
TRABAJO ORIGINAL

Premio en el Área Clínica en el X Congreso FASEN - Córdoba 2014

Análisis de características clínicas y ecográficas de nódulos tiroideos con citología Bethesda III y su evolución

Analysis of Clinical and Ultrasound Features of Thyroid Nodules With Bethesda III Cytology and their Evolution

Rosmarin M¹, Urrutia MA¹, Blanc E¹, Macías M¹, Vera MI¹, Gómez M², Cejas C³, Serrano S², Schnitman M¹, Faingold MC¹, Brenta G¹, Pacenza NA¹

¹Servicio de Endocrinología y Metabolismo, ²Servicio de Anatomía Patológica, ³Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Unidad Asistencial "Dr. César Milstein", CABA, Argentina

RESUMEN

Introducción: Desde la implementación de la clasificación citológica de los nódulos tiroideos por el sistema Bethesda en 6 categorías, el grupo Bethesda III (BIII) es el que genera más controversias en cuanto a la conducta de seguimiento. Según la literatura corresponden a esta categoría entre el 4 y 20 % de los nódulos punzados y conllevan un riesgo de malignidad del 5-15 %.

Objetivo: Determinar características clínicas y ecográficas de los nódulos tiroideos clasificados como BIII en nuestra población y analizar su evolución en el tiempo.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo de todos los pacientes enviados a PAAF bajo guía ecográfica que resultaron BIII, entre febrero 2011 y diciembre 2013. Se describieron las características clínicas y ecográficas de dichos nódulos y su evolución. La mediana de seguimiento fue 24 meses (rango: 2 a 35 meses).

Resultados: Fueron punzados 945 nódulos de 784 pacientes. Se clasificaron como BIII 85 nódulos (8,99 %) de 72 pacientes (69 mujeres y 3 varones), con una media de edad de 71,1 ± 7,1 años. La mediana del diámetro mayor de los nódulos fue 18 mm (9 a 54 mm). El 76,1 % de los nódulos fueron sólidos, el 22,5 % mixtos y en 1 caso espongiiforme. Según el patrón ecográfico: 36,7 % eran hipoeoicos, 54,4 % isoecoicos y 8,9 % hiperecoicos. El 8,33 % presentó microcalcificaciones y el 9,9 % márgenes irregulares. El 39,43 % presentó vascularización periférica, 4,23 % central y 56,34 % mixta.

Evolución: De los 72 pacientes, 9 (12,1 %) se perdieron en el seguimiento, a 56 (77,8 %) se los siguió clínica y ecográficamente, y en 7 pacientes (9,7 %) se tomó conducta quirúrgica basándose en criterios clínicos y ecográficos sospechosos de malignidad, o por antecedentes familiares positivos, resultando 3 con carcinoma papilar (CP), y 4 con patología benigna. Durante el seguimiento, fueron repunzados 40 nódulos de 35 pacientes (48,6 %) que resultaron: 2 BI, 23 BII, 14 BIII y 1 BV. De los 14 nódulos con segunda punción BIII, se operaron 7, 1 CP y 6 patología benigna. El nódulo BV resultó un CP a su cirugía.

En total, fueron operados 16 pacientes con BIII (22,2 %) (7 de inicio y 8 luego de la segunda PAAF y 1 en el seguimiento clínico ecográfico), de los cuales 5 (31,25 %) resultaron CP y 11 (68,75 %) patología tiroidea benigna.

Conclusión: Si bien para los nódulos tiroideos con categoría BIII se recomienda generalmente una repunción, en nuestra experiencia el hallazgo de características clínicas y ecográficas sospechosas de malignidad y/o antecedentes familiares de cáncer de tiroides permitiría en algunos pacientes optar por la cirugía tiroidea desde el inicio. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:14-21, 2015**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: Nódulos tiroideos, Bethesda III, PAAF tiroidea, cáncer de tiroides, ecografía tiroidea

ABSTRACT

Background: Since the implementation of the Bethesda System for cytology classification of thyroid nodules into 6 categories, the Bethesda III group (B III) has been the most controversial as regards follow-up management. Reported data shows that about 4 to 20 % of all biopsied nodules belong to this category, with the risk of malignancy being 5 to 15 %.

