

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Correlação entre a citologia aspirativa com agulha fina do nódulo da tiroide e o diagnóstico histopatológico final

Rita Machado Lopes

M

2020



Artigo de Revisão Bibliográfica

CORRELAÇÃO ENTRE A CITOLOGIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA DO NÓDULO DA TIROIDE E O DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO FINAL

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

AUTORA: Rita Machado Lopes

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto
Nº de aluno: 201405776
Endereço eletrónico: ritalopes_37@hotmail.com

ORIENTADORA: Doutora Raquel da Inez Correia

Assistente Hospitalar do Serviço de Cirurgia Geral e Unidade de Cirurgia Extradigestiva do Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE – Hospital de Santo António
Professora Auxiliar Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

COORIENTADORA: Professora Doutora Ana Margarida Pinheiro Povo

Assistente Hospitalar do Serviço de Cirurgia Geral Ambulatória do Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE – Hospital de Santo António
Professora Auxiliar Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Porto, junho de 2020

Agradecimentos

À Dr.^a Raquel da Inez Correia, pela sua dedicação, disponibilidade e paciência como orientadora, cuja contribuição foi absolutamente imprescindível para a elaboração de toda esta dissertação.

À Prof. Doutora Ana Povo, por ter aceitado a coorientação e fazer parte deste trabalho.

Ao Professor Rui Magalhães pelo apoio a nível de dúvidas estatísticas.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, à minha irmã, pelo exemplo e ao Duarte, pela inspiração que só uma criança pode dar.

Aos meus amigos, por toda a força e motivação que foram capazes de mostrar em todos os momentos.

Resumo

Introdução: A patologia nodular tiroideia é um achado clínico bastante frequente. A sua abordagem baseia-se na história clínica, exame físico, ecografia, doseamento da hormona estimulante da tiroide e citologia aspirativa com agulha fina (CAAF). A CAAF é uma ferramenta diagnóstica essencial que pode auxiliar a diferenciar patologia benigna e maligna. Com a divisão dos resultados citológicos em categorias segundo a Classificação de *Bethesda*, cada uma com o seu próprio risco de malignidade e abordagem recomendada, possibilitou-se a escolha de uma orientação clínica mais adequada, reduzindo as cirurgias desnecessárias. Ainda assim, existem nódulos que apenas apresentam um diagnóstico final após a avaliação histopatológica das respetivas peças cirúrgicas. A avaliação individual é fundamental, devendo ter em conta o risco neoplásico.

Objetivos: Os objetivos desta revisão bibliográfica consistem em verificar se existe uma boa correlação cito-histopatológica no diagnóstico do nódulo tiroideu, avaliar a utilidade diagnóstica da Classificação de *Bethesda* e perceber os principais pontos fortes e fracos da CAAF, apontando possíveis soluções às maiores limitações deste método.

Metodologia: Através do recurso à base de dados *Pubmed*[®], foi realizada uma pesquisa sistemática de artigos científicos publicados entre 1999 e 2019, na língua inglesa e portuguesa. Foram selecionados os mais relevantes, de acordo com o título e resumo, e analisadas as respetivas referências bibliográficas.

Desenvolvimento: Dentro dos artigos analisados, a CAAF tiroideia apresentou elevados valores de sensibilidade, especificidade e exatidão. Em comparação com outros tipos de classificação citológica, a Classificação de *Bethesda* mostrou melhores resultados em termos de acuidade diagnóstica. Dentro das limitações deste método, destacaram-se a elevada taxa de resultados não diagnósticos ou indeterminados, a incapacidade de distinguir uma lesão folicular benigna de uma maligna, o risco de falsos negativos e falsos positivos e a possível ineficácia em nódulos de grandes dimensões. Com a adoção da Classificação de *Bethesda*, parte destes problemas foram resolvidos ou atenuados, porém é necessário investir em citopatologistas experientes e em métodos diagnósticos auxiliares à CAAF que aumentem o seu valor preditivo, como os testes moleculares.

Conclusão: Existe uma boa correlação entre os diagnósticos cito-histopatológicos descrita na literatura, sobretudo quando se utiliza a Classificação de *Bethesda*. Apesar das suas limitações, a ampla utilização deste sistema deve ser incentivada, uma vez que este constitui um avanço em termos de padronização, significância e reprodutibilidade de resultados.

Palavras-chave: Nódulo tiroideu; Citologia aspirativa com agulha fina; Tireoidectomia; Diagnóstico histopatológico.

Abstract

Introduction: Thyroid nodules are a common clinical finding. The basis for its management consists in clinical history, physical examination, ultrasonography, thyrotropin measurement and fine-needle aspiration cytology (FNAC). FNAC plays an essential diagnostic role that can help differentiate benign and malignant pathology. By dividing cytological results into categories according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC), each of them with its own implied rate of malignancy and recommended management, it was possible to select a more appropriate clinical guidance, reducing unnecessary surgeries. Nevertheless, there are some nodules that require surgical excision for a final histopathologic diagnosis. An individual assessment is crucial, and it must consider the risk of malignancy.

Objectives: The aim of this review is to verify whether there is a good cyto-histopathological correlation in the diagnosis of thyroid nodule, to evaluate the diagnostic usefulness of TBSRTC and to understand the main strengths and weaknesses of FNAC, indicating possible solutions to the major limitations of this method.

Methods: Systematic research through PubMed® based on scientific articles published between 1999 and 2019, written in English or Portuguese. The most relevant ones were selected, according to the title and abstract, and the respective references were analyzed.

Results: Thyroid FNAC has shown high rates of sensitivity, specificity and accuracy. Compared to other types of cytological classification, TBSRTC presented better results in terms of diagnostic accuracy. The most important limitations of FNAB were the high rate of non-diagnostic or indeterminate results, the inability to reliably distinguish benign and malign follicular neoplasms, the risk of false negatives and false positives and its possible inefficiency in large nodules. With the implementation of TBSRTC, part of these problems has been solved or mitigated, however it is necessary to invest in experienced cytopathologists and auxiliary diagnostic methods that increase FNAC predictive value, such as molecular tests.

Conclusion: There is a good correlation between cyto-histopathological diagnoses of thyroid nodule in the literature, especially when using TBSRTC. Despite its limitations, the wide use of this system should be encouraged, since this is a step forward in terms of standardization, significance and reproducibility of results.

Keywords: Thyroid nodule; Fine needle aspiration; Cytology; Thyroidectomy; Histopathologic diagnosis.

Lista de abreviaturas

18F-FDG – Fluorodesoxiglucose marcada com Fluor-18
131I – Iodo radioativo
ATA – American Thyroid Association
BRAF – v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CAAF – Citologia aspirativa com agulha fina
CFT – Carcinoma folicular da tireoide
CMT – Carcinoma medular da tireoide
CPT – Carcinoma papilar da tireoide
DGS – Direção-Geral da Saúde
FNAC – Fine-needle aspiration cytology
FT-UMP – Follicular tumor of uncertain malignant potential
HRAS – Harvey rat sarcoma gene
KRAS – Kirsten rat sarcoma gene
mRNA – RNA mensageiro
miRNA – MicroRNA
NEM 2 – Neoplasia endócrina múltipla tipo 2
NIFTP – Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
NRAS – Neuroblastoma rat sarcoma gene
PAX8/PPAR γ – Paired box 8 gene/Peroxisome proliferative activated receptor gamma gene
PET – Tomografia por emissão de positrões
RAS – Rat sarcoma gene
RET/PTC – Rearranged During Transfection/Papillary thyroid carcinoma
RNA – Ácido ribonucleico
T3 – Triiodotironina
T4 – Tiroxina
TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
Tg – Tiroglobulina
TgAb – Anticorpos anti-tiroglobulina
TSH – Hormona estimulante da tireoide (tirotropina)
V600E – Substituição de valina por glutamato na posição 600
VPN – Valor preditivo negativo
VPP – Valor preditivo positivo
WDT-UMP – Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract	v
Lista de abreviaturas	vi
Lista de tabelas	viii
Lista de figuras.....	ix
Introdução	1
Nódulo da tiroide	1
Apresentação Clínica	1
Epidemiologia.....	1
Abordagem inicial ao doente com patologia nodular tiroideia	2
Citologia aspirativa com agulha fina.....	3
Sistemas de Classificação da CAAF	4
Classificação de <i>Bethesda</i>	4
Alterações na Classificação de <i>Bethesda</i> 2017.....	6
Objetivos	7
Metodologia	7
Desenvolvimento.....	8
Correlação cito-histopatológica	8
Utilidade diagnóstica da Classificação de <i>Bethesda</i>	9
Pontos fortes da CAAF	10
Pontos fracos da CAAF e possíveis soluções	10
Citologias não diagnósticas.....	10
Citologias de significado indeterminado	11
Falsos negativos na categoria benigna	13
Nódulos de grandes dimensões	14
Conclusão	15
Anexos.....	16
Referências bibliográficas	22

