

Enfermedad nodular de tiroides, incidencia y correlación citohistológica

Nodular thyroid disease incidence and correlation cytohistological

Dra. Naidy Rojo Quintero; Dr. Boris Gustavo Suárez Sori; Dra. Evarelis Rondón Martínez; Dra. Odalys Durruthy Willsom; Dra. Roysi Valladares Lorenzo.

Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la enfermedad nodular tiroidea es motivo de frecuente consulta médica, por lo que debe ser evaluada con precisión para realizar un tratamiento adecuado, en el momento preciso.

Objetivo: determinar la incidencia de la enfermedad nodular de tiroides y la correlación citohistológica.

Método: se realizó un estudio descriptivo transversal en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech desde enero 2013 hasta diciembre 2014. El universo estuvo compuesto por 139 pacientes con diagnóstico de nódulo de tiroides, atendidos en la mencionada institución asistencial, durante el periodo de tiempo antes señalado. La muestra quedó conformada por igual número de pacientes.

Resultados: el grupo de edad más frecuente resultó el de 40 – 49 años. La enfermedad fue más frecuente en el sexo femenino (87, 8 %). Las lesiones multinodulares (70, 5 %) prevalecieron sobre las nodulares únicas (29, 5 %). La mayor cantidad de pacientes fue clasificada como categoría II de Bethesda (52, 5 %). La biopsia por parafina permitió identificar lesiones benignas, el bocio multinodular resultó el más reportado (25, 9 %) y entre las malignas el carcinoma papilar (16, 5 %).

Conclusiones: existió relación entre las clases I-IV con las lesiones multinodulares y las lesiones nodulares únicas con las clases V-VI. El análisis de los datos mostró que la biopsia con aguja fina es una prueba muy sensible para la detección de malignidad. Además demostró que este examen tiene un alto valor predictivo negativo.

DeCS: NÓDULO TIROIDEO/ clasificación; BIOPSIA CON AGUJA FINA; VALOR PREDICTIVO DE LAS PRUEBAS; ADULTO; EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA.

ABSTRACT

Background: thyroid nodular disease is of frequent medical consultation, so it should be evaluated carefully in order to make the right treatment at the right time.

Objective: to determine the incidence of nodular thyroid disease and cytohistological correlation at the University Hospital "Manuel Ascunce Domenech" during the period from January 2013 to December 2014.

Methods: a cross-sectional descriptive study was conducted. The universe was composed of 139 patients diagnosed with thyroid nodule treated at the aforementioned charitable institution during the period before indicated. The sample consisted of equal numbers of patients.

Results: the most common age group was that of 40-49 years. The disease was more frequent in females (87.8%). The multinodular lesions (70.5%) prevailed over the only nodular (29.5%). Most patients were classified as category II of Bethesda (52.5%). Paraffin biopsy identified benign lesions, multinodular goitre was the most reported (25.9%) and among malignant papillary carcinoma (16.5%).

Conclusions: there was relationship between classes I-IV with multinodular lesions and nodular lesions only with the V-VI classes. The analysis of the data showed that the fine needle biopsy is a highly sensitive for the detection of malignancy test. It also showed that this test has a high negative predictive value.

DeCS: THYROID NODULE/ classification; BIOPSY, FINE-NEEDLE; PREDICTIVE VALUE OF TESTS; ADULT; EPIDEMIOLOGY, DESCRIPTIVE.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad nodular tiroidea es frecuente motivo de consulta médica, afecta entre cuatro y ocho % de la población, su forma de presentación clínica varía desde un simple nódulo en un lóbulo de la glándula, la aparición de una adenomegalia cervical o la presencia de síntomas compresivos, por lo que debe ser evaluada, con precisión con el objetivo de realizar el tratamiento adecuado, en el momento preciso. Comienza en ese momento una situación compleja que consiste en poder definir, quién debe ser operado, cuándo debe ser operado y cómo debe ser operado, y esta interrogante sólo es resuelta por una actuación médica correcta.^{1, 2}

