



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Artigo original

Avaliação da citologia aspirativa da tireoide num serviço hospitalar – Resultados a 10 anos



Mafalda Marcelino*, João Silva, Saudade André, Luisa Figueiredo, Carlos Lopes, Dolores Passos, Luís Lopes, Pedro Campos e Joao Jácome de Castro

Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de novembro de 2013

Aceite a 30 de outubro de 2015

On-line a 14 de dezembro de 2015

Palavras-chave:

Citologia aspirativa de agulha fina

Biópsia

Tireoide

Especificidade

Sensibilidade

Citologia

R E S U M O

Introdução: A citologia aspirativa de agulha fina (CAAF) tem um papel essencial na avaliação da doença nodular da tireoide. Permite não só reduzir o número de cirurgias desnecessárias em nódulos benignos, como possibilita o planeamento de uma abordagem cirúrgica adequada em doentes com doença maligna. No nosso serviço realizaram-se 2.124 CAAF no período de 10 anos, sendo que, atualmente, são todas ecoguiadas.

Objetivo: Avaliar a acuidade diagnóstica da CAAF num serviço hospitalar.

Métodos: Avaliaram-se, retrospectivamente, 204 processos dos doentes submetidos a citologia e, posteriormente, a cirurgia tiroideia, num período de 10 anos (2001–2010). Com base na correlação cito-histológica, foi realizada uma análise de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo. Resultados com um nível de significância $< 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: O resultado citológico de benignidade verificou-se em 78% dos casos. Dos 22% restantes, 8,8% eram carcinomas e 13,2% eram tumores foliculares. O diagnóstico histológico foi de benignidade em 86,3% dos casos e de malignidade em 13,7%, dos quais 11,7% carcinomas papilares. No estudo da correlação cito-histológica, verificou-se 79,4% de verdadeiros negativos, 15,7% de verdadeiros positivos, 3,4% de falsos negativos e 1,5% de falsos positivos. Dos casos falsos-negativos, 86% estiveram associados a nódulos de grandes dimensões (> 45 mm). A CAAF realizada no nosso serviço apresenta uma sensibilidade de 95,9% e uma especificidade de 91,4%. Na amostra estudada, não existiram casos não diagnósticos.

Conclusão: A CAAF realizada no nosso serviço tem uma elevada especificidade e sensibilidade, com resultados semelhantes aos publicados na literatura internacional de referência.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fine needle aspiration biopsy in thyroid nodular disease: 10 years of experience in a hospital department

A B S T R A C T

Introduction: Fine needle aspiration biopsy (FNAB) plays an essential role in the evaluation of thyroid nodular disease (TND). It reduces the rate of unnecessary thyroid surgery for patients with benign nodules, and allows the choice of the appropriate surgery. In our department, 2124 FNAB were performed in 10 years. Nowadays, they are all ultrasound guided (UGFNAB).

Objective: To access the accuracy of FNAB in our hospital.

Methods: Retrospective study of 204 patients' medical files who underwent FNAB and who were submitted to surgery, between 2001 and 2010. Based on cytohistologic correlation, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of FNAB were calculated. A p -value $< 5\%$ was considered statistically significant.

Keywords:

Fine needle aspiration biopsy

Thyroid biopsy

Specificity

Sensitivity

Cytology

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marcelino.mafalda@gmail.com (M. Marcelino).

Results: Cytological results were benign in 78% of the cases. From the remaining, 8.8% were malignant and 13.2% were follicular neoplasms. Histological results were benign in 86.3% and malignant in 13.7%, being 11.7% papillary carcinomas. After the evaluation of cytohistologic correlation, there were 79.4% of true-negatives, 15.7% of true-positives, 3.4% of false-negatives and 1.5% of false-positives. Eighty six percent of false-negative results correlate with large nodules (>45 mm). The sensitivity was 95.9% and the specificity was 91.4%. There were no unsatisfactory samples.

Discussion: The results show a good accuracy of FNA in our hospital, with a high sensibility and specificity. Our results are similar to the published data.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os nódulos da tiroide são um achado clínico frequente, com uma prevalência estimada de nódulos palpáveis entre 3-7%. Esta prevalência aumenta drasticamente quando se consideram os nódulos detetados por ecografia, atingindo valores entre 20-76% na população geral. Os nódulos na tiroide são mais frequentes no sexo feminino, em idades avançadas, regiões iodo-carenciadas e em indivíduos com história de exposição a radiação¹.

A história clínica, o exame físico, a ecografia tiroideia, o doseamento de tirotropina (TSH) e a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) são a base de avaliação da doença nodular da tiroide².