Objective: To determine clinical and sonographic features of thyroid nodules classified as BIII in our population and analyze their evolution over time.

Methods: We determined the clinical and ultrasonographic (US) features of all patients who had undergone fine needle aspiration biopsy (FNAB) in 2011-2013 at our Institution for Retirees and Pensioners. Descriptive study of all patients with nodules classified as BIII with a median follow-up time of 24 months (2 to 35 months).

Results: Out of 945 nodules from 784 patients biopsied (age, mean \pm SD: 71.1 \pm 7.1 years), 85 (8.99 %) were classified as BIII. Six patients had received neck radiation, and 5 reported family history of thyroid cancer. The median (range) largest diameter of nodules was 18 mm (9-54 mm). Fifty-four nodules (76.1 %) were solid, 16 (22.5 %) mixed, and 1 spongiform. Based on echogenicity, 36.7 % were hypoechoic, 54.4 % isoechoic and 8.9 % hyperechoic. Twenty-two nodules (25.88 %) were taller than wider, 8.33 % had microcalcifications and 9.9 % had irregular margins. At Doppler evaluation, 39.43 % of nodules had peripheral vascularity, 4.23 % showed central vascularity and 56.34 % had mixed vascularity.

In 7 out of 72 patients with BIII classification, surgery was indicated at the start based on suspicious clinical and US findings for malignancy, or family history of thyroid cancer. Out of these 7 patients, 3 were found to have papillary carcinoma (PTC), 1 follicular adenoma (FA), 1 colloid goiter (CG), 1 adenomatous nodule (AN) and 1 chronic lymphocytic thyroiditis (CLT). As regards the follow-up and evolution of the rest of the group, 9 were lost, 21 remained in observation and 35 (48.6 %) with 40 nodules underwent a second FNAB, with the following results: 2 BI, 23 BII, 14 BIII and 1 BV. Out of 14 nodules confirmed as BIII on repeat FNAB, 7 were operated on, resulting in: 2 CLT, 3 CG, 1 FA and 1 PTC. The BV nodule proved to be PTC. A total of 16 patients with BIII nodules underwent surgery (7 initially, 8 after a second FNAB, and 1 during clinical and US follow-up) and 5 (31.25 %) were PTC while 11 (68.75 %) were benign.

Conclusion: Even though BIII thyroid nodules generally require a second FNAB, in our experience clinical and US findings suspicious for malignancy, or family history of thyroid cancer could allow some patients to be offered surgery at initial presentation. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:14-21, 2015**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: Thyroid nodules, Bethesda III, Thyroid FNAB, Thyroid cancer, Thyroid US

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de nódulos tiroideos en la población se ha incrementado en los últimos años, especialmente con el uso más rutinario de la ultrasonografía tiroidea. La ecografía de alta resolución es un método adecuado para la caracterización imagenológica de los nódulos tiroideos, mientras que la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) permite el estudio citológico de los mismos, resultando así, ambos métodos, de gran importancia como guía para el manejo de estos nódulos^(1,2).

Desde la implementación del sistema Bethesda, que clasifica los nódulos tiroideos en 6 categorías (año 2009), el resultado Bethesda III (AUS: "atipia de significado incierto" y FLUS: "lesión folicular de significado incierto") es el que genera mayor controversia en cuanto a la conducta de seguimiento. Si bien es recomendado que la clasificación en esta categoría no supere el 7 % de las muestras analizadas⁽³⁾, este resultado es encontrado en el 4-20 % de las citologías de nódulos tiroideos⁽⁴⁾. Este

grupo conlleva un riesgo de malignidad estimado del 5-15 %⁽⁵⁾, e incluye lesiones que no son fácilmente clasificadas como benignas, sospechosas, o malignas⁽⁶⁾.

Se recomienda tres conductas diferentes frente al hallazgo de un nódulo con categoría Bethesda III: 1) Observación y seguimiento^(7,8); 2) Repunción⁽⁹⁻¹¹⁾; 3) Cirugía^(3,7,9). La guía de la American Thyroid Association no da una recomendación precisa y sugiere investigar los marcadores oncológicos⁽¹⁾.