Lista de tabelas

Tabela I Classificação de <i>Bethesda</i> (2009)	16
Tabela II Classificação de <i>Bethesda</i> (2017)	16
Tabela III Comparação da acuidade diagnóstica da CAAF nos artigos da bibliografia que utilizaram a Classificação de <i>Bethesda</i>	17
Tabela IV Comparação da acuidade diagnóstica da CAAF nos artigos da bibliografia que não utilizaram a Classificação de <i>Bethesda</i>	18
Tabela V Comparação da acuidade diagnóstica da CAAF nos artigos da bibliografia em geral.....	18
Tabela VI Comparação do risco de malignidade das Classes de <i>Bethesda</i> nos artigos da bibliografia	19
Tabela VII Comparação dos riscos de malignidade entre esta revisão e as Classificações de <i>Bethesda</i> de 2009 e 2017	19

Lista de figuras

Figura 1 Algoritmo Diagnóstico do Nódulo da Tireoide.....	20
Figura 2 Metodologia da seleção de artigos	21

Introdução

Nódulo da tiroide

- Apresentação Clínica -

O nódulo tireoideu é um achado clínico bastante frequente, especialmente no sexo feminino, em idades avançadas e em regiões iodo-carentes.¹ No entanto, os nódulos são, na sua grande maioria, entidades assintomáticas, sendo palpáveis em apenas 5% das mulheres e 1% dos homens.² Através do uso da ecografia, esta prevalência aumentou significativamente, alcançando valores entre 19 e 76% na população geral.^{2, 3} Ainda que a prevalência da patologia nodular seja elevada, a neoplasia tireoideia ocorre em apenas 7 a 15% dos nódulos, dependendo de fatores como idade, sexo, exposição a radiação ionizante, sobretudo na infância e adolescência, ou história familiar. As variantes diferenciadas, incluindo os carcinomas papilar e folicular da tiroide, representam mais de 90% das neoplasias tireoideias.²

- Epidemiologia -

Em termos epidemiológicos, a neoplasia tireoideia é a nona mais incidente, com 567 000 novos casos a nível mundial, sendo 3 vezes mais comum em mulheres. Pelo contrário, a taxa de mortalidade é significativamente mais baixa, estimando-se a ocorrência de 41 000 mortes em 2018.⁴ Para além disso, apresenta um prognóstico bastante favorável, com uma taxa de sobrevivência de 98% aos 5 anos.⁵ Em Portugal, o cancro da tiroide é a terceira neoplasia mais frequente em mulheres, sendo apenas ultrapassado pelos carcinomas da mama e colorretal.^{6, 7}

Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento considerável da incidência da neoplasia tireoideia.^{2, 4, 5, 8, 9} Esta ascensão é atribuída, em grande parte, aos avanços no diagnóstico, através do uso da ecografia e da citologia aspirativa com agulha fina, assim como outros meios de imagem, os quais permitiram a deteção de nódulos pequenos, assintomáticos ou não palpáveis, isto é, de doença subclínica.^{8, 9} O aumento da incidência verificou-se sobretudo nos tumores diferenciados da tiroide, particularmente o carcinoma papilar. Contudo, pensa-se que este aumento possa estar relacionado com o sobrediagnóstico de neoplasias em estádios mais precoces, de comportamento indolente, e não um verdadeiro aumento do número de novos casos.^{4, 7-9} Outro argumento utilizado é o facto de não ter ocorrido um aumento paralelo da taxa de mortalidade, tendo esta registado até um declínio.^{5, 7, 9} Consequentemente, o maior número de casos pode ter levado a um sobretratamento, ou seja, à realização de um maior número de cirurgias desnecessárias, sem que com isso houvesse benefício claro para o doente, existindo até um risco de complicações

acrescidas.⁸ As complicações das tiroidectomias incluem a lesão do nervo laríngeo recorrente, o hipotireoidismo iatrogénico com necessidade vitalícia de substituição hormonal, o hipoparatiroidismo permanente com consequente hipocalcemia e o hematoma cervical compressivo.¹⁰

Várias associações internacionais^{2, 3, 8}, bem como a Direção-Geral da Saúde (DGS)¹¹, não recomendam o rastreio da patologia nodular tiroideia na população em geral ou em indivíduos com baixo risco clínico de neoplasia e uma palpação da tiroide normal, uma vez que os riscos associados potencialmente superam os seus benefícios. Desta forma, o rastreio deve estar reservado exclusivamente a indivíduos com fatores de risco bem estabelecidos. (Figura 1)

Abordagem inicial ao doente com patologia nodular tiroideia

A abordagem da patologia nodular tiroideia baseia-se na história clínica, exame físico, ecografia tiroideia, doseamento da hormona estimulante da tiroide (TSH) e citologia aspirativa com agulha fina (CAAF).^{2, 3} (Figura 1)

Em termos de história clínica, é importante ter em conta fatores que aumentem o risco de malignidade e que, por si só, sejam indicação para a realização de CAAF, nomeadamente: idade inferior a 14 anos; exposição a radiação ionizante na infância ou adolescência; antecedentes pessoais de patologia com risco acrescido para neoplasia da tiroide (polipose adenomatosa familiar, complexo de *Carney*, síndromes de *Cowden*, *Werner* ou *McCune-Albright*); neoplasia da tiroide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2) em familiares de 1º grau; cirurgia prévia por neoplasia tiroideia; nódulo com crescimento rápido e progressivo; sintomatologia compressiva (disfonia, dispneia, disfagia ou rouquidão); hiperfixação tiroideia focal na PET com 18F-FDG; ou calcitonina sérica elevada. Quanto ao exame físico, os achados que sugerem malignidade são: nódulos duros e aderentes à palpação e/ou adenomegalias cervicais palpáveis.^{2, 3, 11}

No que diz respeito à ecografia, definem-se como critérios suspeitos de malignidade e, por consequência, com indicação para CAAF, os seguintes: nódulo sólido hipocogénico; microcalcificações; hipervascularização intranodular; margens irregulares ou mal definidas; diâmetro anteroposterior superior ao diâmetro transversal ("*taller than wide shape*"²); invasão extratiroideia; e adenopatias cervicais.¹¹

A *American Thyroid Association* (ATA) recomenda a realização CAAF em todos os nódulos com tamanho igual ou superior a 10 mm com critérios ecográficos suspeitos e/ou fatores de risco clínico. Para os micronódulos (nódulos inferiores a 10 mm), achados incidentalmente durante a

ecografia, a CAAF não está indicada, pois há risco de resultados não diagnósticos ou falsos negativos, mas pode ser considerada em situações ecograficamente suspeitas de carcinoma e/ou risco clínico aumentado.^{2, 3, 11} A DGS recomenda a realização de CAAF em nódulos sem critérios suspeitos, de acordo com a sua composição e dimensão, isto é: nódulos sólidos maiores ou iguais a 10-15 mm, nódulos mistos (componentes sólida e quística) maiores ou iguais a 15-20 mm ou nódulos quísticos maiores ou iguais a 40 mm.¹¹

Relativamente ao doseamento da TSH, este é o único teste laboratorial necessário na maioria dos indivíduos com nódulos tiroideus. No caso de este valor se encontrar alterado, serão elaborados testes para melhor avaliar a função tiroideia, tal como o doseamento de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) livres, entre outros. Se a TSH estiver suprimida deve ser realizada uma cintigrafia tiroideia de modo a averiguar se o nódulo é hiperfixante (quente), isofixante, ou hipofixante (frio), sendo que a CAAF só deve ser considerada nestes dois últimos.

O doseamento de calcitonina está indicado em doentes com carcinoma medular da tiroide (CMT), história de CMT familiar ou NEM 2.³ Apesar de poder auxiliar no diagnóstico de CMT, tem mais utilidade na monitorização seriada após o tratamento cirúrgico.

Citologia aspirativa com agulha fina

A CAAF é uma ferramenta diagnóstica essencial na abordagem da doença nodular da tiroide. Trata-se de um procedimento económico e eficiente que pode auxiliar na distinção entre patologia benigna e maligna² e contribuir para a escolha de uma abordagem conservadora ou um tratamento cirúrgico adequado. Com a introdução da CAAF, o número de cirurgias desnecessárias em nódulos benignos diminuiu, estimando-se uma redução do número de doentes submetidos a tireoidectomias na ordem dos 50% e, conseqüentemente, uma queda de 25% nos custos de saúde associados.¹ Para além disso, a percentagem de doença maligna nos nódulos ressecados aumentou substancialmente, passando de 15% para 50%.³ A técnica é segura, não invasiva, de fácil execução e as complicações são raras.¹

A CAAF tem uma sensibilidade e especificidade elevadas, de 83% (65-98%) e 92% (72-100%), respetivamente. O seu valor preditivo positivo (VPP), isto é, a probabilidade de existir doença, quando o teste foi positivo, é de 75% (50-96%). Quanto à taxa de falsos negativos (FN), ou seja, um resultado benigno na CAAF, mas maligno na histopatologia, varia entre 1 a 11% (média de 5%). De forma semelhante, a taxa de falsos positivos (FP), um resultado maligno na CAAF, mas benigno na histopatologia, situa-se entre 0 a 7% (média de 5%).³

A introdução da CAAF ecoguiada veio melhorar substancialmente a acuidade diagnóstica deste método, apresentando uma maior exatidão, sensibilidade e VPP, bem como uma taxa de falsos negativos inferior em comparação à punção guiada pela palpação. Adicionalmente, com o recurso a esta técnica, os resultados não diagnósticos desceram de 11.2% para 7.1%.¹²

- Sistemas de Classificação da CAAF -

A multiplicidade de terminologias usadas para descrever os resultados das citologias tiroideias condicionou a necessidade da criação de um sistema de classificação como tentativa de padronizar a nomenclatura e os critérios morfológicos utilizados, facilitando assim a comunicação entre os clínicos. Atualmente, existem diversos sistemas de classificação propostos para sistematizar os resultados diagnósticos da CAAF, como *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*^{13, 14} ou a classificação britânica *Thy*^{15, 16}, sendo estes os mais utilizados.

