



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.**

**PREVALENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN NÓDULOS QUE  
MIDEN 5-10 MM EN EL CENTRO MEDICO ABC**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

**PRESENTA:**

**DRA. KARINA NÚÑEZ BARRAGÁN**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. LAURA MARGARITA SÁNCHEZ GARCÍA**

**JEFE DE DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN:**

**DR. MARCO ANTONIO TELIZ MENESES**

**JEFE DE ENSEÑANZA:**

**DR. JOSE HALABE CHEREM  
MEXICO, D.F. AGOSTO 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**PREVALENCIA DE CÁNCER DE  
TIROIDES EN NÓDULOS QUE MIDEN  
5-10 MM EN CENTRO MEDICO ABC.**

***Agradezco a mi madre quien siempre esta a mi lado y es una fortaleza para mi, agradezco a mi padre quien me ha apoyado en todo momento, agradezco a mis hermanos quienes siempre han sido un ejemplo a seguir para mi, agradezco a mis hermosos sobrinos quienes siempre me recuerdan lo importante de la vida y me llenan de amor, agradezco a mi profesores quienes siempre estuvieron para mi y mi educación y se convirtieron en mis amigos, agradezco a la vida y a dios por permitirme cumplir una meta mas, fue un camino difícil pero sin todas estas personas esto no habría sido posible.***

---

**DR. JOSE HALABE CHEREM**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
**CENTRO MÉDICO ABC**

-

---

**DR. MARCO ANTONIO TÉLIZ MENESES**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**  
**CENTRO MÉDICO ABC**

---

**DRA. LAURA MARGARITA SÁNCHEZ GARCÍA**  
**MEDICO RADIÓLOGO EN CENTRO MÉDICO ABC**

## **CONTENIDO.**

<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>25</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>28</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>28</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
<b>MATERIALES.....</b>	<b>29</b>
<b>PLAN DE ANÁLISIS.....</b>	<b>29</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>29</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>33</b>

# **PREVALENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN NÓDULOS QUE MIDEN 5-10 MM EN CENTRO MEDICO ABC.**

## **MARCO TEÓRICO.**

### Nódulo tiroideo

Un nódulo tiroideo se define como una lesión dentro de la glándula tiroides que es radiológicamente distinta al parénquima tiroideo adyacente y que se visualiza en dos planos (transverso y longitudinal).<sup>1</sup>

### Epidemiología

Los nódulos tiroideos son comunes, se encuentran hasta en el 50 % de la población adulta. De forma mayoritaria aparecen entre los 30 y los 50 años, y la prevalencia aumenta con la edad. Más del 50% de hombres y mujeres en la sexta década de la vida, y más del 65% de los hombres y el 90% de las mujeres en la novena década, tienen nódulos tiroideos.<sup>2</sup>

Estudios prospectivos en la población general han mostrado una prevalencia muy alta de pequeños nódulos tiroideos detectables con ultrasonido que miden < 10 mm en el 70-83 % de los casos.<sup>3</sup>

La importancia de los nódulos tiroideos reside en la necesidad de excluir el cáncer de tiroides el cual ocurre en el 7-15 % de la población con nódulos. De los casos diagnosticados de cáncer de tiroides 39% son nódulos menores a 1 cm.<sup>4</sup>

Se estima que en el 2019 el cáncer papilar de tiroides se convertirá en el tercer cáncer mas común en la mujer con un costo estimado de hasta 21 billones de dólares en los estados unidos.<sup>5</sup>

Según estadísticas oficiales publicada en 2008, México reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes. <sup>6</sup>

### Clasificación.

Los nódulos tiroideos se clasifican en benignos y maligno.

<b>CLASIFICACIÓN DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS</b>	
<b>BENIGNOS</b>	<b>MALIGNOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nódulo coloide</b></li> <li>• <b>Adenoma folicular</b></li> <li>• <b>Quiste tiroideo</b></li> <li>• <b>Tiroiditis</b></li> <li>• <b>Otras: absceso, hematoma, tuberculosis.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neoplasias primarias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Papilar</li> <li>○ Folicular</li> <li>○ Medular</li> <li>○ Anaplasico</li> <li>○ Linfoma</li> <li>○ Teratoma</li> </ul> </li> <li>• <b>Metástasis</b></li> </ul>

### Hiperplasia y bocio.

El nódulo más frecuente en la población corresponde a hiperplasia nodular, también llamada hiperplasia adenomatoidea o nódulo coloide.

El término “bocio” hace referencia al aumento de tamaño de la glándula tiroidea por encima del límite superior del esperado para la edad y el sexo del sujeto (18 ml para la mujer y 25 ml para el hombre), independientemente de su causa. Sin embargo, esta designación suele referirse al bocio simple, un aumento de tamaño difuso o



nodular de la glándula sin origen inflamatorio ni neoplásico, que no concurre con hipertiroidismo.

El bocio puede deberse a defectos de biosíntesis, déficit de yodo, enfermedad autoinmunitaria y enfermedades nodulares. El déficit dietético de yodo es la causa más común de alteraciones tiroideas.<sup>7</sup>

Distinguimos entre bocio difuso no tóxico (también llamado simple o coloide, por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide), bocio multinodular no tóxico, bocio multinodular tóxico, nódulo solitario hiperfuncionante y neoplasias. Las dos primeras entidades son más frecuentes ante déficit de yodo.

La historia natural del bocio simple parte de una hiperplasia difusa del tiroides. Al cabo del tiempo, el exceso de coloide almacenado deviene en bocio difuso coloide. Las subsiguientes fibrosis, hemorragias, degeneración quística y calcificación dan paso a la fase de bocio nodular.<sup>8</sup>

Los nódulos hiperplásicos no requieren tratamiento a menos que produzcan síntomas compresivos.<sup>9</sup>

El bocio multinodular no tóxico afecta al 12% de la población. La prevalencia aumenta con la edad, con predominio en el sexo femenino. Por definición, se trata de pacientes eutiroideos, y por ende la TSH no suele estar elevada. No predispone a neoplasias. La patogenia del bocio multinodular tóxico es similar a la del no tóxico, con la diferencia de la autonomía funcional en el primero. Suele presentarse en pacientes ancianos, con síntomas de hipertiroidismo. El nódulo solitario hiperfuncionante o adenoma tóxico tiene un funcionamiento autónomo. Suele deberse a mutaciones en el gen que codifica la TSHR.