Diferentes estudios han analizado variables para aumentar el rédito diagnóstico en estos nódulos por medio de diferentes métodos: repetición de la PAAF antedicha⁽⁹⁻¹²⁾, definición de características ultrasonográficas sospechosas^(13,14), análisis moleculares para determinar mutaciones como BRAF; RAS; RET/PTC; Pax8-PPAR γ o galectina-3 γ ^(1,15), punción con aguja gruesa (core needle biopsy)⁽¹⁶⁾. Sin embargo, aún existe controversia sobre los hallazgos que puedan contribuir a tomar o no una conducta quirúrgica de inicio.

Todo lo anterior nos motivó a llevar a cabo el presente estudio, donde nuestros objetivos fueron: determinar las características clínicas y ecográficas de pacientes que presentaban nódulos tiroideos con resultado de PAAF categoría Bethesda III en población de adultos mayores, y analizar su evolución en el tiempo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo observacional con una fase transversal y otra longitudinal de seguimiento de todos los pacientes con nódulos tiroideos enviados a PAAF bajo guía ecográfica con resultado Bethesda III. Se analizaron los datos desde que en nuestra institución comenzó a utilizarse el Sistema Bethesda (febrero 2011) hasta diciembre 2013. Se trata de una población de adultos mayores dado que nuestra institución atiende exclusivamente jubilados y pensionados.

Análisis de imágenes: Previo a cada PAAF, a todos los pacientes se les realizó un Eco-Doppler tiroideo, donde se analizaron las características ecográficas en tiempo real de cada nódulo tiroideo biopsiado. Las mismas incluyeron: tipo de ecoestructura, patrón ecogénico (la ecogenicidad del nódulo se comparó con la tiroides normal y los músculos del cuello), forma de los márgenes, presencia o no de halo (completo o incompleto), presencia de microcalcificaciones y descripción de los 3 diámetros del nódulo en mm. Las microcalcificaciones fueron definidas como pequeños focos hiperecoicos punteados, sin artefactos en cola de cometa que puedan representar precipitados de material coloide. Las calcificaciones gruesas no se consideraron para el análisis. Nódulos mixtos o parcialmente quísticos se definieron por la presencia de un componente anecoico. Si un nódulo tenía por lo menos 25 % de componente anecoico se lo consideró mixto. Las características ecográficas en los nódulos mixtos fueron evaluadas sobre su componente sólido. Se consideró crecimiento del tamaño nodular un aumento de al menos el 50 % del volumen o crecimiento de al menos un 20 % en una de las dimensiones nodulares⁽¹⁷⁾.

Procedimiento de la PAAF: Un Eco-Doppler Mindray DC-3 (Shenzhen, China) con transductor de frecuencia variable se utilizó para guiar todas las PAAF en tiempo real. Las biopsias se realizaron utilizando una aguja de calibre 23. Para seleccionar el nódulo de la biopsia, seguimos las directrices ATA⁽¹⁾. Las PAAF guiadas por ecografía

se llevaron a cabo por uno de los tres operadores de nuestra institución, cada uno con más de 15 años de experiencia con este procedimiento. En algunos pacientes con dificultad para colocar el transductor debido a la forma del cuello, se empleó la técnica de marcado de la piel⁽¹⁸⁾. Al menos 2-6 pasajes de aguja se realizaron en cada nódulo. El material obtenido de la PAAF se extendió en portaobjetos de vidrio que se colocaron inmediatamente en alcohol al 96 % para la tinción de Papanicolau y evaluación por el Servicio de Anatomía Patológica.

Análisis citológico: Fue realizado de forma independiente por dos patólogos. Dicho análisis se halla validado tras obtenerse una aceptable correlación citohistológica, como ha sido ya previamente comunicado⁽¹⁸⁾. Se utilizó el sistema de Bethesda para la clasificación de todos los nódulos punzados⁽³⁾.

Análisis estadístico: Los datos se presentan como media \pm DE o mediana y rango según corresponda. Se utilizó el InStat Statistical Software (GraphPad, versión 3.01) para el análisis de los datos estadísticos.