A Classificação de *Bethesda* foi criada em 2007 e revista em 2017, agrupando os resultados da CAAF em seis categorias diferentes. Cada uma destas categorias apresenta o seu próprio risco de malignidade e as respetivas recomendações de abordagem terapêutica. (Tabela I)

- Classificação de *Bethesda* -

A Classe I é composta por amostras citológicas não diagnósticas, representando 2 a 20% dos casos, no entanto é recomendado que estas estejam abaixo dos 10%.¹³ Dentro desta classe incluem-se as amostras inadequadas, quer quantitativa (amostras hipo/acelulares ou contendo apenas líquido quístico), quer qualitativamente (esfregaços com má técnica de preparação).¹⁷ O risco de malignidade desta classe é de 1-4%, sendo que está recomendada a repetição da CAAF ecoguiada.¹³

A grande maioria dos nódulos, entre 60 a 70%, têm um resultado benigno, encontrando-se na Classe II. Quanto ao risco de malignidade, ou neste caso, a taxa de falsos negativos, é baixo, situando-se entre 0 e 3%.¹³ Segundo a ATA², perante um nódulo com uma citologia benigna, não devem ser feitos mais testes diagnósticos ou tratamento dirigido, devendo apenas manter-se um seguimento clínico. Porém, existem certos fatores que, por si só, servem de indicação cirúrgica em doentes com patologia nodular benigna, entre os quais: nódulos com características ecográficas suspeitas, diâmetro igual ou superior a 40 mm, crescimento progressivo, sintomas compressivos ou questões estéticas.^{2, 3, 18}

As lesões foliculares de significado indeterminado pertencem à Classe III e equivalem a 3 a 6% da totalidade das CAAF. Esta categoria deve ser utilizada em último recurso, devendo limitar-se o seu uso a menos de 7¹³ a 10%¹⁴ de todas as citologias. Apesar de pertencer à “zona cinzenta” das

categorias indeterminadas, tem uma malignidade associada baixa (5-15%) e, desta forma, a abordagem recomendada é a repetição da CAAF, sendo que apenas 20% manterá este diagnóstico.¹³

Outro subtipo citológico pertencente às categorias indeterminadas é a Classe IV, onde se encontram os tumores foliculares, os quais correspondem a 2 a 25%² dos diagnósticos. Mesmo que a maioria dos nódulos pertencentes a esta classe seja benigna (taxa de malignidade de 15-30%¹³), visto que não é possível distinguir pela CAAF as lesões foliculares benignas das malignas, pode ser necessário fazer, no mínimo, uma lobectomia da tiroide (resseção do lobo tiroideu e istmectomia) para a confirmação histopatológica.¹⁹ Nesta classe, as opções cirúrgicas (lobectomia *versus* tiroidectomia total) vão depender da presença de fatores de risco malignidade (clínicos e ecográficos), assim como a presença de patologia nodular no lobo tiroideu contralateral (neoplasias multifocais).

A Classe V, onde se enquadram os nódulos suspeitos de malignidade, faz parte também das categorias indeterminadas. Representa 1 a 6%² do total das CAAF. Este grupo é constituído essencialmente por carcinomas papilares da tiroide que apresentam algumas alterações nucleares ou arquiteturais subtis ou focais, como, por exemplo, a variante folicular do CPT que se assemelha a um nódulo folicular benigno, não permitindo um diagnóstico neoplásico completamente seguro. De facto, 60 a 75% destes nódulos vêm a ser efetivamente malignos, logo, pelo grande risco que apresentam, o tratamento cirúrgico é o indicado, através da tiroidectomia total/quase total ou lobectomia.¹³ Nos Estados Unidos e no Japão, os doentes podem ser submetidos a uma cirurgia designada de tiroidectomia subtotal que consiste na lobectomia alargada ao istmo e ao terço medial do lobo contralateral. A tiroidectomia quase total refere-se à cirurgia de resseção com preservação de pequena quantidade de tecido tiroideu, de forma a evitar a lesão das glândulas paratiroides e do nervo recorrente laríngeo no lobo contralateral ao cancro.²

Por fim, a Classe VI é a dos nódulos malignos, que integram 3 a 7% de todos os diagnósticos. Quanto à taxa de malignidade desta classe, a qual corresponde ao valor preditivo positivo da CAAF, é de 97 a 99%. Dado que a malignidade é quase certa, os doentes com nódulos malignos devem ser submetidos a tiroidectomia total/quase total.¹³ A tiroidectomia total tem vantagem sobre a abordagem subtotal ou quase total por vários motivos: cerca de 60 a 85% dos CPT são multifocais; 5 a 10% das recorrências após lobectomias são no lobo contralateral; e, como todo o tecido tiroideu é removido, a cintigrafia e a terapia ablativa com ¹³¹I são mais eficazes e os valores de tiroglobulina sérica são mais sensíveis na deteção de doença recidivante ou persistente.¹⁹ O risco de complicações na tiroidectomia total, como lesões do nervo recorrente laríngeo e de hipoparatiroidismo persistente é baixo (cerca de 2%) em centros com experiência em cirurgia tiroideia.¹

- Alterações na Classificação de *Bethesda* 2017 -

Com a revisão feita em 2017, a Classificação de *Bethesda* sofreu essencialmente duas grandes modificações: o reconhecimento de um novo subtipo de tumores foliculares, designados por *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear features (NIFTP)*, e a introdução de testes moleculares na abordagem clínica de certas classes.

O *NIFTP* faz parte de um grupo de tumores “borderline”, ao qual pertencem também o *follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP)* e o *well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP)*.²⁰ O *NIFTP* veio substituir a variante folicular não invasiva do CPT, contudo, acaba por se aproximar mais do adenoma folicular, uma vez que apresenta semelhanças moleculares (possui as mutações nos genes *RAS* e o rearranjo *PAX8/PPARγ*, mas não a mutação *BRAF V600E*, associada a características histopatológicas de alto risco) e um comportamento extremamente indolente (baixo risco de metastização e recidiva). A adoção desta terminologia teve várias consequências na CAAF da tiroide. Assumindo que o *NIFTP* não é maligno, o risco de malignidade da grande maioria das categorias da Classificação de *Bethesda* diminui. Para além disso, principalmente nos casos de *NIFTP* pertencentes às categorias “suspeita de malignidade” e “maligna”, apesar de ser necessária a confirmação histopatológica, pode optar-se por uma abordagem mais conservadora (lobectomia), sem se ter de recorrer à tiroidectomia total.²¹ Deste modo, o risco de malignidade da Classificação de *Bethesda* passou a poder ser calculado de duas formas: considerando o *NIFTP* ainda como um carcinoma ou considerando o *NIFTP* como não maligno.^{14, 22}

Com o estudo da patofisiologia molecular que está por trás das neoplasias tiroideias, foram desenvolvidos novos métodos moleculares, os quais podem ter um papel auxiliar importante no diagnóstico de nódulos com citologias indeterminadas.^{23, 24} Tendo em conta estes avanços, a Classificação de *Bethesda* passou a contemplar a opção de realizar estes testes moleculares na abordagem das categorias “lesão folicular de significado indeterminado” e “tumor folicular”.¹⁴ (Tabela II)

Objetivos

O primeiro objetivo desta revisão bibliográfica consiste em verificar se existe uma boa correlação cito-histopatológica no diagnóstico do nódulo tireoideu, através da análise de critérios como a sensibilidade, especificidade, exatidão, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e taxa de falsos positivos e negativos da citologia aspirativa com agulha fina reportados na literatura.

Em segundo lugar, este trabalho pretende avaliar a utilidade diagnóstica da Classificação de *Bethesda*, através da comparação dos resultados entre estudos que utilizem este sistema e estudos que utilizem outro tipo de classificação citológica.

Por último, esta revisão propõe-se a abordar os principais pontos fortes e fracos da citologia aspirativa com agulha fina da tireoide presentes na literatura, apontando possíveis soluções às maiores limitações deste método diagnóstico.

Metodologia

Através do recurso à base de dados *Pubmed*®, foi realizada uma pesquisa sistemática de artigos científicos publicados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2019, com as seguintes palavras-chave: “*thyroid nodule*”, “*fine needle aspiration*”, “*cytology*”, “*thyroidectomy*”, “*histopathologic diagnosis*”, tendo sido obtidas 98 publicações.

