



Prueba diagnóstica entre la citología, biopsia por congelación e histopatología en el diagnóstico del Nódulo Tiroideo en pacientes atendidos en Solca desde el año 2009 – 2017.

***Correspondencia:**magdali.murillo@ucuenca.edu.ec

Teléfono [593] 099 8023 066

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 212

Recibido: 10 Octubre 2020

Aceptado: 21 Noviembre 2020

Publicado: 31 Diciembre 2020

Editor: Dr. Felipe Xavier Campoverde Merchán

Membrete bibliográfico:

Murillo M, Palta A, Patiño G. Prueba diagnóstica entre la citología, biopsia por congelación e histopatología en el diagnóstico del nódulo tiroideo en pacientes atendidos en Solca desde el año 2009 – 2017. Rev. Oncol. Ecu 2020;30(3):204-214.

DOI: <https://doi.org/10.33821/490>

Copyright Murillo M, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Diagnostic Test between cytology, frozen biopsy and histopathology in the diagnosis of the thyroid nodule in patients treated at Solca from 2009 - 2017.

Magdali del Rocío Murillo Bacilio*¹ , **Araceli Miroslava Palta González¹**, **Gabriela Elizabeth Patiño Murillo¹**

1. Servicio de Anatomía Patológica del Instituto del Cáncer de Solca-Cuenca, Ecuador.

Resumen

Introducción: La citología de nódulos tiroideos es una técnica que, evita procedimientos quirúrgicos innecesarios por lo que se lo ha determinado como primera línea dentro del algoritmo de diagnóstico, el objetivo del estudio fue determinar la sensibilidad y la especificidad de la citología y biopsia por congelación frente al estudio histopatológico en el diagnóstico de nódulos tiroideos en pacientes atendidos en Solca desde el año 2009 - 2017.

Métodos: Es un estudio de tipo observacional, retrospectivo y de correlación diagnóstica; los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente por nódulos tiroideos con biopsia por congelación, a quienes se les realizó previamente un estudio citológico en el Departamento de patología de SOLCA de la ciudad de Cuenca, Ecuador. El cálculo del tamaño de la muestra fue de 324 casos.

Resultados: 324 casos fueron incluidos. El 8.3% correspondió a hombres y el 91.7% a mujeres. La media de la edad fue 51.8 años; la gran mayoría provenían de la provincia Azuay con el 64.8%. En los estudios citológicos el 34.6% (112 casos) corresponden a lesiones inflamatorias benignas; el 11.1% [36 casos] a patologías malignas y 14.2% (46 casos) fueron insatisfactorios. En la biopsia por congelación el mayor porcentaje estuvo concentrado en enfermedades benignas con un 62.6% y 35.5% a lesiones malignas. Hubo 6 casos con el 1.9% en donde fue diferido el criterio diagnóstico. En el histopatológico definitivo el 60.2% (195 casos) fueron patologías benignas y el 39.8% (129 casos) fueron lesiones malignas. La sensibilidad de la PAAF frente a histopatológico es alta con un 91.79%, pero la especificidad es baja con un 51.94%. La sensibilidad y la especificidad de la biopsia por

congelación frente a histopatológico es alta con un 98.97% y 90.70% respectivamente lo que le confiere una metodología óptima.

Conclusiones: La PAAF de tiroides demuestra ser una metodología útil en el diagnóstico de nódulos, siempre y cuando sea realizada y observada por personal capacitado. La biopsia por congelación constituye una técnica con alta sensibilidad y especificidad que nos permite discriminar lesiones benignas de las malignas.

Palabras claves: Nódulo tiroideo, Biopsia con Aguja, Servicio de Patología en Hospital, Oncología Médica, Agencias Voluntarias de Salud, Biología Celular, Biopsia con Aguja Fina.

DOI: 10.33821/490

Abstract

Introduction: Cytology of thyroid nodules is a technique that avoids unnecessary surgical procedures and has therefore been determined as the first line within the diagnostic algorithm. General Objective: To determine the sensitivity and specificity of cytology and freezing biopsy versus histopathological study in the diagnosis of thyroid nodules in patients treated in Solca since 2009 - 2017.

