



ORIGINAL

Rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos de los nódulos tiroideos en la detección de lesiones malignas

Abel González-González^{a,*}, Alberto Mate Valdezate^b,
Almudena Parra Arroyo^c y José M. Tenías Burillo^d

^aSección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^dUnidad de Apoyo a la Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

Recibido el 12 de enero de 2010; aceptado el 18 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 5 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Nódulo tiroideo;
Citología tiroidea;
Ecografía tiroidea

Resumen

Objetivo: Evaluar el rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos (tamaño nodular, existencia de microcalcificaciones y ecogenicidad) en relación con el resultado de las citologías tiroideas obtenidas por punción aspiración con aguja fina.

Metodología: Fueron analizados los resultados de las citologías y las características ecográficas de 341 nódulos tiroideos.

Resultados: El 25,5% de las citologías fueron insuficientes, el 65,1% benignas y el 7,9% sospechosas y malignas. El porcentaje de muestras insuficientes fue claramente mayor en los nódulos menores de 15 mm, pero también fue mayor el de citologías malignas entre este grupo de menor tamaño (11,1 frente al 2,8%; $p=0,04$). Entre los menores de 10 mm, el porcentaje de muestras insuficientes se elevó hasta el 66,7% y no se detectó ninguna maligna. Destacó la ausencia de citologías sospechosas o malignas en los nódulos hiperecoicos y los anecoicos. La hipoeogenicidad fue, por el contrario, el rasgo de ecogenicidad que se asoció más frecuentemente con malignidad. Aunque la ecogenicidad en su conjunto no se asoció significativamente con la malignidad ($p=0,313$). La mayoría (6 de 10) de los casos con microcalcificaciones tuvo diagnóstico de malignidad frente a 4 de los 239 casos (1,7%) sin calcificaciones ($p<0,001$). En un modelo multivariante de regresión logística, la única variable que retuvo la significación estadística en su relación con la malignidad de la citología fue la presencia de microcalcificaciones.

Conclusiones: La citología tiroidea es un método eficaz para evaluar los nódulos tiroideos mayores de 10 mm. La presencia de microcalcificaciones intranodulares se asocia significativamente con malignidad, mientras que la hiperecogenicidad y la anecogenicidad lo hacen con benignidad.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abelg@sescam.jccm.es (A. González-González).

KEYWORDS

Thyroid nodule;
Thyroid cytology;
Thyroid ultrasound
scan

Diagnostic efficiency of sonographic findings of thyroid nodules in the detection of malignancy**Abstract**

Objective: To evaluate the diagnostic efficiency of sonographic findings (nodule size, the presence of microcalcifications and echogenicity) compared with the results of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of thyroid nodules.

Methods: The results of cytology and the ultrasound characteristics of 341 thyroid nodules were analyzed.

Results: A total of 25.5% of the FNAB were inadequate, 65.1% were benign and 7.9% were suspicious or malignant. The percentage of inadequate samples was clearly larger in nodules smaller than 15 mm but that of malignant cytologies was also larger in this group of nodules (11.1 versus 2.8%; $p=0.04$). The percentage of inadequate samples among nodules smaller than 10 mm was 66.7% and no malignancies were detected. A notable finding was the absence of suspicious or malignant FNAB in hyperechogenic and anechogenic nodules. In contrast, the echogenic feature most frequently associated with malignancy was hypoechogenicity, although echogenicity, as a whole, was not significantly associated with malignancy ($p=0.313$). Most cases with microcalcifications (6 of 10) were malignant compared with four of the 239 nodules (1.7%) without calcifications ($p<0.001$). Multivariate logistic regression revealed that the only variable maintaining a significant association with malignancy was the presence of microcalcifications.

Conclusions: Thyroid cytology is an efficient method to evaluate thyroid nodules larger than 10 mm. The presence of nodule microcalcifications is significantly associated with malignancy, while hyperechogenicity and anechogenicity are associated with benign nodules.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La citología obtenida por punción aspiración con aguja fina (PAAF) es un procedimiento clave en el diagnóstico diferencial entre lesiones tiroideas benignas y malignas¹. La selección de los nódulos tiroideos en los que está indicado realizar una citología se apoya en una serie de criterios ampliamente aceptados^{2,3}. Uno de los principales es el tamaño nodular.