Foram excluídos estudos realizados em animais, trabalhos noutras línguas para além do inglês e português, artigos que abordassem temas não relacionados com as palavras-chave, que estivessem em formato *case report* ou que não possuísem dados suficientes. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 45 artigos foram considerados relevantes, de acordo com o título e resumo.

Posteriormente, após consultar as referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados, foram também incluídas outras fontes que acrescentassem informação pertinente, culminando num grupo final de 65 trabalhos analisados. (Figura 2)

Desenvolvimento

Correlação cito-histopatológica

Na generalidade dos estudos que abordam a acuidade diagnóstica da CAAF tiroideia, este teste tem uma boa sensibilidade e especificidade. Dentro dos artigos analisados^{12, 22, 25-38}, a sensibilidade variou entre 4,2 e 100% (média 82,7%), já a especificidade situou-se entre os 36,8 e os 100% (média de 74,2%). A exatidão reportada nestes artigos foi de 60,9 a 94,8% (média de 81,4%).

Relativamente a outros parâmetros de acuidade da CAAF encontrados na literatura^{10, 12, 18, 22, 25, 27-43}, como a taxa de falsos positivos, falsos negativos, VPP e VPN, em média, estes valores foram de 15,8% (0-65,3), 8,3% (0-31,8), 72,7% (46,9-100), 89,3% (53-100), respetivamente. (Tabela V)

A análise destes resultados pode ter um viés, visto que a interpretação de um verdadeiro positivo é diferente entre alguns autores. Mais concretamente, há estudos que assumem um teste positivo quando o resultado da CAAF é “maligno”, por outro lado, há estudos que consideram um resultado positivo uma citologia “maligna” ou “suspeita de malignidade”. Isto gera diferenças em termos de sensibilidade, uma vez que ao ter em conta apenas os resultados malignos como positivos, o número de verdadeiros positivos é maior, logo a sensibilidade também será superior.⁴⁴

As exceções à boa relação cito-histopatológica da CAAF, foram evidenciadas em 2 artigos distintos. *Yagmur et al.*³², num estudo com 3059 indivíduos submetidos a cirurgia tiroideia, 391 dos quais realizaram CAAF pré-operatoriamente, avaliaram diversos parâmetros clínicos com o diagnóstico histopatológico final. Para além de terem verificado que a idade avançada e nódulos de diâmetro superior a 26 mm estavam associados a maior risco de malignidade, concluíram ainda que a CAAF tem uma sensibilidade de 4,2%, no entanto este valor deve-se ao número extremamente reduzidos de casos de malignidade (1 caso). Já *Elsayed et al.*⁴¹ compararam os achados pré-operatórios ecográficos e citológicos com a histopatologia final de 408 nódulos ressecados. Desta análise, concluíram que a ecografia era superior à CAAF, prevendo uma maior percentagem de malignidade e não obtendo tantos resultados falsos negativos (14,4% *versus* 27,8%). Assim, segundo a opinião dos autores, deve ter-se em conta características suspeitas de malignidade na ecografia para determinar a necessidade de tratamento cirúrgico, independentemente dos resultados da CAAF.

Utilidade diagnóstica da Classificação de *Bethesda*

Comparando os artigos que utilizaram a Classificação de *Bethesda*^{17, 21, 22, 25-30, 39, 40, 45-47} com os que utilizaram outro tipo de classificação citológica^{10, 12, 18, 31-38, 41-44, 48-51}, de um modo geral, os primeiros apresentaram melhores resultados em termos de acuidade diagnóstica.

No conjunto de artigos onde os resultados da CAAF foram categorizados segundo a Classificação de *Bethesda*, em média, a sensibilidade, especificidade, exatidão, taxa de falsos positivos, taxa de falsos negativos, VPP e VPN foram 93,8% (84,1-97,2), 68,7% (36,8-99,2), 83,9% (68,8-94,8), 22,7% (0,5-65,3), 5% (1,6-16), 70,6% (46,9-97,9) e 93,6% (89,5-98,1), respetivamente. (Tabela III)

No grupo de trabalhos que não usaram a Classificação de *Bethesda*, em média, registou-se uma sensibilidade, especificidade, exatidão, taxa de falsos positivos, taxa de falsos negativos, VPP e VPN de 76,6% (4,2-100), 77,3% (50-100), 80,3% (60,9-94), 12% (0-28), 10,8% (0-31,8), 74,6% (54,5-100) e 86,4% (53-100), respetivamente. (Tabela IV)

Ainda em relação aos artigos onde foi utilizada a Classificação *Bethesda*, a média do risco de malignidade de cada classe foi o seguinte: 24,7% (0-100) na Classe I, 7% (1,6-18,3) na Classe II, 21,8% (7,4-36,9) na Classe III, 39,8% (18,5-73,1) na Classe IV, 77,9% (72-91,3) na Classe V e 94,3% (81,3-100) na Classe VI. (Tabela VI) À exceção da Classe VI, estes valores estão acima da taxa de malignidade proposta por *Cibas et al.*¹³ na Classificação de *Bethesda* de 2009. Isto pode ser explicado por uma sobrestimação da malignidade, dado que a maioria destes estudos incorre num viés de seleção, pois só tem em conta os doentes que foram submetidos a cirurgia e não a totalidade dos indivíduos com patologia nodular tiroideia, a qual também engloba aqueles que ficaram apenas pela vigilância clínica.^{14, 22} Porém, outra explicação pode advir da hipótese proposta por *Cibas et al.*¹⁴ Na revisão feita à Classificação de *Bethesda* em 2017, o risco de malignidade passou a poder ser calculado de duas formas, uma delas ainda reconhecendo o *NIFTP* como uma entidade maligna. Neste sentido, comparando as médias do risco de malignidade dos artigos avaliados, nomeadamente nas classes das citologias indeterminadas, estas já se aproximam das taxas de malignidade propostas quando o *NIFTP* é encarado como um carcinoma. (Tabela VII) De facto, neste grupo só existem 2 estudos que tiveram em consideração o *NIFTP* como uma entidade não maligna.^{21, 22} Num deles, *Strickland et al.*²¹ comprovaram que é possível distinguir o *NIFTP* do CPT em 87,5% das citologias “suspeitas de malignidade” ou “malignas”.

Pontos fortes da CAAF

Como já referido anteriormente, a CAAF é um eficaz método diagnóstico para avaliar o risco de malignidade nos nódulos tiroideus. Ao ter uma boa correlação com o diagnóstico histopatológico, permite a deteção de nódulos malignos, mas também evita cirurgias desnecessárias.^{22, 34}

A introdução da Classificação de *Bethesda* permitiu uniformizar os resultados da CAAF tiroideia e estratificar o risco de malignidade. Como evidenciado pelos altos valores de sensibilidade e VPN, a Classificação de *Bethesda* provou ser um sistema de classificação eficaz para orientar o tratamento de indivíduos com nódulos tiroideus.²⁹ Em parte, estes valores são possíveis devido à divisão dos diagnósticos citológicos indeterminados em 3 categorias diferentes. Apesar da Classe III ser uma categoria opcional, devendo ser usada em último recurso, caso esta fosse eliminada, a sensibilidade da CAAF iria diminuir e tanto os falsos positivos como os falsos negativos aumentariam.⁴⁶

Outro benefício relaciona-se com a possibilidade de uma abordagem mais conservadora em alguns nódulos indeterminados, seja por evitar uma cirurgia desnecessária ao repetir-se a CAAF após um diagnóstico inicial de lesão folicular de significado indeterminado ou por evitar uma tireoidectomia total perante uma citologia de tumor folicular ou suspeita de malignidade.⁴⁵

Pontos fracos da CAAF e possíveis soluções

A CAAF tem várias limitações importantes, como a elevada taxa de resultados não diagnósticos ou indeterminados, a incapacidade de distinguir uma lesão folicular benigna de uma maligna (por exemplo, um adenoma folicular e um CFT), o risco de falsos negativos e falsos positivos ou a possível ineficácia em nódulos de grandes dimensões.^{34, 51} Com a adoção da Classificação de *Bethesda*, parte destes problemas foram resolvidos ou atenuados, no entanto vários estudos desta revisão apontam para a permanência de algumas questões, salientando possíveis soluções que poderão vir a melhorar a acuidade diagnóstica da CAAF no futuro.

- Citologias não diagnósticas -

Embora seja recomendado que as citologias não diagnósticas estejam limitadas a menos de 10%¹³, vários estudos apontam para valores superiores, sendo esta categoria uma fonte frequente de resultados falsos negativos.^{17, 35}

Segundo *Abdullah et al.*²², vários fatores influenciam a qualidade das amostras obtidas através da CAAF, desde erros na própria técnica à má preparação dos esfregaços. Outro fator de relevo é a variabilidade interobservador, especialmente nos casos mais ambíguos. Tal limitação é destacada por *Sellami et al.*³⁴, num estudo onde as CAAF, apesar de ecoguiadas, foram realizadas por 4 operadores diferentes. Os autores verificaram uma diferença significativa na proporção de resultados não diagnósticos entre 2 deles.