Por tanto, los nódulos pueden ser solitarios o múltiples, funcionantes o no funcionantes.<sup>10</sup>

### Neoplasias.

La mayoría de las neoplasias tiroideas son de origen epitelial y derivan de las células foliculares o parafoliculares. Los tumores tiroideos malignos mesenquimatosos son muy poco frecuentes, lo mismo que las metástasis en tiroides.

#### Clasificación:

##### No medulares (95%)

- Papilar (90%)
- Folicular (10%)
- Anaplásico (1%)
- Otros (linfomas, sarcomas, metástasis) (4%)

##### Medular (5%)

El 95% de los tumores no medulares son esporádicos. El resto pertenece al carcinoma familiar tiroideo no medular (CFTNM), el cual se transmite mediante herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, sin poder excluir la influencia de factores ambientales como antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello en la niñez<sup>11</sup>, radioterapia de cuerpo entero tras el trasplante de médula ósea, carcinoma de tiroides familiar, o el síndrome de cáncer de tiroides.<sup>12</sup>

Los hallazgos físicos pertinentes que sugieren posible malignidad incluyen parálisis de las cuerdas vocales, adenopatías cervicales, y fijación del nódulo al tejido circundante.

## El estudio del nódulo tiroideo.

El principal objetivo del análisis del nódulo tiroideo es descartar malignidad, y las estrategias diagnósticas se encaminan, inicialmente, a descartar esta posibilidad. Para ello, disponemos de las siguientes herramientas diagnósticas:

- Historia clínica y exploración física
- Determinación sérica de hormonas
- Pruebas de imagen
  - Ecografía
  - Gammagrafía
  - TC y RM
  - PET con 18-fluorodeoxiglucosa
- Procedimientos intervencionistas
  - BAAF guiada por ecografía
- Biopsia con aguja gruesa
- Biopsia quirúrgica

### *Historia clínica, exploración física y determinación de hormonas séricas.*

El estudio del nódulo tiroideo comienza con la historia clínica, centrada en signos y síntomas como tumoración cervical, dolor, cambios en la voz, estridor, disnea, disfagia y tos. También se ha de consignar la historia de exposición a radiaciones. La exposición del tiroides a radiaciones ionizantes aumenta la incidencia de nódulos benignos y malignos. El 50% de los nódulos palpables en tiroides irradiados será maligno.<sup>13</sup>

Se debe evaluar si concurren factores de riesgo para cáncer de tiroides. La existencia de estos factores es infrecuente, pero cuando coexisten dos o más,

el riesgo de cáncer es casi 100%.

A continuación, es preceptivo realizar la **exploración física**, centrada en determinar si existe bocio, nódulos, y en este caso, si se trata de un nódulo único o múltiple, su tamaño, consistencia y adherencia a estructuras vecinas, así como la presencia de adenopatías regionales (cervicales, submandibulares, submentonianas y supraclaviculares).

La **determinación sérica** de TSH (tirotropina u hormona estimulante del tiroides) es el paso inicial para valorar la función tiroidea. Con raras excepciones, un nivel normal de TSH excluye una anomalía primaria de la función tiroidea. Si su nivel es anormal, se determinan las fracciones de hormona tiroidea libre, la levotiroxina (T4) y la triyodotironina (T3).

Aunque los mecanismos patogénicos no están totalmente establecidos, el nivel sérico de TSH se correlaciona con el riesgo de malignidad tiroidea. Así, en pacientes con un nivel de TSH elevado, hay una mayor incidencia de neoplasias, y viceversa, de tal modo que la autonomía funcional del tiroides y la administración exógena de hormona tiroidea previenen la malignización.<sup>14</sup>

Se puede determinar la presencia de anticuerpos tiroideos, como los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, presentes en la mayoría de pacientes con enfermedades de Graves y Hashimoto.

La tiroglobulina es el componente principal del coloide y constituye el precursor de las hormonas T3 y T4. Su nivel sérico se eleva en la mayoría de las enfermedades tiroideas, pero no es un examen rutinario en el estudio de los nódulos.

El único parámetro analítico que puede orientar a malignidad es la calcitonina, segregada por las células parafoliculares, cuya elevación haría sospechar carcinoma

medular de tiroides. No obstante, su determinación no es rutinaria, sino que se reserva a pacientes con historia familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN II) o con punción del nódulo sugestiva de cáncer medular. <sup>15</sup>

### *Pruebas de imagen*

#### **Ecografía.**

Tanto la American Thyroid Association (ATA) como la American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi (AACE/AME) consideran que a todo paciente con sospecha de tener un nódulo tiroideo se le debe realizar un estudio ecográfico. <sup>16</sup>

La ecografía, precisa, barata e inocua, es con mucho la técnica de imagen de elección en el estudio inicial del nódulo tiroideo. Además, sirve de gran ayuda en combinación con procedimientos intervencionistas. Entre sus ventajas destaca su sensibilidad (permite detectar nódulos de hasta 3 mm), su especificidad (distingue entre nódulos quísticos y sólidos, así como ciertas características morfológicas que orientan a benignidad o malignidad, como se verá más adelante) y la posibilidad de evaluar la presencia y aspecto de adenopatías regionales, así como confirmar que la lesión depende realmente del tiroides. También es de gran utilidad en el posterior control de recidivas locales neoplásicas. <sup>17</sup>

#### **Semiología ecográfica del nódulo tiroideo**

Para describir un nódulo tiroideo mediante examen ecográfico hay que atender a varios aspectos del mismo:

##### **Composición:**

- Sólido
- Quístico
- Mixto

**Ecogenicidad:**

- Isoecogénico: Ecogenicidad similar a la del tejido tiroideo circundante.
- Hipoecogénico: Ecogenicidad menor que el tejido circundante.
- Hiperecogénico: Ecogenicidad mayor que el tejido circundante.

