



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i6.7076>

Relación de biopsia por aspiración con aguja fina con resultado histopatológico en nódulos tiroideos

Relationship of fine needle aspiration biopsy with histopathological result in thyroid nodules.

Jesús Fernando Fierros-Michel,¹ Rocío Milagro López-López,² Carla Valentina Valencia-Méndez,⁴ José Manuel Ornelas-Aguirre³

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la concordancia entre la citología de biopsia por aspiración con aguja fina y el reporte histopatológico posttiroidectomía en pacientes con nódulos tiroideos TIRADS 3, 4 y 5 en un hospital de tercer nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo que consistió en la revisión de expedientes de pacientes con nódulos tiroideos en que se hubiera realizado biopsia por aspiración con aguja fina y hubieran requerido tiroidectomía, durante el periodo comprendido de junio de 2017 a junio de 2019.

RESULTADOS: Se analizaron 26 casos, con 10 casos positivos a malignidad, todos se reportaron como carcinoma papilar de tiroides. La concordancia entre Bethesda VI y el resultado histopatológico de tiroidectomía fue del 50% ($p = 0.72$), mientras que para Bethesda V hubo una correlación de malignidad de un 83.3% ($p = 0.01$) mediante la prueba χ^2 ; para las categorías TIRADS 3, 4 y 5 se obtuvo una relación respecto a malignidad del 60, 25 y 44.4%, respectivamente.

CONCLUSIONES: Los hallazgos en ultrasonografía tiroidea por TIRADS y de biopsia por aspiración con aguja fina reportados en categoría Bethesda pueden ayudar al médico a estimar el riesgo de malignidad de los pacientes con nódulos tiroideos.

PALABRAS CLAVE: Nódulo tiroideo; biopsia; tiroidectomía; cáncer tiroideo.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the concordance between the fine needle aspiration biopsy cytology and post-thyroidectomy histopathological report in patients with TIRADS 3, 4 and 5 thyroid nodules in a third level hospital.

MATERIALS AND METHODS: Observational, analytical, cross-sectional and retrospective study that consisted of reviewing the records of patients with thyroid nodules in whom fine needle aspiration biopsy had been performed and who required thyroidectomy, during the period from June 2017 to June 2019.

RESULTS: Twenty-six cases were analyzed, with 10 of them positive for malignancy; all were reported as papillary thyroid carcinoma. The concordance between Bethesda VI and the histopathological result of thyroidectomy was 50% ($p = 0.72$) while for Bethesda V there was a correlation of malignancy of 83.3% ($p = 0.01$) using the χ^2 test; for TIRADS categories 3, 4 and 5 a correlation with respect to malignancy of 60, 25 and 44.4%, respectively was obtained.

CONCLUSIONS: The thyroid ultrasound findings by TIRADS and fine needle aspiration biopsy reported in Bethesda category can help the physician to estimate the risk of malignancy in patients with thyroid nodules.

KEYWORDS: Thyroid nodule; Biopsy; Thyroidectomy; Thyroid neoplasms.

¹ Internista adscrito al Hospital General de Zona núm. 8, Caborca, Sonora, México.

² Internista adscrita.

³ Médico especialista en Patología, Jefe de División de Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional del Noroeste, Hospital de Especialidades núm. 2 Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta, Ciudad Obregón, Sonora, México.

⁴ Médico especialista en Endocrinología adscrita al Hospital Regional del ISSSTE Elvia Carrillo Puerto, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 15 de noviembre 2021

Aceptado: 11 de abril 2022

Correspondencia

Rocío Milagro López López
rocio8250@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Fierros-Michel JF, López-López RM, Valencia-Méndez CV, Ornelas-Aguirre JM. Relación de biopsia por aspiración con aguja fina con resultado histopatológico en nódulos tiroideos. Med Int Méx 2022; 38 (6): 1170-1177.



