



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

TÍTULO

“NEOPLASIAS FOLICULARES, CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA, CLÍNICA Y EVOLUCIÓN”

***TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE***

***LA ESPECIALIDAD EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA***

***P R E S E N T A:
DRA. ADIANEZ ORAMAS ROJO***

**TUTOR DE TESIS
DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

MÉXICO, D F, 2012



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

ASESOR DE TESIS

DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ARTURO ÁNGELES ÁNGELES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

AGRADECIMIENTOS

A mi Antonio, padres, abuelos, Iso y Kevin

A mis hermanos del alma, Kika, Maryca, Tania, Gigio y Claudio

A toda mi familia cubana, moreliana, defeña y veracruzana

A mis grandes del Instituto Pili, Shadda, Trolle y Brau

A mi tutor y a Erendi, sin ella esto no habría sido posible

A todos muchas gracias, por siempre los llevo en mi

TABLA DE CONTENIDOS

1. Resumen
2. Abstract										
2. Marco teórico
2.1. Anatomía de la glándula tiroides
2.2. Histología de la glándula tiroides
2.3. La biopsia por aspiración con aguja delgada en la glándula tiroides										
3. Definición de neoplasias foliculares
4. Justificación
5. Hipótesis
6. Objetivo primario
7. Objetivos secundarios
8. Material y métodos
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusión
13. Bibliografía

Resumen: En el instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, Salvador Zubirán, centro de referencia nacional de la patología de la glándula tiroides. Se eligió al azar dos años, 2001 y 2002, para el estudio de aquellos extendidos que habrían sido diagnosticados como neoplasias foliculares o compatibles con neoplasias foliculares. Las neoplasias foliculares, representan la zona gris de la citopatología tiroidea y constituyen un reto diagnóstico; ya que son diversos los factores que influyen para su correcta identificación (1). La frecuencia de presentación es del 5 a 29 %.

Objetivo: El reclasificar estas lesiones, nos permite normar criterios ya descritos en la literatura, aprender y eliminar al máximo la variabilidad inter e intraobservador.

Método: Se identificaron 83 biopsias por aspiración con aguja fina de tiroides, con diagnóstico de neoplasia folicular o compatible con neoplasia folicular. De ellas sólo se encontraron disponibles 82 muestras. Dos patólogos en conjunto reclasificaron las muestras, tomando en cuenta el tipo de fondo, la población celular, disposición en los extendidos, monotonía celular, presencia de coloide, elementos formes o infiltrado inflamatorio.

Resultados: de las 82 muestras reclasificadas. Se identificaron 18 tumores foliculares, de esta última cifra, sólo 14 tuvieron seguimiento quirúrgico que resultó en adenoma (7), carcinoma folicular (2), carcinoma papilar (2), carcinoma medular (1) y en seguimiento médico dos pacientes. El tamaño de los tumores foliculares varió de de 18mm a 93mm, con promedio de 38mm. **Conclusión:** Se identificó sobre diagnóstico de neoplasia folicular y recomendamos el uso de criterios estructurales y citológicos más estrictos. La alta tasa de aspirados inadecuados obliga a mayor adiestramiento del grupo medico a cargo de las biopsias y a la implementación de estudios transcitológicos.

Abstract: At the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, Salvador Zubirán, a reference center of thyroid pathologies. We were elected two years by random 2001 and 2002 for the study of follicular neoplasms or compatibles. The follicular neoplasms are the gray zone of thyroid cytopathology. They represent a difficult diagnosis. Exist many influences factors for the correct interpretation. The frequency is about 5 to 29% ; 85 % of this are adenomas folliculars; the principal problem is to differentiate adenoma and its variants and malignancies like follicular carcinoma and variants or papillary carcinoma with follicular form, medullary carcinoma and medullary carcinoma with follicular form. Actually the most of the authors think that the gold standard is the histologic findings.

Objective: to reclassify those lesions. And to uniform the criteria, already describe at the literature. To learn and to eliminate the variability inter or intra observers.

Methods: We found 83 cases by BAAF with diagnosis of neoplasm follicular. Only 82 were disponibles. Two pathologists reclassified the frotis; using criteria from the literature like, fold, cellular population, extents, presence or not of colloid or inflammation.

Results: From 82. We found only 18 follicular tumors, from the least just 14 were surgery follows. These are the results: 2 follicular carcinomas, 7 follicular adenomas, 7 benigns and 3 Maligns. 9 of those were found at right lobe; 5 at the left lobe. From these 71.42 % were hypocaptants. The rest were have not the gammagraphy study.

The size of them were in between 18 mm and 93 mm, average of 38 mm.

Conclusion: the biopsy is the best study for the triage of the patients with thyroid nodules, still a small number of cases are not diagnostics(15%) or suspicious (10%) persist as a problem (9) in particular those lesion classified as follicular lesions or follicular neoplasms that could correspond to Colloid Nodule or follicular adenomas.

MARCO TEÓRICO:

Anatomía, histología y fisiología

Como casi todas las glándulas; la tiroides deriva de la capa germinal endodermo. El brote se origina del tejido vesicular bilateral en el foramen cecum de la lengua, y es identificado alrededor del día 17 del desarrollo en la faringe fetal en fuerte asociación con el corazón. Luego conectado al conducto tirogloso, lleva a cabo un descenso hacia su localización definitiva en la región anterior del cuello. Alrededor de la octava semana empieza a reconocerse la estructura tubular característica y entre la 12^o y 14^o semanas hay desarrollo de folículos tiroideos con producción de coloide mayormente en la periferia y ya hay concentración de yodo. Además, aparecen las células interfoliculares (células C) que son derivadas de la cresta neural (que se mantienen de por vida). A medida que el feto crece y se desarrolla, los folículos aumentan en cantidad y tamaño. A la edad de 14 semanas se dice que la tiroides ya funciona. Hay pruebas que demuestran que embarazadas hipotiroideas mejoran su sintomatología y hasta requieren menor dosis de mantenimiento de la hormona tiroidea. Esto es porque las hormonas fetales compensan el déficit de la madre. Es una excelente muestra de la mutua relación madre-hijo. El tiroides ectópico, es la presencia de tejido tiroideo fuera de su localización anatómica habitual. La localización lingual es la más frecuente (85-90% de los casos). En la mayoría de los pacientes este es el único tejido tiroideo del cuerpo. Otras localizaciones son la infralingual, intralaringea, pericárdica, esofágica, portal y como componente de los teratomas (el ejemplo más llamativo es el struma ovarii). El conducto tirogloso está destinado a estrecharse y atrofiarse, pero fallos en este proceso pueden dar origen a quistes, fístulas e infecciones. El quiste está tapizado por epitelio respiratorio ciliado con frecuentes focos de metaplasia escamosa. En la

pared del quiste se reconoce parénquima tiroideo donde se pueden desarrollar tumores malignos como el carcinoma papilar y procesos benignos como la hiperplasia.

