

# El Diagnóstico de Neoplasia Folicular

Ana Olivia Cortés Flores<sup>1</sup>, Martín Granados García<sup>1</sup>, Ana María Cano Valdés<sup>2</sup>,  
Lorena Flores Hernández<sup>3</sup> e Imelda del Carmen González Ramírez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>2</sup> Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>3</sup> Departamento de Citología. Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>4</sup> Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana.

## Resumen

EL CÁNCER DE TIROIDES suele presentarse como un nódulo tiroideo, sin embargo, la minoría de los nódulos clínicamente obvios son malignos. Pero los nódulos tiroideos son lesiones muy frecuentes, en individuos >40 años, nódulos palpables están presentes en 4 a 10% de ellos y la frecuencia alcanza 60% cuando se utiliza Ultrasonograma tiroideo (USG).

Debido a que sólo 5 a 30% de los nódulos son malignos y necesitan tratamiento quirúrgico, se requiere una evaluación precisa para evitar cirugías innecesarias. La Biopsia de Aspiración de Aguja Delgada (BAAD) es el examen más sensible en la evaluación inicial de los pacientes con nódulo tiroideo, pero su interpretación podría ser no fácil, especialmente cuando se informa neoplasia folicular, porque la naturaleza del nódulo resulta incierta.

Se ha intentado mejorar el valor predictivo de malignidad agregando algunos factores clínicos, características ultrasonográficas, estudios de medicina nuclear y marcadores biomoleculares. Se hace una revisión de la literatura al respecto y analizamos nuestra experiencia. Creemos que la BAAD es la herramienta más útil para la evaluación inicial de los nódulos tiroideos, pero la evaluación clínica debe formar parte del proceso diagnóstico para mejorar el valor predictivo.

**Palabras Clave:** Cáncer de tiroides, Biopsia con aguja delgada, Neoplasia folicular, Aspirados Indeterminados, Predictores de malignidad.

## Abstract

Thyroid cancer usually present as a nodule, however, not all nodules are malignant. In individuals >40 years of age, palpable thyroid nodules are present in 4–10% and reach 60% when Ultrasonogram (USG) is used, but only 5–30% are malignant. Thus, a precise evaluation is required to avoid unnecessary surgeries. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is a useful test for initial evaluation; nevertheless, interpretation could be difficult, when follicular neoplasm is reported because malignancy is uncertain.

Some clinical factors, ultrasonographic characteristics, nuclear medicine tests y molecular biomarkers have been proposed in order to enhance predictive value. We discussed literature regarding this topic and analyzed our experience. We think FNAB is a very useful tool for initial evaluation of thyroid nodules, but clinical evaluation must be considered to enhance predictive value.

**Key words:** Thyroid cancer, Fine Needle aspiration Biopsy, Follicular Neoplasm, Indeterminate aspirates, Predictors of malignancy.

### Correspondencia:

**Martín Granados García**

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología.  
San Fernando 22. Col. Sección XVI. Tlalpan D.F.  
e-Mail: martingranadosmx@yahoo.com.mx

El cáncer de tiroides representa menos del 1% de las enfermedades malignas, con incidencia de 0.004% por año (1-3). En México, en el 2002, se reportaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas, de los cuales, 357 casos fueron varones y 1580 mujeres, lo que significó el 0.95 y 2.25% de las malignidades en hombres y mujeres, para una relación de 4.4:1 (4). En el mismo año, ocurrieron 460 muertes lo que significó una tasa de 0.4 por 100,000 habitantes (4).

A pesar de que el cáncer de tiroides es relativamente raro y su pronóstico es favorable, el desarrollo de nódulos tiroideos es un fenómeno muy común. Su frecuencia es de 4 a 10% por palpación y hasta 67% por ultrasonografía en la población general (1,2).

La mayoría de estos nódulos son de naturaleza benigna. Solo 5 a 30% (5) son malignos y requieren intervención quirúrgica. La incidencia de nódulos indeterminados varía entre el 10 y el 25% (6).