Methods: This is an observational, retrospective and diagnostic correlation study; the data were obtained from the clinical histories of patients surgically treated by thyroid nodules with freeze biopsy, who underwent a cytological study in the Department of pathology of the city of Cuenca, Ecuador. The calculation of the sample size was 324 cases.

Results: 8.3% corresponded to men and 91.7% to women. The mean age was 51.8 years; The vast majority came from the province of Azuay with 64.8%. In cytological studies, 34.6% [112 cases] correspond to benign inflammatory lesions; 11.1% [36 cases] to malignant pathologies and 14.2% [46 cases] were unsatisfactory. In the freeze biopsy the greater percentage was concentrated in benign diseases with 62.6% and 35.5% to malignant lesions. There were 6 cases with 1.9% where the diagnostic criterion was deferred. In the definitive histopathological, 60.2% [195 cases] were benign pathologies and 39.8% [129 cases] were malignant lesions. The sensitivity of FNAB to histopathological is high with 91.79%, but the specificity is low with 51.94%. The sensitivity and specificity of freezing versus histopathological biopsy is high with 98.97% and 90.70% respectively, which gives it an optimal methodology.

Conclusions: Thyroid PAAF proves to be a useful methodology in the diagnosis of nodules, as long as it is performed and observed by trained personnel. Freezing biopsy is a technique with high sensitivity and specificity that allows us to discriminate benign from malignant lesions.

Key words: Thyroid Nodule; Biopsy, Needle; Pathology Department, Hospital; Medical Oncology; Voluntary Health Agencies; Cell Biology; Biopsy, Fine-Needle.

DOI: 10.33821/490

Introducción

Un nódulo tiroideo es el resultado de un crecimiento anormal de células tiroideas (benignas o malignas) en el seno de la glándula los cuales pueden ser de características uninodulares o multinodulares y se los puede diagnosticar mediante la palpación o la ecografía [1].

La prevalencia es de aproximadamente un 4 a 7% dentro de la población, el mismo aumenta a un 30% al 60% si se los diagnostican con métodos ecográficos [2]. En datos reportados en autopsias se mencionan entre un 8 al 65% [3]. La frecuencia de nódulos tiroideos puede aumentar con la edad del paciente, y se ha visto que existe mayor riesgo de esta patología en el sexo femenino. La edad media de los pacientes es de 50 años de edad, siendo éstos en su mayor parte nódulos tiroideos benignos, que generalmente representan parte del espectro del bocio multinodular. Los estudios de ecografías y autopsias mostraron nódulos en más del 50% de las mujeres y el 20% de los hombres [4-6].

Dentro de los exámenes complementarios más importantes encontramos el estudio de laboratorio, la ecografía, la gammagrafía, la citología y el estudio histopatológico. El estudio citológico es un método fácil de realizar que ha sido caracterizado por su bajo precio, no requiere hospitalización y además las complicaciones que se pueden realizar en su procedimiento son mínimas. La PAAF puede identificar a nódulos tiroideos de un paciente como benignos en un 60 a un 70% de los casos sin tener que acudir a intervenciones innecesarias [7]. La PAAF es una técnica que se la indica principalmente en pacientes que presenten nódulos palpables y no palpables, nódulos quísticos y de localización posterior.

En el año 2007 se creó el sistema de Bethesda que permite clasificar a los estudios citológicos en diferentes categorías y correlacionarlos con el estudio histológico. Este sistema da acceso a los patólogos de realizar informes unificados y similares entre sí que permite diferenciar a los pacientes que sí se les debe realizar algún tipo de intervención quirúrgica [8].

Este sistema ha tenido diversas actualizaciones desde su propuesta y su última actualización fue en el año 2017 y sus categorías son: a) Bethesda I. No diagnóstico / insatisfactorio; b) Bethesda II. Benigno; c) Bethesda III. Atipia de significado indeterminado / lesión folicular designificado indeterminado; d) Bethesda IV. Neoplasia folicular / sospechosa de neoplasia folicular; e) Bethesda V. Sospechoso de malignidad; f) Bethesda VI. Maligno [9]. En varios estudios realizados en adultos se menciona que posee una sensibilidad de hasta 100% y especificidad de aproximadamente 47 % [10].