La glándula tiroidea es impar, de color pardo rojizo y aspecto carnosos cubierta casi en su totalidad por una delgada pseudocápsula fibroconectiva desde donde salen delgados septos que penetran el parénquima dividiéndolo en pseudolóbulos. Está ubicada en la región anterior del cuello, extendiéndose hacia abajo a nivel de la quinta vértebra cervical hacia la primera torácica. Su peso en promedio es 25-30 gramos. Tiene forma de H, con dos lóbulos; el derecho y el izquierdo, unidos por el istmo (con un promedio de 12-15 mm.), que puede ocasionalmente estar ausente. Cada lóbulo mide entre 50-60 mm de longitud y tiene un polo superior y otro inferior. La región posterolateral de la tiroidea es ligeramente más firme que el resto de la glándula y está pegada al primer y segundo anillo traqueal por el ligamento suspensorio. La firmeza con que está pegada la glándula se debe a los movimientos que enfrenta durante la deglución. Del istmo, con relativa frecuencia asciende un lóbulo piramidal, que puede estar fijo a la tráquea por tejido fibromuscular. Además, podemos encontrar una serie de tejidos que cuando no son muy abundantes y no distorsionan mayormente la glándula no tienen traducción clínica, entre ellos tenemos fascículos de músculo esquelético, cartílago maduro, tejido paratiroideo, grasa y timo. La irrigación sanguínea del tiroidea está garantizada por las arterias tiroidea superior, la tiroidea inferior y una rica red de colaterales que se distribuyen por toda la glándula, haciéndola muy vascularizada. Tiene una rica red linfática que drena en los ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, pericapsulares, ganglios linfáticos de la cadena yugular interna, de la cadena del nervio recurrente laríngeo, retroesofágicos, prelaríngeos, retrofaríngeos y los

mediastínicos superiores. Este último grupo tiene mayor importancia clínica en el carcinoma medular del tiroides.

Histológicamente, está formada por aproximadamente tres millones de estructuras tubulares, llamadas folículos, que varían en tamaño. En promedio alcanzan un diámetro de 200 micras, están tapizados por células con orientación polar, que según la estimulación por la TSH pituitaria, varían desde planas hasta columnares altas. Las células foliculares tienen un núcleo redondo con cromatina fina. El lumen folicular, está ocupado por coloide pálido y homogéneo que contiene tiroglobulina y se tiñe positivamente con el PAS. En ciertas circunstancias, el coloide se hace muy denso, escaso o se fragmenta. En los estados de hiperfunción, se identifica una “mordida” en la periferia del coloide (signo de la mordedura de ratón). Ultraestructuralmente, las células foliculares tienen microvellosidades en su porción apical. Las de mayor actividad tienen abundantes lisosomas, así como un prominente retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi es típicamente bien desarrollado.

Las células C son usualmente intrafoliculares (en la membrana basal y en estrecho contacto con las células foliculares), tienen abundantes gránulos neurosecretores que se tiñen con azul de Toluidina (metacromáticos), y son inmunoreactivas para calcitonina, enolasa neuronal específica, sinaptofisina y cromogranina A y B, aunque también muestran inmunoreactividad al antígeno carcinoembrionario (CEA). Tienen moderada cantidad de citoplasma pálido y núcleo oval. Las células C son vistas frecuentemente en el tercio superior y medio de los lóbulos tiroideos. Predominan en los recién nacidos y en los ancianos. Los niveles de calcitonina son altos en el suero umbilical de los neonatos. Con el envejecimiento ocurren algunos cambios como leve fibrosis intersticial y atrofia folicular e involución adiposa, también el coloide tiende a fragmentarse y no es raro encontrar cristales

de oxalato de calcio. Las células interfoliculares, al igual que en la infancia son más prominentes.

En la tiroides se identifica un tercer grupo de células, conocidas como “Solid cell nests” (SCN) remanentes del cuerpo del último branquial, localizadas principalmente en las regiones posterolaterales y posteromediales de los lóbulos laterales. Miden 0.1mm, son poligonales a ovals, con núcleo oval de cromatina finamente granular. Hendidura nuclear pueden ser visible en un porcentaje alto de estas células. En ocasiones, estas células tienen citoplasma claro; pequeños lúmenes glandulares con secreción

La principal función de la glándula tiroides es la producción de las hormonas Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3) para lo cual requiere yodo exógeno. Un riguroso mecanismo de retroalimentación entre el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides regula la producción de hormonas tiroideas. El hipotálamo sintetiza la hormona estimulante de tirotropina que a su vez controla la producción y liberación de TSH por la adenohipófisis. Las hormonas tiroideas se encuentran mayormente en el suero, unidas a proteínas transportadoras y una menor porción en forma libre (T3 libre y T4 libre) que son las auténticas hormonas activas metabólicamente. Aunque las hormonas tiroideas participan en casi todas las reacciones metabólicas del cuerpo humano, a continuación enumeraremos solo algunas de sus más importantes funciones:

- 1- Estimulan la síntesis y degradación de proteínas.
- 2- Juegan un rol activo en la erupción dental.
- 3- Participan en la síntesis y degradación de las grasas.
- 4- Juegan un papel muy importante en el desarrollo, maduración y especialización del sistema nervioso central y periférico.

- 5- Acción termorreguladora.
- 6- Imprescindibles para el crecimiento y desarrollo psicomotor.
- 7- Participan en la síntesis de Vitamina A.
- 8- Aumentan el consumo de oxígeno por todos los órganos.
- 9- Participan en el Metabolismo del calcio (calcitonina). La mayoría de los síndromes clínicos tiroideos están relacionados a hiperfunción o hipofunción de la glándula.