**Forma:**

- Redondeado
- Ovalado
- Irregular

**Borde:**

- Bien definido
- Mal definido

**Calcificaciones:**

- Macrocalcificaciones
- Microcalcificaciones

**Flujo intranodular:**

- Ausente
- Periférico
- Central
- Mixto <sup>18</sup>

Se puede establecer una clasificación descriptiva de los nódulos atendiendo a su composición interna predominante. Así, un nódulo puede ser sólido, quístico o mixto, con componentes sólido y quístico en distintas proporciones. Se habla de aspecto esponjiforme cuando se da la agregación de múltiples componentes microquísticos en más de 50% del volumen del nódulo. La mayoría de los nódulos malignos son sólidos.<sup>19</sup>

La ecogenicidad de un nódulo se determina por comparación con la del tiroides sano que lo rodea. Por tanto, hablamos de nódulos hiper, hipo o isoecogénicos. Para determinar la ecogenicidad de un nódulo mixto se tiene en cuenta solo la parte sólida.

Se contempla el término “hipoecogenicidad marcada” cuando el nódulo es más hipoecogénico que los músculos cervicales, y es sospechoso de carcinoma. Algunos nódulos son heterogéneos, con áreas de distinta ecogenicidad.

La forma más habitual que adopta un nódulo es ovalada. En este caso, se debe tener en cuenta el ratio entre diámetros anteroposterior y transversal, dado que cuando es superior a uno (llamado nódulo “más alto que ancho”), es un signo de sospecha. Parece que esta característica se debe a la presión ejercida por la sonda en la exploración, lo que traduce de forma indirecta la compresibilidad del nódulo como propiedad histológica. En general, los nódulos benignos son más elásticos, y se deforman con la presión. En este principio se basa, como vimos, la elastografía.<sup>20</sup>

Cuando más de 50% del borde o contorno de un nódulo no está claramente definido, se considera como mal definido. Las lesiones malignas tienden a tener márgenes mal definidos o irregulares, mientras que los nódulos benignos tienden a tenerlos bien definidos.<sup>21</sup>

El halo hipoecoico o borde alrededor de un nódulo tiroideo es producido por una pseudocápsula de tejido conectivo fibroso, un parénquima tiroideo comprimido e infiltrados inflamatorios crónicos. Un margen mal definido e irregular sugiere infiltración maligna en el tejido adyacente.

Las calcificaciones son frecuentes en los nódulos tiroideos tanto benignos como malignos. No son específicas de una u otra histología, sin embargo, las microcalcificaciones son un signo de sospecha, dado que son muy frecuentes en el carcinoma papilar, y representan los cuerpos de psamoma. Su aspecto ecográfico es el de un punteado hiperecogénico con escasa o nula sombra acústica. Representan la superposición de cuerpos de psamoma. También se pueden ver en neoplasias malignas de otras estirpes, y en lesiones benignas como el adenoma folicular y la tiroiditis de Hashimoto. Las calcificaciones toscas intranodulares, distróficas,

representan necrosis, y pueden aparecer también en nódulos malignos. Cuando se dan en un nódulo solitario, aumenta el grado de sospecha. Pueden coexistir con las microcalcificaciones de un carcinoma papilar, y son las más características del carcinoma medular.

Las calcificaciones periféricas y las calcificaciones tiroideas aisladas son típicamente benignas.<sup>22</sup>

Para el estudio del flujo nodular se emplea la ecografía Doppler. La correlación del patrón de flujo con el grado de sospecha es ampliamente discutida. Algunos estudios han relacionado el flujo central con un mayor riesgo de malignidad, frente a la vascularización de predominio periférico, más relacionado con nódulos benignos. No obstante, se trata de un hallazgo poco específico.<sup>23</sup>

En cuanto al número, los pacientes con múltiples nódulos tiroideos tienen el mismo riesgo de malignidad que aquellos con un nódulo solitario, e incluso que aquellos con bocio difuso.<sup>24</sup>

El tamaño del nódulo también es independiente del riesgo de malignidad. Se ha demostrado que no es menos frecuente el cáncer en nódulos de tamaños inferiores a 10 mm, por lo que se infradiagnosticaría un número importante de casos. El tamaño mínimo para biopsiar un nódulo está en debate. Las nuevas guías de la ATA del 2015 recomiendan la biopsia de nódulos solo cuando estos son mayores a 1 cm mientras que las guías europeas aun recomiendan la toma de biopsia a nódulos con características malignas aunque estos midan menos de 1 cm.

Las características ecográficas de un nódulo son más útiles que su tamaño para predecir malignidad. De haber una neoplasia en un tiroides multinodular, este no será necesariamente el nódulo de mayor tamaño, lo cual no es tenido en cuenta por muchos médicos prescriptores de punciones, que solicitan al radiólogo “realizar punción del nódulo dominante”. Ante un tiroides multinodular, si solo se estudia el nódulo más



grande, muchas neoplasias quedarán sin diagnosticar. Se debe analizar las características ecográficas de cada uno de los nódulos y seleccionar los que deben ser puncionados atendiendo a estas, como se haría con un nódulo único.

También deben estudiarse los crecimientos difusos rápidos del tiroides, a fin de descartar carcinoma anaplásico, metástasis o linfoma.<sup>25</sup>

Hallazgos ecográficos a favor de benignidad:

- Quistes simples: siempre son benignos, aunque son muy infrecuentes en el tiroides.
- Hiper o isoecogénico.
- Componente quístico significativo.
- Márgenes bien definidos.
- Calcificación periférica.