Existe una sistemática para evaluar cualquier enfermedad, la del nódulo de tiroides no es ajena, basada en tres pilares fundamentales que son: los antecedentes personales, el examen físico y los medios de investigación, que orientan hacia un diagnóstico presuntivo o de certeza, donde lo más importante, es definir si se trata de un tumor maligno o no.^{3, 4} La citología por aspiración con aguja fina (CAAF),

reconocida también como biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), citología con aguja fina (CAF), punción-aspiración con aguja fina (PAF) o biopsia con aguja fina (BAF), sin duda alguna, en la actualidad es el procedimiento más económico y útil del que se dispone en el diagnóstico del nódulo tiroideo. Esta posibilita determinar cuál tratamiento se aplicará en cada afectado, de acuerdo con el resultado, lo que garantiza la disminución considerable del número de pacientes tiroidectomizados por nódulos benignos, y ha incrementado la cifra de operados por cáncer del total de pacientes operados.⁵

El informe realizado por el citólogo puede ser: positivo de células neoplásicas, negativo de células neoplásicas, sospechoso de células neoplásicas o no útil; en otras ocasiones, brinda un diagnóstico definido del tipo de tumor de que se trate, sobre todo cuando se ha adquirido experiencia en el método. Si los resultados obtenidos sugieren que el paciente debe ser operado, es necesario definir cómo debe ser operado, es decir, qué tipo de tratamiento

quirúrgico debe ser realizado.^{6,7}

El método utilizado para dar respuesta a la interrogante anterior es la biopsia por congelación transoperatoria, descrita en el año 1818 por De Reimer, citado por Iglesias Díaz G, et al,⁸ persigue el objetivo de identificar tumores malignos o benignos durante la intervención quirúrgica para realizar el tratamiento quirúrgico adecuado. Es el proceder utilizado en Cuba para determinar la extensión de la operación. Los resultados de la misma son expresados en tres formas: positiva, negativa y esperar cortes definitivos en parafina (diferida), que significa que el patólogo no puede en ese momento definir con certeza el carácter benigno o maligno del tumor. Pero la misma aporta un elevado número de informes con estas características (diferidos), lo que trae consigo no tomar la conducta quirúrgica adecuada en un porcentaje significativo de pacientes con tumores malignos.⁹

Antes de instaurarse como rutina la citología del nódulo de tiroides, sólo el 14 % de las muestras quirúrgicas eran malignas, sin embargo, con la extendida práctica de la citología, algo más del 50 % de los nódulos resecaados son malignos. Esta labor decisiva de la citología en la evaluación prequirúrgica del nódulo tiroideo ha promovido la discusión y el desarrollo, en el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU en Bethesda, de un documento de consenso (consenso Bethesda, octubre 2007) que es aceptado por la comunidad citológica internacional.¹⁰⁻¹²

Por todo lo antes expuesto se propuso como objetivo de esta investigación, determinar la incidencia de la enfermedad nodular de tiroides y la correlación citohistológica en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech durante el periodo de tiempo desde enero 2013 hasta diciembre 2014.

MÉTODOS

La presente investigación constituyó un estudio de tipo descriptivo transversal en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de la

provincia de Camagüey, desde enero 2013 hasta diciembre 2014.

Se trabajó con el universo compuesto por 139 pacientes que constituyó el total de la población estudiada, con diagnóstico de nódulo de tiroides, atendidos durante el periodo de tiempo antes señalado.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad nodular de tiroides.

Pacientes con edad igual o superior a 18 años.

Pacientes aceptaron participar en la investigación mediante la firma del consentimiento informado.

Los datos provenientes de la revisión de las boletas de biopsia fueron recogidos en un formulario confeccionado a propósito de la investigación y basado en la información teórica revisada. Este formulario, con características computarizables, fue validado por el consenso científico del colectivo docente del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech.

Se confeccionó base de datos en SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) que permitió el procesamiento de los mismos mediante técnicas de estadística descriptivas generando las tablas y los gráficos con frecuencias y por cientos.