Tradicionalmente, la biopsia por congelación ha sido utilizada para la diferenciación diagnóstica de las patologías tiroideas. Sin embargo, actualmente su utilidad es controvertida [11]. Fue inicialmente descrito a finales del siglo XIX. Es de gran importancia para definir los pasos a seguir en los procedimientos quirúrgicos, ya que se obtienen los resultados rápidamente con un rendimiento diagnóstico superior a la citología, y la concordancia entre la biopsia por congelación relacionada a el diagnóstico histológico final está entre el 96.5% al 99%. El objetivo del presente estudio fue realizar una prueba diagnóstica entre citología, biopsia por congelación e histopatología de muestras de nódulos tiroideos.

Métodos

Es un estudio de tipo observacional, retrospectivo y de correlación diagnóstica, la información se obtuvo de aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente por nódulos tiroideos, con estudio por congelación, a quienes se les realizó previamente un estudio citológico. Se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica de SOLCA de la ciudad de Cuenca, Ecuador.

El tamaño de la muestra fue no probabilístico de todos los casos posibles durante el período de estudio 1 de enero del 2007 a 31 de diciembre del 2017. Para la tabulación y análisis estadístico empleamos los programas SPSS versión 19 y Epidat 3.1. Se utilizó estadísticos descriptivos, las variables fueron analizadas con un IC 95 en número de casos [n] y porcentajes (%). Empleamos la tabla tetracórica para el estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, mediante el programa EpiDat 3.1. Se obtuvo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Resultados

Se estudiaron 324 pacientes, el 8.3% correspondió a hombres y el 91.7% a mujeres. La media de la edad fue 51.8 años [DS 14.16], la mínima 10 años y la máxima 83 años, la mediana fue de 53 años.

La gran mayoría provienen de la provincia del Azuay con 64.8% seguidos de la provincia de El Oro y Cañar, siendo el Hospital de Solca una institución de influencia sobre el Austro

En la tabla 1 se resume los resultados de la citología según Bethesda, la biopsia por congelación y el resultado histopatológico definitivo.

Tabla 1. Distribución de 324 pacientes con nódulo tiroideo de acuerdo a citología, biopsia por congelación e histopatología definitivo, SOLCA. 2009 – 2017

	n=324	%
Citología (Bethesda)		
I	46	14.2
II	112	34.6
III	13	4.0
IV	72	22.2
V	45	13.9
VI	36	11.1
Biopsia por congelación		
Carcinoma papilar	115	35.5
Bocio	107	33.0
Adenoma	84	25.9
Tiroiditis	11	3.4
Diferido	6	1.9
Fibrosis	1	0.3
Histología Definitiva		
Carcinoma Papilar	126	38.9
Bocio	106	32.7
Adenoma	78	24.1
Tiroiditis	11	3.4
Carcinoma Folicular	3	0.9

La sensibilidad de la PAAF frente a histopatológico es alta con un 91.79%, pero la especificidad es baja con un 51.94% lo cual puede ser secundario a operador dependiente es decir de la persona quien toma el material o de las características del nódulo sobre todo si existe configuración quística o calcificada que no permita la toma adecuada

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de la citología y biopsia por congelación frente a la histopatología definitiva.

	Valor	IC95%
Citología vs Histopatología		
Sensibilidad	91.79	87.69-95.90
Especificidad	51.94	42.93-60.95
Valor Predictivo +	74.27	68.55-80.00
Valor Predictivo -	80.72	71-63-89.81
Biopsia por congelación Vs Histopatología		
Sensibilidad	98.97	97.30-100.0
Especificidad	90.70	85.30-96.10
Valor Predictivo +	94.15	90.69-97.60
Valor Predictivo -	98.32	95.59-100.0

La sensibilidad y la especificidad de la biopsia por congelación frente a histopatológico es alta con un 98.97% y 90.70% respectivamente lo que le confiere una metodología óptima.

