

O papel da biópsia intraoperatória de congelação para os nódulos tireoidianos

The role of intraoperative frozen sections for thyroid nodules

João Paulo Alves de Almeida¹, Sergio Dias do Couto Netto², Rafael Pinto da Rocha³, Elio G. Pfuetszenreiter Jr.⁴, Rogério Aparecido Dedivitis⁵

Palavras-chave: biópsia por agulha, neoplasias da glândula tireóide, secções congeladas, sensibilidade e especificidade, tireoidectomia.

Keywords: fna, thyroid neoplasms, frozen sections, sensitivity and specificity, thyroidectomy.

Resumo / Summary

O valor da biópsia de congelação (BC) durante a tireoidectomia é controverso. **Objetivo:** Avaliar o papel da BC na conduta frente os nódulos tireoidianos. **Casística e Método:** Trabalho prospectivo de pacientes submetidos à cirurgia tireoidiana por doença nodular e com PAAF guiada por USG prévia em 2006. A BC intra-operatória foi classificada em benigna, maligna ou neoplasia folicular. PAAF, BC e exame de “parafina” foram comparados. **Resultados:** À BC, 54% dos nódulos eram benignos, 30% neoplasia foliculares e 16% malignos. Todos os casos considerados benignos e malignos pela BC foram confirmados pelo exame de “parafina”. Classificando as neoplásicas foliculares como “benignas” à BC, pois não possuem critério para indicação de tireoidectomia total, sensibilidade, especificidade, valores preditivos para os testes positivo e negativo e acurácia global foram, respectivamente, 69%, 100%, 100%, 91,5% e 77%. Casos classificados como “benignos” e “malignos” à PAAF foram confirmados pela BC e “parafina.” Dentre os 42 casos de “neoplasia folicular” à PAAF, em um caso, a BC concluiu como carcinoma papilífero, em três, como benigno (confirmados pela “parafina”); e, em 38, manteve “padrão folicular”, sendo 29 adenomas foliculares e nove carcinomas à “parafina”. **Conclusões:** A BC somente está indicada nos casos cuja PAAF seja “neoplasia folicular.”

The role of intraoperative frozen sections (FS) during thyroidectomy is controversial. **Aim:** to evaluate the role of FS for thyroid nodules management. **Patients and methods:** All patients who had thyroid surgery for nodular disease and previous USG-guided FNAB in 2006 were prospectively analyzed. They underwent intraoperative FS evaluation, and the biopsy material was classified as benign, malignant or follicular neoplasm. FNAB, FS and paraffin sections were compared. **Results:** Under the FS, 54% of the nodules were benign, 30% were follicular neoplasms, and 16% were malignant. All cases considered benign and malignant under the FS evaluation were confirmed through the histological “paraffin” analysis. Since it is not considered a definitive indication for total thyroidectomy, if the follicular neoplasms were classified as “benign” under the FS, their sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and global diagnostic accuracy were 69%, 100%, 100%, 91,5% e 77%, respectively. Among the 42 cases classified as “follicular neoplasm” under the FNAB, in 1 case the FS conclusion was for papillary carcinoma, in 3 cases as benign (all confirmed through the “paraffin”); and 38 cases continued as “follicular pattern”, being 29 follicular adenomas and 9 carcinomas through the “paraffin”. **Conclusion:** The FS is only indicated when the FNAB reports “follicular neoplasm”.

¹ Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Fundação Lusíada, Santos.

² Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Fundação Lusíada, Santos.

³ Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Fundação Lusíada, Santos.

⁴ Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos.

⁵ Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP - Escola Paulista de Medicina. Médico. Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Ciências Médicas da Fundação Lusíada; Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos; e Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos.

Endereço para correspondência: Rogério A. Dedivitis - Rua Dr. Olinto Rodrigues Dantas 343 conjunto 92 11050-220 Santos SP.

E-mail: dedivitis.hns@uol.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 21 de outubro de 2007. cod. 4883

Artigo aceito em 14 de dezembro de 2007.

