2007	5279
TOTAL	22250

Tabla 1. ESTUDIOS CITOLOGICOS ANALIZADOS EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

Posteriormente se capturaron los estudios de BAAF de tiroides durante el periodo mencionado encontrándose un total de 311 casos. De los cuales se obtiene la siguiente información. (Tabla 2):

BAAF de Tiroides analizadas en el Hospital Juárez de México en el periodo 2004 a 2007	
2004	84
2005	70
2006	24
2007	133
TOTAL	311

Tabla 2. BAAF de Tiroides analizadas en el Hospital Juárez de México

De los 311 casos de BAAF de Tiroides analizadas en el Hospital Juárez de México se acudió a los expedientes clínicos para la obtención de los casos con estudio histológico encontrándose un total de 44 casos. Se describen a continuación. (Tabla 3):

Casos con BAAF de Tiroides y estudio histológico	
2004	19
2005	09
2006	06
2007	09
TOTAL	44 CASOS

Tabla 3. Casos diagnosticados con BAAF de Tiroides y Biopsia.

Los 267 casos con BAAF de tiroides fueron eliminados del estudio por corresponder a casos donde 113 (42.3%) no se encontró expediente, 82 (30.7%) casos no contaban con estudio histológico y 72 (26.9%) casos fueron consideradas muestras inadecuadas. (Tabla 4):

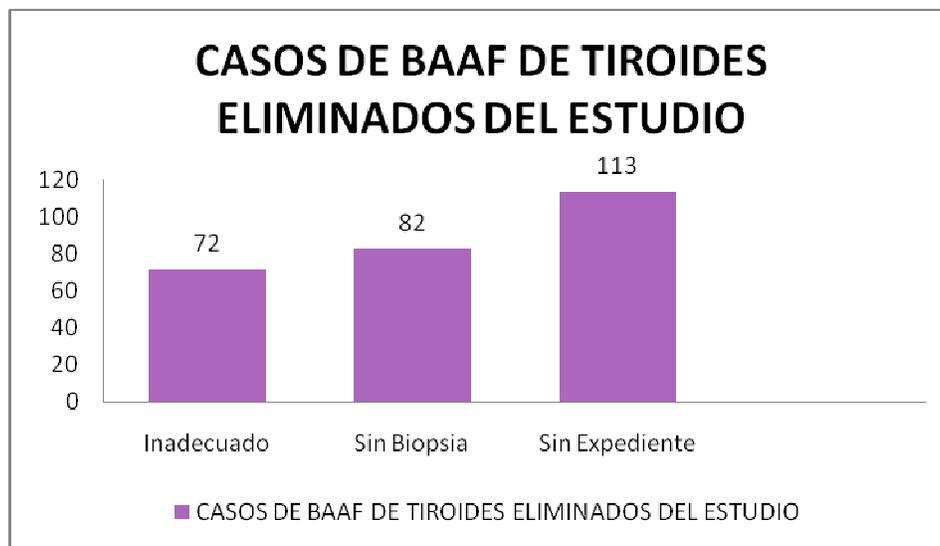


Tabla 4. Casos eliminados del estudio.

Aun cuando en la literatura se reconoce el alto número de biopsias inadecuadas (1, 2, 9, 28) en nuestro hospital no fue el principal motivo de eliminación presentando solo el 26.9% de los casos eliminados.

Durante el periodo analizado de los casos con BAAF de Tiroides con estudio histológico se diagnosticaron 32 como lesiones benignas dentro de las cuales se englobaron el Bocio coloide, Tiroiditis linfocítica y de Hashimoto, Lesión quística tiroidea, Hiperplasia y Adenoma folicular y los 12 casos restantes correspondieron a lesiones neoplásicas malignas como Carcinoma papilar, folicular y anaplásico. (Tabla 5).

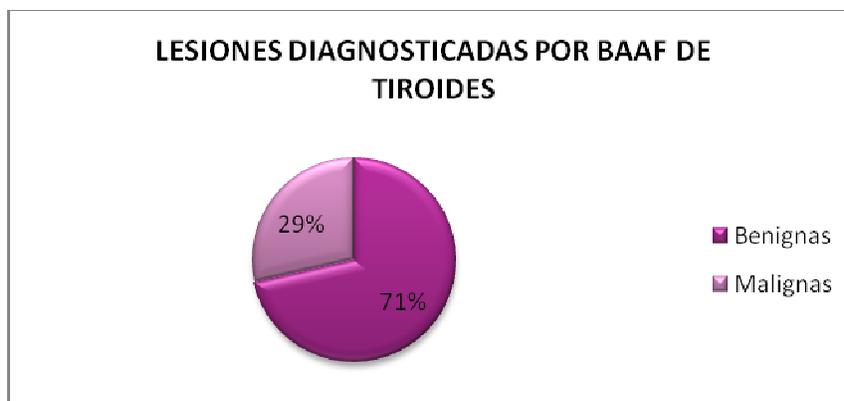


Tabla 5. Lesiones diagnosticadas por BAAF de Tiroides.