Discusión

Los nódulos tiroideos son lesiones comunes en la población adulta. La importancia de su detección constituye en la exclusión de lesiones malignas que pueden presentarse en un 5-15%. La PAAF de tiroides es un método rápido simple seguro indoloro económico y constituye un procedimiento de selección mínimamente invasivo, que ha permitido una disminución en las cirugías innecesarias de la glándula tiroides.

En el presente estudio se estudiaron 324 pacientes. El 8.3% correspondió a hombres y el 91.7% a mujeres. La media de la edad fue 51.8 años, la mínima 10 años y la máxima 83 años, la mediana fue de 53 años. Yao et al en un trabajo publicado con 874 personas la media de edad fue de 102.8 años, siendo el 82.8% de sexo femenino y el 17.2% al sexo masculino [12]. Jiang et. al en otro estudio con un total de 6324 sujetos mostró una edad media de 52.15. El 64.2% correspondió al sexo femenino y el 35.8% al sexo masculino [13]. Panta et al en una investigación con total de 85 pacientes mostró una edad media de 42.35. El 82.4% eran mujeres y 17.6% eran hombres [14].

Los datos obtenidos en el presente estudio son similares a lo existente en la literatura, en donde se menciona que los nódulos tiroideos incrementan su aparición a partir de los 40 años y es más frecuente en el sexo femenino. Se desconoce exactamente la causa y en algunas ocasiones se relaciona con déficit de yodo. Para la valoración de estos nódulos desde el punto de vista citológico se ha venido utilizando un sistema de graduación como es el de Bethesda que de alguna manera ha simplificado la evaluación y el informe.

Arul et al realiza un estudio con 528 pacientes que presentaron nódulo tiroideo y fueron puncionados, 403 casos fueron diagnosticados como benignos (Bethesda II 76%), 67 fueron Bethesda III (12.6%), 36 casos como Bethesda IV (6%) mientras que 22 casos fueron categorizados ya sea maligno o sospechoso de malignidad (Bethesda V y VI que representa el 4%) [15]. Sughaver en el 2018 publica un estudio con 499 casos de nódulos tiroideos que fueron puncionados; se encontró una interpretación benigna en 273 pacientes (54.7%), atipia de importancia indeterminada en 81 (16.2%), neoplasia folicular en 20 (4%), sospechosa de malignidad en 36 (7.2%), maligna en 32 (6.4%) y no diagnósticos en 57 pacientes (11.4%) [16]

Malukani et al en el 2018 realiza un estudio con 606 casos y cuyos resultados son: Categoría I: 26 (4.29%), Categoría II: 501 casos (82.67%), Categoría III: 5 (0.82%), Categoría IV: 55 (9.07%), Categoría V: 7 (1.15%) y Categoría VI: 12 (1.98%) [17].

Los resultados del presente estudio coinciden con literatura, de 324 casos de nódulos tiroideos que fueron puncionados la gran mayoría muestran interpretación benigna con 112 pacientes (34.6%), atipia indeterminada en 13 (4.1%), neoplasia folicular en 72 (22.2%), sospechosa de malignidad en 45 (13.9%), maligna en 36 (11.1%) y no diagnósticos en 46 pacientes (14.2%)

A pesar de todos los aspectos positivos que presenta la PAAF de nódulos tiroideos, pueden existir problemas asociados, las dificultades técnicas incluyen el error de muestreo, de interpretación ya sea por el patólogo o el cirujano, dificultades para diferenciar un adenoma folicular de un carcinoma folicular, por lo que en la actualidad los cirujanos usan la biopsia por congelación para determinar la extensión del procedimiento quirúrgico.

Bugis et al, publicó un trabajo con 182 pacientes con nódulos tiroideos, los mismos que fueron sometidos a biopsia por congelación del cuales 16 (8%) fueron malignos, 162 (89%) fueron benignos y 4 (2%) indeterminados [18].

En un trabajo de Chao et al publican 569 pacientes con nódulos tiroideos que fueron analizados por congelación el diagnóstico se difirió en 86 (15.1%) pacientes y los resultados fueron positivos para malignidad en 92 (16.2%) y benignos en 391 (68.7%) [19], en nuestra investigación 115 casos fueron malignos (35.4%) y 202 fueron benignos (62%)

La citología de nódulos tiroideos ha demostrado ser una excelente herramienta para la valoración de los mismos, sin embargo, no es una técnica infalible y pueden darse falsos negativos y falsos positivos.