Introducción

Lesión folicular es un término genérico utilizado para nombrar a las lesiones neoplásicas y no neoplásicas con patrón folicular. Representan la zona gris de la citopatología tiroidea y constituyen un reto diagnóstico; ya que son diversos los factores que influyen para su correcta identificación (1). La frecuencia de presentación es del 5 a 29 %. El 85 % corresponde histológicamente a neoplasias, como el adenoma folicular, adenoma folicular variante oncocítica, carcinoma folicular, carcinoma folicular variante oncocítica, carcinoma papilar con patrón folicular y carcinoma medular con patrón folicular.

Las neoplasias benignas son más frecuentes, hasta en el 80% de los casos. El 25% corresponde a lesiones no neoplásicas, como un nódulo hiperplásico o hiperplasia adenomatosa (1,2).

El estudio histopatológico es considerado el patrón de referencia para establecer el diagnóstico definitivo de estas lesiones, ya que citológicamente no es posible establecer la diferencia entre benignidad y malignidad. Aunque estudios de inmunohistoquímica y moleculares han tratado de establecer esta diferencia en material obtenido por biopsia por aspiración con aguja delgada, hasta el momento los resultados no son del todo reproducibles (3, 5).

Este grupo se encuentra formado por aquellas lesiones cuyo resultado citológico no permite diferenciar lesiones malignas de benignas. Aquí se incluyen tumores foliculares, cambios celulares con atipia marcada o hallazgos sugerentes de malignidad.

Se requiere una evaluación precisa de los casos de citología indeterminada para evitar en lo posible el tratamiento quirúrgico innecesario y su morbilidad. La observación de las lesiones foliculares se recomienda en pacientes con bajo riesgo de malignidad, como individuos

jóvenes con nódulos pequeños y sin antecedentes de radiación. La complicación quirúrgica más grave es el hipoparatiroidismo permanente que ocurre en 2 al 11 % de los pacientes (4).

La citología por aspiración es el estudio más útil en el abordaje inicial del nódulo tiroideo, pero es aún una técnica con alta frecuencia de falsos negativos, debido entre otras causas a errores del muestreo.

Con el objeto de distinguir nódulos benignos de malignos, se ha propuesto asociar la biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) a la ultrasonografía y estudios de medicina nuclear, pero la BAAD aun parece ser la mejor forma para distinguir la naturaleza de la lesión (1,3).

La biopsia por aspiración con aguja delgada:

Los nódulos tiroideos son un hallazgo común, identificados en el 50% de los pacientes mayores de 50 años de edad. El riesgo de malignidad en estos, es relativamente bajo, entre el 5 y 7% (6, 7). No obstante en el reconocer las lesiones neoplásicas de las no neoplásicas, radica el manejo posterior de las mismas y por ende el pronóstico. El manejo inicial debe estar basado en la biopsia por aspiración con aguja delgada y la interpretación citológica de los extendidos obtenidos por medio de esta (5, 8, 24).

Desde que se realizó la primera biopsia percutánea en Alemania en el año 1883, la técnica ha logrado creciente y permanente aceptación entre los médicos que la indican, los que la realizan y los pacientes. En EUA fueron los doctores Martín y Ellis en el Hospital Memorial de Nueva York los pioneros en la técnica de aspiración con aguja delgada de lesiones clínicamente sospechosas de malignidad en la región de la cabeza y cuello; especialmente del tiroides.

Los primeros resultados de su técnica fueron publicados en 1930. Para esa época Martín y Ellis escribieron lo siguiente:

“La principal desventaja de las biopsias por aspiración es que el espécimen es muy pequeño y en dichos especímenes las características celulares se pierden. Aunque las características definitivas de la organización se pierden durante el extendido, se puede diferenciar si un tejido es maligno o benigno, sin embargo, la aspiración de un tejido no maligno no puede ser considerada absolutamente benigno, por lo tanto los patólogos utilizan inteligentemente lo que se ha llamado la “imaginación patológica”.

La constante mejoría de las técnicas de imágenes como el ultrasonido para guiar el procedimiento, acompañado por avances en técnicas anatomopatológicas han logrado un mejoramiento continuo de la efectividad y seguridad. Además en cuanto al costo-beneficio, el procedimiento, ha asumido un papel importante debido su bajo costo, seguridad y a su efectividad diagnóstica cuando es interpretada por especialistas bien entrenados (1, 9). Según algunos reportes internacionales, tiene una sensibilidad y especificidad que va desde 57%-99% y entre el 90% y 97% respectivamente.

Este es el método diagnóstico para evaluar nódulos tiroideos. En estudios retrospectivos se han reportado tasas bajas no diagnósticas o falsos positivos (5). El procedimiento se debe realizar con agujas de 25 o 22 gauges, por un operador experto, preferentemente un citopatólogo. El uso de un calibre mayor no se recomienda, ya que podría causar, sangrado y resultar en un aspirado inadecuado (9). El primer paso para realizar un buen aspirado es reconocer si en efecto, la lesión corresponde a la glándula tiroides. El palpar el nódulo, mientras el paciente deglute, es una maniobra de suma importancia; ya que la movilidad de la

lesión nos permite discernir si se trata de la tiroides, de un ganglio linfático u otra lesión correspondiente a las estructuras adyacentes. La aspiración se realiza con el paciente en decúbito supino, con el cuello hiper-extendido. Se advierte al paciente sobre el procedimiento y la imposibilidad de hablar o de deglutir. Después de la inserción, la aguja se mueve en diferentes ángulos durante 1 a 2 segundos, para evitar la contaminación de la muestra con sangre. En caso de estar frente a una lesión quística, el aspirado debe continuar hasta que el contenido sea nulo. (11). Los efectos secundarios a la toma de la biopsia son: dolor, inflamación, hematomas e infecciones. Ocasionalmente pueden ocurrir infartos del tumor, sobre todo en los carcinomas papilares y en tumor de células de Hürthle.

Esta prueba diagnóstica incrementa su sensibilidad, al realizarse guiada por ultrasonido, sobre todo en aquellas lesiones pequeñas, localizadas en la parte posterior de la glándula, poco accesibles o de aspecto quístico. También es de ayuda cuando este nódulo presenta características de malignidad: es decir hipoecogenicidad, incremento de la vasculatura intranodular, márgenes irregulares, presencia de microcalcificaciones o la identificación de linfadenopatías cervicales. (3, 6)

Criterios para una muestra adecuada:

La definición de adecuada es subjetiva y controversial, el criterio rígido y más importante es la cantidad de células en el material examinado. Un espécimen de alta calidad contiene suficientes células representativas que permitan una interpretación adecuada. Históricamente el término de no diagnóstica e inadecuada/ insatisfactoria, se ha utilizado indistintamente, considerado como no concluyente de una entidad (6, 12).