La generalización del uso de la ecografía en la rutina diagnóstica del nódulo tiroideo ha permitido, entre otras cosas, la detección de nódulos tiroideos no palpables, en muchos casos debido a su pequeño tamaño¹.

La buena rentabilidad diagnóstica de las citologías tiroideas obtenidas de nódulos de pequeño tamaño, demostrada en algunos trabajos^{4,5}, ha llevado a evaluar la trascendencia de otros datos ecográficos complementarios, como la ecogenicidad o la vascularización intralesional, en la predicción de la malignidad y, por tanto, en la selección de los nódulos sobre los que se debe realizar una PAAF, especialmente cuando estos son de un tamaño inferior a 15 mm⁶.

En este contexto, nos hemos planteado como objetivos de este estudio, por una parte, evaluar la rentabilidad de las citologías tiroideas obtenidas por PAAF en nuestro hospital y, por otra, establecer las posibles correlaciones entre algunos de los datos ecográficos más relevantes (como el tamaño nodular, la existencia de microcalcificaciones y la ecogenicidad) y el resultado citológico.

Metodología

Diseño. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal en el que se relacionaron los hallazgos

citológicos y ecográficos en un grupo de pacientes con sospecha clínica de nódulo tiroideo. Fueron revisadas todas las citologías tiroideas obtenidas por PAAF entre el 1 de abril de 2007 y el 4 de mayo de 2009 en nuestro centro. Correspondieron a punciones realizadas en 341 pacientes (299 mujeres y 42 hombres de 53,8 [desviación estándar de 15,37 años] años); en 336 de ellos fue posible obtener datos ecográficos y citológicos completos; en 3 casos más, únicamente datos ecográficos, y en 2 de ellos solo se dispuso de datos demográficos (no se pudo acceder a resultados ecográficos o citológicos). La mayoría de las citologías realizadas en nuestro hospital están indicadas por un especialista en Endocrinología. Las realizadas con control ecográfico se hacen sin la presencia física de un patólogo que evalúe la idoneidad de la muestra obtenida; las realizadas con palpación lo son por especialistas en Anatomía Patológica. La punción se realiza con agujas de 23–25 G, jeringas de 10–20 ml y una pistola BD Cameco (Cameco syringe pistol).

Análisis histológico. Las citologías fueron divididas en 8 categorías iniciales: muestra insuficiente, coloide, hiperplasia, tiroiditis linfocitaria, quiste inespecífico, proliferación folicular, neoplasia de Hürthle sospechosa-positiva de carcinoma papilar. Luego se agruparon en 4 para simplificar el estudio estadístico: muestra insuficiente, benigna (coloide, hiperplasia, tiroiditis linfocitaria y quiste inespecífico), sospechosa (proliferación folicular y neoplasia de Hürthle) y maligna (sospechosas-positivas de carcinoma papilar).

Valoración ecográfica. Se evaluaron las siguientes características ecográficas: el número de nódulos (único o multinodular), el tamaño del nódulo puncionado, la ecogenicidad (con los 5 patrones reconocibles y utilizados

habitualmente en los informes ecográficos en nuestro centro: anecoico, hipoeicoico, isoecoico, hipereicoico y mixto) y la presencia o no de microcalcificaciones.

Análisis estadístico. Se resumieron las diferentes variables cuantitativas con medidas de tendencia central (media o mediana, según la distribución gaussiana o no de la variable) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico, que acompañaban a la media y a la mediana, respectivamente). Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas, en porcentajes.

La asociación entre las diferentes variables se evaluó mediante la construcción de tablas de contingencia que fueron analizadas con las pruebas de Ji cuadrado o el test exacto de Fisher si el número de efectivos esperados lo requería.

Se estimaron los indicadores de exactitud (sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad y valores predictivos) para cada uno de los hallazgos ecográficos en la detección de lesiones malignas.

Se seleccionó como límite de significación estadística un riesgo alfa del 5% y los indicadores estimados fueron acompañados de su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Los cálculos fueron realizados con los paquetes estadísticos SPSS, versión 15.0 y EPIDAT 3.1.