RESULTADOS

Los grupos de edades más frecuentes resultaron el de 40 – 49 años (28,1 %) seguido del de 50 – 59 (25, 2 %). El menos frecuente resultó el de 70 y más años (3,6 %). Se encontró predominio de la enfermedad en el sexo femenino (87, 8 %). Predominaron los pacientes de piel blanca (75, 5 %) seguido de los mestizos (13, 7 %) y los de piel negra (10, 8 %).

Entre los antecedentes patológicos personales, la tiroiditis (5 %) y tratamiento con tioderivados (3,6 %) resultaron los más frecuentes y dentro de lo antecedentes familiares en algunos

pacientes. Dentro de los primeros, mientras que, dentro de los segundos, la enfermedad tiroidea no cancerosa (12, 2 %).

Predominaron las lesiones multinodulares (70, 5 %) sobre las nodulares únicas (29, 5 %). La mayor cantidad de pacientes fue clasificada como categoría II de Bethesda (52, 5 %). Las lesiones multinodulares predominaron entre las clases I-IV y las únicas con las clases V, II y IV (tabla 1).

La biopsia por parafina permitió identificar lesiones benignas y malignas. Dentro de las primeras, el bocio multinodular resultó el más reportado (25, 9 %) mientras que dentro de las segundas fue el carcinoma papilar (16, 5 %) (tabla 2).

Al analizar la relación entre la clasificación de

Bethesda y resultados de la biopsia por parafina, se encontró predominio de las lesiones benignas para las clases I-IV y de las lesiones malignas para las clases V-VI (tabla 3).

El análisis de los datos mostró que la PAF es una prueba muy sensible para la detección de malignidad, con resultados similares a lo que se reportó previamente en la literatura en adultos. Además demostró que este examen tiene un alto valor predictivo negativo (VPN), lo que representa la capacidad de la prueba para diagnosticar con precisión los nódulos benignos. Esto implica, clínicamente, que la PAF es una prueba útil para descartar malignidad en un nódulo tiroideo benigno. Este hecho tiene una gran importancia, ya que permite identificar de mejor manera, qué pacientes pueden evitar una tiroidectomía por enfermedad benigna (tabla 4).

Tabla 1. Relación entre clasificación de Bethesda y forma de presentación

Bethesda	Multinodular		Nódulo único		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Categoría I	10	7,2	2	1,4	12	8,6
Categoría II	64	46,0	9	6,5	73	52,5
Categoría III	7	5,0	2	1,4	9	6,5
Categoría IV	12	8,6	9	6,5	21	15,1
Categoría V	4	2,9	11	7,9	15	10,8
Categoría VI	1	0,7	8	5,8	9	6,5
Total	98	70,5	41	29,5	139	100
Fuente: Boleta de biopsia	OR=16,064 (5,405-47,040) X ² =0,000					

Tabla 2. Resultados de la biopsia por parafina en los pacientes estudiados

Resultados de la biopsia por parafina	Nº	%
Benignos		
Bocio multinodular	36	25,9
Bocio nodular	26	18,7
Bocio tirotóxico	16	11,5
Bocio coloide	14	10,1
Adenoma folicular	14	10,1
Tiroiditis	10	7,2
Malignos		
Carcinoma papilar	23	16,5
Total	139	100

Tabla 3. Relación entre clasificación de Bethesda y resultados de la biopsia por parafina

Bethesda	Benigno		Maligno		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
I-IV	110	79,1	5	3,6	115	82,7
V-VI	6	4,3	18	12,9	24	17,3
Total	116	83,5	23	16,5	139	100
Fuente: Boleta de biopsia	OR= 66,000 (18,219-239,092) X ² =0,000					

Tabla 4. Evaluación de la eficacia

Pruebas diagnósticas	Valor	%
Sensibilidad	0,78	78,3
Especificidad	0,95	94,8
Valor predictivo positivo	0,75	75
Valor predictivo negativo	0,96	95,7

DISCUSIÓN

La investigación realizada en Colombia, por Romero-Rojas A, et al,¹¹ e Iglesias Díaz G, et al,⁸ plantean que los grupos de edad más afectados fueron los comprendidos entre los 40 y 49 años, seguidos del grupo comprendido entre 50-59 y 30-39, lo cual coinciden con los resultados obtenidos en el trabajo.