Un espécimen es considerado “no diagnóstico” si no cumple con los siguientes criterios:

- Seis grupos de diez células bien preservadas en cada uno de ellos, al menos en dos laminillas. Las excepciones para estos requerimientos son:
- Nódulos sólidos con atipia citológica, nunca deben considerarse como no diagnóstica, es obligatorio enviar reporte (16). (No existe un mínimo de células).
- Nódulos sólidos con inflamación. Nódulos en pacientes con tiroiditis linfocítica o Hashimoto, abscesos tiroideos, tiroiditis granulomatosa. Tales casos son considerado como benignos y no ND/ UNS. Un mínimo número de células foliculares no son requeridas.
- Nódulos coloides: los especímenes que consisten en abundante coloide grueso son considerado benignos y satisfactorios. No se requiere un mínimo de células.

Clasificación de Bethesda y las neoplasias foliculares.

Tradicionalmente la biopsia se dividía en cuatro categorías: no diagnóstica, maligna, indeterminada o sospechosa para neoplasia y benignas. Recientemente se han propuesto expandir las categorías con dos adiciones: sospechosa para malignidad, en la cual el riesgo de malignidad es de entre 50 al 75 % y lesiones foliculares de significado incierto o indeterminadas, cuyo riesgo de malignidad oscila entre el 5 y el 10 % . (5)

La categoría IV de Bethesda: Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular y sus variantes oncocíticas; lleva a la conducta quirúrgica; la mayoría de los autores, concuerdan que sólo del 15 al 30 % de los casos son malignos: carcinomas papilares y carcinomas papilares con patrón folicular superando ambos al carcinoma folicular. (13)

En estos aspirados esperamos encontrar células foliculares dispuestas en microfolículos o trabéculas y ocasionalmente la presencia de macrofolículos. Sin presentar características

nucleares de carcinoma papilar. Las células son grandes, núcleos de contornos irregulares, hipercromáticos y sobrepuestos. Sin embargo el pleomorfismo y las mitosis son características inusuales. El material coloide es muy escaso o ausente. La celularidad aumentada es un parámetro ya poco determinante para emitir diagnóstico. (25)

Definición de neoplasias foliculares:

El diagnóstico preoperatorio de neoplasias malignas llegó a ser efectivo con el advenimiento de la biopsia por aspiración con aguja delgada en 1970; sin embargo la distinción en el extendido entre adenoma folicular y carcinoma folicular sigue siendo un diagnóstico difícil y se recomienda no formularlo. Ya que el criterio diagnóstico es la invasión a la cápsula de la tiroides, condición que únicamente es posible en el contexto de lobectomía o tiroidectomía; (26) aunque algunos autores mencionan que la cantidad de nucléolos y el diámetro aumentado del núcleo es un cambio constante hasta en el 70% de los carcinomas foliculares. Otros estudios han apoyado el uso de las técnicas de inmunohistoquímica como el CD44, Galectina-3, HMBE-1 como método de apoyo para identificar el carcinoma folicular. (27)

En la mayor parte de los casos el contexto clínico, radiológico y el seguimiento del paciente con nuevas tomas de biopsias con aguja delgada pueden ayudar a esclarecer el problema diagnóstico. Esta es la zona gris dentro de la patología tiroidea que está a la espera de nuevos métodos auxiliares. El uso de firmas genéticas está en exploración y a la fecha sin una indicación avalada por las guías de manejo del nódulo tiroideo.

Neoplasias foliculares en la pieza quirúrgica:

El carcinoma folicular es un tumor epitelial maligno, con diferenciación folicular, que no pertenece a las variantes de los carcinomas tiroideos. Sin embargo, la dificultad crucial radica

en determinar malignidad y en excluir la morfología clásica del carcinoma papilar. En este contexto el demostrar malignidad, radica en la evidencia de invasión capsular o vascular. (27)

En ocasiones algunas formas nucleares se sobre interpretan como clásicas de carcinoma papilar, así como se sobre diagnostican los carcinomas papilares variedad folicular.

La utilización de criterios más estrictos para reconocer la invasión vascular y capsular hizo que el carcinoma folicular ocupara según Kakudo y colaboradores, sólo el 9.7% de todos los tumores de bien a moderadamente diferenciados. La variedad de células oncocíticas ocupó sólo el 5 % de las mismas. (28)

En las series de Estados Unidos la frecuencia es aún más baja, encontrándose diferencias entre las mismas e indicando que el carcinoma folicular es una neoplasia rara.

El pronóstico depende de factores como la edad del paciente, el tamaño del nódulo y el estadio. También depende del grado de invasión del tumor, entre mínimamente invasivo y ampliamente invasivo. Existen controversia acerca de la importancia pronostica de reportar las variantes morfológicas, algunos autores creen que aquellas lesiones con morfología trabecular, insular o con células oncocíticas, responden menos a los agentes quimioterapéuticos actualmente disponibles (21, 22, 24)

La mayoría de los carcinomas foliculares son encapsulados, la superficie externa es café. Los mínimamente invasivos son apenas indistinguibles de los adenomas; excepto por las características de la cápsula; ya que estos últimos presentan una cápsula más gruesa con ruptura por células foliculares de aspecto neoplásico. Los ampliamente invasivos, tienen cápsula delgada o son parcialmente encapsulados e invaden los vasos de la periferia. La multifocalidad y la recurrencia al parénquima residual después de una tiroidectomía es un comportamiento poco frecuente. Existe un tercer parámetro para clasificar a estas neoplasias: mínimamente invasivas con invasión vascular o ampliamente invasivas con invasión vascular

o sólo con invasión vascular. Muchos autores hacen hincapié en la necesidad de separarlos. (22, 24)

Se ha tratado de demostrar la asociación entre PAX8- PPARg y las neoplasias con amplia invasión vascular. Aunque no hay la evidencia suficiente para el uso de PAX 8-PPARg como prueba de rutina; ya que en realidad no sabemos si *per se*, el re arreglo de PAX 8 – PPARg traduce peor pronóstico. (26)

En la práctica diaria es de mayor utilidad encontrar la invasión vascular, aplicando los criterios ya descritos por Livolsi y por Rosai, no obstante el uso de la inmuno histoquímica es de mucha ayuda ante este dilema. (27)

Histológicamente el carcinoma folicular está constituido por células foliculares, que varían en el tamaño de pequeño a mediano, con disposición en folículos, trabéculas o nidos sólidos. Estos últimos se caracterizan por ser ampliamente invasivos.