Hallazgos ecográficos a favor de malignidad:

- Totalmente sólido.
- Hipoecogénico.
- Microcalcificaciones.
- Margen irregular o microlobulado.
- Halo periférico hipoecogénico grueso.
- Vascularización intranodular irregular
- Diámetro anteroposterior > transversal (nódulo “más alto que ancho”).
- Adenopatías.

Numerosos estudios han tratado de definir las características ecográficas predictoras de malignidad, sin encontrar ninguna que posea tanto alta sensibilidad como alto valor predictivo positivo. Además, existe una marcada variabilidad interestudio en los parámetros estadísticos de cada hallazgo ecográfico. La

característica aislada que ha mostrado mayor sensibilidad es la composición sólida, pero tiene bajo valor predictivo positivo, y el hallazgo con mayor valor predictivo positivo lo constituyen las microcalcificaciones, pero la sensibilidad es baja. Sin embargo, la combinación de varias características ecográficas sí se asocia a un mayor riesgo.<sup>26</sup>

Los nódulos quísticos puros (muy pocos comunes, menos de 1%), y los nódulos parcialmente quísticos (20%) tienen baja probabilidad de ser malignos (0,5% a 3%).<sup>27</sup>

Puesto que no existe consenso total en cuanto a qué características ecográficas debe presentar un nódulo para indicar la punción del mismo, se han elaborado varias guías de uso internacional. No obstante, pese a que todas comparten unos criterios básicos, no se ha establecido una guía única por el momento.

Las principales guías internacionales para el manejo del nódulo tiroideo en el momento actual son las recomendaciones de la American Thyroid Association (ATA), el consenso de la Society of Radiologists in Ultrasound y la guía común de la American Association of Clinical Endocrinologists, la Associazione Medici Endocrinologi, y la European Thyroid Association.<sup>28</sup>

### *Procedimientos intervencionistas*

#### **Citología.**

El estudio citológico de la muestra obtenida mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se considera el procedimiento de elección en el diagnóstico preoperatorio del nódulo tiroideo, ya que se trata de una técnica sencilla, rentable y específica con escasas complicaciones.<sup>29</sup>

La literatura refleja que esta prueba posee elevadas sensibilidad (65-99%) y especificidad (72-100%), las cuales se ven influidas por la experiencia de quien realiza la punción y quien examina la muestra.<sup>30</sup>

La generalización de la PAAF tiroidea ha supuesto una importante disminución en el número de intervenciones quirúrgicas, así como un incremento en el número de nódulos malignos tratados.<sup>31</sup>

Se puede realizar por palpación en los casos en los que el nódulo sea detectable al tacto, pero cada vez está más extendida la punción bajo control ecográfico.

La PAAF debe ser considerada ante cualquier nódulo solitario firme a la palpación, o asociado a adenopatías, crecimiento rápido, adhesión a tejidos adyacentes o aparición de ronquera. También estará indicada en aquellos nódulos con características ecográficas sospechosas. Podría obviarse la PAAF preoperatoria e intervenir directamente cuando se trata de un nódulo solitario en pacientes con antecedentes de alto riesgo, como historia familiar de cáncer de tiroides, MEN II o radioterapia de cabeza / cuello, pues el riesgo de cáncer es muy elevado.<sup>32</sup>

### **Punción con aguja fina guiada por ecografía.**

La PAAF es la prueba principal en el estudio del nódulo tiroideo, pues provee de información sobre su composición celular. Guiado por ecografía, este procedimiento se facilita, al poder tener un control de la aguja en tiempo real. Además, permite realizar punción a nódulos no palpables, disminuye el número de falsos negativos y de extensiones no diagnósticas.<sup>33</sup>

### **Técnica:**

La prueba comienza explicando al paciente en qué consiste la intervención, ante la cual, suele presentarse incertidumbre y ansiedad. Es necesario obtener el consentimiento informado.

El paciente se coloca en decúbito supino, con una almohada bajo los hombros, a fin de que el cuello esté ligeramente hiperextendido.

Mediante ecografía se selecciona un trayecto seguro, evitando los vasos sanguíneos y la vía aérea. Se emplea una sonda ecográfica lineal de alta frecuencia (7,5 – 15 MHz).

El uso de anestésico local no es necesario, si bien algunos autores recomiendan administrar lidocaína cuando sean previsibles numerosas punciones repetidas.

Se puede usar agujas de distintos calibres, de 21 a 27 G. Esta aguja se introduce en el nódulo bajo control ecográfico. Se pide al paciente que no hable ni trague durante la punción.

El transductor se coloca justo sobre la lesión, y la punta de la aguja debe visualizarse durante todo el procedimiento. La aguja puede introducirse de dos formas respecto al transductor: paralela o perpendicular al mismo. Una vez dentro, se mueve despacio y se aspira material de varias zonas del nódulo con la jeringa. Se vierte el contenido en un cristal de citología, se extiende, se tiñe y se fija en seco, con laca o alcohol. La tinción de Papanicolau es la más empleada.

Tras la intervención, se indica al paciente que realice compresión local durante al menos media hora, y se le advierte que debe acudir a Urgencias si experimentara hinchazón en el cuello (por la remota posibilidad de hematoma cervical).<sup>34</sup>

Una alternativa a la PAAF es la punción con aguja fina sin aspiración, que se realiza con el mismo tipo de aguja pero sin succionar con una jeringa, obteniendo la muestra por capilaridad. Esta técnica es especialmente útil en lesiones muy vascularizadas, por el riesgo de aspirar abundante material hemático que inutilice la muestra. No se han hallado diferencias significativas entre ambas en cuanto al diagnóstico.

### **Complicaciones:**

La BAAF es una técnica muy segura, con escasas y leves complicaciones (hematomas cutáneos o intranodulares, dolor irradiado al oído). Muy infrecuente es la aparición de un hematoma cervical.