Llevando acabo el análisis estadístico para el estudio se encontraron 32 (72.7%) casos como Verdaderos negativos, 8 (18.8%) Verdaderos positivos, 1 (2.2%) Falsos positivos y 3 (6.8%) Falsos negativos. (Tabla 6):

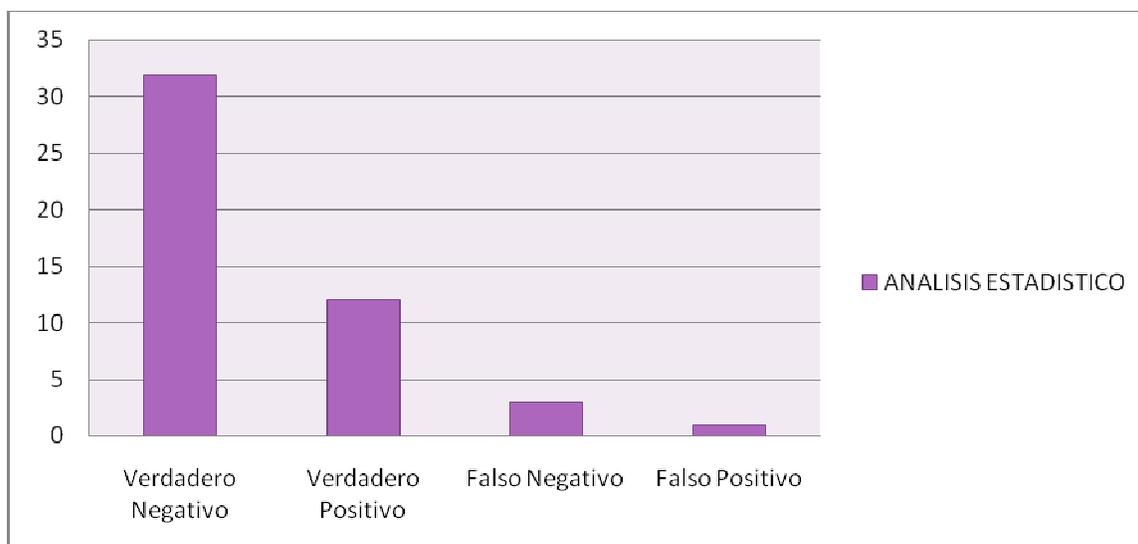


Tabla 6. Análisis estadístico de los casos.

Descripción de los casos discordantes.

Diagnóstico por BAAF	Diagnóstico por Biopsia	RESULTADO
Caso 1. Bocio coloide	Carcinoma papilar de 2.5 cm	Falso negativo
Caso 2. Bocio hiperplásico	Carcinoma papilar multicéntrico	Falso negativo
Caso 3. Adenocarcinoma	Tiroiditis de Hashimoto	Falso positivo
Caso 4. Bocio coloide	Carcinoma papilar	Falso negativo

Tabla 7. Casos discordantes

Se realizaron las formulas según el análisis estadístico para Sensibilidad y Especificidad de las cuales se obtuvieron los siguientes datos:

Se utilizaron las formulas para determinar la Sensibilidad y Especificidad:

Sensibilidad. Es la habilidad de la BAAF para identificar la presencia de una lesión maligna ante la biopsia.

Calculada como:

No. De verdaderos positivos/No. De verdaderos positivos + No. De falsos negativos X100

$$8/8 + 3 \times 100 = \text{SENSIBILIDAD DEL 72.7\%}$$

Especificidad. Es la habilidad de la BAAF de identificar correctamente la ausencia de una lesión maligna en el estudio histológico.

Calculada como:

No. De verdaderos negativos/No. De verdaderos negativos + No. De falsos positivos x 100

$$32/32 + 1 \times 100 = \text{ESPECIFICIDAD DEL 96.9\%}$$

Posteriormente se sacaron de los archivos de citología y patología quirúrgica las laminillas de los casos discordantes correspondientes a *Falsos negativos* y *Falsos positivos* para reevaluar entre los dos patólogos revisores si el error diagnóstico fue por:

- Mala interpretación del material.
- Mal muestreo de la lesión

Llegando a los siguientes resultados.

No. De CJ	No. De BJ	Error
1. 274-04	1816-04	Error por muestreo inadecuado
2. 3172-04	6723-04	Error por muestreo inadecuado
3. 5454-04	1301-05	Error por mala interpretación
4. 152-04	2197-04	Error por muestreo

Tabla 7. Análisis de los resultados de los casos discordantes

Resultados de BAAF de tiroides con estudio histológico 2004 a 2007.