INTRODUÇÃO

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método pré-operatório de alta acurácia na elucidação diagnóstica dos nódulos tireoidianos na detecção de câncer¹, sendo a chamada “neoplasia folicular” ainda um dilema². O valor da biópsia intra-operatória de congelação ainda permanece controverso quanto ao seu potencial de ajudar o cirurgião a decidir entre realizar a hemitireoidectomia ou a tireoidectomia total. O método potencialmente pode evitar uma segunda intervenção para remoção do lobo contralateral se o espécime cirúrgico revelar malignidade no exame histopatológico incluído em parafina e, alternativamente, pode evitar uma tireoidectomia total desnecessária, que levará o paciente ao uso permanente de reposição da levotiroxina e aumenta a chance de hipoparatiroidismo e lesão de nervo laríngeo recorrente³.

O objetivo desse estudo é avaliar o valor da biópsia de congelação na tomada de decisão frente à doença nodular da glândula tireóidea.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Durante o ano de 2006, em estudo prospectivo, 126 pacientes foram consecutivamente submetidos à tireoidectomia por doença nodular de tireóide, sendo os nódulos previamente avaliados por PAAF guiada por USG. Todos os pacientes foram submetidos ao ato de PAAF pelos mesmos ultrassonografista e patologista e a interpretação citopatológica foi realizada pelo mesmo patologista que participou da coleta do material. Todos os pacientes, durante o ato cirúrgico, logo após a retirada do espécime, foram submetidos a exame intra-operatório de congelação. O diagnóstico histopatológico do material incluído em parafina estava disponível. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de instituição local.

A PAAF foi realizada através do uso de seringa plástica de 20mL e o diâmetro da agulha empregada foi de 21 gauge. A USG foi realizada por transdutor de 10MHz e um mínimo de três aspirações foi normalmente utilizado sem anestesia local. Na presença de nódulos mistos, o componente líquido era inicialmente esvaziado, repetindo-se a punção a seguir. Ambos os materiais coletados eram avaliados pelo patologista, sendo o líquido previamente centrifugado. Todo o material obtido foi fixado em álcool absoluto e corado por Papanicolaou ou H-E. O exame de congelação consistiu em uma ou duas secções representativas da área mais propensa a apresentar invasão capsular.

Os espécimes citopatológicos foram classificados em inconclusivos, benigno (nódulo colóide, cisto ou tireoide), maligno e suspeito de malignidade (espécimes cuja definição de malignidade não podia ser feita, apresentando um padrão “folicular”). Considerou-se padrão folicular a presença de populações de células epiteliais monomórficas ou levemente pleomórficas, frequentemente agrupadas

em microfolículos ou em massas sinciciais e mostrando núcleos com atipia ou aspecto eosinofílico de células de Hurthle. Os espécimes cirúrgicos foram classificados, quanto ao exame de congelação, em inconclusivos, benigno, maligno e padrão “folicular”.

O exame de congelação foi comparado com o histopatológico (“parafina”), considerado padrão-ouro. Casos verdadeiros-positivos e verdadeiros-negativos foram definidos com base na confirmação histopatológica dos achados da congelação, respectivamente, de carcinoma ou lesão benigna. Assim, os resultados discordantes foram classificados como falsos-positivos e falsos-negativos. Sensibilidade, especificidade, os valores preditivos dos testes positivo e negativo e a acurácia foram, então, calculados.

Em seguida, os achados da PAAF foram comparados com os do exame de congelação e o impacto de cada um na definição da conduta cirúrgica (tireoidectomia parcial ou total).

RESULTADOS

Comparação da BC com o exame histopatológico da “parafina” (padrão-ouro).

Na presente amostra, não houve BC considerada inconclusiva: 68 nódulos (54%) eram benignos, 38 (30%) eram neoplasias foliculares (devendo-se aguardar o resultado da “parafina” para estudo detalhado de invasão de cápsula e vascular) e 20 (16%) eram malignos. A Figura 1 compara os achados da BC com os histopatológicos (“parafina”).

BC		histopatológico	
benigno	68	benigno	68
padrão folicular	38	benigno	29
		maligno	9
maligno	20	maligno	20

Figura 1. Comparação dos achados da BC e da “parafina”.

BC		histopatológico	
benigno	106	benigno	97
		maligno	9
maligno	20	maligno	20

Figura 2. Comparação dos achados da BC e da “parafina”, considerando as punções suspeitas (padrão folicular) como sendo “benignas”.

Tabela 1. Resultados da BC na avaliação dos nódulos tireoidianos.