No se solicita un estudio de coagulación de forma rutinaria. No hay consenso sobre si hay que suspender la toma de antiagregantes o de anticoagulantes previamente.<sup>35</sup>

### **Precisión diagnóstica:**

Según las series, la BAAF tiene una sensibilidad del 76-98%, especificidad del 71-100%, el 0-5% de falsos negativos y 0-5,7% de falsos positivos.

También permite estudiar las adenopatías cervicales, y está indicada siempre que están presentes, con independencia de los hallazgos tiroideos.

La BAAF guiada por ecografía se usa en el estudio de recurrencias tumorales, siendo más sensible que la determinación de tiroglobulina, la PET y la gammagrafía. La detección de recidivas tumorales en el lecho quirúrgico se ve dificultada por la aparición de tejido cicatricial. Para este fin se utiliza la detección de tiroglobulina sérica, la

ecografía y técnicas de medicina nuclear, para identificar áreas de captación de yodo. La ecografía es más sensible que la tiroglobulina sérica en la detección de recidivas.

Al explorar el lecho quirúrgico es fundamental comparar con estudios anteriores. Ante neoplasias diferenciadas, será signo de recidiva el crecimiento de nódulos hipoecogénicos, las microcalcificaciones en estos y el flujo intranodular irregular.<sup>36</sup>

### **Limitaciones de la BAAF:**

#### **1. Muestra insuficiente para el diagnóstico:**

Para que una muestra sea válida debe contener al menos 6 grupos de células, con un mínimo de 10 ó 15 células por grupo, en dos cristales obtenidos de dos punciones del mismo nódulo.

Factores que propician que la muestra no sea satisfactoria son el difícil acceso al nódulo para su punción, su tamaño demasiado pequeño (<1 cm) o demasiado grande (>4 cm), con lo que se puede obtener el material de la zona no maligna, y que el nódulo esté mal definido en la imagen ecográfica.

#### **2. Falsos positivos y falsos negativos:**

##### **Falsos positivos:**

El 3-6% de los resultados positivos para cáncer no son malignos. La entidad que más frecuentemente produce este error es la tiroiditis de Hashimoto, que se puede confundir con un linfoma o con un carcinoma papilar.

##### **Falsos negativos:**

Este error oscila entre el 1 y el 11%. Además del error de interpretación por parte del patólogo, la causa puede ser la obtención de una muestra insuficiente, donde no se incluye tejido maligno.

Para minimizar este error, en general se acepta realizar un seguimiento clínico y ecográfico de los nódulos con una BAAF benigna, a los 6-18 meses, y repetirla solo si se observan signos ecográficos sospechosos o crecimiento significativo del nódulo (>20% de su diámetro).<sup>37</sup>

La American Thyroid Association (ATA) considera admisible un rango de 0–5% de casos malignos clasificados como benignos.<sup>38</sup>

## **El informe citopatológico: El sistema Bethesda.**

Para comunicar los resultados de las citologías al resto del equipo médico es de vital importancia que el informe sea concreto y la información resulte útil para tomar decisiones en el manejo clínico.

A fin de homologar los tipos de informes, en 2007 el National Cancer Institute llevó a cabo una conferencia internacional en la ciudad de Bethesda, donde se diseñó un sistema para crear informes estandarizados al que se llamó *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, o sistema Bethesda, que establece 6 categorías diagnósticas, cada una de las cuales implica un determinado riesgo de malignidad y comporta un determinado manejo clínico. El sistema Bethesda establece 6 categorías diagnósticas, con 2 subcategorías

## **SISTEMA BETHESDA**

### **I. No diagnóstica o insatisfactoria**

- Solo líquido quístico

- Muestra virtualmente acelular
- Otras (artefactadas)

## **II. Benigna**

- Consistente con nódulo folicular benigno (incluye nódulo adenomatoso, nódulo coloide, etc)
- Consistente con tiroiditis linfocitaria en el contexto clínico apropiado
- Consistente con tiroiditis granulomatosa (subaguda)
- Otras

## **III. Atipia de significación indeterminada o lesión folicular de significación indeterminada**

## **IV. Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular**

- Especificar si es de tipo células de Hürthle

## **V. Sospechosa de malignidad**

- Sospechoso de carcinoma papilar
- Sospechoso de carcinoma medular
- Sospechoso de carcinoma metastásico
- Sospechoso de linfoma
- Otras

## **VI. Maligna**

- Carcinoma papilar de tiroides
- Carcinoma poco diferenciado
- Carcinoma medular de tiroides
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma con características mixtas (especificar)



- Carcinoma metastático
- Linfoma no-Hodgkin
- Otras <sup>39</sup>

### **Recomendaciones de la *American Thyroid Association (ATA)***

La sociedad americana de tiroides hizo una nueva revisión de las guías realizadas en el 2009 en al 2015 en donde se decidieron nuevos criterios para el manejo, estudio y tratamiento de los nódulos tiroideos. De acuerdo a las características sonográficas de los nódulos se dividen en benignos, sospecha muy baja, sospecha baja, sospecha intermedia y sospecha alta de malignidad respectivamente estimando así el riesgo de malignidad y definiendo su manejo. Actualmente estas guías ya no recomiendan la toma de biopsia a nódulos subcentimétricos. <sup>40</sup>

### **Consenso de la *Society of Radiologists in Ultrasound***

La *Society of Radiologists in Ultrasound* reunió en Washington DC a especialistas de distintas disciplinas para elaborar un consenso sobre qué nódulos tiroideos visualizados por ecografía debían ser sometidos a PAAF diagnóstica.

Teniendo en cuenta los estudios publicados que reflejan la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los distintos hallazgos ecográficos en los nódulos, establecieron la recomendación de realizar PAAF a aquellos que cumplan las siguientes características:

- Nódulo de diámetro  $\geq 1.0$  cm si tiene microcalcificaciones.
- Nódulo de diámetro  $\geq 1.5$  cm si tiene macrocalcificaciones o si es total o casi totalmente sólido.
- Nódulo de diámetro  $\geq 2.0$  cm si es mixto sólido-quístico, quístico con un componente sólido mural o que haya crecido sustancialmente ( $> 3$  mm).