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 a 11% de los pacientes (7, 8), y en nuestra experiencia se presenta en el 6.4% de las ocasiones.

La citología por aspiración, 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 de muestreo (9,10).

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 aún parece ser la mejor forma para distinguir la naturaleza de la lesión.

La BAAD se ha utilizado desde 1930 y actualmente es reconocida por su certeza diagnóstica y favora-

ble relación costo-efectividad en el diagnóstico de enfermedades tiroideas (2,3). Es el principal método diagnóstico en la evaluación inicial del nódulo tiroideo solitario. Gracias a este método, el número de pacientes sometidos a cirugía ha disminuido en aproximadamente 25% según St. Louis (1) y la frecuencia de tiroidectomía por malignidad se ha duplicado o triplicado.

Los especímenes de la BAAD se reportan como benignos (nódulos coloides o hiperplásicos), malignos, indeterminados (incluyendo: neoplasia o lesión de células de Hürtle o lesión o neoplasia folicular), malignos, e inadecuados (no diagnósticos).

A pesar de su efectividad, los casos no diagnósticos (15%) o sospechosos (10%) persisten como un dilema en el manejo (9), en particular el grupo de las "lesiones" o "neoplasias foliculares" que pueden corresponder a nódulos hiperplásicos, bocio nodular y adenomas foliculares, pero también a carcinomas foliculares o carcinomas papilares con variante folicular (2,11). Finalmente el diagnóstico de benignidad se reporta en 80% de los casos, las neoplasias foliculares benignas (adenomas) en 10 a 15% y el carcinoma tiroideo en 5% de los pacientes (6).

Resulta imposible distinguir citológicamente entre adenoma y carcinoma folicular (CF), debido a que se requiere evidencia histológica de invasión capsular y vascular, lo cual no es definido con la BAAD. La tasa de falsos negativos en citología tiroidea varía en la literatura de 1 a 6 hasta el 18% (9, 12).

Aunque se ha usado el gamagrama tiroideo para tratar de discernir entre lesiones benignas y malignas, su bajo valor predictivo limita su utilidad, mientras que la BAAD, como cualquier otra forma de diagnóstico, está sujeta a errores de muestreo. Un espécimen adecuado se define por la presencia de 5 a 6 fragmentos de tamaño medio de epitelio folicular en al menos dos laminillas (3). Otros autores requieren la presencia de 8 a 10 grupos celulares adecuadamente fijados y teñidos en dos laminillas y cada grupo debe constar al menos de 10 células (13).

En manos experimentadas se reportan pocas complicaciones de la BAAD de tiroides como dolor persistente, hematoma, infección, y eventualmente parálisis facial. Los implantes en el trayecto de la aguja son poco comunes (6).

Se ha utilizado la ultrasonografía de la glándula tiroides como una herramienta para mejorar la certeza diagnóstica de la BAAD, identificando las zonas sospechosas. Las indicaciones para biopsia guiada por éste método incluyen nódulos profundos, pequeños, no palpables, complejos y adenopatías no palpables (6). Las características sonográficas que sugieren malignidad son la presencia de microcalcificaciones, naturaleza sólida del nódulo, lesión hipoecogénica, márgenes irregulares, ausencia de cápsula, forma esférica, calcificaciones e hipervascularidad intranodular (14).

Citológicamente las lesiones predominantemente microfoliculares, trabeculares, con patrón sólido suelen ser carcinomas foliculares en aproximadamente 23% de los casos, mientras que ninguna con patrón macrofolicular suele ser carcinoma. Una lesión es considerada predominantemente macrofolicular cuando más del 70% del área es ocupada por macrofoliculos y predominantemente microfolicular y sólida cuando el 70% del área es ocupada por microfoliculos, láminas sólidas ó trabéculas de células foliculares (15).