Existe un patrón poco frecuente: macro folículos; cuando se está ante el mismo es necesario descartar la presencia de un carcinoma papilar con patrón macro folicular.

Las alteraciones moleculares más importantes del carcinoma folicular son la aneuploidía, la prevalencia de la mutación de RAS y el reaarreglo de PAX8-PPARg. (22, 27)

Diagnóstico diferencial entre adenoma folicular (nódulo adenomatoso) y carcinoma folicular:

A pesar de la gran cantidad de información que trata de diferenciar a estas dos neoplasias, criterios como el índice de proliferación, los marcadores estromales estudiados por inmunohistoquímica; el diagnóstico aún depende de la identificación histológica de la invasión.

Cuando éste parámetro no se identifica de manera precisa y reportamos: tumor folicular de potencial maligno incierto, se crea un gran problema clínico. Este término debe de usarse lo menos posible, no solamente porque es incierto, sino porque el protocolo de manejo no está bien establecido aún.

En la literatura los tumores foliculares de comportamiento incierto, son tratados de manera conservadora, pero en aquellos tumores en que el único dato de malignidad es la invasión capsular, deben de tratarse también de manera conservadora.

Diagnóstico diferencial entre carcinoma folicular y carcinoma papilar con patrón folicular encapsulado:

Este es el motivo de consultas más frecuentes en la patología tiroidea. Hace algunos años, se utilizaba el criterio de la cápsula. Hoy en día se sabe, que son imprescindibles los criterios citológicos clásicos de carcinoma papilar.

Existen tres tipos: totalmente encapsulados, poco circunscritos y el multinodular. Estos últimos dos, no ofrecen problemas diagnósticos, pero sí es necesario diferenciarlos, ya que las historias naturales de los mismos son diferentes.

Estos tumores presentan la mutación de BRAF, RAS, sobre expresión de PPAR γ , presencia de re-arreglo PAX8-PPAR γ , inmuno expresión de E-cadherina, Roque y colaboradores describieron en 2001, prevalencias de alteraciones moleculares similares en adenoma folicular (33%), carcinoma folicular (22%) y carcinoma papilar con patrón folicular (25%).

Otras de las variantes de los tumores foliculares, es la oncocítica. Las células de Hurler deben su conformación a la presencia de mega mitocondrias con anormalidades genéticas, morfológicas y funcionales. Debido a alteraciones del ADN mitocondrial o al ADN nuclear que codifica enzimas mitocondriales; por lo que aunado a la deficiente función de las mitocondrias, ocurre un incremento en la cantidad de las mismas.

Además también se presentan las alteraciones moleculares ya descritas en los otros tumores anteriores.

Los criterios diagnósticos son aquellos utilizados para los tumores convencionales. Las características nucleares, la invasión capsular o la invasión vascular.

Los factores pronósticos son similares a los identificados para aquellos con morfología convencional. Los factores negativos de esta morfología, son la poca respuesta a la terapia con yodo. Además hay que recordar que aquellos tumores con morfología oncocítica son más propensos a la invasión capsular. (24)

Justificación:

En nuestro instituto se recibieron 5412 biopsias por aspiración en un período entre 1998 y 2001 (28). Por lo que como centro de referencia del estudio de la glándula tiroides, es necesaria la revisión de los criterios citológicos en los extendidos tomados por biopsia por aspiración con aguja delgada.

Hipótesis:

Se sobre diagnosticaron los tumores foliculares por medio de la biopsia por aspiración con aguja delgada.

Objetivo primario:

Reclasificar las lesiones denominadas como tumor folicular o compatible con tumor folicular.

Mostrar las características citológicas en la BAAD, utilizando los criterios ya descritos en la literatura.

Objetivo secundario:

Normar criterios diagnósticos aplicables en nuestro instituto.

Disminuir la variabilidad inter e intra observador.

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo; llevado a cabo en un período de tiempo de dos años (2001 y 2002) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”. La población a evaluar fueron aquellos casos con reportes de tumores foliculares o compatibles con tumores foliculares en la biopsia por aspiración con aguja delgada, sin especificar si la toma fue guiada o no por ultrasonido. Se revisó el material archivado en el departamento de patología de los casos con informe de neoplasia folicular conforme a las siguientes guías:

CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA RE CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES

Características del fondo:	Heterogéneo, homogéneo o mixto.
Patrón de disposición celular:	Láminas, pseudopapilas, microfolículos, Macrofolículos.
Características citológicas:	Nucleomegalia, nucleolomegalia. Contornos irregulares, sobreposición nuclear.

Definiendo como fondo homogéneo la presencia de una población celular, en este caso células foliculares. Mientras que el fondo heterogéneo consiste en identificar células foliculares correspondientes a una lesión determinada, acompañadas de infiltrado inflamatorio. En el fondo mixto, se identifican poblaciones de células foliculares con variabilidad en la disposición y en la morfología, que se acompañan de infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, macrófagos y elementos formes sanguíneos.

Además se identificaron mantos de células foliculares, en monocapas o láminas bidimensionales, la formación de pseudopapilas, presencia de microfolículos (menos de 15 células foliculares) y macrofolículos (más de 15 células foliculares). Las células del epitelio folicular en condiciones normales son por lo general monótonas, de cromatina granular homogénea, sin el aspecto grumoso que ejerce la sobreposición celular, secundario a la pérdida de la relación núcleo/citoplasma y a la hiper celularidad vistas en neoplasias foliculares.

Clasificamos a las neoplasias benignas o negativas para neoplasias: al observar células foliculares dispuestas en láminas y macrofolículos. Estas células son de aspecto monótono, tienen cromatina granular homogénea. Abundante coloide y presencia de macrófagos o linfocitos.

Malignas o positivas para malignidad: células con núcleos de contornos irregulares, con hendiduras o barras intranucleares, pseudoinclusiones, cromatina granular fina. Ausencia o muy escaso material coloide.