Romero-Rojas A, et al,¹¹ señalan que del total de 104 pacientes con nódulos tiroideos, 89 pacientes eran mujeres (85, 6 %) y 15 eran hombres (14, 4 %). Iglesias Díaz G, et al,⁸ también constató una mayor frecuencia de pacientes del sexo femenino (79, 3 %).

Dorimain PC, et al,¹³ planteó que del total de 204 pacientes con nódulos de tiroides, en la serie se observó un predominio de las féminas y de las edades menores de 45 años. Estos autores refieren que, al agrupar las enfermedades benignas y malignas según el sexo, se verificó que el cáncer tiroideo se presentó preponderantemente en los hombres. Lo anterior fundamenta el criterio de que la presencia de nódulos tiroideos resulta mayor en las mujeres, pero como esta relación entre los sexos disminuye en cuanto al cáncer, la relación malignidad/benignidad es más alta en el sexo masculino, lo cual significa que la probabilidad de que un nódulo tiroideo sea maligno se eleva en los varones.

En cuanto a los antecedentes patológicos personales, la presencia de tiroiditis ha sido asociada a la aparición de enfermedad tiroidea. Anand A, et al,¹⁴ han constatado que el carcinoma papilar de tiroides es la enfermedad más prevalente asociada a tiroiditis. Aunque se han propuesto teorías que abarcan elementos de histopatología, no se ha determinado una asociación causal hasta la fecha. Azizi G, et al,¹⁵ también esclarecen la asociación entre cáncer de tiroides y tiroiditis y Ehlers M, et al,¹⁶ señalan que la tiroiditis es causada por una respuesta celular inmune con infiltración linfática de la glándula tiroides que ocasiona producción de anticuerpos. La aparición sincrónica de tiroiditis y cáncer tiroideo indica una relación entre ambas enfermedades. Se han postulado

tres mecanismos diferentes donde se incluye la autoinmunidad existente que ocasiona malignidad debido a la inflamación.

El predominio de la Categoría II de Bethesda en los pacientes estudiados corresponde con lo revisado en la literatura consultada. Alabdulqader NA, et al,¹⁷ reporta en su investigación sobre aplicación del sistema Bethesda en el reporte de la enfermedad tiroidea, que predominan los pacientes clasificados como II, libres de malignidad y que se corresponde con lesiones nodulares únicas. Las clases V y VI son menos frecuentes debido a que incluyen lesiones sospechosas de malignidad o malignas propiamente dichas. Deniwar A, et al,¹⁸ plantean que la mayoría de las lesiones nodulares de tiroides son únicas y que las múltiples se asocian a malignidad, con lo cual concuerdan los reportes de la presente investigación. Arul P, et al,¹⁹ en su trabajo sobre relación entre nódulos únicos y estratificación según Bethesda, señala que existe una asociación fuerte entre los mismos y las clases I-IV.

El predominio de lesiones menores de tres centímetros en la población estudiada sugiere que el diagnóstico clínico de las mismas es precoz, por lo que su tratamiento resultará mucho más efectivo que aquellos pacientes en los que el hallazgo sea tardío. Las lesiones pequeñas se han asociado a ausencia de malignidad en la literatura revisada debidas fundamentalmente al patrón de crecimiento histológico de las mismas.^{20, 21}

La presencia de calcificaciones y su asociación a malignidad es un tema controversial. Arpaci D, et al,²² señalan que la presencia de microcalcificaciones se ha asociado significativamente a malignidad. En su estudio retrospectivo y evaluación de 269 pacientes y 907 nódulos tiroideos, concluyen que las macrocalcificaciones no siempre son benignas y deben tenerse en el diagnóstico final. Aydin H, et al,²³ reportan en su estudio que la presencia de calcificaciones intranodulares puede asociarse a malignidad y por tanto debe tenerse en

cuenta.