A citologia aspirativa tem um papel essencial na avaliação de doentes com doença nodular da tiroide. Permite não só reduzir o número de cirurgias desnecessárias em nódulos benignos, como possibilita também o planeamento de uma abordagem cirúrgica adequada, em doentes com doença maligna ou benigna. Antes do uso corrente da citologia aspirativa da tiroide, a percentagem de doença maligna nos nódulos ressecados era de aproximadamente 14%. Com a prática habitual deste exame, mais de 50% dos nódulos ressecados são malignos³.

A citologia aspirativa da tiroide superou todas as outras técnicas de diagnóstico do cancro da tiroide, com taxas de sensibilidade e especificidade superiores a 90%, em populações iodo-suficientes⁴. A técnica é de fácil execução, segura, com poucas complicações associadas e bem tolerada pelo paciente.

O fator essencial na avaliação da acuidade diagnóstica da CAAF é a experiência dos profissionais que a executam^{5,6}. Para efeitos de apreciação da experiência dos centros envolvidos em CAAF da tiroide, Ljung et al. reconheceram a dificuldade em estabelecer consenso quanto a números mínimos na realização da técnica, enfatizando como alternativa a avaliação dos resultados obtidos, nomeadamente a existência de, pelo menos, 90% de amostras diagnósticas⁶.

A CAAF da tiroide guiada por ecografia contribuiu também para a redução do número de falsos-negativos e de amostras não diagnósticas, aumentando a acuidade diagnóstica deste procedimento. É especialmente recomendada em nódulos não palpáveis, bócios multinodulares (BMN), doentes obesos ou com intensa musculatura cervical, bem como na avaliação de lesões quísticas ou mistas⁴.

Segundo as últimas recomendações conjuntas da Associação Americana de Endocrinologistas (AAE) e da Associação Europeia da Tiroide (ETA), a CAAF está indicada em:

1. Nódulos > 1 cm, sólidos e hipoecóicos na ecografia;
2. Nódulos de qualquer tamanho, com sinais sugestivos de expansão extracapsular ou metastização ganglionar cervical;
3. Nódulos de qualquer tamanho em doentes com: história de irradiação do pescoço, familiares de 1.º grau com história de carcinoma papilar da tiroide (CPT), carcinoma medular da tiroide

(CMT) ou de MEN2, história pessoal de cirurgia anterior a neoplasia da tiroide ou aumento dos níveis de calcitonina;

4. Nódulos < 1 cm, se associados a achados ecográficos sugestivos de malignidade¹.

Dentro da patologia benigna, a cirurgia deve ser considerada em nódulos com dimensões superiores a 4 cm, sobretudo em populações jovens, uma vez que estes nódulos podem ser constituídos por várias populações de células, tornando a CAAF menos fidedigna. Nódulos que apresentem um crescimento suspeito ou que sejam mergulhantes (com incapacidade de realização de CAAF) poderão também ter indicação cirúrgica.

Em relação aos micronódulos (nódulos inferiores a 1 cm), achados incidentalmente durante a ecografia, a CAAF não está indicada, exceto situações ecograficamente suspeitas de carcinoma. Nesta altura, recomenda-se uma citologia guiada por ecografia, dada a sua maior acuidade diagnóstica⁴.

O serviço de endocrinologia do Hospital das Forças Armadas trabalha, há mais de 10 anos, em colaboração estreita com os serviços de imagiologia e anatomia patológica, com referência a profissionais com experiência na realização e análise da CAAF.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a sensibilidade e especificidade da citologia aspirativa ecoguiada e não ecoguiada no nosso serviço.

Métodos

Entre janeiro de 2001 e dezembro de 2010, realizámos no nosso serviço 2.124 citologias aspirativas da tiroide, 60% das quais ecoguiadas. Neste período de tempo, foram submetidos a cirurgia da tiroide 204 doentes. Analisámos estes 204 processos para avaliação da correlação cito-histológica.

Relativamente à avaliação citológica, foram consideradas amostras satisfatórias quando existiam, pelo menos, 5-6 grupos de 10-15 células bem preservadas⁴.

Foram consideradas como categorias diagnósticas as recentemente publicadas pelo sistema de Bethesda³. Contudo, dado o facto de se tratar de um trabalho retrospectivo, com sistemas de classificação diferentes no antecedente, teve que se fazer uma adaptação com agrupamento de algumas das categorias diagnósticas, considerando para cada grupo riscos semelhantes de malignidade. Neste contexto, foram unificadas as categorias de «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular», num grupo designado de Tumores Foliculares, e as categorias de «suspeita de malignidade» e «maligno», num grupo denominado de Maligno.