ANTECEDENTES

Los nódulos tiroideos generalmente mayores a 1 cm deben evaluarse¹ con ultrasonidos seriados y revalorar con citología cuando se documente un crecimiento del 20% o más, en al menos 2 diámetros del nódulo con un incremento mínimo de 2 mm.² Su importancia radica en la necesidad de excluir cáncer de tiroides, ya que se ha reportado una prevalencia de malignidad evaluada por biopsia del 4 al 6.5% y es ampliamente independiente del tamaño del nódulo.^{3,4} Entre las características ultrasonográficas del nódulo sugerentes de cáncer se encuentran: hipoecogenicidad, márgenes borrados o indistintos y microcalcificaciones.^{5,6} Hay evidencia de que en más del 86% de los ultrasonidos no se provee la suficiente información para estratificar el riesgo de malignidad;⁷ los que se encuentran en el polo superior y lóbulo medio tienen mayor probabilidad.^{8,9}

En 2019 Grani encontró que el sistema TIRADS del Colegio Americano de Radiología (ACR TIRADS, por sus siglas en inglés) fue superior a otros para estratificar el riesgo de malignidad por ultrasonido, con una tasa de falsos negativos del 2.2%.^{10,11} Éste difiere en recomendar un tamaño mayor o igual a 1.5 cm para biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) con un nivel intermedio de sospecha y no recomienda biopsia o seguimiento de nódulos que tengan alta probabilidad de ser benignos.^{6,12}

Al Dawish en 2018 encontró que el riesgo de malignidad con TSH < 0.4 mUI/L fue del 16%, comparado con el 38.2% cuando fue mayor de 4.5 mUI/L y que el tamaño claramente no está asociado. La probabilidad de malignidad en categoría TIRADS 2 fue del 15.4%, para TIRADS 3 fue del 13.3%, para TIRADS 4A del 26.4%, para TIRADS 4B del 48.3% y para TIRADS 5 fue del 75.6%. La concordancia de malignidad entre BAAF reportada en el sistema Bethesda en

sus categorías III, IV, V, VI y el resultado histopatológico de tiroidectomía fue del 18.9, 37.5, 70 y 88.9%, respectivamente.¹³ El patrón de referencia para malignidad es la BAAF, la cual, al realizarse con guía ultrasonográfica, tiene menores tasas de falsos negativos comparada con la guiada por palpación (1 vs 2.3%)¹⁴ ya que se minimiza la entrada de sangre a la aguja.¹⁵ En el estudio de Abi-Raad y colaboradores realizado en 2018 se encontró una tasa de falsos negativos del 5 al 6%.¹⁶

El sistema Bethesda para reportar citopatología de tiroides establece una estandarización de un sistema de reporte, basado en categoría para los especímenes de BAAF: BI: no diagnóstica o insatisfactoria; BII: benigna; BIII: atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado; BIV: neoplasia folicular o sospecha de una neoplasia folicular; BV: sospechosa de malignidad y BVI: malignidad.¹⁷

Un nódulo tiroideo indeterminado Bethesda III, IV o V representa un riesgo de malignidad entre el 5 y el 75%, e incluye hasta el 40% de todas las BAAF.¹⁸ Un resultado sospechoso o positivo a malignidad (BIV, BV, BVI) en la mayoría de los casos representa la necesidad de tiroidectomía.^{19,20} Se recomienda repetir la BAAF en 6 a 12 meses para descartar un citológico falso negativo. Un nódulo que ha tenido dos resultados benignos tiene una probabilidad de malignidad de prácticamente 0 y no requiere mayor vigilancia sonográfica.²¹