La biopsia por parafina permitió identificar lesiones benignas y malignas, donde el bocio multinodular fue el más frecuente. Durante los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de las neoplasias malignas en todos los órganos. En la glándula tiroidea, el cáncer representa de 0,6 a 15 % de todas las lesiones nodulares.

Entre los factores de riesgo que pueden provocar la aparición de la enfermedad nodular tiroidea, y pronosticar su evolución, se señalan la edad y el sexo, si se tiene en cuenta que la mayoría de los registros coinciden en que el cáncer de esta glándula es más frecuente a partir de la cuarta década de la vida, y los nódulos tiroideos y el cáncer predominan en las féminas.^{24, 25}

Dorimain PC, et al,¹³ reportan en su investigación que en esta casuística las lesiones benignas representaron un elevado porcentaje. Referente al diagnóstico histológico, el bocio nodular afectó a más de 50 % de los integrantes, al igual que se notifica en la bibliografía sobre el tema, seguido del cáncer tiroideo que afectó a 70 pacientes; cifra alta con respecto a la de otros autores, quienes registran una incidencia de neoplasias malignas que oscila entre 4 y 24 % de todos los nódulos tiroideos operados.

El carcinoma papilar resultó la lesión maligna más frecuente en la presente investigación, lo que coincide con la literatura revisada.^{5, 26} Se plantea que los tumores bien diferenciados representan de 85-90 % de los cánceres tiroideos. Suelen presentarse como un nódulo asintomático, son más frecuentes en la mujer y la edad media de aparición es de 45 años. Por otra parte, su desarrollo es indolente, con lenta progresión e infrecuente invasión metastásica a distancia.

Norlen O, et al,²⁷ reportan que el análisis de los datos mostró que la PAF es una prueba muy sensible para la detección de malignidad, con resultados similares a lo reportado previamente en la literatura en adultos. Además, ésta tiene un alto valor predictivo negativo (VPN), lo que

representa la capacidad de la prueba para predecir con precisión los nódulos benignos. Esto implica, clínicamente, que la PAF es una prueba útil para descartar malignidad en un nódulo tiroideo benigno. Este hecho tiene una gran importancia, ya que permite identificar de mejor manera, qué pacientes pueden evitar una tiroidectomía por enfermedad benigna. El uso de la PAF y su rol en la exclusión de malignidad es conocido en la población adulta y se encuentra ampliamente aceptado como el *goldstandard* para el diagnóstico preoperatorio de los nódulos tiroideos. Los pacientes diagnosticados por PAF con cáncer de tiroides presentan carcinoma papilar en la mayoría de los casos, según los datos de los autores revisados.

Melo Uribe MA, et al,²⁸ reportan en su estudio correlación citohistológica en un trabajo realizado en Colombia aunque se reportan diferencias significativas en la correlación de lesiones malignas. Deniwar A, et al,¹⁸ señalan que el sistema Bethesda para la estratificación del riesgo, infravalora el riesgo de malignidad en las categorías benignas indeterminadas y las no diagnósticas. Estos autores señalan que no existe correlación positiva lineal entre el tamaño nodular y la malignidad del mismo de acuerdo a estas categorías citopatológicas. Sarkis LM, et al,¹² obtienen resultados satisfactorios al aplicar el sistema Bethesda en una población australiana y Richmond BK, et al,¹⁰ aunque obtiene resultados similares, establece una reflexión sobre la importancia de realizar seguimiento en casos que se sospeche falsos negativos.