Autor	n	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Bugis et al., 1986 ⁴	198					95%
Shaha et al., 1990 ⁵	190					95%
Rosen et al., 1990 ⁶	457	53%	100%	100%	97,8%	97,9%
Shaha et al., 1990 ⁷	38					95%
Irish et al., 1992 ⁸	137					87%
Kingston et al., 1992 ⁹	395	52%	100%	100%	73%	79%
Gibbet al., 1995 ¹⁰	85					86%
McHenry et al., 1996 ¹¹	76	93%	100%			97%
Godei et al., 1996 ¹²	2470	74%	100%			
Morosini et al., 1997 ¹³	812	91,3%	100%			97,4%
Paphavasit et al., 1997 ¹⁴	1023	78%	99%	90%	98%	98%
Chang et al., 1997 ¹⁵	586			97%	95,5%	92,6%
Linder et al., 1997 ¹⁶	73	83%		95%		
Mulcahy et al., 1998 ¹⁷	66					92%
Chen et al., 1998 ¹⁸	57	23%				
Hamming et al., 1998 ¹⁹	240	67%	99%	98%	87%	89%
Tworek et al., 1998 ²⁰	68		98%			
Boyd et al., 1998 ²¹	151	86%	99%			96%
Ng SC et al., 1999 ²²	34	100%	86%			
Chow et al., 1999 ²³	84					100%
Multanen et al., 1999 ²⁴	335	74,6%				
Taneri et al.2000 ²⁵	63			28,5%	77,5%	
Piraino et al., 2000 ²⁶	85	89,4%				
Lin et al., 2000 ²⁷	63	87%				
Leteurtre et al., 2001 ²⁸	63	17%				
Tamimi et al., 2001 ²⁹	61	60%	100%			90%
Bastagli et al., 2001 ³⁰	155	42,9%	100%	100%	8,5%	92%
Lee et al., 2002 ³¹	1076					90,5%
Abboud et al., 2003 ³²	113	68%	99%			
Pisanu et al., 2003 ³³	36	33,3%				
Boutin et al., 2003 ³⁴	163	73%	99%			
Kesmodel et al., 2003 ³⁵	42	36%				
Saydam et al., 2003 ³⁶	67	100%	87%			91%
Callcut et al., 2004 ³⁷	152	67%	100%	100%		96%
Lumachi et al., 2004 ³⁸	606	83%	100%			97%
Cetin et al., 2004 ³⁹	203	87,1%	100%			97,8%
Rios et al., 2004 ⁴⁰	197	19%	100%	100%	93%	93%
Pisanu et al., 2004 ⁴¹	41	33,3%				
Furlan et al., 2004 ⁴²		56,1%				
Sahin et al., 2005 ⁴³		84%	100%			
Chao et al., 2005 ⁴⁴	135	40%	100%	100%	92%	92,9%
Dzodic et al., 2006 ⁴⁵	40	77,7%	100%	100%	94%	95%
Giuliani et al., 2006 ⁴⁶	417	56,25%	98,16%	81,81%	93,85%	
Olson et al., 2006 ⁴⁷	236	25%				
Miller et al., 2007 ⁴⁸	205	23%	99%			78%

Dentre os 20 casos considerados malignos à BC, dois eram carcinoma medular de tireóide e todos os demais eram carcinoma papilífero. Dentre os casos classificados como padrão folicular (38), 29 foram benignos (adenomas foliculares) e nove, malignos, sendo dois casos de carcinoma folicular e sete de carcinoma papilífero, variante folicular.

Se não forem consideradas as punções de padrão folicular, os valores preditivos para os testes negativo (punção benigna) e positivo (punção maligna) são de 100%. Entretanto, sendo a BC suspeita (padrão folicular) uma indicação para não realizar a tireoidectomia total, por falta de critérios para concluir-se por malignidade, se forem classificadas como sendo “benignas”, encontra-se uma nova disposição (Figura 2).

Nessa nova disposição, considerando os casos de padrão folicular (aguardar “parafina”) como “benignos” à BC, encontraram-se os seguintes valores: sensibilidade = 69%; especificidade = 100%; valor preditivo para o teste positivo = 100%; valor preditivo para o teste negativo = 91,5%; e acurácia = 77%.