Lin (16) estudió 3657 pacientes con BAAD guiada ultrasonográficamente, de los cuales 378 fueron sometidos a tiroidectomía. La muestra satisfactoria para citología fue definida por la presencia de al menos 6 grupos de células epiteliales, con 20 células en cada grupo por un campo de seco fuerte (40x). La incidencia de malignidad fue 2.98% (109/3657 casos), mientras que la sensibilidad fue de 79.8%, la especificidad de 98.7%, el valor predictivo positivo 96.3% y el valor predictivo negativo 91.7%, para una certeza diagnóstica del 92.9%. Gharib (17) reportó una certeza diagnóstica para la citología de 95%, pero se reportan rangos entre 77 y 95% (2).

Bakhos (3) estudió 625 BAAD, reportando citologías diagnósticas en 93% de los casos y no diagnósticas o insatisfactorias en 7%; de las primeras, 88% correlacionaron con el diagnóstico histológico y 12%

fueron casos discrepantes. En casos de citologías no diagnósticas con nódulos mayores de 4.0 cm se recomienda repetir la aspiración o continuar el estudio debido al mayor riesgo de malignidad.

Los resultados de las BAAD pueden ser clasificados como biopsias positivas para malignidad, biopsias con diagnóstico positivo de una lesión benigna definida, aspirados inadecuados o insuficientes y aspirados indeterminados, por dos circunstancias: por contener células foliculares ("neoplasia folicular") o linfoides. En el primer caso, es importante distinguir entre adenoma y carcinoma folicular, mientras que en el segundo, se debe distinguir entre tiroiditis linfocítica y linfoma. Aún más, el diagnóstico citológico de Carcinoma Papilar con Variante Folicular (CPVF) es un reto debido a las características similares entre las lesiones foliculares benignas y malignas (1,11).

El CPVF se caracteriza por especímenes celulares que comprenden células foliculares formando láminas en monocapa y grupos foliculares en un fondo de abundante coloide. Las células pueden tener aspecto oncocítico, con citoplasma eosinofílico y núcleos alargados; focalmente sobrepuestos, cromatina clara, pseudo inclusiones y surcos intranucleares (11). Galera-Davison (9) reportó 28 casos de CPVF, encontrando frotis altamente celulares con patrón folicular (100%), hendiduras nucleares (90%), pseudoinclusiones nucleares (64%) y cuerpos de psammoma (10%); lo anterior podría orientar hacia un diagnóstico más específico.

Los adenomas foliculares son lesiones bien circunscritas, solitarias, homogéneas y generalmente rodeadas por una cápsula delgada que los separa del tejido tiroideo normal adyacente. Suelen cursar con un crecimiento lento y son asintomáticos. La diferencia entre adenoma y CF se realiza al demostrar invasión capsular o vascular en el examen histológico (1).

Los CF representan aproximadamente 10% de los nuevos casos de cáncer de tiroides. Tienden a presentarse en individuos mayores, son solitarios y ocurren en asociación con bocio multinodular, en áreas

de deficiencia de yodo y personas con antecedente de exposición a radiaciones ionizantes de la cabeza y el cuello. La diseminación a pulmón y hueso es común y más del 33% de los pacientes tienen metástasis al momento de la presentación (1).

Con el objeto de definir el diagnóstico en los aspirados indeterminados, se ha utilizado el estudio transoperatorio de cortes congelados para evitar la tiroidectomía total o una segunda intervención quirúrgica.

El corte congelado en el estudio de nódulos tiroideos aún permanece poco claro. Basolo y cols (2) estudiaron 1472 casos de cortes congelados encontrando una certeza diagnóstica de 88.8%, y de 95.7% al compararlo con el reporte histopatológico definitivo, utilizando corte congelado y citología intraoperatoria. Al parecer no se ha mostrado suficiente costo-efectividad para practicarlo de manera rutinaria.

Debido a que con frecuencia los cortes congelados aún fallan en definir la naturaleza de la lesión se han tratado de integrar otros factores con el fin de mejorar el valor predictivo.