- Presencia de adenopatías.

La guía de *la Society of Radiologists in Ultrasounds* no recomienda realizar PAAF a nódulos menores de un centímetro partiendo de la premisa de que el tratamiento quirúrgico del microcarcinoma no afecta a la supervivencia.

Estas son recomendaciones generales a aplicar en adultos con nódulos tiroideos visualizados por ecografía. No se trata de normas estrictas, y no se deben aplicar a pacientes que tengan criterios clínicos o físicos de alto riesgo para cáncer.<sup>41</sup>

### **Criterios de la *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi* y *European Thyroid Association* (AACE / AME / ETA)**

La *American Association of Clinical Endocrinologists*, la *Associazione Medici Endocrinologi*, y la *European Thyroid Association*, en una guía común publicada en 2010 indican la realización de PAAF en los siguientes casos:

- Nódulo sólido hipoecogénico > 1.0 cm.
- Nódulo de cualquier tamaño con hallazgos ecográficos sugestivos de crecimiento extracapsular o adenopatías cervicales.
- Nódulo de cualquier tamaño con historia de irradiación del cuello en la infancia o adolescencia, familiares de primer grado con carcinoma papilar o medular de tiroides o MEN-2, antecedente personal de cirugía tiroidea por cáncer o elevación de niveles de calcitonina.
- Nódulo < 1.0 cm con factores ecográficos de riesgo de malignidad (la coexistencia de 2 o más incrementa el riesgo notablemente).<sup>42</sup>

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de compartir muchas similitudes, unas pocas diferencias están presentes en estas guías de práctica clínica. Las controversias reflejan la falta

observada en algunos casos, de consistencia de los resultados. Esto es probablemente debido a la disponibilidad variable de los recursos técnicos y habilidades profesionales, además de la distinta prevalencia geográfica de la patología tiroidea. Por lo tanto, no deben entenderse con rigidez, sino con carácter de recomendaciones.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de cáncer de tiroides en nódulos subcentimétricos en nuestra población y cual guía internacional debemos seguir?

¿Es una buena práctica la toma de biopsia a estos nódulos?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Hasta la fecha se han diseñado numerosos sistemas para distinguir los nódulos tiroideos benignos de los malignos mediante estudios de imagen, sin que ninguno de ellos disfrute de las suficientes sensibilidad y especificidad y, a pesar de la existencia de detalladas recomendaciones de las principales sociedades científicas, persisten controversias y no se ha establecido un protocolo común de actuación.

The Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) del 2005 y las guías de American Thyroid Association publicadas en el 2015 no recomienda la toma de biopsia a nódulos subcentimétricos (5-10 mm), mientras que las guías de la American association of clinical endocrinologist ( AACE ) y las guías de la sociedad europea de tiroides (ETA) del 2010 justifican la toma de biopsia en nódulos subcentimétricos con características ultrasonográficas sospechosas y en pacientes con historia de alto riesgo.

En los Estados Unidos, hubo aproximadamente 63.000 nuevos casos de tiroides en el 2014, en comparación con 37.200 en 2009, este cambio se ha atribuido a

un aumento en la incidencia de cáncer papilar de tiroides. Por otra parte 25% de los nuevos cánceres de tiroides diagnosticados fueron menores a 1 cm.

En 2019, un estudio predice que el cáncer papilar de tiroides se convertirá en el tercer cáncer más común en las mujeres con un costo de \$ 19-21 billones de dólares en los Estados Unidos. La optimización a largo plazo en los resultados de salud y la educación sobre el pronóstico potencial para las personas con tumores de tiroides es de importancia crítica.

La mayoría de los pacientes sabiendo que hay un nódulo con características malignas y que tiene una historia de riesgo para cáncer de tiroides preferirán tener un diagnóstico histopatológico. Además hay un pequeño subconjunto de éstos micronódulos que muestran una naturaleza más agresiva.

## **OBJETIVOS.**

Primario: Determinar la incidencia de cáncer de tiroides en nódulos subcentimétricos en nuestra institución para así poder determinar si es justificado o no la toma de biopsia en estos nódulos.

Secundarios:

Correlación entre nódulos subcentimétricos y características sonográficas así como edad y cáncer de tiroides

Identificar los procedimientos de BAAF guiados por ultrasonido de nódulos tiroideos realizados en Enero del 2012 a Marzo del 2016.

Describir las características ultrasonográficas de los nódulos biopsiados.

## **HIPÓTESIS.**

Existe una alta prevalencia de cáncer de tiroides en nódulos subcentimétricos el cual puede tener un desarrollo tórpido por lo que se justifica la toma de BAAF a estos nódulos.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO**

La investigación a realizar será de tipo descriptivo en donde se pretende describir la relación entre dos variables: los nódulos de tamaño entre 5-10 mm y el resultado histopatológico de la BAAF; retrospectivo y transversal ya que se recolectaron datos y procedimientos realizados en un periodo de tiempo determinado de marzo del 2012 a Marzo del 2016,

### **UNIVERSO**

Pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo a quienes se les realizó BAAF guiada por ultrasonido.

### **POBLACIÓN DEL ESTUDIO.**

Pacientes del Campus Observatorio y Santa Fe del Centro Médico ABC a los que se les realizó BAAF guiada por ultrasonido realizada en el departamento de Radiología e Imagen molecular de ambos campus.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

#### *Criterios de inclusión.*

Pacientes a quienes se les realizó BAAF tiroidea en el campus observatorio del Centro Médico ABC en el periodo de Marzo de 2012 a Marzo del 2016.

### *Criterios de Exclusión.*

Pacientes que no cuenten con diagnóstico citopatológico reportado en archivo digital

### **VARIABLES**

Edad: numérica, discreta 0 - 100

Sexo: categórica dicotómica, femenino masculino

Tamaño del nódulo: categórica, <1, 1-1.5, 1.5 - 2, >2

Hallazgos por ultrasonido: nominal. microcalcificaciones, hipoecoico, margenes, solido, vascularidad, mas alto que ancho.