RESULTADOS

Fueron punzados en el período antes mencionado 945 nódulos de 784 pacientes. Se clasificaron como Bethesda III (BIII) 85 nódulos (8,99 %) pertenecientes a 72 pacientes (69 mujeres y 3 varones), con edades entre 56 y 86 años (media de edad: $71,1 \pm 7,1$ años). De los pacientes que tenían medidos aTPO y aTG, el 56,8 % y el 27,2 % fueron positivos respectivamente. Seis pacientes (8,33 %) refirieron antecedentes de radioterapia en cuello y 5 pacientes (6,9 %) refirieron antecedentes familiares de cáncer tiroideo. Sesenta y un pacientes (84,7 %) presentaban nódulos palpables, el resto fue detectado solo por ecografía.

Características ecográficas: la mediana del diámetro mayor fue de 18 mm (9 a 54 mm). En cuanto a la ecoestructura fueron sólidos 54 nódulos (76,1 %), mixtos 16 (22,5 %) y 1 esponjiforme. Según el patrón ecográfico, 29 eran hipoecoicos (36,7 %), 43 isoecoicos (54,4 %) y 7 (8,9 %) hiperecoicos. En cuanto a las características ultrasonográficas sospechosas de malignidad, se observaron: microcalcificaciones en el 8,33 %, márgenes irregulares, en el 9,9 %, diámetro anteroposterior (AP) mayor que el axial (A) en el 25,88 % y ausencia de halo en el 69 % de los casos. Al Doppler-Color, en el 39,43 % de los nódulos la

vascularización fue periférica, en el 4,23 % central y en el 56,34 % fue combinada (periférica y central).

Seguimiento: La mediana de seguimiento fue de 24 meses (rango: 2 a 35 meses). Del total de pacientes con BIII, en 9 (12,5 %) se perdió el contacto luego de la PAAF. Fueron repunzados 40 nódulos de 35 pacientes (48,6 %) y en 7 pacientes (9,7 %) se tomó conducta quirúrgica en primera instancia. (Figura 1). Los 21 restantes (29,2 %) recibieron control clínico y ecográfico. La anatomía patológica de los nódulos operados en primera instancia fue 3 carcinomas papilares (CP), 1 adenoma folicular (AF), 1 bocio coloide (BC), 1 nódulo adenomatoso (NA) y 1 tiroiditis crónica (TC).

La citología de los nódulos repunzados se describe en la Figura 1. De los 14 nódulos con una segunda punción BIII, se operaron 7 pacientes, resultando: 2 TC, 3 BC, 1 AF y 1 CP. Un paciente en seguimiento clínico y ecográfico fue operado por crecimiento del nódulo en su evolución, resultando histológicamente benigno (NA). El nódulo del paciente con resultado citológico Bethesda V luego de la repunción, resultó un CP a la histología de su exéresis quirúrgica.

De los seis pacientes con antecedente de radioterapia en cuello, dos fueron repunzados volviendo

a dar BIII, dos continúan en control clínico y dos no volvieron a concurrir luego de la PAAF.

Con respecto a los 5 pacientes con antecedentes familiares de cáncer de tiroides, dos de ellos fueron repunzados con resultados citológicos de benignidad, dos fueron enviados a cirugía (uno fue un CP y el otro una TC), y el restante no volvió a consultar luego de la PAAF.

En total, fueron operados 16 pacientes con diagnóstico citológico de BIII (22,2 %) (7 de inicio y 8 luego de la segunda PAAF y 1 en el seguimiento clínico ecográfico), de los cuales 5 (31,25 %) resultaron CP y 11 (68,75 %) patología tiroidea benigna. Tres nódulos resultaron malignos dentro del grupo que se operó en primera instancia con un solo resultado de BIII. Dos de dichos nódulos presentaban uno o más signos ecográficos sospechosos de malignidad (Tabla 1). El nódulo restante correspondía a un paciente con antecedentes familiares de cáncer de tiroides.

El nódulo cuya histología resultó maligna luego de la segunda PAAF con resultado BIII era sólido, hiperecoico y presentaba vascularización mixta. El nódulo con resultado Bethesda V a la repunción, era sólido, isoecoico, con ausencia de halo y presentaba vascularización central-periférica (Tabla 2).