No.	CJ	DIAGNOSTICO	BJ	DIAGNOSTICO	EXPEDIENTE	RESULTADO
1	274-04	Bocio coloide	1816-04	Carcinoma papilar	561489	FN
2	389-04	Bocio coloide	1425-04	Hiperplasia nodular	567460	VN
3	728-04	Quiste coloide	2328-04	Hiperplasia nodular	562941	VN
4	785-04	Bocio multinodular	3138-04	Hiperplasia nodular	466623	VN
7	893-04	Bocio coloide	6819-04	Hiperplasia nodular	562491	VN
8	1038-04	Bocio hiperplásico	5338-04	Adenoma folicular	497177	VN
9	1352-04	Bocio quístico coloide	3148-04	Adenoma folicular	292535	VN
10	1843-04	Bocio coloide	6716-06	Hiperplasia nodular	440382	VN
11	2081-04	Quiste tiroideo simple	8191-04	Bocio quístico	557533	VN
12	2344-04	Bocio coloide	935-04	Pseudoquiste hemorrágico	570161	VN
13	2499-04	Comp. Carcinoma folicular	4452-04	Adenoma de células oxifilicas	576880	VN
14	2562-04	Bocio coloide	4816-04	Hiperplasia nodular	556272	VN
15	3129-04	Bocio mixto	4876-04	Hiperplasia nodular	570047	VN
16	3172-04	Bocio hiperplásico	6723-04	Carcinoma papilar	581671	FN
17	3294-04	Bocio coloide	5093-04	Adenoma folicular	582311	VN
18	3492-04	Bocio coloide	5250-04	Hiperplasia nodular	583604	VN
19	3582-04	Bocio coloide	6418-04	Hiperplasia nodular	578526	VN
20	4006-04	Carcinoma papilar	7899-04	Carcinoma papilar	555696	VP
21	5454-04	Adenocarcinoma	1301-05	Tiroiditis de Hashimoto	482076	FP
22	1802-05	Bocio coloide	2970-05	Adenoma folicular	611662	VN
23	1962-05	Carcinoma papilar	7605-05	Carcinoma papilar	568306	VN
24	2130-05	Tiroiditis Linfocítica	1329-98	No hay malignidad	305791	VN
25	2320-05	Bocio coloide	6379-05	Bocio nodular	618994	VN
26	2910-05	Hiperplasia reactiva	1695-05	Hiperplasia nodular	621088	VN
27	3048-05	Bocio coloide	6248-05	Bocio multinodular	614863	VN
28	3211-05	Bocio hiperplásico	6764-06	Hiperplasia nodular	612387	VN
29	3301-05	Material proteináceo	5599-05	Adenoma folicular mixto	625154	VN
30	3521-05	Bocio coloide	5886-05	Carcinoma papilar	623656	FN
31	3714-05	Bocio coloide	6074-05	Hiperplasia nodular	629756	VN
32	3873-05	Carcinoma papilar	7381-05	Carcinoma papilar	630861	VP
33	4690-05	Bocio nodular	4641-06	Hiperplasia nodular	668527	VN
34	4830-05	Bocio nodular quístico	7671-05	Hiperplasia nodular	634034	VN
35	5131-05	Neo. Quística tiroidea	6209-06	Hiperplasia nodular	495547	VN
36	5152-05	Células epiteliales negativas a neoplasia	522-06	No hay neoplasia residual	4406662	VN
37	5377-05	Bocio coloide	1427-06	Quiste tirogloso	644380	VN
38	790-07	Comp. Neoplasia folicular	4516-07	Carcinoma papilar	675977	VP
39	1037-07	Cels. Foliculares sin alteraciones	2858-07	Hiperplasia nodular	687480	VN
40	1239-07	Carcinoma papilar	4201-07	Carcinoma papilar	614111	VP
41	1259-07	Neo. Folicular a des. Papilar	2544-07	Carcinoma papilar	696837	VP
42	2593-07	Cels. Foliculares a descartar Neo. papilar	6980-07	Carcinoma papilar	706007	VP
43	3293-07	Bocio multinodular a descartar Neoplasia	6323-07	Carcinoma papilar	702688	VP
44	2813-07	Carcinoma anaplásico	4668-07	Neoplasia maligna	706583	VP

Tabla 8. Análisis de los resultados de BAAF de tiroides con estudio histológico.