Comparação da BC com a PAAF

Todos os casos haviam sido submetidos à PAAF no período pré-operatório. Assim, dos 126 nódulos puncionados, 65 (51,6%) eram benignos, 42 (33,3%) apresentaram-se como neoplasia folicular e 19 (15,1%) eram malignos. Cruzando tais dados com aqueles obtidos ao exame de BC, notamos o seguinte:

1) os 19 casos caracterizados como “malignos” à PAAF foram confirmados pela BC e pela “parafina”;

2) os 65 casos caracterizados com “benignos” à PAAF foram confirmados pela BC e pela “parafina”;

3) considerando os 42 casos que vieram como “neoplasia folicular” à PAAF, tivemos:

- em um caso, a BC encontrou os critérios para definir como sendo carcinoma papilífero (confirmado pela “parafina”);

- em três casos, a BC encontrou os critérios para definir como sendo benigno (confirmado pela “parafina”);

- nos demais 38 casos, a BC manteve a impressão de “padrão folicular”, sugerindo aguardar-se o resultado da “parafina”; destes, à “parafina”, 29 vieram como adenomas foliculares e nove vieram como carcinomas, sendo dois carcinomas foliculares e sete carcinomas papilífero de variante folicular.

DISCUSSÃO

A Tabela 1 mostra a revisão referente aos resultados obtidos com a PAAF na avaliação de nódulos tireoidianos⁴⁻⁸.

Nossos achados mostram-se compatíveis com os da literatura, com boa acurácia, contudo, também apresenta falha quando diante do chamado “padrão folicular”.

Assim, especificidade e valor preditivo do teste positivo são elevados. Encontramos 100% para ambos, o que foi compatível com boa parte da literatura. Isso significa que, quando o método da BC aponta tratar-se de câncer, tal interpretação é altamente confiável. Os resultados de “padrão folicular” vêm com a recomendação, por parte do patologista, de aguardar-se o resultado da “parafina”, pois não foram encontrados os critérios necessários para fechar-se o diagnóstico de malignidade, não se recomendando a tireoidectomia total sistematicamente. Com isso, na Tabela 2x2, tal conclusão foi categorizada como “benigna” e isso justifica a sensibilidade de 69% em nossa amostra. Já quando se considera a PAAF, o achado de “neoplasia folicular” é critério para indicação cirúrgica, assim, deve ser categorizada como “maligna”¹.

Houve uma forte correlação entre os achados de benignidade e também de malignidade entre os métodos da PAAF guiada por ultrassonografia, BC e histopatológico incluído em “parafina” (padrão-ouro). Assim, quando a PAAF mostra tratar-se de “benigno” ou de “maligno”, a BC não acrescentou informação. Já dentre os 42 casos de “neoplasia folicular” à PAAF, em um a BC encontrou critérios de malignidade, com impacto na decisão terapêutica e, em três, definiu-se tratar-se de lesão benigna.

CONCLUSÃO

A BC somente está indicada nos casos cuja PAAF seja “neoplasia folicular.”

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha RP, Almeida JPA, Couto Netto SD, Silva RABN, Pfuertzenreiter EG, Dedivitis RA. Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia para nódulos tireoidianos. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36(4):186-8.
2. Callcut RA, Selvaggi SM, Mack E, Ozgul O, Warner T, Chen H. The utility of frozen section evaluation for follicular thyroid lesions. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):94-8.
3. Wong Z, Muthu C, Craik J, Carter J, Harman CR. Role of intraoperative frozen section in the management of thyroid nodules. *ANZ J Surg*. 2004;74(12):1052-5.
4. 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;152(4):411-6.
5. Shaha A, Gleich L, Di Maio T, Jaffe BM. Accuracy and pitfalls of frozen section during thyroid surgery. *J Surg Oncol*. 1990;44(2):84-92.
6. Rosen Y, Rosenblatt P, Saltzman E. Intraoperative pathologic diagnosis of thyroid neoplasms. Report on experience with 504 specimens. *Cancer*. 1990;66(9):2001-6.
7. Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Jaffe BM. Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery*. 1990;108(6):964-7.
8. Irish JC, van Nostrand AW, Asa SL, Gullane P, Rotstein L. Accuracy of pathologic diagnosis in thyroid lesions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(9):918-22.
9. Kingston GW, Bugis SP, Davis N. Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasms of the thyroid. *Am J Surg*. 1992;164(6):603-5.
10. Gibb GK, Pasięka JL. Assessing the need for frozen sections: still a valuable tool in thyroid surgery. *Surgery*. 1995;118(6):1005-9; discussion 1009-10.