Debido a la magnitud del problema y porque en nuestro medio no hay evidencia publicada, decidimos realizar este estudio para optimizar la elección del tratamiento preferido para estos pacientes, por lo que el objetivo principal de este estudio fue determinar la concordancia entre la BAAF y citología posttiroidectomía en pacientes con nódulos tiroideos TIRADS 3, 4 y 5 en un hospital de tercer nivel. El objetivo secundario

fue establecer la correlación de malignidad entre el reporte de ultrasonografía (TIRADS 3, 4 y 5) y de citología posttiroidectomía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo, realizado de junio de 2017 a junio de 2019, en el que se revisaron expedientes de pacientes con antecedente de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y que ameritaron cirugía. Se incluyeron los pacientes con edad entre 16 y 99 años con nódulo tiroideo sospechoso de malignidad por ultrasonido tiroideo (TIRADS 3, 4 y 5), que se les hubiera realizado la BAAF por palpación en la consulta de Endocrinología, que tuvieran un resultado positivo o sospechoso de malignidad mediante BAAF (BIV, BV y BVI) y que se les hubiera realizado cirugía (tiroidectomía total o subtotal) con resultado de estudio histopatológico del tejido obtenido. Se excluyeron los pacientes con reporte de ultrasonido en el que no se describieron los elementos necesarios para estimar el grado de categoría TIRADS, además de un resultado de BAAF donde no se reportó grado de categoría Bethesda o no se mencionó un equivalente y con expediente clínico incompleto.

Se registraron las variables (edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, lugar de residencia, antecedente de cáncer de tiroides, antecedente de radiación en cuello, tabaquismo, alcoholismo, obesidad, hipotiroidismo, concentración de TSH, T4 libre, TIRADS, resultado de gammagrama tiroideo, ganglios adyacentes, disfonía, disfagia, reporte de BAAF en categoría Bethesda, estirpe histológica de cáncer, complicaciones de tiroidectomía y resultado histopatológico) en una base de datos en Excel versión 2007 para Windows con análisis posterior con el paquete estadístico SPSS versión 25.0 para Windows.

Se utilizó estadística descriptiva, para las variables numéricas y de razón se utilizaron medidas

de tendencia central y dispersión y las variables dicotómicas y categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. En el análisis inferencial de los datos se utilizó la prueba χ^2 de Pearson para determinar la relación del resultado de BAAF en comparación con el resultado histopatológico y para establecer la correlación con malignidad entre el reporte de ultrasonografía (TIRADS 3, 4 y 5) y el reporte histopatológico posttiroidectomía. Se utilizó, además, coeficiente kappa de Cohen para establecer la concordancia entre el resultado de BAAF y el reporte de ultrasonografía con el resultado histopatológico. Se incluyó un cálculo de intervalos de confianza al 95% y un valor de p igual o menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizaron 26 casos de pacientes con nódulo tiroideo, con un promedio de edad de 48.7 ± 12.1 años y una relación de 25 mujeres por cada hombre afectado. En 16 pacientes se obtuvo un resultado negativo a malignidad y en 10 el resultado fue positivo a malignidad. De los casos positivos a malignidad el carcinoma papilar fue el más frecuente. En cuanto al resultado de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), para la categoría BVI de Bethesda se obtuvo una concordancia de malignidad del 50% ($p = 0.72$) y para BV se obtuvo un 83.3% ($p = 0.01$) mediante la prueba χ^2 . **Cuadro 1**

Para la correlación con malignidad del resto de categorías que se clasifican como indeterminadas, se encontró para BIV que de un total de 3 pacientes, ninguno resultó positivo a malignidad, mientras que para el resultado BIII no se obtuvieron muestras, en consecuencia, no fue posible calcular el resultado. La concordancia en relación con benignidad de los nódulos reportados como BII fue del 69.2% ($p = 0.42$). Del total de casos estudiados solo 2 se clasificaron como BI sin malignidad. **Cuadro 1**



Para la clasificación de TIRADS se encontró una correlación con respecto al resultado positivo de malignidad de un 60% para TIRADS 3, del 25% para TIRADS 4 y del 44.4% para TIRADS 5 (**Cuadro 1**). Se reportó malignidad en un 33.3% en pacientes menores de 45 años y del 42.9% con 45 años o más ($p = 0.61$); en cuanto a la concentración de TSH se observó que 4/10 pacientes positivos a malignidad tenían una concentración de TSH menor a 4.5 y 5/10 tuvieron TSH mayor o igual a 4.5. **Cuadro 2**