PRESENTACION DE IMÁGENES DE LOS CASOS DISCORDANTES

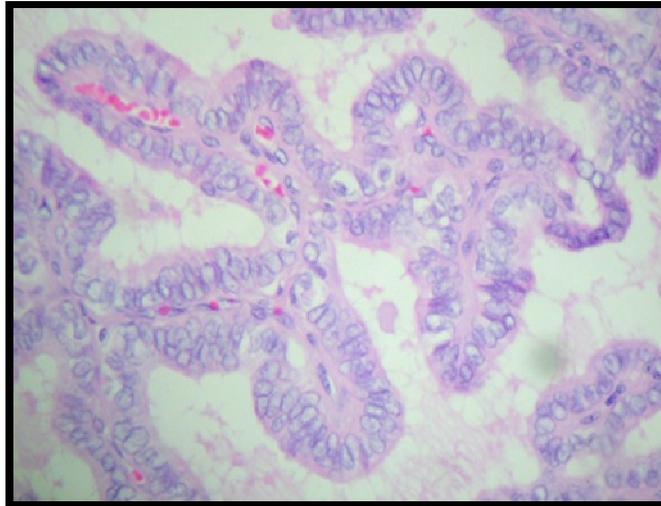


Imagen 1. Biopsia 1816-04. El caso fue diagnosticado como carcinoma papilar de tiroides.

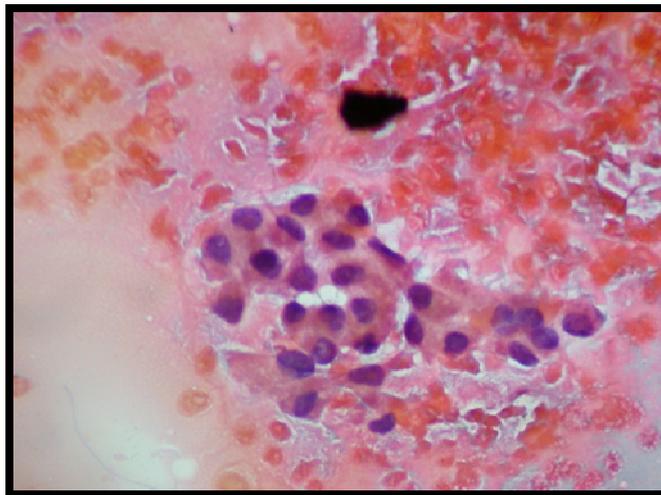


Imagen 2. Citología 274-04. Corresponde al mismo caso de la biopsia anterior, donde se observaron pequeños y escasos grupos celulares de morfología papilar con escaso coloide, compuesto por células grandes con reforzamiento focal de la membrana celular, por lo que fue determinado **error por muestreo inadecuado**, ya que el diagnóstico en el estudio histológico fue de carcinoma papilar el cual no se demuestra en el estudio citológico, ya que las células observadas no muestran pseudoinclusiones.

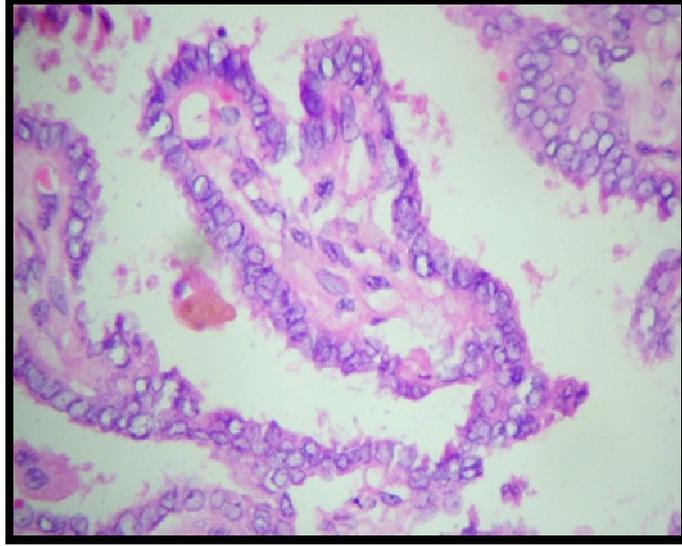


Imagen 3. Biopsia 6723-04. Se realizo el diagnóstico de Carcinoma Papilar de Tiroides, destacan las formaciones papilares y los núcleos en vidrio esmerilado.

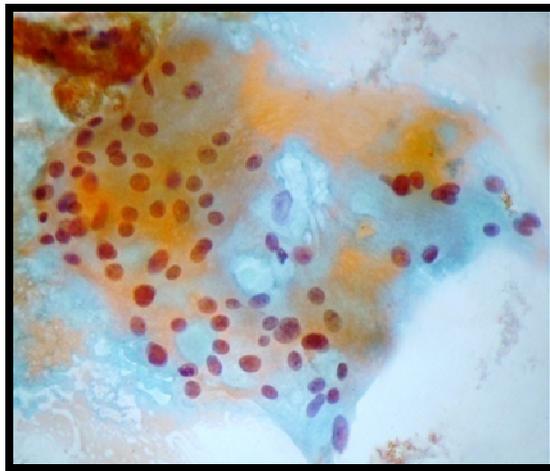


Imagen 4. Citología 3172-04. Mismo caso de la biopsia anterior, donde se observan abundantes grupos de células foliculares sin alteraciones nucleares, por lo que se diagnostico como bocio hiperplásico y en la revisión se determino **error por muestreo inadecuado**.