A lo largo de la historia los informes citológicos eran descriptivos, no sistematizados, no comparables y rara vez indicaban el manejo del paciente. Como ya se ha comentado, la BAAF de tiroides es más fiable y de mejor rendimiento para la selección de pacientes que requieren cirugía diagnóstica que cualquier combinación de métodos no agresivos. Varios estudios indican que esta técnica es, al menos, tan exacta como el estudio intraoperatorio, e incluso mejor que este para el tumor tiroideo más frecuente: el carcinoma papilar. Sin embargo, como en cualquier órgano, la fiabilidad de la

BAAF tiroidea depende de la experiencia de un centro determinado y del conocimiento de sus limitaciones.²⁹⁻³⁰

CONCLUSIONES

Se encontró predominio de lesiones multinodulares, menores de tres centímetros, con agrandamiento, de textura heterogénea, contornos bien definidos, sin calcificaciones, bordes delgados y regulares y aspecto ecográfico complejo. Esas características se asociaron en su mayoría a las clases I-IV de Bethesda. En la mayoría de los pacientes se demostró correlación entre la clasificación de Bethesda y el análisis mediante biopsia por parafina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selek A, Cetinarslan B, Kivrakoglu E, Karadag DT, Tarkun I, Canturk Z, et al. Histologic outcome of thyroid nodules with repeated diagnosis of atypia in thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Future Oncol*. 2016 Feb;12(6):801-805.
2. Benvenga S, Antonelli A, Vita R. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2015 Dec [citado 2016 Mar 7];16(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11154-016-9327-6>
3. Teng S, Jia Q, Huang Y, Chen L, Fei X, Wu J. Hierarchical regionalization for spatial epidemiology: a case study of thyroid cancer incidence in Yiwu, Zhejiang. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015 Oct;36(10):1142-7.
4. Lin CM, Yeh PT, Doyle P, Tsan YT, Chen PC. Association between 131I treatment for thyroid cancer and risk of receiving cataract surgery-a cohort study from Taiwan. *J Nucl Med*. 2016 Jun;2(115):167-97.
5. Sierra Fonseca RM, Escalona Veloz R, Galano Stivens E, Cogle Duvergel YY, Medina Tola J. Comparación entre los resultados citológicos e histológicos de pacientes con afecciones tiroideas. *MEDISAN* [Internet]. Jun 2014 [citado 7 Mar 2016];18(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000600013&lng=es
6. Bi Y, Meng Y, Wu H, Cui Q, Luo Y, Xue X. Expression of the potential cancer stem cell markers CD133 and CD44 in medullary thyroid carcinoma: A ten-year follow-up and prognostic analysis. *J. Surg. Oncol*. 2016 Feb;113(2):144-51.
7. Lin Z, Lu X, Li W, Sun M, Peng M, Yang H, et al. Association of Cancer Stem Cell Markers With Aggressive Tumor Features in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Control*. 2015 Oct;22(4):508-14.
8. Iglesias Díaz G, García García IN, Correa Martínez L. Características clínico epidemiológicas de pacientes operados de bocio coloide reintervenidos por recidiva. *MediSur* [Internet]. 2015 [citado 7 Mar 2016];13(5): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2937>
9. Ignacio Chala A, Ignacio Franco H, Darío Aguilar C, Paulo Cardona J. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Rev Colombiana Cir* [Internet]. 2010 [citado 7 Mar 2016];25(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2011-75822010000400003&lng=es
10. Richmond BK, Judhan R, Chong B, Ubert A, AbuRahma Z, Mangano W, et al. False-negative results with the Bethesda System of reporting thyroid cytopathology: predictors of malignancy in thyroid nodules classified as benign by cytopathologic evaluation. *Am Surg*. 2014 Aug;80(8):811-6.
11. Romero Rojas A, Melo Uribe MA. Implementación del Sistema Bethesda para el informe de citología aspirativa de tiroides con seguimiento histopatológico: experiencia en un centro de tratamiento de cáncer. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. Ene-Mar 2014 [citado 1 feb 2016];18(1):[aprox 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152014000100002&nrm=iso