Algunos criterios clínicos orientan hacia el diagnóstico de malignidad en los casos en los que la BAAD se reporta como inespecífica o como neoplasia folicular. Estas características clínicas se han estudiado ampliamente e incluyen sexo masculino, tumor mayor de 4 cm y edad mayor de 40 a 45 años.

Baloch (19) estudió 184 casos de neoplasia folicular entre 1024 BAAD. Los criterios histológicos para el diagnóstico de neoplasia folicular incluyeron espécimen celular, población celular monótona (más del 70% del espécimen), fondo con abundante coloide y superposición. Él reportó una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de malignidad entre los tumores mayores o menores de 3 cm. (55% vs. 23%,  $p=0.0001$ ), edad mayor de 40 años respecto a los menores de 40 años (20% vs. 10%,  $p=0.0001$ ) y sexo, hombres con mayor riesgo de malignidad al compararlos con las mujeres (47% vs. 29%,  $p=0.0004$ ).

También se han utilizado parámetros citológicos como los patrones celulares, el diámetro nuclear y la citometría de flujo, pero solo han tenido éxito limitado en la diferenciación de los carcinomas y los adenomas (1).

Baloch (19), sugiere que el diagnóstico de CPVF puede ser identificado en la citología, debido a algunas características nucleares que incluyen elongación focal nuclear, aclaración de cromatina, surcos nucleares y nucleolos pequeños excéntricos, mientras que el reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica que fue reportada como neoplasia folicular incluye nódulos hiperplásicos / adenomatosos, adenoma folicular, CF y CPVF (3,11).

Logani (11) estudió 52 casos de BAAF con sospecha de CPVF sometidos a tiroidectomía. Treinta y siete casos (67%) reportaron CPVF en la histología, seis mostraron invasión capsular, cuatro casos se reportaron como carcinoma papilar y uno como carcinoma insular. Se reportaron también tres adenomas foliculares, dos adenomas de células de Hürtle y siete nódulos benignos hiperplásicos / adenomatosos.

Kapur y Wojcik (20) reportaron 49 casos diagnosticados como neoplasia folicular en la BAAF y el seguimiento histológico estuvo disponible en 38 casos. Estos incluyeron seis CPVF, tres carcinomas papilares, seis bocios multinodulares, veintiún adenomas foliculares y solo dos casos de CF.

Un resumen de la experiencia de varios autores puede ser vista en el *Cuadro 1*.

Debido a la imposibilidad para distinguir en forma segura lesiones benignas de malignas cuando se tiene una neoplasia folicular se ha recomendado la tiroidectomía para el diagnóstico definitivo, aunque solo 15 a 20% realmente necesitan una tiroidectomía total por malignidad.

### *La experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología*

Con el objeto de evaluar nuestra experiencia con el diagnóstico citológico de las neoplasias foliculares, analizamos los registros de los pacientes del Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello y patología en el periodo

2000-2005. Se correlacionó el diagnóstico citológico y el diagnóstico histológico obtenido en la pieza quirúrgica.

Las BAAD se obtuvieron mediante punción sin aspiración con jeringa de 10 cm. y aguja de 23 o 25G. Dicha punción comúnmente es realizada por el médico citopatólogo. En lesiones menores a 1 cm la biopsia es dirigida ultrasonográficamente a la zona de mayor sospecha. Se obtuvieron en promedio dos o tres frotis de la lesión y se fijaron con etanol al 95°. Se tiñeron con técnica de Papanicolaou y se determinó si la muestra es suficiente. En caso de muestra insuficiente se practicó una nueva punción.

Se estudiaron 1005 casos de nódulos tiroideos en un periodo de 5 años (2000-2005). Todos se sometieron a BAAD y ciento veintiún casos se reportaron como neoplasias foliculares, con prevalencia de 12%, pero solo 75 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, con disponibilidad de pieza quirúrgica para correlación cito-histológica, los cuales fueron analizados.