11. McHenry CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg*. 1996;172(6):658-61.
12. Godey B, Le Clech G, Inigues JP, Legall F, Beust L, Bourdinere J. [Extemporaneous anatomic-pathological test in surgery of thyroid cancers. Values and limitations] *Lexamen anatomopathologique extemporané dans la chirurgie des cancers thyroïdiens. Intérêts et limites. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1996;113(4):219-24.
13. Morosini PP, Mancini V, Filippini S, Taccaliti A, Ferretti M, Gusella P, Vecchi A, Fianchini A, Fabris G. [Comparison between the diagnostic accuracy in diagnosis of thyroid nodules with fine needle biopsy an intraoperative histological evaluation of frozen tissue] *Raffronto dell'accuratezza diagnostica nella diagnosi dei noduli tiroidei fra biopsia con ago sottile e valutazione istologica intraoperatoria su tessuto congelato. Minerva Endocrinol*. 1997;22(1):1-5.
14. Paphavit A, Thompson GB, Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Ilstrup DM, Schleck C, Goellner JR. Follicular and Hurthle cell thyroid neoplasms. Is frozen-section evaluation worthwhile? *Arch Surg*. 1997;132(6):674-8; discussion 678-80.
15. Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, Tsai JS. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol*. 1997;50(12):1005-9.
16. Linder R, Sahin G, Grimm H. [Value of preoperative diagnosis in struma surgery] *Die Wertigkeit der präoperativen Diagnostik in der Strumachirurgie. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1997;114:1142-4.
17. Mulcahy MM, Cohen JI, Anderson PE, Ditamasso J, Schmidt W. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 1998;108(4 Pt 1):494-6.
18. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, Ringel M, Parkerson S, Allo M, Udelsman R. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg*. 1998;227(4):542-6.
19. Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM, Songun I, Fleuren GJ, van de Velde CJ. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg*. 1998;22(6):575-9; discussion 579-80.
20. Tworek JA, Giordano TJ, Michael CW. Comparison of intraoperative cytology with frozen sections in the diagnosis of thyroid lesions. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(4):456-61.
21. Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, Frierson HF, Hanks JB. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg*. 1998;187(5):494-502.
22. Ng SC, Lin JD, Huang BY, Chen CH, Hsueh C, Lee N, Yen TC. Diagnosis and management of 34 Hurthle cell tumors. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1999;22(3):445-52.
23. Chow TL, Venu V, Kwok SP. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section examination in diagnosis of thyroid nodules. *Aust N Z J Surg*. 1999;69(2):131-3.
24. Multanen M, Haapiainen R, Leppäniemi A, Voutilainen P, Sivula A. The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and frozen section examination (FS) in the diagnosis of thyroid cancer. *Ann Chir Gynaecol*. 1999;88(2):132-5.
25. Taneri F, Tekin E, Salman B, Anadol AZ, Ersoy E, Poyraz A, Onuk E. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: predicting malignant potential. *Endocr Regul*. 2000;34(1):19-21.
26. Piraino P, Sepúlveda A, Lillo R, Pineda P, Liberman C. [Thyroid cancer. Report of 85 cases] *Cáncer tiroideo. Comunicación de 85 casos. Rev Med Chil*. 2000;128(4):405-10.
27. Lin HS, Komisar A, Opher E, Blaugrund SM. Follicular variant of papillary carcinoma: the diagnostic limitations of preoperative fine-needle aspiration and intraoperative frozen section evaluation. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1431-6.
28. Leteurtre E, Leroy X, Pattou F, Wacrenier A, Carnaille B, Proye C, Lecomte-Houcke M. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Am J Clin Pathol*. 2001;115(3):370-4.
29. Tamimi DM. Value of routine frozen section diagnosis of thyroid lesions. *Saudi Med J*. 2001;22(11):995-8.
30. Bastagli A, de Pasquale L, Schubert L. [Follicular neoplasm of the thyroid: usefulness of extemporaneous histologic study of frozen sections] *Neoplasia follicolare della tiroide: utilità dell'esame istologico estemporaneo al congelatore. Ann Ital Chir*. 2001;72(3):283-6.