Renshaw et al, en un trabajo publicado en el 2017 presenta datos referentes a porcentajes de falsos negativos y sus probables causas, de 13733 aspirados demuestra un 2.7% de falsos negativos mencionando que se debe a: errores de muestreo y errores de interpretación, probablemente por células raras con desarrollo escaso de características de malignidad [20].

Kavitha et al, en su trabajo publicado en el 2018 con 298 casos que fueron sometidos a citología y cirugía, presentó que la PAAF tiene una sensibilidad de 88.6%, especificidad de 96%, exactitud de 92.9%, tasa de falsos positivos de 4%, tasa de falsos negativos de 11.4%, valor predictivo positivo 94%, valor predictivo negativo de 92.3% [21].

Ko et. al, muestra con 206 casos que sensibilidad de la PAAF es del 98.2%, la especificidad 99%, el valor predictivo positivo 99% y el valor predictivo negativo 66.3% [22].

Gupta et. al, muestra con 75 casos que sensibilidad de la PAAF es del 80%, la especificidad 86.6%, el valor predictivo positivo 80% y el valor predictivo negativo 86.6% [23].

En el presente estudio presentamos un 16.7% de falsos negativos siendo los valores más altos en Bethesda II (4.6%) y IV (9.9%) y un 4.9% de falsos positivos. La sensibilidad fue del 91.79%, la especificidad fue del 51.94%, el valor predictivo positivo fue del 74% y el valor predictivo negativo fue del 80.72%. La explicación para los falsos negativos puede deberse a que muchas lesiones presentaron cambios quísticos y otras calcificaciones que podrían haber dificultado la obtención de un material representativo.

La implementación del sistema de Bethesda para la evaluación de los nódulos tiroideos ha demostrado tener un alto nivel de exactitud, sin embargo, en categorías III, IV y V se han reportado tasas variables de malignidad con gran discordancia entre los citopatólogos.

Una solución propuesta para la ambigüedad con respecto a las categorías indeterminadas de Bethesda es el uso del análisis intraoperatorio de la sección congelada en muestras de tiroidectomía. Trosman et al, en el 2017 publicaron un trabajo con 74 pacientes cuyos nódulos tiroideos fueron sometidos a biopsia por congelación. Ellos reportaron sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo del 81%,95%,98% y 66% [24].

En el año 2015, Mayooran publicó un estudio realizado a 126 pacientes que presentaban nódulos tiroideos y que se procedió a realizar biopsia por congelación. Los resultados obtenidos en este estudio presentaron una sensibilidad del 51.6% y una especificidad del 94.7%. El valor predictivo positivo y negativo para éste estudio fueron de 76.1 y 85.7% respectivamente [25]. Cohen por su parte, en el 2015 en su estudio realizado a 435 casos los cuales fueron sometidos a biopsia por congelación, los resultados variaron en cuanto a los demás estudios, obtuvo una especificidad del 100% pero la sensibilidad fue baja en comparación con otros estudios siendo de 21% [26].

En el presente estudio, se reporta que la sensibilidad de la biopsia por congelación frente a la histopatología fue de 98.97% mientras que la especificidad fue de 90.70%, con un valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 94 y 98% respectivamente.

Conclusiones

La PAAF de tiroides demuestra ser una metodología útil en el diagnóstico de nódulos, siempre y cuando sea realizada y observada por personal capacitado. La biopsia por congelación constituye una técnica con alta sensibilidad y especificidad que nos permite discriminar lesiones benignas de las malignas.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Hospital de Solca-Cuenca, lugar en donde se realizó el presente estudio.

Información adicional

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Abreviaturas

PAAF: Biopsia o punción por Aguja Fina.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de la base de datos de acuerdo a los objetivos de los solicitantes.

Contribuciones de los autores

MdRMB, AMPG, GEPM: idea de investigación revisión bibliográfica, recolección de datos, escritura del artículo, dirección de la investigación, análisis crítico del artículo.

AMPG: idea de investigación revisión bibliográfica, recolección de datos, escritura del artículo.