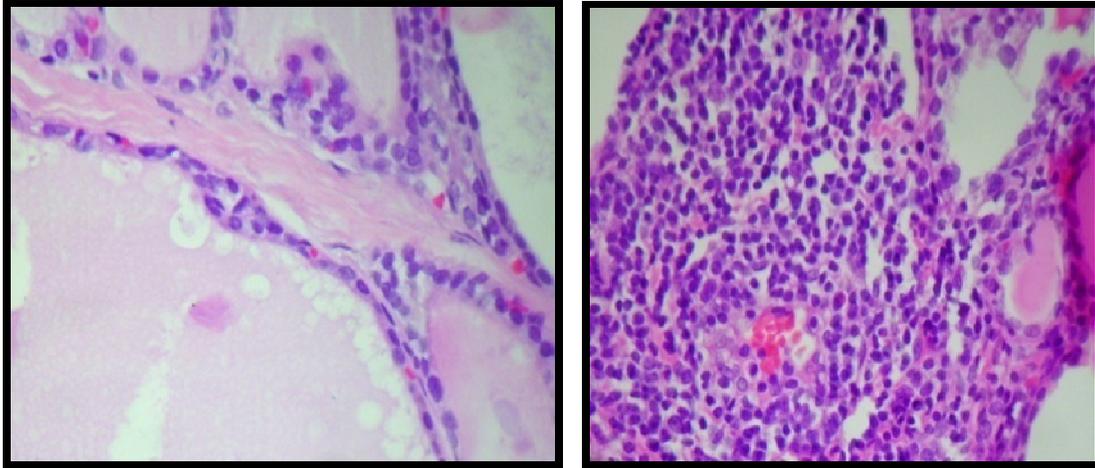


Imagen 5 y 6. Biopsia 1301-04. Se le realizo el diagnostico de Tiroiditis de Hashimoto.

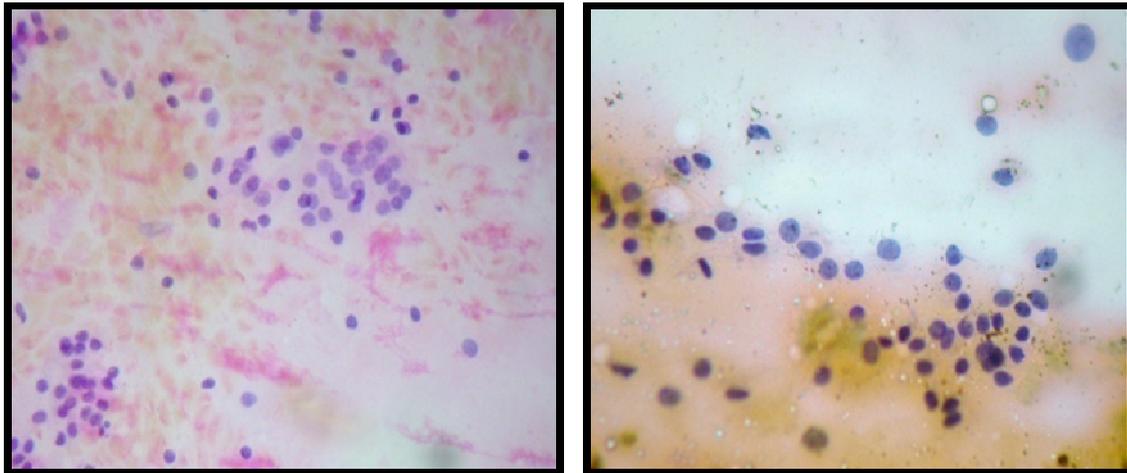


Imagen 7 y 8. Citología 5454-04. Mismo caso de la biopsia anterior el cual fue diagnosticado en la BAAF como Adenocarcinoma, en la revisión se determino **error por mala interpretación** ya que la muestra esta constituida por escasos grupos de células foliculares y linfocitos los cuales no muestran alteraciones celulares que sugieran malignidad (falso positivo).