Resultados

En los 341 pacientes, 241 de las PAAF (70,7%) fueron realizadas sobre nódulos encontrados en bocios multinodulares y solo 98 (28,7%) correspondieron a citologías de nódulos únicos. La gran mayoría de las PAAF (299, el 87,7%) fueron ecodirigidas frente a 39 (11,4%) en las que el nódulo fue localizado únicamente por palpación. El 17,9% de las

citologías lo fueron sobre nódulos menores de 15 mm (y solo el 2,6% sobre nódulos menores de 10 mm). Respecto a la ecogenicidad, predominaron los nódulos mixtos (148, el 43,4%) frente a los isoecoicos (81, el 23,6%), los hipoeicoicos (54, el 15,8%), los anecoicos (26, el 7,8%) y los hipereicoicos (25, el 7,3%).

En 87 casos (25,5%) las citologías fueron informadas como insuficientes, en 222 (65,1%) como benignas y, finalmente, 27 (7,9%) de ellas correspondieron a la suma de sospechosas y malignas (estas últimas fueron solamente 10 [2,9%]). El diagnóstico citológico concreto se recoge en la [tabla 1](#).

Al evaluar las citologías obtenidas según el tamaño nodular (menor frente a mayor o igual a 15 mm), se observó que el porcentaje de muestras insuficientes fue claramente mayor en los más pequeños (40 frente al 22,7%; $p=0,006$); pero también fue mayor el de citologías malignas entre este grupo de menor tamaño (11,1 frente al 2,8%; $p=0,04$), mientras que la suma de sospechosas y malignas fue similar (el 13,9% en los menores de 15 mm frente al 10,4% en los de mayor tamaño; $p=0,54$). Al considerar los 10 mm como punto de corte para el análisis del tamaño nodular, el porcentaje de muestras insuficientes entre los nódulos más pequeños se elevó hasta el 66,7%, además, en este grupo solo se detectó una muestra sospechosa y ninguna maligna.

La presencia de microcalcificaciones en la ecografía se observó en 10 de los 249 casos con citología válida (4%). La mayoría de los casos con microcalcificaciones (6 de 10) tuvieron un diagnóstico de malignidad frente a 4 de los 239 casos sin calcificaciones (1,7%) ($p<0,001$).

También se observó una relación entre el tamaño del nódulo y la presencia de calcificaciones, de manera que las calcificaciones estuvieron ausentes en los nódulos de menos de 10 mm, presentes en el 8,2% de los nódulos de menos de 15 mm y solamente en el 2,5% de los de más de 15 mm. A pesar de esto, estas relaciones se encontraban en el límite de la significación estadística ($p=0,05$).

Cuando se relacionaron los resultados citológicos con la ecogenicidad de los nódulos ([tabla 2](#)) destacó la ausencia de citologías sospechosas o malignas en los hipereicoicos y los anecoicos (quistes simples). Respecto a los 5 casos de nódulos hipereicoicos en los que las muestras de las PAAF resultaron insuficientes, recabamos información, a través de la historia clínica, de su evolución posterior: 4 de ellos siguen actualmente revisiones periódicas en nuestras consultas con controles ecográficos, en dos de ellos se repitió una segunda PAAF que tampoco fue diagnóstica, y a ninguno de ellos se le ha recomendado cirugía porque el tamaño de los nódulos permanece estable. Uno de ellos se perdió para el seguimiento porque no acudió más a la cita prevista. La hipoeogenicidad es, por el contrario, el rasgo de ecogenicidad que se asoció más frecuentemente con

Tabla 1 Distribución de los resultados citológicos obtenidos

Diagnóstico citológico	n (%)
Insuficiente	87 (25,5)
Coloide	87 (25,5)
Hiperplasia	106 (31,1)
Tiroiditis linfocitaria	9 (2,6)
Quiste inespecífico	20 (5,9)
Proliferación folicular	12 (3,5)
Neoplasia de Hürthle	5 (1,5)
Sospechoso de carcinoma papilar	10 (2,9)

Tabla 2 Relación entre los patrones de ecogenicidad y el diagnóstico citológico

	Insuficiente	Benigno	Sospechoso	Maligno
Hipoecoico, n (%)	23 (43,4)	23 (43,4)	4 (7,5)	3 (5,7)
Isoecoico, n (%)	22 (27,8)	49 (62)	5 (6,3)	3 (3,8)
Anecoico, n (%)	4 (15,4)	22 (84,6)	0 (0)	0 (0)
Mixto, n (%)	31 (21,2)	104 (71,2)	7 (4,8)	4 (2,7)
Hipereicoico, n (%)	5 (20)	20 (80)	0 (0)	0 (0)

Tabla 3 Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad en la detección de la malignidad para los diferentes hallazgos ecográficos