Se encontró que el tamaño del nódulo de 10 a 20 mm tuvo mayor frecuencia de malignidad en un 60% ($p = 0.27$), nódulos menores de 10 mm con un 50% ($p = 0.6$), de 20 a 30 mm en un 50% ($p = 0.42$), ≥ 40 mm con un 20% de malignidad, y en el intervalo de 30 a 40 mm no hubo malignidad ($p = 0.08$). En cuanto al número de nódulos se encontró que 6/10 pacientes que fueron positivos a malignidad tenían un nódulo único y 3/10 tenían múltiples nódulos ($p = 0.23$). Se encontró que los nódulos malignos se ubicaron en el polo medio ($p = 0.002$) y en el

polo inferior se asoció con un resultado negativo a malignidad en un 62.5% ($p = 0.02$). **Cuadro 3**

No se encontró asociación de los casos positivos a malignidad con los diversos factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, obesidad, hipotiroidismo, antecedente familiar de cáncer de tiroides, antecedente personal de otro cáncer; **Cuadro 3**). En relación con los síntomas más prevalentes en pacientes con nódulo tiroideo se observó disfagia en 11/26 pacientes, de los que 6/11 pacientes tuvieron un resultado positivo a malignidad ($p = 0.14$). En cuanto a las complicaciones posquirúrgicas de cirugía tiroidea, se encontró que 8/26 pacientes tuvieron alguna complicación, la más frecuente fue el hipoparatiroidismo en 7 casos, seguido de la disfonía en un caso.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos analizados, en el resultado de la biopsia por aspiración con aguja fina expresado en categoría Bethesda se identificó

Cuadro 1. Concordancia y correlación de categorías diagnósticas en los pacientes con nódulo tiroideo del Hospital de Especialidades Médicas del IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México ($n = 26$)

Categoría	Número de pacientes	Benignos (n = 16)	Malignos (n = 10)	Intervalo de confianza 95%	p*	Kappa
Bethesda						
I	2	2	0	1.71 (1.22-2.4)	0.245	0.031
II	13	9	4	1.92 (0.38-9.60)	0.42	0.05
III	0	0	0	-	-	-
IV	3	3	0	1.76 (1.23-2.53)	0.145	0.048
V	6	1	5	0.067 (0.006-.716)	0.01	-0.12
VI	2	1	1	0.6 (0.033-10.82)	0.72	-0.009
TIRADS						
3	5	2	3	0.33	0.27	-0.047
4	12	9	3	3	0.19	0.08
5	9	5	4	0.68	0.64	-0.02

p: prueba χ^2 ; kappa: coeficiente kappa de Cohen.

Fuente: Expedientes de la UMAE 2, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México (2020).

Cuadro 2. Factores demográficos y clínicos en relación con el resultado histopatológico definitivo de nódulo tiroideo

Características	Número de pacientes	Benignos (n = 16)	Malignos (n =10)	Intervalo de confianza 95%	p*
Edad					
Menos de 45	12	8	4	1.5 (0.30 - 7.43)	0.619
45 o más	14	8	6		
Sexo					
Hombre	1	1	0	1.66 (1.21 - 2.29)	0.42
Mujer	25	15	10		
Antecedente de					
Cáncer de tiroides	26	16	10	1.71 (1.22 -2.4)	0.24
Otro cáncer	2	2	0		
Alcoholismo	2	1	1	0.6 (0.33-10.82)	0.72
Obesidad	13	7	6	0.51 (0.1-2.58)	0.42
Hipotiroidismo	7	6	1	5.4 (.54-53.89)	0.12
TSH (mUI/L)					
Menor de 4.5	24	15	9	1.66 (0.09-30.06)	0.72
4.5 o más	2	1	1	0.60 (0.03-10.82)	0.72
Disfonía	8	6	2	2.4 (0.37-15.27)	0.34
Disfagia	11	5	6	0.30 (0.058-1.57)	0.14

p: prueba χ^2 .