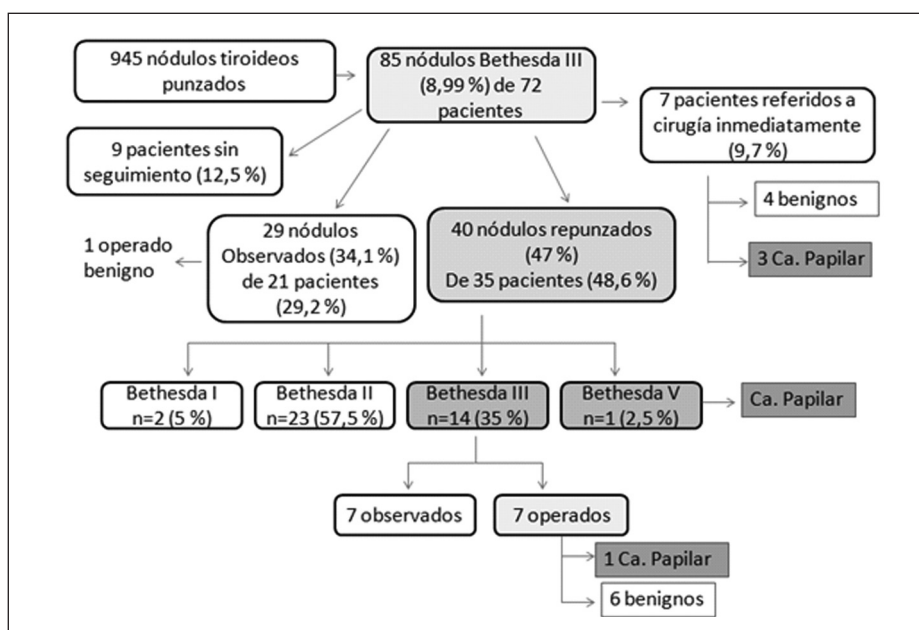


Figura 1. Esquema de flujo del seguimiento de los pacientes con nódulos con clasificación citológica Bethesda III.

TABLA 1. Características de los pacientes y los nódulos enviados a cirugía en primera instancia

Paciente	A. F.	A. T.	Ecogenidad Irregulares	Márgenes	Halo ausente	Microcalcif.	Ap>ax	Ecoestructura	Histología
2		x	hipoecogénico	x	x		x	esp	M
5			hipoecogénico	x		x	x	sólido	M
6	x		isoecogénico					mixto	M
1			isoecogénico					sólido	B
3			isoecogénico				x	mixto	B
4	x		hipoecogénico					sólido	B
7			hipoecogénico					sólido	B

A.F.: antecedentes familiares; A.T.: aumento de tamaño; Microcalcif.: microcalcificaciones, Ap>ax: diámetro anteroposterior mayor al axial; esp: esponjiforme; B: benigno; M: maligno

TABLA 2. Características de los pacientes y los nódulos enviados a cirugía luego de la segunda punción

Paciente	A. F.	A. T.	Ecogenidad Irregulares	Márgenes	Halo ausente	Microcalcif.	Ap>ax	Ecoestructura	Histología
13			isoecogénico					sólido	M
15			isoecogénico		x			mixto	M
8			isoecogénico		x			sólido	B
9		x	isoecogénico		x			sólido	B
10		x	hipoecogénico		x			mixto	B
11			isoecogénico					sólido	B
12			hipoecogénico		x			sólido	B
14			isoecogénico					sólido	B

AF: antecedentes familiares; A.T.: aumento de tamaño; Microcalcif.: microcalcificaciones, Ap>ax: diámetro anteroposterior mayor al axial; B: benigno; M: maligno.

DISCUSIÓN

En este estudio, hemos analizado las características clínicas y ecográficas de pacientes con resultado de PAAF tiroidea categoría BIII. A su vez hemos analizado su evolución en el tiempo.

Hemos encontrado que el 8,99 % de la totalidad de nódulos punzados en nuestra institución, en un período de 35 meses, fue informado como BIII, cercano al objetivo propuesto por el Sistema Bethesda⁽³⁾. Si bien es recomendado que esta categoría no supere el 7 %, otros autores han hallado porcentajes similares al nuestro e incluso superiores^(4,19,20). Dado que en nuestro hospital se atiende exclusivamente a pacientes jubilados y pensionados, la media de edad de nuestra población de estudio (71,1 años) es unos veinte años mayor a la media de la población estudiada de pacientes con BIII por otros autores^(4,13,21,22).