Para a determinação da sensibilidade e especificidade, identificámos os verdadeiros positivos (número total de indivíduos com doença que tinham resultado positivo no teste), falsos negativos (número total de indivíduos com doença que tinham resultado negativo no teste), falsos positivos (número total de indivíduos sem a doença que tinham resultado positivo no teste), verdadeiros

Tabela 1
Resultados da correlação cito-histológica

	Citologia			Total
	Benigno	Maligno ^a	Tumor folicular ^b	
<i>Histologia</i>				
Hiperplasia nodular	140	0	9	149
Adenoma folicular (inclui células Hurthle)	11	3	13	27
Carcinoma papilar	6	11	2	19
Microcarcinomas papilares	2	2	1	5
Carcinoma folicular	0	1	1	2
Carcinoma medular	0	1	0	1
Linfoma	0	0	1	1
Total	159	18	27	204

^a Inclui: «suspeita de malignidade» e «maligno» do sistema Bethesda.

^b Inclui: «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular» do sistema Bethesda.

Tabela 2
Descrição dos casos de falsos negativos (n = 7)

Falsos negativos (N.º casos)	Citologia	Histologia	Dimensões
1	Hiperplasia folicular	Carcinoma papilar em Adenoma folicular	45 mm
1	Hiperplasia folicular	Carcinoma papilar (associada a nódulos de hiperplasia folicular, ocupando-os parcialmente)	70 mm
1	Tumor células Hurthle	Linfoma	31 mm
4	Hiperplasia folicular	Carcinoma papilar	30, 40, 45 e 50 mm

negativos (número total de indivíduos sem doença e que tinham resultado negativo no teste), valor de sensibilidade (que expressa a proporção de indivíduos com a doença que são corretamente identificados pelo teste), valor de especificidade (que identifica a proporção de indivíduos sem a doença corretamente identificados pelo teste); e, ainda, valor preditivo positivo (probabilidade de um caso identificado pelo teste ser efetivamente positivo) e valor preditivo negativo (probabilidade de um resultado negativo obtido no teste ser efetivamente negativo). Estimámos os intervalos de confiança a 95% para os valores obtidos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Nesta determinação, na avaliação de categorias indeterminadas como a «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular», foram considerados verdadeiros positivos os casos com histologias de lesão benigna ou de carcinoma folicular, por serem ambos resultados possíveis para as citologias referenciadas.

A análise de sensibilidade e especificidade foi realizada para os resultados globais obtidos e replicada para os valores de citologia ecoguiada e não ecoguiada. Analisámos ainda a sensibilidade e especificidade desta técnica para nódulos com mais ou menos de 4 cm. Os valores foram comparados entre grupos através de um teste para comparação de proporções.

Todos os resultados com um nível de significância inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS 15.0.

Resultados

Duma avaliação sumária, relativa às 2.124 citologias à tiroide realizadas durante os 10 anos de estudo, verificou-se que, destas, 91,3% foram benignas, 4,4% foram sugestivas de tumor folicular (incluindo categorias «lesão folicular de significado indeterminado» e a «neoplasia folicular»), 2,2% foram malignas (incluindo categorias «suspeita de malignidade» e «maligno») e 2,1% foram não diagnósticas ou insatisfatórias.

Nos 204 casos analisados (submetidos a cirurgia), os nódulos operados tinham dimensões entre 6–70 mm, com um tamanho médio de 36 mm.

Relativamente aos resultados citológicos desta amostra, verificámos que 78% das citologias eram benignas, 13,2% eram tumores

foliculares (incluindo tumor de células de Hurthle) e 8,8% eram malignas (todas de carcinoma papilar). Na amostra estudada, não existiram casos não diagnósticos.

Dos resultados histológicos, 86,3% foram benignos, sendo o diagnóstico histológico mais prevalente a hiperplasia nodular (73% dos casos). Verificou-se ainda a existência de 13,3% de adenomas foliculares (incluindo adenomas de células de Hurthle).

Confirmámos malignidade em 13,7% dos casos, sendo que 11,7% eram carcinomas papilares (dos quais, 2,5% microcarcinomas); 1%, carcinomas foliculares; 0,5%, linfomas, e 0,5%, carcinomas medulares.

Relativamente às citologias de tumor folicular, verificámos que 81,5% corresponderam a histologias benignas, estando as restantes 18,5% associadas a malignidade.

No estudo da relação cito-histológica, verificámos que 79,4% eram verdadeiros negativos, 15,7% verdadeiros positivos, 3,4% falsos negativos e 1,5% falsos positivos (tabela 1).