Neoplasia folicular: Especímenes cuyas células foliculares están dispuestas en sincicios y microfolículos. Núcleos que muestran sobreposición, agrandamiento y presencia de nucléolos. Escaso coloide y escaso o nulo infiltrado inflamatorio.

Posterior a la re clasificación de los extendidos por dos observadores, se realizó búsqueda en el expediente clínico de la información demográfica, clínica y en su caso del seguimiento médico o quirúrgico. En los casos que contaron con piezas quirúrgicas se revisó el material y se confirmó o descartó el diagnóstico emitido previamente.

RESULTADOS

En los dos años analizados se realizaron 524 aspirados con aguja delgada de la glándula tiroides que correspondieron a 232 lesiones benignas, 83 neoplasias foliculares, 60 neoplasias malignas y 149 aspirados inadecuados para diagnóstico (Tabla 1). Se realizó la revisión de los 83 aspirados con diagnóstico de neoplasia o tumor folicular que correspondieron a 79 pacientes. Las laminillas fueron organizadas por un residente en formación y revisadas junto con un anatomopatólogo con experiencia en patología tiroidea y cegado al desenlace quirúrgico y al seguimiento médico.

De los 79 pacientes revisados se identificaron, 74 mujeres y 5 hombres. La edad promedio fue de 47.72 años, con un rango entre 16 y 80 años para toda la serie. En cambio en los tumores foliculares, la edad promedio fue de 42.28%, con un rango entre 16 y 63 años.

Las localizaciones más frecuentes de los nódulos en nuestros pacientes fue en primer lugar en el lóbulo derecho de la tiroides en el 52.63 %, el lóbulo izquierdo en el 29.82 %, la presencia de múltiples nódulos en toda la extensión de la glándula: 12.28 % y en el istmo de la tiroides: 5.26 %. El tamaño promedio de las neoplasias foliculares fue de 38mm (18-93mm).

Las características estudiadas de las muestras, fueron el fondo de las muestras, con presencia de infiltrado inflamatorio mixto, cantidad de coloide, características citológicas, disposición de las células foliculares; utilizando las guías de Bethesda y de la ATA. (5,11)

Tabla 1. Aspirados diagnosticados en los dos años del estudio (2001- 2002 INNSZ)

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN				TOTALES	
Benigno	Bocios 191	Tiroiditis ODXs 33 8			232	44.27 %
Maligno	CP 52	CA 3	CM 1	CMET 4	60	11.45 %
Tumor folicular	83				83	15.83 %
Inadecuadas	149				149	28.43%
CP. Carcinoma papilar. CA. Carcinoma anaplásico. CM. Carcinoma medular. CMT. Carcinoma metastásico. TF. Tumor folicular. ODX: otros diagnósticos						

Tabla 1.

A los 79 pacientes identificados con tumores foliculares, el segundo objetivo era el seguimiento clínico o quirúrgico, así como las implicaciones pronosticas que tuvieron las interpretaciones citológicas durante el periodo. Fue posible el seguimiento en 61 (77.2%) pacientes, ya que 21.7% carecían de registro en el Instituto. Ver tabla 2.

SEGUIMIENTO CLÍNICO - QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES FOLICULARES

TF	No de pacientes	Con seguimiento	Seguimiento Quirúrgico	Seguimiento médico	Sin registro
82	79	61	42	19	18

En las 42 neoplasias foliculares sometidas a tratamiento quirúrgico, se diagnosticó patología benigna en 17(40.4%), adenoma en 15(35.7%) y neoplasia maligna en 10(23.8%). Tabla 3.

Tabla 3. Entidades observadas en el definitivo de BAAD con neoplasia folicular

	Número	Porcentaje
<i>Nódulo hiperplásico e inflamación</i>	17	40
<i>Adenoma folicular:</i>	15	36
<i>Carcinoma papilar:</i>	5	12
<i>Carcinoma folicular:</i>	4	10
Carcinoma medular:	1	2

RECLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES FOLICULARES

La re evaluación de las biopsias diagnosticadas como neoplasia (tumor) folicular usando los criterios comentados con anterioridad, permitió confirmar neoplasia folicular en 17(21.5%), y establecer el diagnóstico de patología benigna en 60(75.9%) y carcinoma papilar en dos (2.5%) pacientes. En el seguimiento, la actual clasificación correlacionó mejor con el desenlace quirúrgico. Figuras 1 y 2.

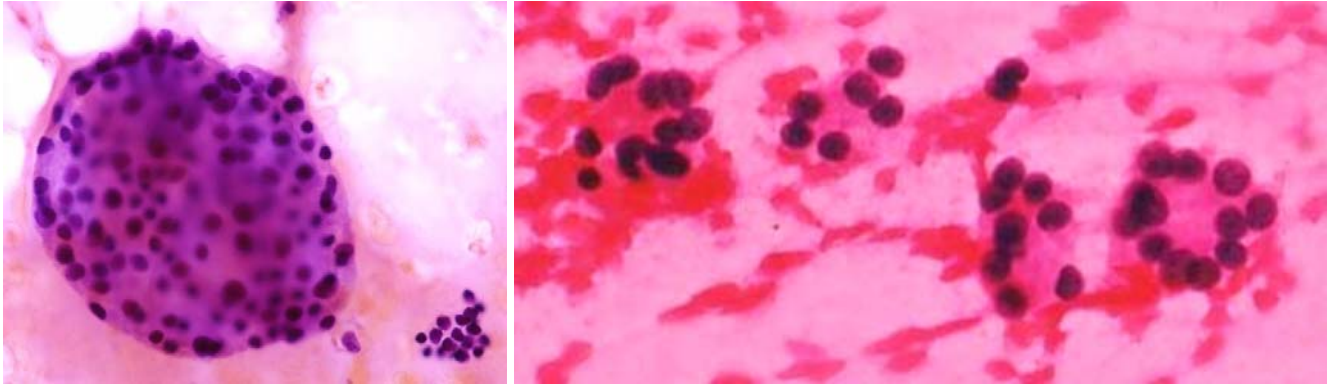


Figura 1. El arreglo de las células foliculares en el aspirado permite discriminar macrofolículos (izquierda), que se asocian con nódulos hiperplásicos de los microfolículos (derecha) que se identifican con mayor frecuencia en neoplasias con patrón folicular.