Fuente: Expedientes de la UMAE 2, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México (2020).

una concordancia menor a la esperada para la categoría BVI en cuanto a malignidad. Para la categoría TIRADS 3 se obtuvo un resultado mayor al esperado, por lo que la probabilidad de que un paciente tenga malignidad es mayor; para TIRADS 4 la probabilidad de malignidad fue menor y para TIRADS 5 la probabilidad de malignidad fue menor. Tomando en cuenta estos hallazgos se concluye que en los casos analizados hay una escasa correlación entre el resultado de ultrasonografía tiroidea reportado en categoría TIRADS con el resultado histopatológico definitivo.

Se encontró que los nódulos tiroideos son 4 veces más comunes en la mujer, con una proporción del 96% de mujeres y del 4% de hombres. La edad avanzada se ha relacionado con mayor prevalencia de nódulos tiroideos: en

nuestro análisis se encontró que 14/26 pacientes eran mayores de 45 años, ningún paciente tenía antecedente de radiación en la cabeza y el cuello. En relación con los factores de riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo, en nuestro estudio se evaluaron varios factores, como edad, sexo, antecedente familiar de cáncer de tiroides, antecedente personal de otro cáncer, alcoholismo, tabaquismo, obesidad e hipotiroidismo, en los que no se encontró asociación significativa.

Pemayun y colaboradores, en 2016,⁴ vincularon la existencia de disfonía, disfagia y tamaño del nódulo mayor de 40 mm con la existencia de malignidad, lo que muestra cierta correlación respecto a nuestros hallazgos, ya que se encontró que entre 2 y 6 de 10 pacientes con malignidad tenían disfagia y disfonía. Para el tamaño del nódulo no se documentó

Cuadro 3. Factores ultrasonográficos relacionados con el resultado histopatológico definitivo

Característica	Número de casos	Benignos (n =16)	Malignos (n =10)	Intervalo de confianza 95%	p*
Tamaño del nódulo (mm)					
<10	4	2	2	.57 (0.06-4.87)	0.60
10-20	5	2	3	0.33 (0.04-2.47)	0.27
20-30	8	4	4	0.5 (0.09-2.73)	0.42
30-40	4	4	0	1.83 (1.25-2.68)	0.08
≥ 40	5	4	1	3 (0.28-31.63)	0.34
Número de nódulos					
Único	7	3	4	0.34 (0.05-2.05)	0.23
Múltiples	19	13	6		
Ubicación del nódulo					
Polo inferior	5	5	0	2.66 (1.09 - 6.52)	0.02
Polo medio	6	1	5	0.16 (0.02-0.99)	0.002
Polo superior	1	1	0	1.71 (1.06-2.76)	0.41
Istmo	1	1	0	1.71 (1.06-2.76)	0.41
No reportado	13	8	5	1.71 (1.06-2.76)	0.41
Ganglios adyacentes	2	1	1	0.6 (0.33-10.82)	0.72
Microcalcificaciones	11	5	6	0.30 (0.58-1.57)	0.14
Vascularidad					
Interna	14	10	4	2.5 (0.49-12.63)	0.26
Periférica	14	9	5	1.28 (0.26-6.27)	0.75
Interna y periférica	13	9	4	2.81 (0.48-16.43)	0.24
No reportada	4	3	1	2.81 (0.48-16.43)	0.24

p: prueba χ^2 .

Fuente: Expedientes de la UMAE 2, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, México (2020).

concordancia: encontramos que el 40% de los nódulos clasificados como malignos tuvieron un tamaño de 20-30 mm, seguido del 30% en nódulos de 10-20 mm y los nódulos de 30-40 mm se relacionaron con un resultado negativo a malignidad; sin embargo, si asociamos nuestros resultados en cuanto al tamaño del nódulo y su relación con malignidad se observa concordancia con lo descrito por Al Dawish y colaboradores en 2018,¹³ quienes demostraron que el tamaño del nódulo no se asocia con riesgo de malignidad.