Escala de B: categórica

Malignidad: categórica dicotómica.

### **MATERIALES**

- 1.- Recursos humanos (personal médico del departamento de imagen).
- 2.- Sistema de archivo digital PACS y RIS carestream del hospital ABC.
- 3.- Reportes y notas médico-quirúrgicas e histopatológicas de TIMSA

### **PLAN DE ANÁLISIS.**

Se utilizó estadística descriptiva para reportar las características de la muestra, se expresan medidas de tendencia central y dispersión, las frecuencias de variables categóricas están expresadas en centiles.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Éste protocolo ha sido aprobado por el Comité de Investigación y por el comité de Ética en Investigación del Centro Médico ABC. Debido a que el estudio consiste únicamente en un análisis grupal observacional, no se solicitó consentimiento informado a cada paciente incluido, ya que solo se revisaron archivos electrónicos y

expedientes, todo esto de acuerdo con el reglamento de la ley general en materia de investigación en Salud en donde se considera a este tipo de estudios como investigación sin riesgo y por lo tanto:

No requiere de consentimiento informado por parte del paciente.

Requiere autorización por parte de los comités de bioética e investigación institucional.

## RESULTADOS.

Se revisaron un total de 173 archivos de imagen y expedientes electrónicos de pacientes a los que se les realizó BAAF guiada por ultrasonido en el departamento de Radiología e Imagen en campus observatorio y santa fe del centro médico ABC en el periodo comprendido de Enero del 2013 a Marzo del 2016.

Según la distribución por grupo de edad se estudiaron pacientes de edades entre 13 y 84 años con una media de 51.8 años +/- 15.4.

De acuerdo al género se estudiaron 134 pacientes femeninas y 39 pacientes masculinos siendo así más frecuente la realización de las BAAF en pacientes femeninas en un 77%.

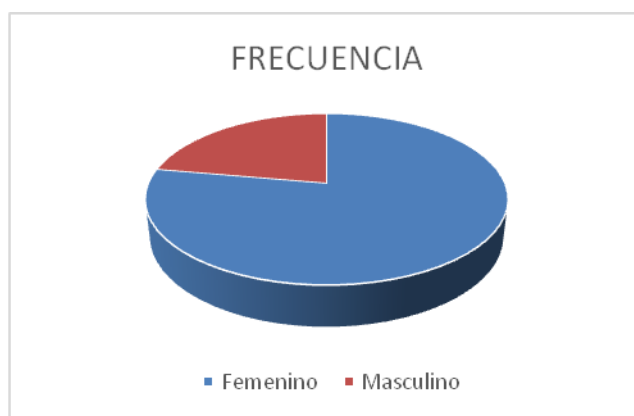


Gráfico 1. Porcentaje de distribución por sexo.

Se realizaron BAAF a nódulos con tamaño menor a 1 cm hasta mayores de 2 cm con una mayor frecuencia en los menores a 1 cm de los cuales el 15 % fueron malignos.

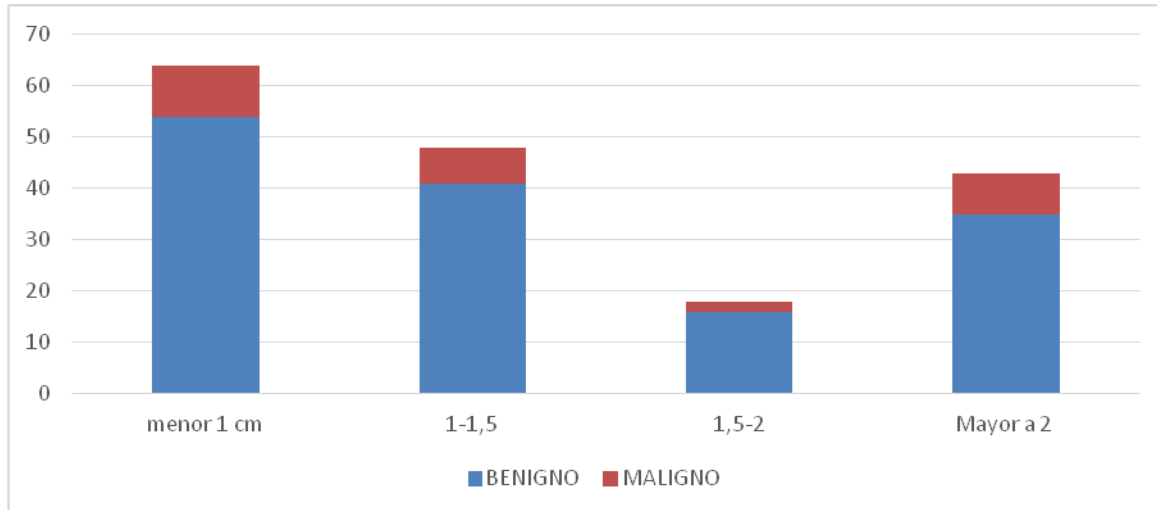


Gráfico 2. BAAF realizadas y distribuidas de acuerdo al tamaño de los nódulos y su porcentaje de malignidad de acuerdo al resultado histopatológico por pieza quirúrgica.

En cuanto a las características sonográficas que se obtuvieron con mas frecuentes en los nódulos menores a 1 cm fueron las microcalcificaciones que se presentaron en un porcentaje del 48 %, el 35 % fueron hipoecoicos, el 39 % presento márgenes irregulares, el 63 % fueron sólidos y el 96 % presento vascularidad central y periférica.

## **DISCUSIÓN.**

La elevada prevalencia de nódulos tiroideos y su creciente detección con el desarrollo de mejores medios diagnósticos hace necesario limitar aquellos nódulos a los que se prescribe punción diagnóstica. Aplicar criterios ecográficos reduce muy significativamente el número de BAAF que deben realizarse, con un nivel de confianza muy alto



Se han publicado muchos artículos describiendo los criterios ultrasonograficos asociados a un riesgo alto de malignidad.