Las características ecográficas sugestivas de malignidad descritas por la Asociación Americana de Radiología son: hipoecogenicidad, ausencia de halo periférico, microcalcificaciones, márgenes irregulares, diámetro anteroposterior mayor al transversal y la vascularización central del nódulo⁽²³⁾. Si bien estas características sospechosas por sí solas no serían suficientes para predecir riesgo de malignidad diferentes autores han demostrado su utilidad. En un estudio de 249 nódulos, Yoo y col. encontraron que tener el nódulo más alto que ancho, los márgenes irregulares, una marcada hipoecogenicidad tenían mayor riesgo de malignidad⁽²⁴⁾. Sin embargo, Çuhaci y col. demostraron que la hipoecogenicidad y la vascularización periférica fueron predictivas de malignidad en nódulos con citología BIII⁽¹³⁾.

Dentro de las características ecográficas sospechosas de malignidad, los nódulos que son más

altos que anchos fueron los que tuvieron el mayor riesgo de malignidad, con un odds ratio de 10,15, según un metanálisis efectuado por Campanella y col.⁽²⁵⁾. En nuestro estudio, 2 de los 3 nódulos con BIII con estas características ecográficas que fueron a cirugía resultaron carcinomas.

Rosário PW agrupó a los nódulos con citología BIII en dos categorías: con características ecográficas sospechosas y no sospechosas de malignidad⁽⁴⁾. El riesgo de malignidad de los nódulos con características sospechosas fue del 71 % mientras que los nódulos sin características sospechosas resultaron en un 6,2 %.

En nuestro estudio, el porcentaje de nódulos repunzados fue del 47 %, similar o incluso mayor al reportado por otros autores, que van del 19 al 46,4 %^(6,12,26-29). Si bien se ha sugerido la repunción frente a un nódulo con BIII, diferentes estudios observaron que la tasa de malignidad no fue diferente en los nódulos repunzados^(26,30). En el estudio de Rosário PW, los pacientes que fueron repunzados con segunda citología BIII tenían un 76,2 % de riesgo de malignidad en nódulos con características ecográficas sospechosas de malignidad versus el 9,6 % en los nódulos que no las presentaban⁽⁴⁾.

Algunos autores han cuestionado si el seguimiento de nódulos con citología benigna, posterior a una punción con resultado BIII, amerita un control más intensivo que un nódulo benigno^(31,32). En nuestro trabajo, los pacientes con BIII repunzados resultaron BII en el 57,5 %. Dichos nódulos no evidenciaron cambios en el tamaño ni en las características ecográficas a lo largo del seguimiento. En un estudio de Kim y col.⁽³²⁾, donde se evaluó la evolución de nódulos inicialmente informados como BIII y que a su repunción resultaron BII, el riesgo de malignidad hallado en los mismos fue del 3,5 %, mientras que otros autores informan un riesgo de malignidad de estos nódulos entre el 3 y el 15 %^(20, 33).

La utilización de marcadores tumorales en pacientes con BIII es recomendada por las guías internacionales, mostrando un alto valor predictivo de malignidad^(1,15). Incluso, el hallazgo de la mutación BRAF en pacientes con AUS mostró una probabilidad de cáncer del 98,9 %⁽³⁴⁾. Lamentablemente, nuestro estudio se halla limitado por carecer de dicho análisis molecular.

El 22,2 % de nuestros pacientes fueron sometidos a cirugía, tanto en primera instancia como durante el seguimiento. Otros autores tuvieron un porcentaje de nódulos operados similar o

mayor^(21,35,36). Reconocemos que para optimizar el diagnóstico de riesgo de malignidad hubiera sido ideal contar con más casos operados. Pero, debemos destacar que el grupo etario de nuestro estudio conlleva, debido a su mayor edad, a comorbilidades y a un riesgo quirúrgico más elevado, lo que pudo haber influido en la decisión terapéutica de estos pacientes.