No que respeita a soluções propostas na literatura, a padronização do procedimento citológico é essencial, com o estabelecimento de normas de orientação clínica bem estruturadas.¹⁷ Portanto, tal como é proposto pela Classificação de *Bethesda*, perante uma citologia não diagnóstica deve repetir-se a CAAF ecoguiada, a qual pode ser diagnóstica em 50 a 88% dos casos.²² Ainda assim, deve ser feito um esforço para investir em citopatologistas experientes com o intuito de reduzir a quantidade de amostras insatisfatórias.²⁷

- Citologias de significado indeterminado -

Aproximadamente 15 a 30% dos nódulos tiroideus avaliados por CAAF são classificados como indeterminados (Classes III, IV e V de *Bethesda*). Na presença de uma lesão folicular de significado indeterminado é aconselhada a repetição da CAAF ou a lobectomia, caso este diagnóstico persista após repetição da CAAF.⁵² Perante um tumor folicular o objetivo é fazer o diagnóstico diferencial entre adenoma folicular e CFT e para isso será proposta, no mínimo, uma lobectomia.²⁷ Estas categorias são bastante discutidas, visto que a CAAF é ineficaz na distinção entre nódulos foliculares benignos e malignos⁵³, só sendo possível, por vezes, chegar a um diagnóstico final após a avaliação histopatológica das respetivas peças cirúrgicas.² No entanto, o risco de malignidade nestas duas classes varia entre 5 a 30% após cirurgia. Deste modo, existe um grande número de nódulos com uma citologia indeterminada que é frequentemente sujeito a tratamento cirúrgico para diagnóstico, embora a sua maioria seja benigna.^{52, 54}

Existem diversas sugestões para solucionar este problema, mas todas elas passam por determinar métodos de diagnóstico que possam funcionar como preditores de malignidade e ajudem a aumentar o valor preditivo da CAAF, os quais serão explorados em seguida.

Vários exames imagiológicos, como a PET 18F-FDG, foram explorados na avaliação pré-operatória de resultados indeterminados da CAAF para perceber a sua capacidade em reduzir o número de tireoidectomias desnecessárias.⁵⁵⁻⁵⁷ Porém, não se manifestaram capazes de prever consistentemente o potencial maligno de uma citologia indeterminada, levando a ATA² a não aconselhar a realização de PET 18F-FDG nestes nódulos. Mais recentemente, *Sengul et al.*⁵⁸ testaram a utilização da elastografia, uma técnica ecográfica que avalia a elasticidade ou rigidez dos tecidos, através da deteção da deformação e deslocamento dos tecidos comprimidos. Este método

pode ser útil para selecionar uma estratégia terapêutica, mesmo em doentes com nódulos de citologia indeterminada. A elastografia demonstrou ser um bom preditor de malignidade, com elevada sensibilidade (80%), especificidade (98,4%) e VPN (99%). A ATA² afirma que esta técnica, quando disponível, pode ser uma ferramenta vantajosa para a avaliação do risco pré-operatório.

Em relação aos parâmetros clínicos, pela disparidade de opiniões expressadas nesta revisão, estes não parecem ser preditores de malignidade confiáveis. Há autores que constataram que certas características, como o sexo masculino⁵⁹, idade^{32, 53} ou a presença de um nódulo solitário⁵³ estão associadas a um risco de neoplasia aumentado. Por outro lado, diversos autores^{43, 46, 48-51, 60} não encontraram significância estatística nestas relações, não podendo tais características diferenciar doença benigna ou maligna.

No que diz respeito a fatores analíticos, a TSH, a tiroglobulina (Tg), ou os anticorpos anti-Tg (TgAb) são potenciais preditores de malignidade. Estes testes têm a vantagem de serem baratos e facilmente acessíveis.⁵³ Segundo *Baser et al.*⁶¹, a TSH aumenta gradualmente da Classe II para a VI. O valor *cut-off* para o qual verificaram haver risco de malignidade aumentado foi de 1,24 µIU/mL (sensibilidade 59%, especificidade 57,2%, VPP 48,7%). Já *Karatzas et al.*⁵⁴ demonstraram que valores pré-operatórios de TSH acima de 3,2 µIU/mL constituíam um fator preditor para o diagnóstico de CPT em doentes com citologias indeterminadas. Outro parâmetro analítico ligado a risco de malignidade aumentado é a presença de TgAb, ainda para mais, este está associado a variantes de CPT de maior agressividade.⁵⁴ Em dois estudos efetuados por *Petric et al.*^{53, 59}, é avaliada a associação entre a concentração de Tg e o risco de neoplasias tiroideias. No primeiro estudo, *Petric et al.* aperceberam-se que doentes com tumores foliculares, idade inferior a 45 anos e concentrações de Tg superiores a 400 ng/ml tinham um alto risco de malignidade, logo deveriam ser sujeitos a tireoidectomia total. Em contrapartida, doentes com baixo risco (Tg inferior a 400 ng/ml e idade superior a 45 anos) deveriam ser submetidos a lobectomia. Contudo, de acordo com a ATA², a Tg sérica pode encontrar-se elevada na maioria das doenças da tiroide e, por isso mesmo, é um teste insensível e inespecífico para a neoplasia tiroideia.

Mesmo dentro da citologia, parecem existir certas características que apontam para um maior risco neoplásico dentro das classes indeterminadas, nomeadamente a atipia nuclear^{45, 46, 49}, a ausência de coloide⁶², a hipercelularidade e o *ratio* entre hipercelularidade e coloide⁴⁹. A repetição da CAAF 3 a 6 meses após este diagnóstico parece ser a melhor abordagem nestes doentes.⁴⁶ No entanto, há autores que apoiam o recurso a tireoidectomia perante atipia nuclear.⁴⁹ O estudo português de Moniz *et al.*⁴⁵, sugere a divisão da Classe III em duas subcategorias: “atipia de significado indeterminado” e “lesão folicular de significado indeterminado”. Isto porque a primeira subcategoria, a qual inclui os casos de atipia nuclear ainda sem alterações suficientes para serem

considerados suspeitos de malignidade, apresenta um risco neoplásico superior. Neste sentido, poderá ser feito um seguimento mais individualizado e discutido em equipa multidisciplinar.

Por último, os marcadores moleculares têm suscitado muita curiosidade por parte dos investigadores, uma vez que, aparentemente, têm obtido bons resultados de eficácia.^{23, 24, 29, 45, 50, 52} Por essa mesma razão, foram incluídos na recente revisão feita à Classificação de *Bethesda*, constando como opções diagnósticas precisamente nas Classes III e IV. Atualmente, estão disponíveis dois tipos de testes moleculares: os de inclusão e os de exclusão. Os testes de inclusão têm como objetivo prever malignidade, apresentando uma especificidade e VPP elevados. A utilização de *BRAF* V600E isoladamente não demonstrou ser um bom teste.⁶³ Por conseguinte, os painéis mutacionais alargaram o seu espectro para mutações pontuais *BRAF* V600E, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* e rearranjos de genes *PAX8/PPAR γ* , *RET/PTC*, mostrando-se úteis como testes de inclusão.² Assim, perante de um teste de inclusão positivo, é possível orientar um doente para tratamento cirúrgico com segurança. Pelo contrário, um teste negativo não permite excluir com certeza uma lesão maligna. Já os testes de exclusão são capazes de excluir um processo maligno, pois têm uma sensibilidade e VPN elevados. Normalmente, são utilizadas as propriedades de expressão genética (mRNA ou miRNA) como testes de exclusão.² Na meta-análise de *Liu Y et al.*⁵², foi medida a expressão de 167 genes (mRNA) em indivíduos com nódulos tiroideus de citologia indeterminada. Este painel provou ter uma sensibilidade e VPN elevados (95,5% e 88,2%), mas baixa especificidade (22,1%), sendo capaz de excluir nódulos malignos. Deste modo, não existe um teste molecular ideal que possa definitivamente prever e excluir malignidade em simultâneo, devendo ser sempre conjugado com outras características ecográficas e citológicas para facilitar a escolha de tratamento mais acertada.