En nuestro estudio se analizaron las variables ultrasonográficas de vascularidad, microcalcificaciones, tamaño, ubicación y cantidad de nódulos reportados encontrándose una asociación de malignidad con la ubicación en el polo medio, lo cual concuerda con lo publicado por Zhang y su grupo en 2019⁸ y Ramundo y colaboradores en 2019.⁹ Otro hallazgo relevante fue que en el 50% de los reportes de ultrasonido no se mencionó la ubicación del nódulo, y en el 15% no hizo mención de si había o no vascularidad, teniendo relación con el estudio

publicado por Symonds y colaboradores en 2018,⁷ que menciona que en un 86% de los casos no se provee información suficiente en el reporte de ultrasonografía tiroidea para una evaluación adecuada.

En 2018 Al Dawish y su grupo¹³ encontraron que la concentración de TSH mayor a 4.5 mUI/L se relacionaba con un 38.2% de riesgo de malignidad, mientras que para cifras menores de 0.4 mUI/L encontraron un riesgo del 16%. En nuestro estudio la probabilidad de malignidad con TSH > 4.5 mUI/L fue del 50%; sin embargo, solo 2 pacientes mostraron esta concentración; no se reportó ningún paciente con concentración menor de 0.4 mUI/L y el 90% de los pacientes con malignidad tuvieron TSH de 0.4 a 4.5 mUI/L. En cuanto a las variables de TIRADS y Bethesda se encontró una correlación de malignidad para las categorías TIRADS 2, 3, 4A, 4B y 5 del 15.4, 13.3, 26.4, 48.3 y 75.6%, respectivamente, mientras que en nuestro estudio se encontró una correlación de malignidad en las categorías TIRADS 3, 4 y 5 del 60, 25 y 44.4%, respectivamente, sin obtener significación estadística en estas variables. Para la categoría Bethesda I, II, III, IV, V y VI Al Dawish y su grupo encontraron un 25, 10.7, 18.9, 37.5, 70 y 88.9% de correlación de malignidad, respectivamente, y en el análisis de las variables en conjunto y en el análisis individual para el resultado BVI, comparándolo con nuestro estudio, se obtuvo un 0, 30.8, 0, 0, 83.3 y 50%, respectivamente para las mismas categorías; sin embargo, para BIII no se documentó ningún resultado, para el resto de las variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas para el resultado BV ($\kappa = -0.12$).

Entre las limitaciones de nuestro estudio destaca la imposibilidad de que las pruebas diagnósticas (ultrasonografía, biopsia por aspiración con aguja fina guiada por palpación y reporte histopatológico) fueran realizadas por el mismo

médico, lo que se relaciona con la limitación de ser pruebas operador-dependientes. Otra limitación importante fue el tamaño de la muestra por contingencia epidemiológica por la enfermedad COVID-19.

CONCLUSIONES

El sexo femenino se asoció mayormente con la existencia de nódulos y ubicarse en el polo medio se asoció con mayor probabilidad de malignidad, mientras que el lóbulo inferior con menor probabilidad. De acuerdo con nuestros resultados, la ultrasonografía tiroidea reportada en TIRADS y de biopsia por aspiración con aguja fina reportados en categoría Bethesda tienen una relación menor respecto a malignidad a la reportada en la bibliografía, a excepción del resultado de BV, que mostró concordancia con el resultado positivo a malignidad, debido probablemente a que las pruebas no las realizó el mismo personal médico y el limitado número de pacientes. Todas estas pruebas diagnósticas pueden ayudar al médico a estimar el riesgo de malignidad de los pacientes con nódulos tiroideos.