El Sistema Bethesda estima el riesgo de malignidad entre un 5 y un 15 % para la categoría BIII⁽³⁾. Sin embargo, varios estudios han demostrado un riesgo de malignidad mayor. Nagarkatti y col., en cuyo estudio el 62 % de los pacientes con BIII fue intervenido quirúrgicamente desde el inicio, describieron una incidencia del 16 % de cáncer⁽³⁶⁾. VanderLaan halló una prevalencia de patología maligna del 27,5 %⁽²⁰⁾. En un metanálisis de Kholová y Ludviková de 1966 pacientes operados, la tasa de malignidad promedio descripta fue del 21,5 %⁽³⁷⁾. En nuestro estudio 5 de los 16 pacientes operados fueron CP (31,25 %). En un estudio sobre 541 nódulos AUS y FLUS, Ho y col. evidenciaron tasas de malignidad del 26,6 y 37,8 %, por lo que se plantean reconsiderar las opciones de repunción u observación⁽³⁰⁾.

Aunque este trabajo se halla limitado por el bajo número de pacientes operados, dada la escasez de estudios sobre el valor diagnóstico de la ecografía para detectar CPT en adultos mayores⁽³⁸⁾, es de destacar que alrededor de la mitad de aquellos pacientes enviados directamente a cirugía por tener nódulos con características ecográficas o comportamiento clínico sospechosos de malignidad, resultaron con histología maligna.

Conclusión: Si bien se reconoce que para los nódulos tiroideos con categoría citológica BIII se recomienda generalmente una nueva punción, en nuestra experiencia, coincidiendo con otros autores, el hallazgo de características clínicas y ecográficas sospechosas de malignidad y/o antecedentes familiares de cáncer de tiroides permitiría en algunos pacientes optar por la cirugía tiroidea desde el inicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management

- guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167-1214, 2009
2. **Bongiovanni M, Krane JF, Cibas ES, Faquin WC.** The atypical thyroid fine-needle aspiration: past, present, and future. *Cancer Cytopathol* 120:73-86, 2012
 3. **Cibas ES, Ali SZ.** The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 19:1159-1165, 2009
 4. **Rosário PW.** Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid* 24:1115-1120, 2014
 5. **Krane JF, Nayar R, Renshaw AA.** Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance. In *Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology*. Ali SZ, Cibas ES (eds). New York, USA: Springer, 37-49, 2010
 6. **Broome JT, Solorzano CC.** The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance on the rate of malignancy in thyroid fine-needle aspiration: evaluation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Surgery* 150:1234-1241, 2011
 7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma* version 2.2013. Fort Washington, PA. Available at: www.nccn.org
 8. **Up to Date 2013 Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules.** www.uptodate.com
 9. **Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, Maia AL, Vaisman M; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.** Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 57:240-264, 2013
 10. **Broome JT, Cate F, Solorzano CC.** Utilization and impact of repeat biopsy for follicular lesion/atypia of undetermined significance. *World J Surg* 38:628-633, 2014
 11. **Pitöia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, Vanelli A, Novelli JL, Mollerach A, Fadel A, San Martín A, Figari M, Cabezón C.** Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab* 52:85-118, 2014
 12. **Chen JC, Pace SC, Chen BA, Khiyami A, McHenry CR.** Yield of repeat fine-needle aspiration biopsy and rate of malignancy in patients with atypia or follicular lesion of undetermined significance: the impact of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Surgery*, 152, 1037-1044, 2012
 13. **Çuhaci N, Arpacı D, Üçler R, Yazgan AK, Kıyak G, Yalçın S, Ersoy PE, Güler G, Ersoy R, Çakır B.** Malignancy Rate of Thyroid Nodules Defined as Follicular Lesion of Undetermined Significance and Atypia of Undetermined Significance in Thyroid Cytopathology and Its Relation with Ultrasonographic Features. *Endocr Pathol* 25, 248-256, 2014
 14. **Kim DW, Lee EJ, Jung SJ, Ryu JH, Kim YM.** Role of sonographic diagnosis in managing Bethesda class III nodules. *AJNR* 32, 21:2136-2141, 2011
 15. **Bernet V, Hupart KH, Parangi S, Woeber KA.** AACE/ACE disease state commentary: molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. *Endocr Pract.* 20:360-363, 2014
 16. **Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Hong MJ, Song DE, Kim JK, Yoon JH, Kim WB.** Thyroid nodules with initially non-diagnostic, fine-needle aspiration results: comparison of core-needle biopsy and repeated fine-needle aspiration. *Eur Radiol.* 24:2819-2826, 2014
 17. **Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P.** AACE/AME/ETA Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 16 (Suppl 1):1-43, 2010
 18. **Brenta G, Schnitman M, Bonnahon L, Besuschio S, Zuk C, De Barrio G, Peruzzotti C, Saubidet G.** Evaluation of innovative skin-marking technique performed before thyroid ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies. *Endocr Pract* 8:5-9, 2002
 19. **Nayar R, Ivanovic M.** The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 117:195-202, 2009
 20. **VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF.** Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol* 135:770-775, 2011
 21. **Gocun PA, Karakus E, Bulatay P, Akturk M, Akin M, Poyraz A.** What is the malignancy risk for atypia of undetermined significance? *Cancer (Cancer cytopathol)* 122:604-610, 2014
 22. **Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, Guler G.** Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 24, 385-390, 2013
 23. **Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN.** Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q.* 22:231-238, 2006
 24. **Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kyung WK, Hyo JP, Park SY, Choi SH, Lim S, Yi KH, Park DJ, Jang HC, Park YJ.** The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance. *Clinical Endocrinology* 80:735-742, 2014
 25. **Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A.** Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 170(5):R203-11, 2014
 26. **Broome JT, Cate F, Solorzano CC.** Utilization and Impact of Repeat Biopsy for Follicular Lesion/