- Falsos negativos na categoria benigna -

Um resultado falso negativo na Classe II tem consequências graves, já que, ao ser erradamente diagnosticado como benigno, apenas será feito um seguimento clínico, o que poderá adiar o tratamento apropriado e agravar o seu prognóstico. A causa mais provável para serem encontradas neoplasias tiroideias em nódulos previamente classificados como benignos pela CAAF está ligada a erros no processamento das amostras. Outra razão plausível é que uma pequena percentagem dos nódulos benignos poderá ter potencial de transformação maligna. Ou seja, existem nódulos benignos precursores de malignidade, nomeadamente lesões como *WDT-UMP*, os quais poderão ser considerados pré-neoplásicos.⁶⁴

No geral, há várias formas de minimizar os falsos negativos, destacando-se o uso de CAAF ecoguiada; aspirar vários pontos do nódulo; perante múltiplos nódulos, priorizar a biópsia de acordo com os achados da ecografia; nas lesões quísticas, colher o líquido para análise; a

interpretação dos resultados da CAAF ser feita por um citopatologista experiente; manter um acompanhamento clínico atento dos nódulos citologicamente benignos; considerar a repetição da CAAF ecoguiada em nódulos benignos com características suspeitas (clínicas e/ou ecográficas).³

- Nódulos de grandes dimensões -

Existem opiniões divergentes quanto à influência do tamanho do nódulo tiroideu na exatidão da CAAF. Enquanto certos estudos afirmam que a CAAF ecoguiada fornece resultados exatos, independentemente do tamanho dos nódulos, outros sugerem que a taxa de falsos negativos da CAAF aumenta em nódulos de tamanho igual ou superior a 40 mm, tendo estes, por si só, indicação para lobectomia diagnóstica, sem que seja necessário considerar os resultados citológicos.²⁸ Quando se trata de um nódulo com mais de 40 mm com uma citologia indeterminada, a cirurgia parece ser uma boa opção. Por outro lado, nódulos com citologia benigna e mais de 40 mm apresentam recomendações contraditórias no que toca à melhor abordagem.^{39, 40}

Esta questão é controversa, pois parece não haver consenso sobre se existe ou não correlação entre o tamanho dos nódulos e o risco de malignidade. Alguns autores comprovaram que o tamanho aumentado (≥ 20 mm^{32, 43, 65}) está associado a malignidade, ao passo que outros verificaram que a dimensão do nódulo, isoladamente, não pode ser considerada um preditor de risco neoplásico^{26, 46, 48-50, 60}.

Neste grupo, a decisão mais sensata parece ser não optar pela ressecção cirúrgica apenas tendo em conta o tamanho do nódulo²⁸, sendo preferível recorrer a outros preditores de malignidade, como os marcadores genéticos. A intervenção cirúrgica pode ser adequada caso o doente apresente sintomas de compressão ou um aumento do tamanho nodular progressivo.³⁹

Conclusão

Com esta revisão bibliográfica, verificou-se que a CAAF é um meio diagnóstico essencial na abordagem da doença nodular da tiroide, a qual pode permitir a distinção entre patologia benigna e maligna, contribuindo para a escolha de um tratamento adequado.

Existe uma boa correlação entre os diagnósticos cito-histopatológicos descrita na literatura, sobretudo quando os resultados das citologias são categorizados segundo a Classificação de *Bethesda*. A ampla utilização deste sistema deve ser incentivada, uma vez que este constitui um avanço em termos de padronização, significância e reprodutibilidade de resultados.

A correlação cito-histopatológica é uma medida importante na avaliação do controlo de qualidade da CAAF, a qual deve ser explorada frequentemente através de estudos observacionais ou auditorias para garantir a manutenção da sua eficácia. Outra medida importante para garantir a qualidade desta técnica é o investimento em citopatologistas experientes, reduzindo assim a variabilidade na interpretação dos resultados.

Em relação aos nódulos com um diagnóstico citológico indeterminado é necessária especial prudência na sua gestão, uma vez que a cirurgia expõe doentes com nódulos benignos a riscos desnecessários, enquanto que a repetição da CAAF pode ser insuficiente em nódulos malignos. A combinação da suspeita clínica, características ecográficas e testes moleculares deve ser tida em consideração aquando da decisão terapêutica.

Para combater as limitações existentes, o ideal é apostar em métodos diagnósticos auxiliares à CAAF que aumentem o seu valor preditivo, de forma a distinguir mais eficazmente doença benigna de maligna no pré-operatório, contribuindo assim para um diagnóstico e tratamento mais racionais.

Anexos

Tabela I Classificação de *Bethesda* (2009)

Classe	Categoria Diagnóstica (CAAF)	Risco de Malignidade (%)	Abordagem Clínica
I	Não diagnóstico	1-4	Repetir CAAF ecoguiada
II	Benigno	0-3	Vigilância clínica
III	Lesão folicular de significado indeterminado	5-15	Repetir CAAF
IV	Tumor folicular	15-30	Lobectomia
V	Suspeito de malignidade	60-75	Tiroidectomia (quase) total ou lobectomia
VI	Maligno	97-99	Tiroidectomia (quase) total

Adaptado de *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*.¹³

Tabela II Classificação de *Bethesda* (2017)

Classe	Categoria Diagnóstica (CAAF)	Risco de Malignidade se NIFTP ≠ Carcinoma (%)	Risco de Malignidade se NIFTP = Carcinoma (%)	Abordagem Clínica
I	Não diagnóstico	5-10	5-10	Repetir CAAF ecoguiada
II	Benigno	0-3	0-3	Vigilância clínica e ecográfica
III	Lesão folicular de significado indeterminado	6-18	10-30	Repetir CAAF, testes moleculares ou lobectomia
IV	Tumor folicular	10-40	24-40	Testes moleculares, lobectomia
V	Suspeito de malignidade	45-60	50-75	Lobectomia ou tiroidectomia (quase) total
VI	Maligno	94-96	97-99	Lobectomia ou tiroidectomia (quase) total

Adaptado de *The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*.¹⁴

Tabela III Comparação da acuidade diagnóstica da CAAF nos artigos da bibliografia que utilizaram a Classificação de *Bethesda*

Autor	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Exatidão (%)	FP (%)	FN (%)	VPP (%)	VPN (%)
Aydoğan Bİ ²⁵	84,1	99,2	94,8		16	97,9	93,7
Fontana T ²⁶			93				
Ugurluoglu C ²⁷	93	79				90	90
Magister MJ ²⁸	97,2	36,8		1,2	6	56,3	94
Bongiovanni M ²⁹ (VP: IV+V+VI)	97	50,7	68,8	0,5	3	55,9	96,3
Bongiovanni M ²⁹ (VP: III+IV+V+VI)						46,9	
Abdullah N ²² (VP: IV+V+VI)	95,6	54,8	78,9	45,2	4,4	75,4	89,5
Abdullah N ²² (VP: III+IV+V+VI)				65,3	3,9	60,5	
Marcelino M ³⁰	95,9	91,4		1,5	3,4	82,1	98,1
Ozpek A ⁴⁰					1,6		
Bestepe N ³⁹ (≥4.0 cm)					4,7		
Bestepe N ³⁹ (1.0–3.9 cm)					2,2		
Bestepe N ³⁹ (<1.0 cm)					4,8		
MÉDIA (%)	93,8	68,7	83,9	22,7	5	70,6	93,6
Mínimo (%)	84,1	36,8	68,8	0,5	1,6	46,9	89,5
Máximo (%)	97,2	99,2	94,8	65,3	16	97,9	98,1

Legenda: FN- Falso negativo; FP- Falso positivo; III, IV, V, VI- Classes III, IV, V, VI de *Bethesda*; VP- Verdadeiro Positivo; VPN- Valor preditivo negativo; VPP- Valor preditivo positivo.

Tabela IV Comparação da acuidade diagnóstica da CAAF nos artigos da bibliografia que não utilizaram a Classificação de *Bethesda*

Autor	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Exatidão (%)	FP (%)	FN (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>Mughir Al-Doghan</i> ³¹	75	96	94			60	98
<i>Barasa M</i> ¹⁰				9	16		
<i>Yagmur Y</i> ³²	4,2	100	90			100	89,9
<i>Zosin I</i> ³³	90	61,5	64,6	23,1	7,7	54,5	92,3
<i>Kihara M</i> ¹⁸					6		
<i>Kawai T</i> ⁴²				7,3	15	92,7	85
<i>Sellami M</i> ³⁴	100	67		28	0	72	100
<i>Lee YH</i> ³⁵	96,4	81,6		11,6	6,1		
<i>Akhtar S</i> ³⁶	50	100	68	0	31,8	100	53
<i>Bajaj Y</i> ³⁷	93,2	72,8	78,8	18,1	1,9	58,6	96,3
<i>Sclabas GM</i> ⁴³				4	4		
<i>Blansfield JA</i> ³⁸	80	80	93	6,9	6,8		
<i>Blansfield JA</i> ³⁸ (≥1.0 cm)	91	83	93				
<i>Izquierdo R</i> ¹² (P-FNAB)	63	58,3	60,9		17	58,3	63
<i>Izquierdo R</i> ¹² (US-FNAB)	100	50	80		0	75	100
<i>Elsayed AA</i> ⁴¹					27,8		
MÉDIA (%)	76,6	77,3	80,3	12	10,8	74,6	86,4
Mínimo (%)	4,2	50	60,9	0	0	54,5	53
Máximo (%)	100	100	94	28	31,8	100	100

Legenda: FN- Falso negativo; FP- Falso positivo; P-FNAB- CAAF guiada por palpação; US-FNAB- CAAF ecoguiada; VPN- Valor preditivo negativo; VPP- Valor preditivo positivo.