Aspectos éticos

Se veló por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos en el artículo 16 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y el artículo 14 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales. Este trabajo fue sometido al comité de ética e investigación de nuestro hospital y su número de registro institucional es R-2020-2602-030.

Agradecimientos

Agradecemos a todo el personal médico, enfermería y archivo clínico que estuvo involucrado en la realización de este proyecto y a nuestro instituto por darnos las facilidades para llevarlo a cabo.



REFERENCIAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26 (1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
2. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015; 313 (9): 926-35. doi:10.1001/jama.2015.0956.
3. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med. Clin. North Am* 2012; 96 (2): 329-49. doi:10.1016/j.mcna.2012.02.002.
4. Pemayun TG. Current diagnosis and management of thyroid nodules. *Acta Med Indones* 2016; 48 (3): 247-257.
5. Burman KD, Wartofsky L. Clinical practice. Thyroid nodules. *N Engl J Med* 2015; 373 (24): 2347-56. DOI: 10.1056/NEJMcp1415786.
6. Langer JE. Sonography of the thyroid. *Radiol Clin North Am* 2019; 57 (3): 469-483. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.01.001.
7. Symonds CJ, Seal P, Ghaznavi S, Cheung WY, Paschke R. Thyroid nodule ultrasound reports in routine clinical practice provide insufficient information to estimate risk of malignancy. *Endocrine* 2018; 61 (2): 303-307. DOI: 10.1007/s12020-018-1634-0.
8. Zhang F, Oluwo O, Castillo FB, Gangula P, Castillo M, Farag F, et al. Thyroid nodule location on ultrasonography as a predictor of malignancy. *Endocr Pract* 2019; 25 (2): 131-137. DOI: 10.4158/EP-2018-0361.
9. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, Ciotti L, Lomonaco C, Biffoni M, et al. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? *Ultrasonography* 2019; 38 (3): 231-235. doi.org/10.14366/usg.18050.
10. Ha EJ, Baek JH, Na DG. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography: Current status and perspectives. *Thyroid* 2017; 27 (12): 1463-68. DOI: 10.1089/thy.2016.0654.
11. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: Toward the “right” TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104 (1): 95-102. doi: 10.1210/jc.2018-01674.
12. Hoang JK, Middleton WD, Farjat AE, Langer JE, Reading CC, Teefey SA, et al. Reduction in thyroid nodule biopsies and improved accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging and Reporting Data System. *Radiology* 2018; 287 (1): 185-93. doi.org/10.1148/radiol.2018172572.
13. Al Dawish MA, Alwin RA, Thabet MA, Braham R. Thyroid nodule management: Thyroid-stimulating hormone, ultrasound, and cytological classification system for predicting malignancy. *Cancer Inform* 2018; 19 (17). doi/10.1177/1176935118765132.
14. Melany M, Chen S. Thyroid cancer: Ultrasound imaging and fine-needle aspiration biopsy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46 (3): 691-711. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.011.
15. Abele JS. Private practice outpatient fine needle aspiration clinic: A 2018 update. *Cancer Cytopathol* 2018; 126 (11): 902-923. doi: 10.1002/cncy.22041.
16. Abi-Raad R, Prasad M, Baldassari R, Schofield K, Callender GG, Chhieng D, et al. The value of negative diagnosis in thyroid fine-needle aspiration: a retrospective study with histologic follow-up. *Endocr Pathol* 2018; 29 (3): 269-275. doi: 10.1007/s12022-018-9536-5.
17. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27 (11): 1341-1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500.
18. Seshadri KG. A pragmatic approach to the indeterminate thyroid nodule. *Indian J Endocr Metab* 2017; 21 (5): 751-7. doi: 10.4103/ijem.IJEM_143_17.
19. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22 (5): 622-639. doi: 10.4158/EP161208.GL.
20. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* 2008; 13 (2): 105-12. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0212.
21. Maxwell C, Sipos JA. Clinical diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48 (1): 61-84. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.001.