31. Lee TI, Yang HJ, Lin SY, Lee MT, Lin HD, Braverman LE, Tang KT. The accuracy of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(7):619-26.
32. Abboud B, Allam S, Chacra LA, Ingea H, Tohme C, Farah P. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. *Head Neck*. 2003;25(1):32-6.
33. Pisanu A, Aste L, Piu S, Cois A, Uccheddu A. [Predictive factors for malignancy in Hurthle-cell thyroid neoplasia. Effect of surgical treatment] *Fattori predittivi di malignità nelle neoplasie tiroidee a cellule di Hurthle. Influenza sul trattamento chirurgico. Tumori*. 2003;89(4 Suppl):223-5.
34. Boutin P, Bozorg Grayeli A, Terrada C, Rondini-Gilli E, Mosnier I, Julien N, Bouccara D, Groussard O, Bok B, Sterkers O. [Results of fine needle aspiration biopsy, frozen section diagnosis and definite histological results in thyroid pathology. Report of 163 cases] *Analyse des résultats de la cytoponction, de lexamen histologique extemporané et définitif dans le traitement chirurgical de la pathologie thyroïdienne: à propos de 163 cas. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2003;124(1):59-63.
35. Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, Mandel SJ, LiVolsi VA, Baloch ZW, Fraker DL. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2003;134(6):1005-12; discussion 1012.
36. Saydam L, Kalcioğlu MT, Kizilay A, Bozkurt MK. [The evaluation of thyroid nodules: is routine use of frozen-section examination necessary following preoperative fine-needle aspiration biopsy?] *Tiroit nodüllerinin degerlendirilmesi: Ince igne aspirasyon biyopsisinden sonra frozen section incelemesi gerekli mi? Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2003;11(3):80-4.
37. Callcut RA, Selvaggi SM, Mack E, Ozgul O, Warner T, Chen H. The utility of frozen section evaluation for follicular thyroid lesions. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):94-8.
38. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, Marino F, Poletti A, Iacobone M, Favia G. Accuracy of fine-needle aspiration cytology and frozen-section examination in patients with thyroid cancer. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(1):56-60.
39. Cetin B, Asian S, Hatiboglu C, Babacan B, Onder A, Celik A, Cetin A. Frozen section in thyroid surgery: is it a necessity? *Can J Surg*. 2004;47(1):29-33.
40. Ríos Zambudio A, Rodríguez González JM, Sola Pérez J, Soria Cogollos T, Galindo Fernández PJ, Parrilla Paricio P. Utility of frozen-section examination for diagnosis of malignancy associated with multinodular goiter. *Thyroid*. 2004;14(8):600-4.
41. Pisanu A, Sias L, Uccheddu A. Factors predicting malignancy of Hurthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. *World J Surg*. 2004;28(8):761-5.
42. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of papillary thyroid carcinoma subtypes. *World J Surg*. 2004;28(9):880-5.
43. Sahin M, Allard BL, Yates M, Powell JG, Wang XL, Hay ID, Zhao Y, Goellner JR, Sebo TJ, Grebe SK, Eberhardt NL, McIver B. PPARgamma staining as a surrogate for PAX8/PPARGamma fusion oncogene expression in follicular neoplasms: clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):463-8.
44. Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of Hurthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg*. 2005;29(2):164-8.
45. Dzodic R, Markovic I, Inic M, Jokic N, Djuricic I, Zegarac M, Pupic G, Milovanovic Z, Jovic V, Jovanovic N. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2006;30(5):841-6.
46. Giuliani D, Willemsen P, Verhelst J, Kockx M, Vanderveken M. Frozen section in thyroid surgery. *Acta Chir Belg*. 2006;106(2):199-201.
47. Olson S, Cheema Y, Harter J, Starling J, Chen H. Does frozen section alter surgical management of multinodular thyroid disease? *J Surg Res*. 2006;136(2):179-81.
48. Miller MC, Rubin CJ, Cunnane M, Bibbo M, Miller JL, Keane WM, Pribitkin EA. Intraoperative pathologic examination: cost effectiveness and clinical value in patients with cytologic diagnosis of cellular follicular thyroid lesion. *Thyroid*. 2007;17(6):557-65.