Clínicamente 14 casos se presentaron con involucro de ambos lóbulos, 21 con afección del lóbulo tiroideo

#### Cuadro 1 ■

Análisis del reporte histopatológico definitivo de casos reportados como neoplasia folicular en BAAD. CPVF: carcinoma papilar con variante folicular; CF carcinoma folicular; NE no especificado; \*no diferencia entre bocios y adenomas, solo reporte de benignidad; \*\* incluido el carcinoma papilar, sin especificar si presentaron carcinomas papilares con variante folicular. \*\*\*Se incluyen patología benigna y maligna que no entran dentro de la clasificación de neoplasias foliculares, aún los carcinomas papilares entran en este rubro; \*\*\*\*Totalidad de BAAD, incluyendo neoplasia folicular y otros diagnósticos.

Autor	Bocio	Adenoma	CPVF	CF	Otros***	Total
Lin 1997	269* (71.1%)	NE	NE	20 (5.4%)	89** (23.5%)	378**** (100%)
Logani 2000	7 (13.5%)	5 (9.6%)	35 (67.3%)	4 (7.7%)	1 (1.9%)	52 (100%)
Baloch 2002	51 (41.8%)	28 (23%)	25 (20.5%)	11 (9%)	7 (5.7%)	122**** (100%)
Bakhos 2000	21 (52.5%)	10 (25%)	NE	1 (2.5%)	8** (20%)	40 (100%)
Wu 2006	NE	93 (76%)	NE	7 (6%)	22** (18%)	122
Basolo 2007	213* (79%)	NE	NE	11 (4%)	45** (17%)	269 (100%)
Kapur 2007	6 (15.8%)	21 (55.3%)	6 (15.8%)	2 (5.3%)	3 (7.8%)	38 (100%)
Cortés 2007	29 (38.7%)	11 (14.7%)	3 (4%)	4 (5.3%)	28 (37.3%)	75 (100%)

izquierdo y 20 del lóbulo tiroideo derecho. En los casos restantes se carecía de información al respecto.

Sesenta y un pacientes correspondieron al sexo femenino (81.3%) y catorce al sexo masculino (18.7%), con edad media de  $47.68 \pm 16.12$  (rango 17-87 años).

La media del tamaño tumoral fue de  $3.98 \pm 2.46$ , con un rango de 0.5 a 11 cm.

El reporte citológico fue neoplasia folicular en la totalidad de los casos (75), pero los reportes específicos fueron: neoplasia folicular, 59 casos (79%), lesión folicular en 9 casos (12%), probable adenoma folicular en 3 (4%), neoplasia folicular con diferenciación oncocítica en 1 (1.3%), neoplasia folicular de células oxifílicas 1 (1.3%) y neoplasia de células de Hürtle en 1 caso (1.3%).

El reporte histopatológico definitivo fue de benignidad en 45 pacientes (60%) y de malignidad en 30 casos (40%). De los casos reportados como benignos el 64% correspondieron a bocios multinodulares (29 casos), 24% a adenomas foliculares (11 casos) y 11% a tiroiditis de Hashimoto (5 casos).

Los tumores malignos fueron clasificados como carcinoma papilar, 12 casos (40%), CF 4 casos (13%), CPVF 3 casos (10%) y 11 casos como neoplasias varias (37%); entre estos últimos se reportaron 5 casos de carcinoma medular, 2 de carcinoma insular, un caso de carcinoma anaplásico, 1 carcinoma metastásico secundario a cáncer de mama, 1 linfoma y un teratoma. (Cuadro 2)

Se realizó un análisis comparativo entre el grupo de tumores benignos y malignos con el objetivo de explorar eventuales diferencias entre ambos, que resultarán en factores predictores de malignidad, que ayudaran a orientar el manejo conservador o quirúrgico entre los pacientes con reporte citológico de neoplasia folicular.