Os falsos negativos corresponderam a 7 casos, dos quais 5 eram nódulos com dimensões superiores a 40 mm. Relativamente aos seus resultados histológicos, 6 corresponderam a carcinomas papilares e um caso a um linfoma (tabela 2). Os microcarcinomas não foram considerados como falsos negativos, uma vez que foram achados em peças histológicas em que outros nódulos dominantes benignos tinham sido estudados. Do estudo da nossa amostra, foram confirmados 3 casos de falsos positivos, cujas citologias eram de carcinoma papilar e as histologias de adenoma folicular (tabela 1).

Desta análise, verificámos que a citologia realizada no nosso hospital apresenta uma sensibilidade de 95,9% e uma especificidade de 91,4%, com um valor preditivo positivo de 82,1% e um valor preditivo negativo de 98,1%.

Quando comparada a citologia ecoguiada com a citologia não ecoguiada (tabela 3), verificámos que a primeira teve maior sensibilidade, mas menor especificidade (sensibilidade de 100 e 64,7%, respetivamente; especificidade de 88,9 e 100% respetivamente). A diferença entre a especificidade e sensibilidade dos 2 tipos de citologias foi estatisticamente significativa ($p=0,020$ e $p=0,014$ respetivamente).

Relativamente à análise da acuidade diagnóstica da CAAF tendo em conta o tamanho dos nódulos, verificámos que a citologia em

Tabela 3

Comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) no total das citologias, das citologias ecoguiadas e das citologias não ecoguiadas

Citologias	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Totais (n = 204)	95,9	91,4	82,1	98,1
Ecoguiadas (n = 45)	100	88,9	88,9	100
Não ecoguiadas (n = 104)	64,7	100	100	93,5

O número (n) de ecografias ecoguiadas e não ecoguiadas é apenas uma amostra da população total, fruto da limitação dos estudos retrospectivos, em que os parâmetros avaliados nem sempre estavam explícitos nos processos analisados.

Tabela 4

Comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) no total das citologias e em citologias de nódulos maiores ou menores de 4 cm de diâmetro

Citologias	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Totais (n = 204)	95,9	91,4	82,1	98,1
Nódulos > 4 cm (n = 48)	33,3	100	100	91,3
Nódulos < 4 cm (n = 48)	100	90,3	85,0	100

O número (n) de nódulos maiores e menores de 4 cm é apenas uma amostra da população total, fruto da limitação dos estudos retrospectivos, em que os parâmetros avaliados nem sempre estavam explícitos nos processos analisados.

nódulos maiores que 40 mm teve uma sensibilidade de 33,3% e uma especificidade de 100%. Para nódulos inferiores a 40 mm, verificámos uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 90,3% (tabela 4). A diferença entre a sensibilidade destes 2 grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,002$). O mesmo não se verificou quando comparadas as especificidades ($p = 0,1436$).

Discussão

A distribuição dos resultados citológicos na nossa amostra sobrepõe-se às descritas nas últimas recomendações da doença nodular da tireoide de 2010. Segundo estas, a maioria dos resultados da CAAF (60-80%) são classificados de benignos. Dos restantes, 10-20% são lesões/neoplasias foliculares, 3,5-10% são malignos, 2,5-10% são suspeitos e 10-15% são não-diagnósticos. Os resultados da CAAF são críticos na decisão entre uma abordagem médica ou cirúrgica do nódulo da tireoide¹.

A sensibilidade e especificidade de CAAF realizada por profissionais com experiência são significativamente melhores, quando comparadas com profissionais menos experientes^{7,8}. A citologia aspirativa no nosso serviço tem uma sensibilidade de 95,9% e uma especificidade de 91,4%, o que lhe confere uma boa acuidade diagnóstica. Estes são resultados semelhantes aos publicados pelos centros de referência internacional^{1,9,10}.

A percentagem de falsos negativos (um não diagnóstico de uma lesão maligna) em CAAF não ecoguiadas estão descritas entre 1-11% (média 5%). A verdadeira incidência de malignidade na patologia diagnosticada como benigna é de difícil avaliação, uma vez que a estas situações se associa uma abordagem conservadora. Contudo, com o uso de CAAF ecoguiada, a percentagem de falsos negativos reduziu para 1-2%, reduzindo ainda mais com a repetição deste exame^{1,11}. O mesmo se verificou no nosso estudo, em que houve um maior número de falsos negativos associados à citologia não ecoguiada. Por esta razão, a totalidade das citologias realizadas no nosso serviço são hoje guiadas por ecografia. Um outro fator importante no aumento do número de falsos negativos é o tamanho dos nódulos. Esta relação está já descrita na literatura, nomeadamente num trabalho recentemente publicado por Negro et al., que verificaram que há maior número de falsos negativos em nódulos com dimensões superiores a 3 cm. Neste trabalho, os autores verificaram que 65,7% dos falsos negativos correspondiam a nódulos com dimensões superiores a 3 cm¹². Na nossa população, estes resultados foram ainda mais preponderantes, sendo que 86% dos nossos falsos negativos deram-se em nódulos com dimensões superiores a 40 mm. Nestes casos (nódulos com dimensões superiores a