PRESENTACION DE IMÁGENES DE CASOS CONCORDANTES

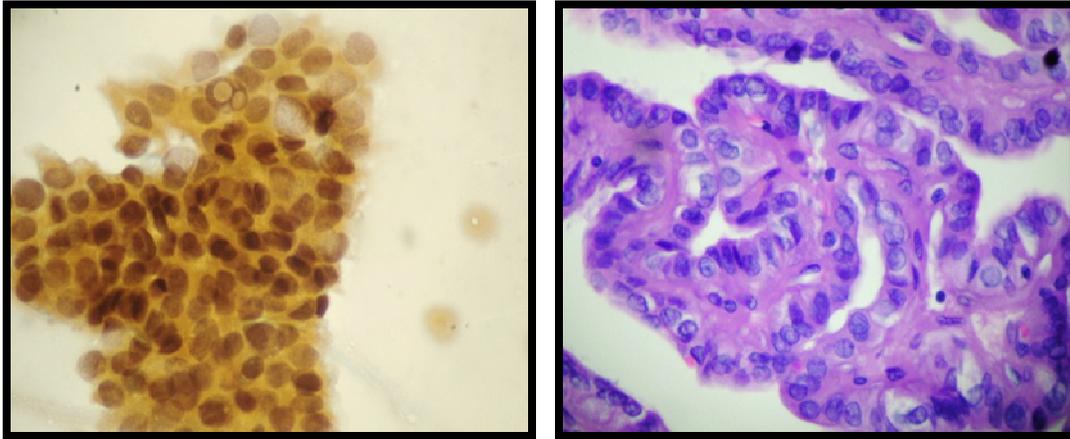


Imagen 1 y 2. Corresponde a un caso que fue interpretado como **Verdadero positivo** ya que en la BAAF de tiroides se diagnóstico como Carcinoma papilar y en el estudio histológico se corroboró el diagnóstico (Tabla 8).

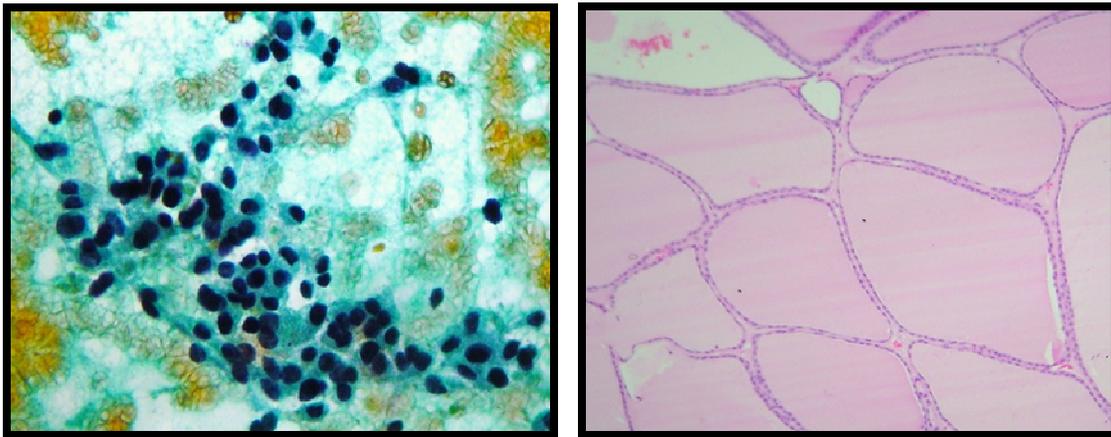


Imagen 3 y 4. Corresponde a un caso que fue interpretado como Bocio coloide en la BAAF y como Hiperplasia nodular en el estudio histológico por lo que fue determinado como **Verdadero Negativo**. (Tabla 8).

ANALISIS

En el estudio estadístico la especificidad de la BAAF de tiroides fue del 96.9% confirmando con la definición de especificidad como la habilidad de la citología para identificar correctamente la ausencia de una lesión maligna en la biopsia, así como en las series de casos revisados en la literatura. Lo anterior se demuestra con la mayor correlación en casos comparativos biopsia – citología con diagnóstico de alteraciones inflamatorias, sin lesión, ya que se obtuvieron 28 casos verdaderos negativos contra 12 casos verdaderos positivos que mostraron tener lesión en el estudio citológico y confirmado por la biopsia (Tabla 6).

La sensibilidad de la citología fue del 72.7% confirmando la habilidad de la BAAF para identificar la presencia de lesiones neoplásicas en el estudio cito – histológico, la cual se entiende como la capacidad de la misma para identificar adecuadamente la presencia de una lesión maligna en la biopsia, corroborándose en nuestro estudio al presentarse 12 casos verdaderos positivos. El estudio mostro una disminución en la sensibilidad para detectar lesiones neoplásicas por medio del estudio de BAAF de tiroides presentando 3 casos falsos negativos, en los casos discordantes que se describen en (Tabla 7. Caso 1, 2 y 4), los cuales asociando con la revisión de la literatura en series de casos estos concluyen que los errores diagnósticos por mala interpretación o por error en el muestreo en nuestro caso en particular por esta última. (3, 5, 6, 7).