La edad media de presentación para tumores benignos fue de  $46.95 \pm 15.39$  y para tumores malignos de  $48.67 \pm 17.28$ , sin significancia estadística ( $p=0.66$ ).

## Cuadro 2 ■

Reporte de benignidad y malignidad en número de casos y porcentajes.

Patología Benigna	Número de Casos (%)
Bocio multinodular	29 (64)
Adenoma folicular	11 (24)
Tiroiditis de Hashimoto	5 (11)
Patología Maligna	Número de Casos (%)
Carcinoma papilar	12 (40)
Carcinoma folicular	4 (13)
Carcinoma papilar variante folicular	3 (10)
Otros:	
Carcinoma medular	5 (18)
Carcinoma insular	2 (7)
Carcinoma anaplásico	1 (3)
Carcinoma metastásico	1 (3)
Linfoma	1 (3)
Teratoma	1 (3)

El tamaño medio de presentación para tumores benignos fue de  $3.43 \pm 2.04$  y para malignos de  $4.67 \pm 2.78$  ( $p=0.049$ ).

Respecto al género, el 50% de los hombres presentó enfermedad benigna y el 50% patología maligna, en contraste al sexo femenino, donde la enfermedad benigna predominó sobre la maligna, con 62.3 vs. 37.7%, por lo que el sexo masculino se consideró un factor predictivo del diagnóstico final de malignidad.

### Conclusiones

El estudio de las neoplasias foliculares de tiroides continúa representando un problema importante debido a la dificultad para definir la verdadera naturaleza, benigna o maligna. A pesar de que la sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica de la BAAD han mejorado y que ciertas características citológicas como el patrón microfolicular y los fragmentos sincitiales, aunados a características clínicas de los pacientes, como el sexo masculino, edad mayor de 45 años y el tamaño tumoral mayor de 4 cm pueden orientar a tomar la decisión de someter al paciente a cirugía, sigue habiendo importantes limitantes al determinar el riesgo de malignidad. (3, 20).

El ultrasonido con BAAD ha mostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico de enfermedad maligna tiroidea, mejorando la certeza diagnóstica de la BAAD sola (16).

En la literatura mundial, un diagnóstico sospechoso se asocia a malignidad en 20 a 40% de los casos (11). Bakhos y Baloch (3,19) reportaron éste riesgo en 15

a 20%, pero nuestra serie muestra 40% de malignidad, probablemente porque se trata de un hospital de referencia nacional, donde se estudian y tratan casos con alta sospecha de enfermedad maligna.

Nuestra evaluación logró identificar algunos factores clínicos que pueden incrementar la capacidad predictiva de malignidad entre los pacientes con diagnóstico de neoplasia folicular, estos fueron el tamaño tumoral mayor de 4 cm. y el género masculino, mientras que la edad, que ha sido identificada en trabajos similares, no fue distinta entre nuestros pacientes con lesiones benignas y malignas; esto puede ser interpretado como que un paciente joven debe ser considerado tan sospechoso de poseer malignidad como uno mayor.

Desafortunadamente el valor predictivo aún continúa siendo bajo, en nuestra experiencia y otras, por lo que no se podría evitar un número de cirugías innecesarias, por ello algunos autores (12,19-21), sugieren estudiar la posibilidad de evaluar la morfología citológica o marcadores moleculares para el diagnóstico de neoplasias foliculares, entre los que se incluyen citoqueratina-19, galectina-3, HBME-1, Leu-M1 peroxidasa tiroidea, KS, lactoferrina, tiroglobulina, dipeptidil aminopeptidasa (DAPIV) y topoisomerasa-II alfa, que puedan ayudar en el diagnóstico de nódulos tiroideos benignos o malignos. Los estudios que se han publicado al respecto no han mostrado ser específicos.

En conclusión, la evaluación clínica, que incluya las características clínicas del paciente y las características ultrasonográficas del nódulo, aunado al reporte e interpretación del estudio citológico, deben ser consideradas en el diagnóstico y evaluación de los nódulos tiroideos, especialmente en la toma de decisiones acerca del manejo conservador, la vigilancia, el tratamiento quirúrgico y el seguimiento de los pacientes.