- Atypia of Undetermined Significance. *World J Surg* 38: 628-633, 2014
27. **Rabaglia JL, Kabbani W, Wallace L, Holt S, Watumull L, Pruitt J, Snyder W, Nwariaku FE.** Effect of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on thyroidectomy rates and malignancy risk in cytologically indeterminate lesions. *Surgery* 148:1267-1272, 2010
 28. **Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC.** The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 19:1215-1223, 2009
 29. **Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ.** Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 134:450-456, 2010
 30. **Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, Shah JP, Kraus DH, Ghossein R, Fish SA, Wong RJ, Lin O, Morris LGT.** Malignancy Rate in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid* 24:832-839, 2014
 31. **Faquin WC, Baloch ZW.** Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: diagnosis, management, and follow-up, according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagn Cytopathol* 38: 731-739, 2010
 32. **Kim GR, Yoon JH, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY.** Benign Aspirates on Follow-Up FNA May Be Enough in Patients with Initial Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined. *Int J Endocrinol* 2014:354612, doi: 10.1155/2014/354612, 2014
 33. **Renshaw AA.** Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration?. *Am J Clin Pathol* 134:788-92, 2010
 34. **Hyeon J, Ahn S, Shin JH, Oh YL.** The prediction of malignant risk in the category "atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance" of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 122:368-376, 2014
 35. **Wong LQ, LiVolsi VA, Balñoch ZW.** Diagnosis of atypia/follicular lesion of undetermined significance: An institutional experience. *Cytojournal* 11:23, 10.4103/1742-6413.139725, 2014
 36. **Nagarkatti SS, Faquin WC, Lubitz CC, Garcia DM, Barbesino G, Ross DS, Hodin RA, Daniels GH, Parangi S.** Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine-needle aspiration biopsy. *Ann Surg Oncol* 20:60-65, 2013
 37. **Kholová I, Ludvíková M.** Thyroid Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance: An Indispensable Bethesda 2010 Diagnostic Category or Waste Garbage?. *Acta Cytol* 58:319-329, 2014
 38. **Vera MI, Meroño T, Urrutia MA, Parisi C, Morosan Y, Rosmarin M, Schnitman M, Brites F, Grisendi S, Serrano MS, Luciani W, Serrano L, Zuk C, De Barrio G, Cejas C, Faingold MC, Brenta G.** Differential profile of ultrasound findings associated with malignancy in mixed and solid thyroid nodules in an elderly female population. *J Thyroid Res* 2014:761653, 2014