De aquí la importancia de realizar sistemáticamente y por personal capacitado el estudio de BAAF de tiroides el cual ha demostrado tener un valor y utilidad diagnóstica muy importante en el manejo de nódulos tiroideos de predominio malignos ya que tiene implicaciones sobre el tratamiento y el manejo de estas que requieren un examen clínico minucioso, TAC y ultrasonido. Por lo que se ha determinado a la BAAF de tiroides como el estudio más efectivo, seguro y adecuado para el análisis preoperatorio del nódulo tiroideo como se demostró en nuestro estudio al presentar una especificidad del 96.9% y sensibilidad del 72.7% datos concordantes con estudios similares revisados en la literatura. (14, 16).

Así como para determinar los casos en que solo se debe hacer un seguimiento clínico ya que la lesión tiene pocas probabilidades de malignizarse de los casos que requieren una intervención quirúrgica como tratamiento principal.

Se realizó un estudio en la Universidad de Otorrinolaringología de Turín donde se determinó la sensibilidad de la BAAF de tiroides del 88% y la especificidad del 45% donde se diagnosticaron 74 casos como lesiones benignas y 14 casos como lesiones malignas, lo cual sugiere que la baja especificidad del estudio no permitió el adecuado manejo terapéutico en el paciente con un nódulo tiroideo que probablemente necesitaba de intervención quirúrgica, lo que en nuestro estudio se pudo demostrar con una especificidad del 96.5% permitiendo el adecuado manejo del paciente con nódulo tiroideo en el Hospital Juárez de México demostrando una vez más la importancia del uso del estudio de BAAF de tiroides para el diagnóstico de lesiones nodulares de tiroides así como las ventajas costo-beneficio que este implican. (5).

En otros estudios* se ha determinado que el uso de la BAAF de tiroides ha presentado una sensibilidad del 65 al 98% y especificidad del 72 al 100%, estas variaciones reflejan varios factores asociados como lo son la experiencia del patólogo que revisa las muestras así como la persona que toma la BAAF y la técnica que utiliza para la misma ya que influye en la calidad del material que va a ser examinado que puede llegar a ser insuficiente o inadecuado lo cual lleva a una mala interpretación y consecuente mal manejo para el paciente con enfermedad tiroidea, lo cual de igual manera se pudo concluir en nuestro estudio en los casos discordantes presentados previamente. (Tabla 7). * (19, 23).

Los resultados del estudio en el Hospital Juárez de México muestran concordancia con los descritos en la literatura ya que se concluye que la BAAF de tiroides es un estudio seguro con ventajas costo – beneficio tanto para el paciente como para la institución que lo realiza así como para la discriminación de los pacientes que requieren un tratamiento quirúrgico y los que no.

Por lo que podemos concluir que la evaluación de los nódulos tiroideos por medio de biopsia apoyada en el estudio previo de BAAF de tiroides es una herramienta fundamental en el manejo quirúrgico de los nódulos tiroideos y hacer mayor hincapié en la importancia del adecuado adiestramiento para la toma adecuada de la BAAF de tiroides que incluya material suficiente para establecer un diagnóstico adecuado. Así como el seguimiento de los casos que presentan correlación cito – histológica ya que estos pacientes representan una población con mayor riesgo a presentar una lesión maligna que requiere un seguimiento multidisciplinario.

CONCLUSION

En resumen, en nuestro estudio la especificidad fue muy alta (96.9%) con solo un caso falso positivo (Tabla 7 y 8), este error se debió a mala interpretación, y dicho sea de paso quien emitió este diagnóstico (citotecnólogo) no es un citopatólogo, por lo que la recomendación es que el material de citología, y muy en especial los casos positivos sean revisados por un citopatólogo.

La sensibilidad fue alta en comparación con otros estudios similares realizados en otros hospitales, y los pocos casos falsos negativos se debieron todos a error en el muestreo, esto se puede abatir al realizar en forma sistemática la BAAF de tiroides guiada por un estudio de imagen, idealmente con ultrasonido Doppler, para de esta forma evitar no muestrear la lesión sospechosa de neoplasia, lo cual en un procedimiento solo por palpación es muy probable que ocurra, de esta forma la expectativa es elevar la sensibilidad al 95 – 100%, lo que se traduce en una mejor calidad de atención, con todo lo que implica (disminución de costos, tiempo y morbi-mortalidad).