Hallazgo ecográfico	Sensibilidad (IC del 95%)	Especificidad (IC del 95%)	VPP (IC del 95%)	VPN (IC del 95%)	CP + (IC del 95%)	CP – (IC del 95%)
Ausencia de hiperecogenicidad y anecogenicidad	100 (95–100)	17,9 (12,8–23,1)	4,9 (1,7–8,2)	100 (98,8–100)	1,22 (1,15–1,29)	0
Hipoecogenicidad	20 (0–63,4)	88,5 (84,2–92,8)	10 (0–22,4)	96,7 (94,1–99,4)	2,6 (0,9–7,2)	0,8 (0,5–1,2)
Microcalcificaciones	60 (24,6–95,4)	98,3 (96,5–100)	60 (24,6–95,4)	98,3 (96,5–100)	35,8 (12–107)	0,4 (0,2–0,9)
Tamaño < 15 mm	40 (4,6–75,4)	86,5 (81,9–91,1)	11,1 (0–22,8)	97,2 (94,7–99,6)	3,0 (1,3–6,8)	0,7 (0,4–1,2)

CP +: cociente de probabilidad para un resultado positivo; CP –: cociente de probabilidad para un resultado negativo; IC: intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

malignidad (10% de los casos). Aunque la ecogenicidad en su conjunto no se asoció significativamente con la malignidad ($p=0,313$), los nódulos anecoicos e hiperecoicos se relacionaron de forma significativa con la ausencia de malignidad ($p<0,001$).

En la [tabla 3](#) se presentan los datos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad en la detección de malignidad para los diferentes hallazgos ecográficos. En un modelo multivariante de regresión logística, la única variable que retuvo la significación estadística en su relación con la malignidad de la citología fue la presencia de calcificaciones.

Discusión

El empleo rutinario de la ecografía en el proceso diagnóstico de la enfermedad nodular tiroidea puede explicar algunos hallazgos observados en distintos trabajos de los últimos años y que coinciden con algunos de los resultados que hemos encontrado, como que las PAAF realizadas sobre nódulos inmersos en bocios multinodulares predominan sobre las realizadas en nódulos solitarios (en rangos que van del 53–70%)^{7,8} o que el número de PAAF que se realizan sobre nódulos inferiores a 15 mm de diámetro, muchos de estos no palpables, sea elevado (en nuestro caso cerca del 20% del total). Además, prácticamente todas las citologías en nuestro medio se hacen actualmente con control ecográfico, como también queda reflejado en los resultados arriba descritos. La mejor rentabilidad diagnóstica de la PAAF guiada ecográficamente frente a la guiada únicamente por palpación aconseja su empleo casi exclusivo^{9,10}.

La identificación de una citología insuficiente o no válida para dar un diagnóstico adecuado es fácil en casos en los que la muestra es claramente hemática, pero no tanto en otros en los que la muestra contiene células foliculares, pero en cantidad escasa. No se había conseguido establecer unos criterios definitorios comunes claros sobre lo que debía considerarse una muestra citológica adecuada hasta la publicación del consenso Bethesda¹¹, por lo que en numerosos casos esta consideración quedaba a criterio del patólogo que la analizaba y permitía una amplia variabilidad entre las diferentes series publicadas. En nuestro caso, el porcentaje de muestras no válidas del total de los nódulos fue del 25,5% (mayor que el referido por otros autores que encuentran porcentajes menores o iguales al 20%^{12,13}) y llegó hasta el 40% cuando la

PAAF se realizó sobre nódulos menores de 15 mm. Estos altos porcentajes nos obligan a reconsiderar la metodología de obtención de las muestras, insistiendo, por ejemplo, en la necesidad del control anatomopatológico *in situ*¹⁴. Sin embargo, en relación con los nódulos de menor tamaño, es llamativo que el porcentaje de muestras malignas fue superior al de los nódulos de mayor tamaño; esto podría ser atribuible simplemente a una sobrestimación por la menor representatividad de la muestra, pero también a una mejor selección ecográfica de estos nódulos (el porcentaje de nódulos con microcalcificaciones en nuestra muestra fue, por ejemplo, claramente mayor en el grupo de nódulos menores de 15 mm). La detección en los nódulos menores de 10 mm de una gran cantidad de muestras insuficientes (más del 60%) y la ausencia de citologías malignas contrasta con el buen rendimiento de las PAAF obtenido en los nódulos entre 10–15 mm, lo que nos lleva a aceptar en nuestro medio claramente los 10 mm como límite inferior de tamaño a la hora de indicar una PAAF en un nódulo tiroideo (salvo la existencia de otras características sospechosas), tal como recomiendan las principales guías de consenso^{1,3}.