GEPM: revisión bibliográfica, recolección de datos, escritura del artículo.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

El protocolo de la presente investigación fue aprobada por el Departamento de Docencia de del Hospital de Solca-Cuenca.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudio de bases de datos.

Información de los autores

Magdali del Rocío Murillo Bacilio, Anatómista Patóloga, Magister en Investigación de Salud, SOLCA, Docente la Facultad de Ciencias Médicas Universidad Cuenca.



<https://orcid.org/0000-0002-9752-9722>

Araceli Miroslava Palta González, Anatómista Patóloga- SOLCA. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay.



<https://orcid.org/0000-0003-0103-8978>

Gabriela Elizabeth Patiño Murillo, Médica por la Universidad Católica de Cuenca.



<https://orcid.org/0000-0003-3328-900X>

Referencias

1. Díez J, Iglesias P. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad nodular tiroidea. *Medicina Clínica*. 2016;146(2). DOI: [10.1016/j.medcli.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.07.004)
2. Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2347-56. DOI: 10.1056/NEJMc1415786. PMID: [26650154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650154/).
3. Jiang H, Tian Y, Yan W, Kong Y, Wang H, Wang A, Dou J, Liang P, Mu Y. The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Apr 22;13(4):442. DOI: 10.3390/ijerph13040442. PMID: [27110805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110805/); PMCID: PMC4847104.
4. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer CT, Goretzki PE; German Society for General and Visceral Surgery. Indications for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jan 8;115(1-02):1-7. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0001. Erratum in: *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar;115(9):144. PMID: [29345225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345225/); PMCID: PMC5778395.
5. Ciregia F, Giusti L, Molinaro A, Niccolai F, Mazzoni MR, Rago T, Tonacchera M, Vitti P, Giannaccini G, Lucacchini A. Proteomic analysis of fine-needle aspiration in differential diagnosis of thyroid nodules. *Transl Res*. 2016 Oct;176:81-94. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.04.004. Epub 2016 Apr 20. PMID: [27172385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27172385/).
6. Girardi FM, Silva LMD, Flores CD. A predictive model to distinguish malignant and benign thyroid nodules based on age, gender and ultrasonographic features. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Jan-Feb;85(1):24-31. DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.10.001. Epub 2017 Nov 4. PMID: [29162407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162407/).
7. López Y, Penín M, San Miguel P, Barráguas M. Riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos con atipia de significado incierto. *Endocrinología y Nutrición*. 2015;62(10):507-10. DOI: [10.1016/j.endonu.2015.06.007](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.06.007)
8. Pinto-Blázquez J, Del Valle-Manteca A, Solera-Arroyo J, Cuesta-Martínez L, Ursúa-Sarmiento I, Baizán-García M. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. *Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja*. 2014;5(8):66-74. SU: [dialnet/4756769](https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4756769)
9. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500. PMID: [29091573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091573/).
10. Legal Balmaceda E, Sosa Ramírez C. Fine Needle Aspiration (FNA) to classify thyroid nodules. *Cirugía Paraguaya (internet)*. Instituto de investigaciones en ciencias de la salud; 2018 apr 30;42(1):24-7. DOI: [10.18004/sopaci.2018.abril.24-27](https://doi.org/10.18004/sopaci.2018.abril.24-27)
11. Torres Castro N, Acuña Villegas E, Mazzafferro R. Estudio Comparativo entre Muestra de Punción por Aspiración y Biopsia en el Manejo Quirúrgico del Nódulo Tiroideo. *Informe Medico (serial on the Internet)*. (2009, May), (cited July 12, 2018); 11(5): 253-259. Available from: Academic Search Complete.
12. Yao Y, Chen X, Wu S, Guo L, Zhang H, Zhu Q, Tang J, Luan F, Zhao Y, Lv F, He Y. Thyroid nodules in centenarians: prevalence and relationship to lifestyle characteristics and dietary habits. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 3;13:515-522. DOI: 10.2147/CIA.S162425. PMID: [29662307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662307/); PMCID: PMC5892957.
13. Jiang H, Tian Y, Yan W, Kong Y, Wang H, Wang A, Dou J, Liang P, Mu Y. The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Apr 22;13(4):442. DOI: 10.3390/ijerph13040442. PMID: [27110805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110805/); PMCID: PMC4847104.