Tabela V Comparação da acuidade diagnóstica da CAAF nos artigos da bibliografia em geral

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Exatidão (%)	FP (%)	FN (%)	VPP (%)	VPN (%)
MÉDIA (%)	82,7	74,2	81,4	15,8	8,3	72,7	89,3
Mínimo (%)	4,2	36,8	60,9	0	0	46,9	53
Máximo (%)	100	100	94,8	65,3	31,8	100	100

Legenda: FN- Falso negativo; FP- Falso positivo; VPN- Valor preditivo negativo; VPP- Valor preditivo positivo.

Tabela VI Comparação do risco de malignidade das Classes de *Bethesda* nos artigos da bibliografia

Risco de Malignidade/ Autor	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
<i>Aydoğan Bİ</i> ²⁵	37,3	6,1	32,5	50	91,3	100
<i>Ozpek A</i> ⁴⁰		1,6				
<i>Fontana T</i> ²⁶	23	18,3	36,9	73,1	77,6	87,5
<i>Gunes P</i> ¹⁷	4,7					
<i>Bestepe N</i> ³⁹ (≥4.0 cm)		4,7				
<i>Bestepe N</i> ³⁹ (1.0–3.9 cm)		2,2				
<i>Bestepe N</i> ³⁹ (<1.0 cm)		4,8				
<i>Ugurluoglu C</i> ²⁷	16	15	14	60	72	97
<i>Magister MJ</i> ²⁸	0	6	30,2	23,5	72,4	98,8
<i>Teixeira GV</i> ⁴⁶			16,2			
<i>Strickland KC</i> ²¹					76,9	95,3
<i>Bongiovanni M</i> ²⁹	16,8	3,7	15,9	26,1	75,2	98,6
<i>Abdullah N</i> ²²	100	10,5	25	27,3	76,2	96,2
<i>Marcelino M</i> ³⁰	0	3,8	18,5	18,5	81,3	81,3
<i>Moniz C</i> ⁴⁵			7,4			
MÉDIA (%)	24,7	7	21,8	39,8	77,9	94,3
Mínimo (%)	0	1,6	7,4	18,5	72	81,3
Máximo (%)	100	18,3	36,9	73,1	91,3	100

Tabela VII Comparação dos riscos de malignidade entre esta revisão e as Classificações de *Bethesda* de 2009 e 2017

Risco de Malignidade	Esta revisão (%)	<i>Cibas et al.</i> ¹³ , 2009 (%)	<i>Cibas et al.</i> ¹⁴ , 2017 NIFTP = Carcinoma (%)
Classe I	24,7	1-4	5–10
Classe II	7	0-3	0–3
Classe III	21,8	5-15	10–30
Classe IV	39,8	15-30	25–40
Classe V	77,9	60-75	50–75
Classe VI	94,3	97-99	97–99

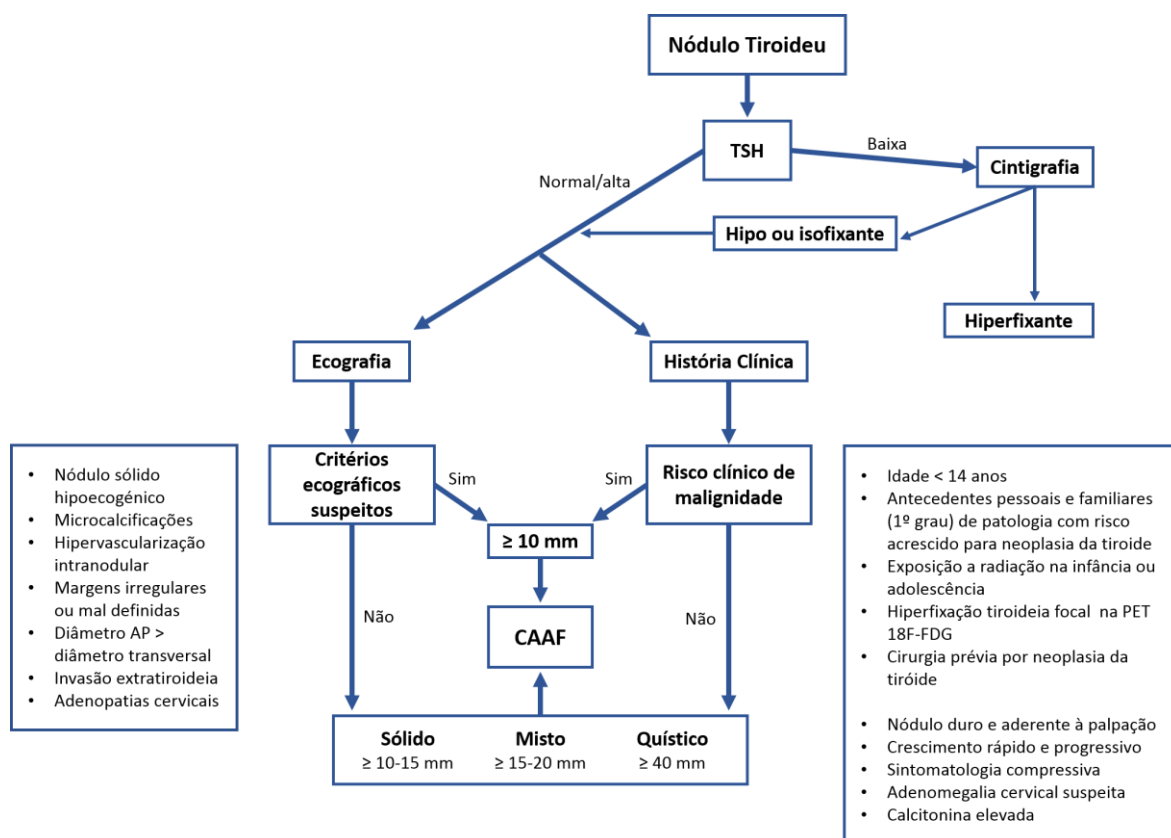


Figura 1 Algoritmo Diagnóstico do Nódulo da Tireoide

Adaptado de Direção-Geral da Saúde. Norma Clínica Nº 019/2013 de 26/11/2013 atualizada a 16/06/2015: Abordagem Diagnóstica do Nódulo da Tireoide em Idade Pediátrica e no Adulto.¹¹