Dos de las mas recientes guías para el manejo de los nódulos tiroideos son “American association of clinical endocrinologist, American college of endocrinology and associazione medici endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update ”y “2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer“.

Ambas guías tiene excelentes recomendaciones en diagnostico y tratamiento pero aun están incompletas en algunas áreas por lo cual comienzan a causar controversia.

Una área de controversia en particular son los nódulos que miden de 5-10 mm llamados subcentimetricos, las guías americanas de tiroides ya no recomiendan la toma de biopsia a estos nódulos sea cual sea sus características y las guías americanas de endocrinólogos aun recomiendan la toma de biopsia a estos nódulos si tiene características ultrasonograficas que orienten a malignidad.

## **CONCLUSIÓN**

En nuestra institución preferimos la toma de biopsia a estos nódulos subcentimetricos ya que no existen datos concluyentes en cuanto a si es mejor o no la toma de biopsia en estos nódulos y la mayoría de los pacientes con nódulos con características sonograficas malignas prefieren saber si ese nódulo es maligno o no; además es un hecho que algunos de estos nódulos subcentimetricos que son malignos presentan una naturaleza más agresiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. (Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ 2000 Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 133:696–700.
2. (Mistry SG, Mani N, Murthy P. Investigating the value of fine needle aspiration cytology in thyroid cancer. *J Cytol.* 2011;28(4):185-90.)
3. (Gilles Russ a Sophie Leboulleux b Laurence Leenhardt a Laszlo Hegedüs. Thyroid Incidentalomas: Epidemiology, Risk Stratification with Ultrasound and Workup. *Eur Thyroid J* 2014;3:154–163
4. (Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764–1771. Davies L, Welch HG 2014 Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:317–322)
5. (Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Grogan RH 2013 The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22:1252–1259)
6. (Martín Granados García.et al. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México* 2014)
7. (Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2):561-6.
8. (Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005;21(3):157 65).
9. (Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol.* 2009; 50:383–388)
10. (Tofé Povedano S, Argüelles Jiménez I, García Fernández H, Quevedo Juanals J, Díaz Medina S, Serra Soler G et al. Routine performance of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration biopsy in the setting of a high-resolution endocrinology practice. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(2):43-8.

11. (Richards ML 2010 Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid* 20:707–713.
12. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr 1997 Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336:897–904.
- 13.43 Yeung M, Serpell J. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist* 2008; 13: 105112
- 14.Boelaert. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *K.Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1065-72.)
- 15.(Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4295–4301
- 16.Yeung M, Serpell J. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist* 2008; 13: 105112.
- 17.Lew JI, Solorzano CC. Use of ultrasound in the management of thyroid cancer. *Oncologist*. 2010;15(3):253-8.
- 18.Choi YJ, Kim SM, Choi SI. Diagnostic accuracy of ultrasound features in thyroid microcarcinomas. *Endocr J*. 2008;55(5):931-8.
- 19.Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):1175-9.
- 20.Yoon SJ, Yoon DY, Chang SK, Seo YL, Yun EJ, Choi CS et al. "Taller-than-wide sign" of thyroid malignancy: comparison between ultrasound and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(5):420-4.
- 21.Popli MB, Rastogi A, Bhalla P, Solanki Y. Utility of gray-scale ultrasound to differentiate benign from malignant thyroid nodules. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(1):63-8.

22. Kim BK, Choi YS, Kwon HJ, Lee JS, Heo JJ, Han YJ et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J*. 2012 Oct 6.
23. Algin O, Algin E, Gokalp G, Ocakoğlu G, Erdoğan C, Saraydaroglu O et al. Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. *Korean J Radiol*. 2010;11(6):594-602.
24. Frates et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9):3411–3417.
25. Kim DW, Park AW, Lee EJ, Choo HJ, Kim SH, Lee SH, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules smaller than 5 mm in the maximum diameter: assessment of efficacy and pathological findings. *Korean J Radiol*. 2009;10(5):435-40.
26. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9.
27. Park JM, Choi Y, Kwag HJ. Partially cystic thyroid nodules: ultrasound findings of malignancy. *Korean J Radiol*. 2012;13(5):530-5.
28. Hambly N, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S et al. Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. *AJR*. 2011; 196:655-660.
29. Gupta M, Gupta S, Gupta VB. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in the diagnosis of solitary thyroid nodule. *J Thyroid Res*. 2010 Apr 18;2010:379051.
30. Park JH, Kim HK, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY et al. Second opinion in thyroid fineneedle aspiration biopsy by the Bethesda system. *Endocr J*. 2012;59(3):205-12.
31. Bonzanini M, Amadori P, Morelli L, Fasanella S, Pertile R, Mattiuzzi A et al. Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective

- descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res.* 2011;2011:251680.
32. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg.* 2006;40:223-38.
  33. Linares Y. Citopatología del cáncer de tiroides. *Rev Venez Endocrinol Metabol.* 2010; 8(2):71.
  34. Sengupta A, Pal R, Kar S, Zaman FA, Sengupta S, Pal S. Fine needle aspiration cytology as the primary diagnostic tool in thyroid enlargement. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):113-8.
  35. Tauro LF, Lobo GJ, Fernandes H, George C, Aithala PS, Shenoy D et al. A Comparative Study on Fine Needle Aspiration Cytology versus Fine Needle Capillary Cytology in Thyroid Nodules. *Oman Med J.* 2012;27(2):151-6.
  36. Kim MJ et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *RadioGraphics* 2008; 28:1869–1889
  37. Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. *Radiología.* 2008; 50: 471-81.
  38. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
  39. Cibas E, Syed A. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:658-665.
  40. Bryan R. Haugen,1,\* Erik K. Alexander,2 Keith C. Bible et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* Volume 26, Number 1, 2016
  41. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q.* 2006;22(4):231-8.
  42. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of

Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(5 Suppl):1-50.