Respecto a la relación entre ecogenicidad y malignidad existe un dato que, por categórico, nos parece destacable y es la ausencia de citologías malignas en la totalidad de los nódulos anecoicos (quistes puros) y en la totalidad de los hiperecoicos. Algunos autores han encontrado, como nosotros, una asociación absoluta entre hiperecogenicidad y benignidad¹⁵, otros han hallado entre estos nódulos hiperecogénicos algunos, aunque pocos, con citologías malignas¹², por lo que no se puede aconsejar la no realización de PAAF en estos, pero sí un planteamiento de diagnóstico y seguimiento más conservador. Los nódulos hipoecogénicos son, por el contrario, los que presentaron mayor riesgo de malignidad, pero sin significación estadística.

La detección de microcalcificaciones en el estudio ecográfico se correlaciona histológicamente, en muchos casos, con las calcificaciones de los cuerpos de psammoma presentes en los carcinomas papilares de la tiroides. Por lo tanto, la presencia de estas en un nódulo tiroideo se confirma como el criterio ecográfico de malignidad más fiable y específico¹⁶.

El patrón vascular intranodular es otra característica ecográfica que puede ser de utilidad en la selección de los nódulos sospechosos de malignidad⁶. En la muestra presentada no se pudo evaluar esta variable porque ha sido incorporada en los últimos meses en nuestro centro.

Existe un esfuerzo continuado en la búsqueda de aspectos que permitan mejorar el rendimiento del proceso diagnóstico de la enfermedad nodular tiroidea, que van tanto en la identificación de características ecográficas que muestren gran especificidad de malignidad como en la implantación de técnicas y procedimientos que reduzcan al mínimo los errores asociados con las citologías^{17,18}.

En conclusión, la citología tiroidea obtenida por PAAF es el método más eficaz y seguro para evaluar los nódulos tiroideos. Únicamente en los nódulos muy pequeños (<10mm) su rentabilidad diagnóstica es dudosa. La presencia de microcalcificaciones intranodulares se asocia significativamente con malignidad, mientras que la hiperecogenicidad y la anecogenicidad lo hacen con benignidad, por lo que estos hallazgos ecográficos deben ser tenidos en cuenta en el proceso de selección de los nódulos sobre los que se debe realizar una PAAF.

Bibliografía

1. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12:63–102.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:109–42.
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;54:787–803.
4. Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: Is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei Med J.* 2003;44:635–40.
5. Słowińska-Klencka D, Popowicz B, Lewiński A, Sporny S, Klencki M. The fine-needle aspiration biopsy efficacy of small thyroid nodules in the area of recently normalized iodine supply. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:747–54.
6. Popowicz B, Klencki M, Lewiński A, Słowińska-Klencka D. The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:103–11.
7. Lin JH, Chiang FY, Lee KW, Ho KY, Kuo WR. The role of neck ultrasonography in thyroid cancer. *Am J Otolaryngol.* 2009;30:324–6.
8. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouez D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol and Metab.* 1999;84:24–8.
9. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, Kartun KF, Khurana K, Kort K, et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocr Pract.* 2006;12:609–14.
10. Kim MJ, Kim EK, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: Indications, techniques, results. *Radiographics.* 2008;28:1869–86 discussion 1887.
11. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:658–65.
12. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941–6.
13. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid Nodule. En: Schlumberger M, Pacini F, editores. *Thyroid tumors.* Paris: Editions Nucléon; 2003. p. 11–31.
14. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: Review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol.* 2002;27:1–4.
15. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: Which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:207–13.
16. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Amer J Roentgenology.* 2002;178:687–91.
17. Raab SS, Grzybicki DM, Sudilovsky D, Balassanian R, Janosky JE, Vrbic M. Effectiveness of Toyota process redesign in reducing thyroid gland fine-needle aspiration error. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:585–92.
18. Tublin ME, Martin JA, Rollin LJ, Pealer K, Kurs-Lasky M, Otori NP. Ultrasound-guided fine-needle aspiration versus fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: Does technique matter? *J Ultrasound Med.* 2007;26:1697–701.