Al igual que lo reportado en la literatura internacional, los datos obtenidos en nuestra revisión muestran que el sexo masculino representa un factor de riesgo para malignidad, el 50% de los pacientes varones resultaron en tumores malignos, mientras que el porcentaje de malignidad en mujeres se reportó en solo un ter-

cio de los casos. En contraste, la edad de presentación no demostró diferencias entre grupos, debido a que se trató de grupos bastante homogéneos, pero se observó una mayor tendencia a malignidad después de los 45 años de edad. El tamaño tumoral sí presentó diferencia estadística entre grupos ( $p=0.049$ ), confirmando que los pacientes que presentan nódulos mayores de 4 cm, tienen mayor posibilidad de enfermedad maligna que aquellos con tamaño menor. No se encontraron otras características clínicas de valor que orientaran ante la sospecha de malignidad.

### Referencias

1. St. Louis J, Leight G, Tyler D. Follicular neoplasms: the role of observation, fine needle aspiration biopsy, thyroid suppression, and surgery. *Semin. Surg Oncol* 1999; 16: 5-11.
2. Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iacconi P, Berti P, Miccoli P. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *EJSO* 2007; 33: 769-75.
3. Bakhos R, Selvaggi S, DeJong S, Gordon D, Pitale S, Herrmann M, Wojcik. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 233-237.
4. RHNM. Registro Histopatológico de las neoplasias malignas en México 2002.
5. Kimoto T, Suemitsu K, Eda I, Shimizu T, Ohtani M, Nabika T. The efficiency of performing ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy following mass screening for thyroid tumors to avoid unnecessary surgery. *Jpn J Surg* 1999; 29: 880-883.
6. Rosen J, Stone M. Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule. *J Surg Oncol* 2006; 94: 649-661.
7. 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.
8. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Brauchhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*, 2003; 133: 180-185.
9. Galera-Davidson H. Diagnostic problems in thyroid FNAs. *Diagn. Cytopathol* 1997; 17: 422-428.
10. Berner A, Sigstad E, Pradhan M, Groholt K, Davidson B. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland: comparative analysis of experience at three hospitals. *Diagn. Cytopathol* 2006; 34: 97-100.
11. Logani S, Gupta P, LiVolsi V, Mandel S, Baloch Z. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 380-385.
12. Henry JF, Denizot A, Porcelli A, Villafane M, Zoro P, Garcia S, De Micco C. Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of the thyroid nodules. *World J Surg* 1994; 18: 529-534.
13. Her-Juing H, Jones J, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34: 93-96.
14. Kovacevic O, Skurla S. Sonographic Diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 63-67.
15. Gardner H, Ducatman B, Wang H. Predictive value of fine-needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. *Cancer* 1993; 71: 2598-603.
16. Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 111-118.
17. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44-49.
18. Poller D, Ibrahim A, Cummings M, Mikel J, Boote D, Perry M. Fine-needle aspiration of the thyroid. Importance of an indeterminate diagnostic category. *Cancer (cancer cytopathol)* 2000; 90: 239-244.
19. Baloch Z, Fleisher S, LiVolsi V, Gupta P. Diagnosis of "follicular neoplasms": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 41-44.
20. Kapur U, Wojcik E. Follicular neoplasm of the thyroid- vanishing cytologic diagnosis? *Diagn. Cytopathol* 2007; 35: 525-528.
21. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei To P, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid "follicular neoplasms" in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 305-317.
22. Baloch Z, LiVolsi V, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, Langer J, Gupta P. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn. Cytopathol* 2003; 29: 203-206.
23. Nathan A, Raines K, Lee YTM, Sakas L, Ribbing J. Fine-needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules. *Cancer* 1988; 62: 1337-1342.
24. Wang H. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn. Cytopathol* 2006; 34: 67-76.