14. Arpana, Panta OB, Gurung G, Pradhan S. Ultrasound Findings in Thyroid Nodules: A Radio-Cytopathologic Correlation. *J Med Ultrasound*. 2018 Apr-Jun;26(2):90-93. DOI: 10.4103/JMU.JMU_7_17. Epub 2018 May 7. PMID: [30065526](#); PMID: PMC6029197.
15. Arul P, Akshatha C, Masilamani S. A study of malignancy rates in different diagnostic categories of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An institutional experience. *Biomed J*. 2015 Dec;38(6):517-22. DOI: 10.1016/j.bj.2015.08.001. Epub 2016 Mar 9. PMID: [27013451](#); PMID: PMC6138258.
16. Abdullah N, Hajeer M, Abudalu L, Sughayer M. Correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology at two institutions in Jordan. *Cytojournal*. 2018 Oct 15;15:24. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal_53_17. PMID: [30410561](#); PMID: PMC6198704.
17. Nandedkar SS, Dixit M, Malukani K, Varma AV, Gambhir S. Evaluation of Thyroid Lesions by Fine-needle Aspiration Cytology According to Bethesda System and its Histopathological Correlation. *Int J Appl Basic Med Res*. 2018 Apr-Jun;8(2):76-82. DOI: 10.4103/ijabmr.IJABMR_169_17. PMID: [29744318](#); PMID: PMC5932928.
18. Bugis SP, Young JE, Archibald SD, Chen VS. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg*. 1986 Oct;152(4):411-6. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90314-4. PMID: [3766873](#).
19. Chao TC, Lin JD, Chao HH, Hsueh C, Chen MF. Surgical treatment of solitary thyroid nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):712-8. DOI: 10.1245/s10434-006-9083-z. Epub 2006 Dec 6. PMID: [17151796](#).
20. Renshaw AA, Gould EW. Characteristics of False-Negative Thyroid Fine-Needle Aspirates. *Acta Cytol*. 2018;62(1):12-18. DOI: 10.1159/000481722. Epub 2017 Nov 4. PMID: [29130950](#).
21. Abdelgawwad MS, Alston E, Eltoum IA. The frequency and cancer risk associated with the atypical cytologic diagnostic category in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens of solid pancreatic lesions: a meta-analysis and argument for a Bethesda System for Reporting Cytopathology of the Pancreas. *Cancer Cytopathol*. 2013 Nov;121(11):620-8. DOI: 10.1002/cncy.21337. Epub 2013 Jul 23. PMID: [23881871](#).
22. Ko HM, Jhu IK, Yang SH, Lee JH, Nam JH, Juhng SW, Choi C. Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta Cytol*. 2003 Sep-Oct;47(5):727-32. DOI: 10.1159/000326596. PMID: [14526669](#).
23. 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. DOI: 10.4061/2010/379051. PMID: [21048838](#); PMID: PMC2956979.
24. Trosman SJ, Bhargavan R, Prendes BL, Burkey BB, Scharpf J. The contemporary utility of intraoperative frozen sections in thyroid surgery. *Am J Otolaryngol*. 2017 Sep-Oct;38(5):614-617. DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.07.003. Epub 2017 Jul 5. PMID: [28697907](#).
25. Mayooran N, Waters PS, Kaim Khani TY, Kerin MJ, Quill D. FNAC and frozen section correlations with definitive histology in thyroid diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Aug;273(8):2181-4. DOI: 10.1007/s00405-015-3742-2. Epub 2015 Aug 5. PMID: [26242254](#).
26. Cohen MA, Patel KR, Gromis J, Kutler DI, Kuhel WI, Stater BJ, Schulman A, Hoda RS, Scognamiglio T. Retrospective evaluation of frozen section use for thyroid nodules with a prior fine needle aspiration diagnosis of Bethesda II-VI: The Weill Cornell Medical College experience. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Oct 9;1(1):5-10. DOI: 10.1016/j.wjorl.2015.09.002. PMID: 29204534; PMID: PMC5698504.