12. Sarkis LM, Norlen O, Aniss A, Watson N, Delbridge LW, Sidhu SB, et al. The Australian experience with the Bethesda classification system for thyroid fine needle aspiration biopsies. *Pathology*. 2014 Dic;46(7):592-5.
13. Dorimain PC, Rodríguez Fernández Z, Rodríguez Sánchez LP, Falcón Vilariño GC, Mustelier Ferrer HL. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de pacientes con afecciones nodulares de tiroides. *MEDISAN [Internet]*. Nov 2013 [citado 1 Feb 2016];17(11):[aprox 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013001100008&nrm=iso
14. Anand A, Singh KR, Kushwaha JK, Hussain N, Sonkar AA. Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis: An Association Less Understood. *Indian J Surg Oncol*. 2014 Sep;5(3):199-204.
15. Azizi G, Keller JM, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark KM, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(6):845-52.
16. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked?. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Dic;25(12):656-64.
17. Alabdulqader NA, Shareef SQ, Ali JA, Yousef MM, Al-Abbadi MA. Application of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology in the Eastern Province of Saudi Arabia: A Follow-Up Study. *Acta Cytol*. 2015;59(3):233-8.
18. Deniwar A, Hambleton C, Thethi T, Moroz K, Kandil E. Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules. *Pathol Res Pract*. 2015 May;211(5):345-8.
19. Arul P, Masilamani S. A correlative study of solitary thyroid nodules using the bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Cancer Res Ther*. 2015 Jul-Sep;11(3):617-22.
20. Li Z, Franklin J, Zelcer S, Sexton T, Husein M. Ultrasound surveillance for thyroid malignancies in survivors of childhood cancer following radiotherapy: a single institutional experience. *Thyroid*. 2014 Dic;24(12):1796-805.
21. Papini E, Pacella CM, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Dossing H, et al. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;28(4):601-18.
22. Arpaci D, Ozdemir D, Cuhaci N, Dirikoc A, Kilicyazgan A, Guler G, et al. Evaluation of cytopathological findings in thyroid nodules with macrocalcification: macrocalcification is not innocent as it seems. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Dic;58(9):939-45.
23. Aydin H, Arda K. Do intranodular macrocalcifications really play an important role in sonographic prediction of malignancy? *Yonsei Med J*. 2014 Sep;55(5):1450-1.
24. Yoo JY, Stang MT. Current Guidelines for Postoperative Treatment and Follow-Up of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Ene;25(1):41-59.
25. Wilson RJ, Ryerson AB, Singh SD, King JB. Cancer Incidence in Appalachia, 2004-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Feb;25(2):250-8.
26. Yamada K, Tanaka S, Hiratsuka Y, Kumabe Y, Watanabe Y, Yoshida T, et al. Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma with Local Invasion. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2015 Feb;118(2):115-22.
27. Norlen O, Charlton A, Sarkis LM, Henwood T, Shun A, Gill AJ, et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg*. 2015 Jul;50(7):1147-9.
28. Melo Uribe MA, Sanabria A, Romero Rojas A, Pérez G, Vargas EJ, Abaunza MC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in Colombia: Correlation with histopathological diagnoses in oncology and non-oncology institutions. *J Cytol*. 2015 Ene-Mar;32(1):12-6.
29. Yoo MR, Gweon HM, Park AY, Cho KE, Kim JA, Youk JH, et al. Repeat Diagnoses of Bethesda Category III Thyroid Nodules: What To Do Next? *PLoS One*. 2015;10(6):130-8.
30. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, Brunelli C, Cianfrini F, Damiani D, et al. A meta-analytic

review of the Bethesda System for Reporting
Thyroid Cytopathology: Has the rate of
malignancy in indeterminate lesions been
underestimated? Cancer Cytopathol. 2015
Dic;123(12):713-22.

Recibido: 16 de marzo de 2016

Aprobado: 13 de mayo de 2016

Dra. Naidy Rojo Quintero. Especialista de I grado
en Anatomía Patológica. Universidad de Ciencias
Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.
Email: boris.cmw@infomed.sld.cu