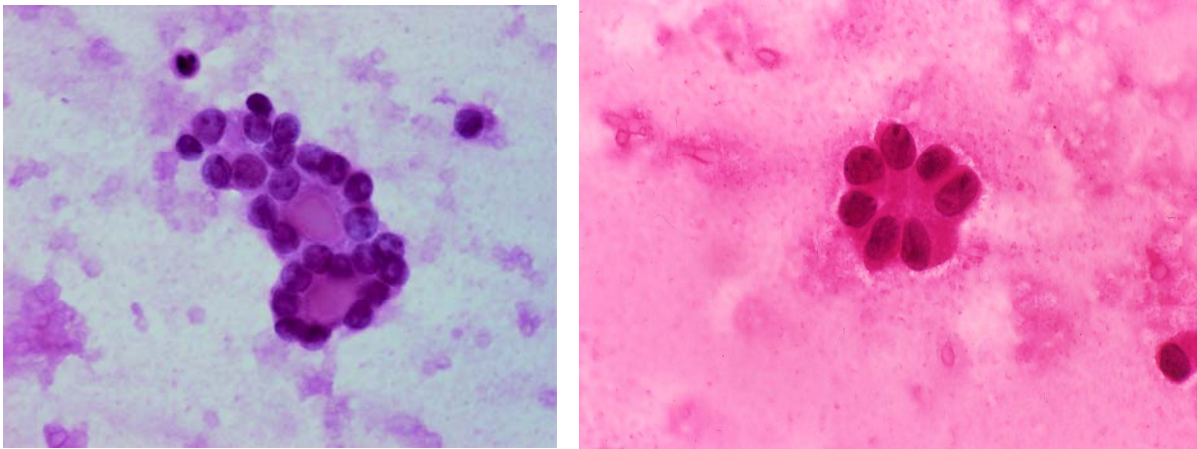


Figura 2. Micro folículos asociados con la variante folicular del carcinoma papilar. Se identifican menos de 15 células epiteliales foliculares bordeando material eosinófilo amorfo semejante a coloide. Con mayor aumento se pueden identificar hendiduras y cromatina homogénea con nucléolo pequeño a la periferia. Los contornos nucleares son regulares y con mínima variación.

DISCUSIÓN

Hemos visto que la biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides es probablemente el procedimiento más común en la práctica del patólogo (19). Su propósito principal es el de reducir las cirugías no necesarias (12). De forma general se ha observado que el porcentaje de muestras inadecuadas en biopsia por aspiración de tiroides varía de un 6-20.1% (7, 19, 20).

En nuestro estudio de las 524 muestras evaluadas 149 fueron inadecuadas con un porcentaje de 28.43%, el motivo primario fue por la ausencia o la escasez de células foliculares. Las lesiones benignas tienen una incidencia con un rango que varía de 39-67% (19,20), dichos resultados son bastantes similares al porcentaje encontrado en nuestro trabajo con (42.74%) estas lesiones benignas están caracterizadas por dos grandes grupos el primero bocio (36.45%) y el segundo tiroiditis (6.29%). En el rubro de las lesiones malignas la incidencia encontrada en este trabajo fue de (11.45%) que correspondieron a 4 subgrupos carcinomas papilares 9.92%, carcinoma metastásico 0.76%, carcinoma anaplásico 0.57% y carcinoma medular 0.19%; este resultado elevado que contrasta con la incidencia de las lesiones malignas reportado en la literatura mundial 2.7-5%(19-21) podría ser explicado por un sesgo poblacional debido a que nuestro instituto es un centro de referencia nacional de patología tiroidea.

Uno de los diagnósticos más difíciles en biopsia por aspiración con aguja fina es el del tumor folicular (7,8). Debido a la falta de estudios en nuestro instituto que evalúen la certeza diagnóstica de la biopsia por aspiración con aguja fina en el rubro diagnóstico de tumor folicular; es por ello que consideramos que era importante tener información acerca de estos. El diagnóstico de tumor folicular en biopsia por aspiración tiene una incidencia de 8.4-17% (12,19,20). En nuestro trabajo es de 15.83% que correspondió a 82/524 casos. De

los 82 casos solo se pudieron seguir 61 casos, de estos 61 casos solamente 42 fueron sometidos a cirugía, de estos 42 casos los diagnósticos quirúrgicos reportaron 14 casos (33.33%) como adenomas foliculares y 4 casos (0.95%) de carcinomas foliculares y 1 caso (0.23%) con tumor folicular. Lo que correspondió a un 34.51% de certeza diagnóstica. Al reclasificar los diagnósticos de los 82 casos con los criterios antes descritos obtuvimos 17 casos con el diagnóstico de tumor folicular, de estos 17 casos solo 12 fueron intervenidos quirúrgicamente con los siguientes diagnósticos quirúrgicos 7 casos (58.3%) adenomas foliculares, 2 casos (16.6%) carcinomas foliculares, 2 casos (16.6%) carcinomas papilares, 1(8.3%) carcinoma medular. En la reclasificación se eleva el porcentaje de certeza diagnóstica a un 75% que corresponde a 9/12 casos. Ambos porcentajes son bajos comparados con lo reportado en las recomendaciones del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos donde se han obtenido certeza diagnóstica de un 90-100%(5, 22). En cuanto al riesgo de malignidad encontrado en este estudio para carcinomas foliculares se observó en un porcentaje de 0.95%(4/42) en primera instancia y aumentó un 16.6%(2/14) en la reclasificación, lo que es similar a lo reportado en la literatura donde el riesgo de malignidad varía de un 12.5-22% (12,19).

Con todo lo anterior podemos afirmar que nuestro estudio presenta varios sesgos comenzando porque nuestro instituto es un centro de referencia de patología tiroidea, de igual forma el tamaño de nuestra muestra es limitado y debido a que la investigación fue realizada en los años 2001 y 2002 no existía un método que unificara los criterios diagnósticos como el sistema Bethesda. Aunado a lo antes dicho; actualmente el reporte de la biopsia por aspiración ha sido un excelente ejemplo de discordancia entre el patólogo y el clínico/cirujano. En tiempos más recientes el sistema Bethesda al parecer ha ejercido ligero beneficio en la unificación de los términos demostrado en el trabajo Crowe A, Linder A,

Hameed O, y colaboradores, además de su alta reproducibilidad y reducción en las cirugías no necesarias (8, 12, 20). Estos cambios han sido posibles e irán mejorando a expensas de la aplicación adecuada del sistema de Bethesda, así como su difusión entre clínicos y patólogos en pro del manejo de los pacientes. En un futuro valdría la pena detenerse y cuestionarse sobre las posibles causas de falsos negativos y positivos en las biopsias en nuestra institución con lo cual podríamos afinar aun más la certeza diagnóstica de biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides.