40 mm), a citologia aspirativa não apresenta igual acuidade diagnóstica, confirmando-se um maior número de falsos negativos, que se traduz numa menor sensibilidade desta técnica. O facto de não haver significado estatístico para a especificidade relaciona-se, provavelmente, com o reduzido tamanho desta amostra.

Um falso positivo implica que não tenha sido detetada malignidade em peças cirúrgicas com citologias malignas. À semelhança da nossa amostra (1,5%), a incidência de falsos-positivos está entre menos de 1 a 7,7% nas séries internacionais. Nestas séries, a maioria dos erros resulta de características morfológicas sobrepostas, alterações degenerativas, amostras inadequadas ou inexperiência do citopatologista. O carcinoma papilar é o diagnóstico falso-positivo mais frequente¹, tal como se verificou na nossa amostra.

Na nossa série, não houve citologias não diagnósticas, embora isso possa estar relacionado com o facto de esta ser apenas uma pequena amostra de todas as citologias realizadas no serviço. Mesmo considerando a amostra total de citologias realizadas (2.124), a percentagem de amostras não diagnósticas (2,1%) é reduzida quando comparada com a descrita na literatura. Sabe-se, contudo, que o número de citologias não diagnósticas diminui substancialmente com a experiência do profissional, sendo que, no nosso centro, todas as citologias são referenciadas para a mesma equipa de imagiologia/anatomopatologia, que executa mais de 200 citologias/ano, frequentemente com verificação microscópica imediata da adequação do material, fatores que contribuem decisivamente para estes resultados.

O diagnóstico de CPT por citologia aspirativa, com base nas alterações nucleares é particularmente fiável, com uma sensibilidade e especificidade que se aproximam dos 100%. Contudo, para as lesões foliculares, a utilidade da citologia é mais baixa, podendo atingir sensibilidade tão baixas quanto 8% (o que se traduz por muitos falsos positivos). A razão, pela qual a CAAF tem mais limitações nas regiões iodo-insuficientes, deve-se a uma incidência de carcinomas foliculares aproximada dos papilares, bem como uma maior prevalência de adenomas foliculares⁴. No nosso estudo, verificámos que 18,5% dos tumores foliculares diagnosticados por citologia se associaram a malignidade, o que é um resultado sobreponível ao descrito na literatura internacional (15-30%)³.

Conclusão

Após análise da correlação cito-histológica, verificámos que a citologia aspirativa da tireoide realizada no nosso serviço tem uma elevada especificidade e sensibilidade, demonstrando a boa acuidade diagnóstica deste exame. Estes resultados justificam o facto

de a citologia aspirativa ser considerada o exame de eleição no estudo da doença nodular, permitindo a escolha de terapêutica e seguimento adequados.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010;16 Suppl 1:1–43.
2. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167–214.
3. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159–65.
4. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11.² ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
5. Berner A, Sigstad E, Pradhan M, Groholt KK, Davidson B. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland: Comparative analysis of experience at three hospitals. *Diagn Cytopathol.* 2006;34(2):97–100.
6. Ljung BM, Langer J, Mazzaferri EL, Oertel YC, Wells SA, Waisman J. Training, credentialing and re-credentialing for the performance of a thyroid FNA: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(6):400–6.
7. Gursoy A, Anil C, Erismis B, Ayturk S. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Comparison of diagnostic performance of experienced and inexperienced physicians. *Endocr Pract.* 2010;16(6):986–91.
8. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer.* 1989;63(4):718–25.
9. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: Comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid.* 2007;17(12):1269–76.
10. Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Hong SW, Choi SH, Son EJ, et al. The role of ultrasound in thyroid nodules with a cytology reading of «suspicious for papillary thyroid carcinoma». *Thyroid.* 2008;18(5):517–22.
11. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8(1):15–21.
12. Negro R, Piana S, Ferrari M, Ragazzi M, Gardini G, Asioli S, et al. Assessing the risk of false-negative fine-needle aspiration cytology and of incidental cancer in nodular goiter. *Endocr Pract.* 2013;19(3):444–50.