BIBLIOGRAFIA

1. Altavilla G. Pascale M. Nenci I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland disease. *Acta Cytol* 1990;34:251-6.
2. Ángeles Arturo. Biopsia por aspiración con aguja fina. Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tiroides. 1994.3: 37-66.
3. Atkinson/Silverman. Atlas de dificultades diagnósticas en citología. 2000. Citopatología por punción – aspiración del tiroides. Capítulo 14: 429 – 450.
4. Bakhos T. Selvaggi SM. De Jong S. Gordon DL. Pitale SU. Hermann M. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Cytopathol*. 2000 Oct;23(4):233-7.
5. Boutin P. Bozarg Grayeli A. Terrada C. Results of fine needle aspiration biopsy, frozen section diagnosis and definite histological results in thyroid pathology. Report 163 cases. *Rev Layngol Otol Rhinol*. 2003: 124(1): 59-63.
6. Bugis SP. Young JE. Archibald SD. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg*. 1986 Oct: 152 (4):411-6.
7. Chang HY. Lin JD. Chen JF. Huang BY, Hsueh C. Jeng LB. Tsai JS. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol*. 1997 Dec:50 (12): 1005-9.
8. Chavarria P. Ángeles A. Espinoza B. Biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides. Experiencia del último año en el Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”. *Patología (Mex)* 1988, 26:25.
9. Cooper DS. Doherty GM. Haugen BR. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16. 2006: 109-142.
10. Davoudi MM. Yeh KA. Wei JP. Utility of fine-needle aspiration cytology and frozen section examination in the operative management of thyroid nodules. *Am Surg* 1997. Dec: 63(12):1084-9.
11. Frable WJ. Fine needle aspiration biopsy of thyroid. Histopathologic and clinical considerations. Fenoglio CM. Wolff M. eds. *Progress in Surgical Pathology*. Vol 14. Philadelphia WB Saunders. 1983. 152-81.
12. Gharib H. Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993. 118:282-289.
13. Godinho-Matos L. Kockan G. Kurtz A. Contribution of fine-needle aspiration cytology to diagnosis and management of thyroid disease. *J Clin Pathol* 1992; 45:391-5.

14. Guido M Sclabas. MD. Greff A. Staerkel. MD. Suzanne E. Shapiro. Fine-needle aspiration of the thyroid on correlation with histopathology in contemporary series of 240 patients. *The American Journal of Surgery*. Volume 186, Issue 6. Pages 702-710 (December 2003).
15. Hegedus L. The thyroid nodule. *Clinical practice*. 2004. *N Engl J Med* 351: 1764-1771.
16. Hung-Yu Chang. Jen-Der Lin. Jung-Fu Chen. Correlation of fine-needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol* 1997;50;1005-1009.
17. Jogai S. Al-Jassar A. Temmim L. Dey P. Adesina AO. Amanguno HG. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a cytohistologic study with evaluation of discordant cases. *Acta Cytol*. 2005 Sep-Oct: 49(5):483-8.
18. Lin JD. Chao TC. Huang BY. Chen ST. Chang HY. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005: 15;708-717.
19. Mary D. Sidawy. David M. del Vecchio. Stanley M. Knoll. Fine needle aspiration of Thyroid nodules. Correlation between cytology and histology and Evaluation of Discrepant Cases. *Cancer (Cancer Cytopathology)* August 25, 1997/Volume 81/Numer 4.
20. P. Caraci. S. Aversa. A. Mussa. G. Pancani. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *Journal of Surgery* 2002, 89, 797-801.
21. Renshaw AA. Pinnar N. Comparison of thyroid fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Am J Clin Pathol*. 2007. Sep;128(3): 365-6.
22. Robbins and Cotran. *Thyroid Gland. Pathologic Basis of Disease*. 7th Edition. Mc GrawHill. 2004. 1164-1183.
23. Rodriguez JM. Parrilla P. Sola J. Bas A. Aguilar J. Moreno A. Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Br J Surg* 1994. 81:1151-4.
24. Rojeski MT. Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and mangment. *N Engl J Med*. 1985; 313:428-36.
25. Rosai and Ackerman's. *Thyroid gland. Surgical Pathology*. Ninth Edition. Volume one. 2004: 515-568.

26. Sironi M. Collini P. Cataboni A: Fine needle aspiration cytology of insular thyroid carcinoma. A report of four cases. *Acta Cytol* 36. 435-439. 1992.
27. Stergios A. Polyzos. Mariana Kita. Avraam Avrramidis. Thyroid nodules. Stepwise diagnosis and management. *Hormones* 2007, 6(2): 101-119.
28. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice: Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for examination of fine needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Mod Pathol*. 9: 720-715. 1996.
29. Tzu-Chieh Chao. Jen-Der Lin MD. Chuen Hsueh. Surgical Treatment of Solitary Thyroid Nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. *Annals of Surgical Oncology* 14: 712-718 (2007).
30. Werk EE. Vernon BM. Gonzalez JJ. Ungaro PC. Cancer in Thyroid nodules. *Arch Intern Med* 144: 474-476. 1984.