CONCLUSIONES:

1. Es común el sobre diagnóstico de neoplasia (tumor) folicular. Los criterios diagnósticos se han ido refinando en los últimos años y debemos introducirlos en la práctica diagnóstica a todo el grupo de patólogos que revisan aspirados de tiroides.
2. La mayoría de las lesiones identificadas en las piezas quirúrgicas de pacientes con diagnóstico de neoplasia (tumor) folicular son benignas (nódulo hiperplásico).
3. El juicio clínico y las características sonográficas de los nódulos tiroideos auxilian en la decisión de enviar a cirugía al paciente.
4. El porcentaje de muestras inadecuadas es inaceptablemente elevado y debe obligar a la implementación de tutoriales e incremento de las curvas de aprendizaje en los operadores sea de lesiones palpables o no palpables.
5. Es conveniente ampliar el estudio y establecer un protocolo prospectivo para evaluar la prevalencia de diagnósticos no definitivos en los aspirados.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Ramírez Rodríguez y Ramírez Córdoba. Lesión folicular de tiroides: correlación citohistológico y análisis de casos discordantes. *Patología* 2011;49(4):243-250.
2. Yang J, Schnadig, Logrono R y colaboradores. Fine – Needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations
3. Rosen J, Stone M. Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule. *J Surg Oncol* 2006; 94: 649-661
4. Prim MP, Diego JI, Hardisson d, Madero R, Gavilan J. Factors Related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001, 124:111-114
5. Cooper S. D Doherty M.G.Haugen B.R y colaboradores. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19:11.
6. Raab S. Sy Grzybicki M. D. Cytologic-Histologic Correlation. *Cncy* 2011; 11.
7. Ozluk Y, Pehlivan E, Gulluoglu M. E. y colaboradores. The Use of the Bethesda Terminology in Thyroid Fine-Needle Aspiration Results in a Lower Rate of Surgery for Nonmalignant Nodules: A Report From a Reference Center in Turkey. *Int J.SurgPathol* 2011;19:761.
8. Bose S y Walts E. Thyroid Fine Needle Aspirate: A Post-Bethesda Update. *AdvAnatPathol* 2012;19:160–169

9. Faquin C. W. y Baloch W. Z., Fine-Needle Aspiration of Follicular Patterned Lesions of the Thyroid:Diagnosis, Management, and Follow-Up. According to National Cancer Institute (NCI) Recommendations. *Diagn. Cytopathol.* 2010;38:731–739
10. Elsheikh M. T.Asa L. S. Chan K.C. y colaboradores. Interobserver and Intraobserver Variation Among Experts in the Diagnosis of Thyroid Follicular Lesions With Borderline Nuclear Features of Papillary Carcinoma. *Am J ClinPathol* 2008;130:736-744
11. Broome T. J y Solórzano C.C. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance on the rate of malignancy in thyroid fine-needle aspiration: Evaluation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J.surg.*2011; 09: 006.
12. Crowe A.Linder A.Hameed O. y colaboradores. The Impact of Implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the Quality of Reporting, “Risk” of Malignancy, Surgical Rate, and Rate of Frozen Sections Requested for Thyroid Lesions. *Cancer Cytopathol* 2011;119:315–21
13. Layfield L, Morton J.M, Cramer M.H y colaboradores Implications of the Proposed Thyroid Fine-Needle Aspiration Category of “Follicular Lesion of Undetermined Significance”: A Five-Year Multi-Institutional Analysis.*Diagn. Cytopathol.* 2009;37:710–714.
14. Constantine G.A. Theoharis,Schofield M.K, Hammers L y colaboradores.The Bethesda Thyroid Fine-Needle Aspiration Classification System: Year 1 at an Academic Institution.*Thyroid.*2009; 19:11
15. Lubitz C.,Faquin W. Yang J. y colaboradores. Clinical and Cytological Features Predictive of Malignancy in Thyroid Follicular Neoplasms .*Thyroid* 2010: 20:1

16. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri E, y colaboradores. The Impact of Assessing Specimen Adequacy and Number of Needle Passes for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Thyroid* 2006; 16:1
17. Dustin M.S, Jo Y V, Hanley Z, K y colaboradores. High Sensitivity and Positive Predictive Value of Fine-Needle Aspiration for Uncommon Thyroid Malignancies. *Diagn. Cytopathol.* 2012;40
18. Jing X, Roh H, Stewart M y colaboradores. Minimizing the Diagnosis of follicular lesion of undetermined significance and identifying predictive features for neoplasia. *Diagn Cytopathol* 2008;36
19. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol.* 2012 May;40(5):399-403
20. Bohacek L, Milas M, Mitchell J, et.al. Diagnostic accuracy of surgeon-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan;19(1):45-51.
21. Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, et.al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid.* 2011 Mar;21(3):243-51.
22. Bakhos R, Selvaggi SM, DeJong S. et.al. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagn Cytopathol.* 2000 Oct;23(4):233-7.

23. (Feng-Hsuan Liu, M.D.,¹ Miaw-Jene Liou, M.D.,¹ Chuen Hsueh, Thyroid Follicular Neoplasm: Analysis by Fine Needle Aspiration Cytology, Frozen Section, and Histopathology. *Diagnostic Cytopathology*, Vol 38, No 11).
24. (Cibas E. Ali Syed Z. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658-665
25. Proceedings of the 2009 North American Society of head and neck companion meeting, Update to the College of American Pathologists Reporting. *Head and Neck Pathol* (2009) 3:86–93
26. Sobrinho-Simo, M. Eloy C. y colaboradores. Follicular thyroid carcinoma *Modern Pathology* 2011: 24, S10–S18
27. Yang J, Schnaing, Logrono R y colaboradores. Fine- needle Apiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer Cytopathol* 2007; 111: 306-15
28. Gamboa A, Lino S, Candanedo F y colaboradores. Tendencias en patología tiroidea en un centro de referencia: prevalencia estable del carcinoma papilar e incremento de hiperplasia nodular en tiroidectomías. *Rev Invest Clin* 2011; 63 (2): 148-154