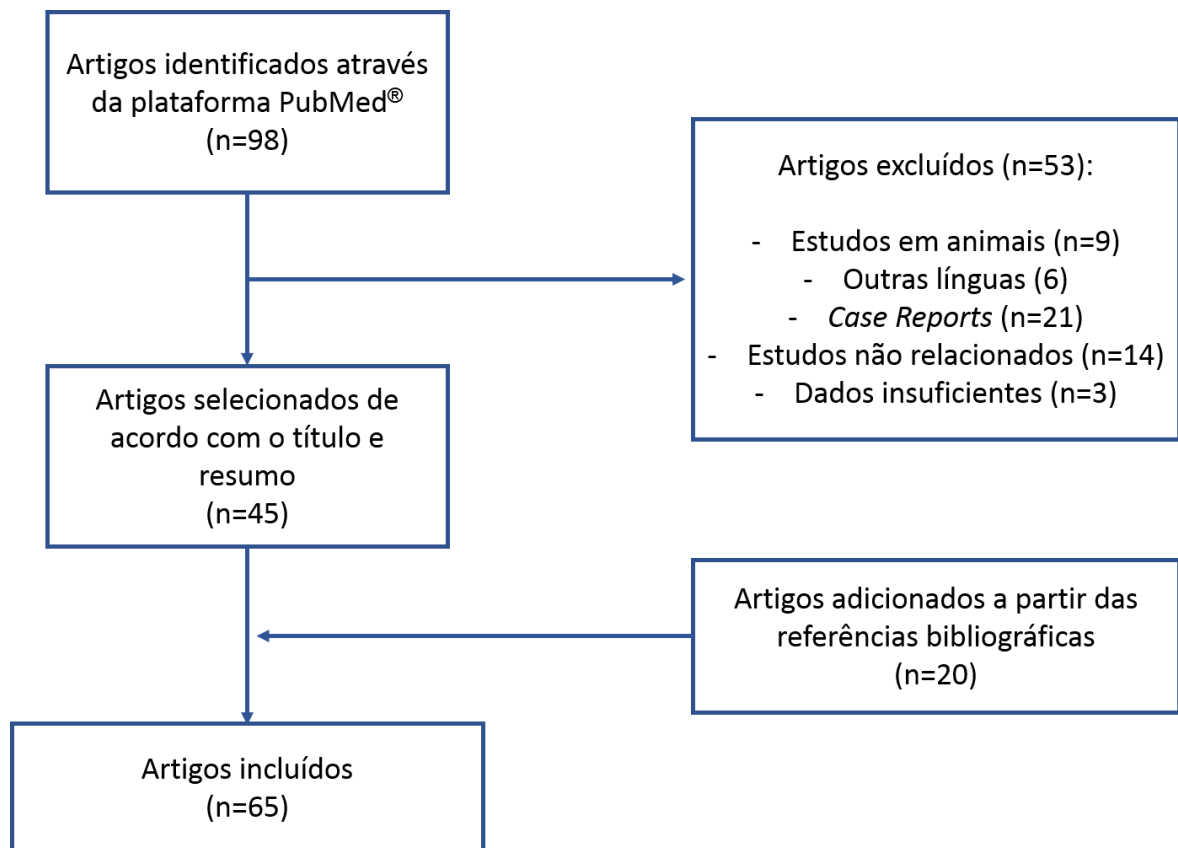


Figura 2 Metodologia da seleção de artigos

Referências bibliográficas

1. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. The New England journal of medicine. 2004;351(17):1764-71.
2. 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 : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(1):1-133.
3. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs 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. 2010;16(Supplement 1):1-43.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
5. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. Int J Cancer. 2015;136(9):2187-95.
6. Miranda N, Portugal C, Nogueira PJ, Farinha CS, Oliveira AL, Alves MI, et al. Portugal Doenças Oncológicas em números, 2015. 2016:7-65.
7. Raposo L, Morais S, J. Oliveira M, P. Marques A, Bento MJ, Lunet N. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in Portugal 2016. 1 p.
8. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019;30(12):1856-83.
9. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. The New England journal of medicine. 2016;375(7):614-7.
10. Barasa M, Abdallah A. Cyto-histologic discordancy in patients undergoing thyroidectomy at Aga Khan University Hospital. The Pan African medical journal. 2019;32:135.
11. Direção-Geral da Saúde. Norma Clínica Nº 019/2013 de 26/11/2013 atualizada a 16/06/2015: Abordagem Diagnóstica do Nódulo da Tireoide em Idade Pediátrica e no Adulto. 2015. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192013-de-26112013.aspx>.
12. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, Kartun KF, Khurana K, Kort K, et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2006;12(6):609-14.
13. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. J Thyroid.

2009;19(11):1159-65.

14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
15. Cross P, Chandra A, Giles T, Liverpool R, Johnson S, Kocjan G, et al. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens January 2016. The Royal College of Pathologists; 2016.
16. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
17. Gunes P, Canberk S, Onenerk M, Erkan M, Gursan N, Kilinc E, et al. A Different Perspective on Evaluating the Malignancy Rate of the Non-Diagnostic Category of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Single Institute Experience and Review of the Literature. *PLoS one*. 2016;11(9):e0162745.
18. Kihara M, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Shindo H, Higashiyama T, et al. Evaluation of cytologically benign solitary thyroid nodules by ultrasonography: a retrospective analysis of 1877 cases. *Auris, nasus, larynx*. 2013;40(3):308-11.
19. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9356):501-11.
20. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edn, vol. 10. IARC Press, Lyon; 2017.
21. Strickland KC, Vivero M, Jo VY, Lowe AC, Hollowell M, Qian X, et al. Preoperative Cytologic Diagnosis of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: A Prospective Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(10):1466-71.
22. Abdullah N, Hajeer M, Abudalu L, Sughayer MJC. Correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology at two institutions in Jordan. 2018;15.
23. Angell TE, Lechner MG, Smith AM, Martin SE, Groshen SG, Maceri DR, et al. Circulating Myeloid-Derived Suppressor Cells Predict Differentiated Thyroid Cancer Diagnosis and Extent. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(3):381-9.
24. Shrestha RT, Evasovich MR, Amin K, Radulescu A, Sanghvi TS, Nelson AC, et al. Correlation Between Histological Diagnosis and Mutational Panel Testing of Thyroid Nodules: A Two-Year Institutional Experience. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(8):1068-76.
25. Aydogan BI, Sahin M, Ceyhan K, Deniz O, Demir O, Emral R, et al. The influence of thyroid nodule size on the diagnostic efficacy and accuracy of ultrasound guided fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology*. 2019;47(7):682-7.
26. Fontana T, Izzo M, Venturelli P, Lentini VL, Falco N, Gulotta L, et al. Thyroid neoplasms: surgical and cyto-histopathological connections on a six year cases study. *Il Giornale di chirurgia*. 2018;39(3):158-65.
27. Ugurluoglu C, Dobur F, Karabagli P, Celik ZE. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: cytologic and histopathologic correlation of 1096 patients. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):14800-5.

28. Magister MJ, Chaikhoutdinov I, Schaefer E, Williams N, Saunders B, Goldenberg D. Association of Thyroid Nodule Size and Bethesda Class With Rate of Malignant Disease. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2015;141(12):1089-95.
29. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9.
30. Marcelino M, Silva J, André S, Figueiredo L, Lopes C, Passos D, et al. Avaliação da citologia aspirativa da tiroide num serviço hospitalar--Resultados a 10 anos. 2016;11(1):6-10.
31. Mughir Al-Doghan IE, Ameer Jasim HA, Hussein FM. Evaluation of solitary thyroid nodule at AL-Yarmouk teaching hospital. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019;69(Suppl 3)(8):S45-s9.
32. Yagmur Y, Akbulut S, Sakarya H, Sogutcu N, Gumus S. Assessment of the relationship between clinical and histopathological features in cases of thyroidectomy. *Annali italiani di chirurgia*. 2018;89:199-205.
33. Zosin I, Balas M. Clinical, ultrasonographical and histopathological aspects in Hashimoto's thyroiditis associated with malignant and benign thyroid nodules. *Endokrynologia Polska*. 2013;64(4):255-62.
34. Sellami M, Tababi S, Mamy J, Zainine R, Charfi A, Beltaief N, et al. Interest of fine-needle aspiration cytology in thyroid nodule. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2011;128(4):159-64.
35. Lee YH, Lee NJ, Kim JH, Suh SI, Kim TK, Song JJ. Sonographically guided fine needle aspiration of thyroid nodule: discrepancies between cytologic and histopathologic findings. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2008;36(1):6-11.
36. Akhtar S, Awan MS. Role of fine needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroidectomy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2007;264(9):1075-9.
37. Bajaj Y, De M, Thompson A. Fine needle aspiration cytology in diagnosis and management of thyroid disease. *The Journal of laryngology and otology*. 2006;120(6):467-9.
38. Blansfield JA, Sack MJ, Kukora JS. Recent experience with preoperative fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in a community hospital. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(7):818-21.
39. Bestepe N, Ozdemir D, Tam AA, Dellal FD, Kilicarslan A, Parlak O, et al. Malignancy risk and false-negative rate of fine needle aspiration cytology in thyroid nodules ≥ 4.0 cm. *Surgery*. 2016;160(2):405-12.
40. Ozpek A, Goret CC, Topal CS. Comparison of FNAC and Histopathological Results for 4 cm or Larger Benign Thyroid Nodules. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2018;28(9):703-6.
41. Elsayed AA, Murdoch C, Murray S, Bashir K. Can thyroid surgery be decided based on ultrasonographic findings, irrespective of cytopathological findings? Five-year retrospective study in a district general hospital. *Clinical radiology*. 2017;72(2):170-4.

42. Kawai T, Nishihara E, Kudo T, Ota H, Morita S, Kobayashi K, et al. Histopathological diagnoses of "accessory" thyroid nodules diagnosed as benign by fine-needle aspiration cytology and ultrasonography. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(3):299-303.
43. Sclabas GM, Staerke GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *American journal of surgery*. 2003;186(6):702-9; discussion 9-10.
44. Pang T, Ihre-Lundgren C, Gill A, McMullen T, Sywak M, Sidhu S, et al. Correlation between indeterminate aspiration cytology and final histopathology of thyroid neoplasms. *Surgery*. 2010;148(3):532-7.
45. Moniz C, Saraiva C, Limbert C, Simões H, Carriço M, Vasconcelos C, et al. O seguimento de lesões foliculares de significado indeterminado na citologia de nódulos da tiroideia. 2016;11(1):2-5.
46. Teixeira GV, Chikota H, Teixeira T, Manfro G, Pai SI, Tufano RP. Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration. *World journal of surgery*. 2012;36(1):69-74.
47. Kleiman DA, Beninato T, Soni A, Shou Y, Zarnegar R, Fahey TJ, 3rd. Does bethesda category predict aggressive features in malignant thyroid nodules? *Annals of surgical oncology*. 2013;20(11):3484-90.
48. Mendelson AA, Tamilia M, Rivera J, Hier MP, Sherman M, Garfield N, et al. Predictors of malignancy in preoperative nondiagnostic biopsies of the thyroid. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2009;38(3):395-400.
49. Miller B, Burkey S, Lindberg G, Snyder WH, 3rd, Nwariaku FE. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *American journal of surgery*. 2004;188(5):459-62.
50. Sahin M, Gursoy A, Tutuncu NB, Guvener DN. Prevalence and prediction of malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Clinical endocrinology*. 2006;65(4):514-8.
51. Sorrenti S, Trimboli P, Catania A, Ulisse S, De Antoni E, D'Armiento M. Comparison of malignancy rate in thyroid nodules with cytology of indeterminate follicular or indeterminate Hurthle cell neoplasm. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(4):355-60.
52. Liu Y, Pan B, Xu L, Fang D, Ma X, Lu H. The Diagnostic Performance of Afirma Gene Expression Classifier for the Indeterminate Thyroid Nodules: A Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2019;2019:7150527.
53. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *Journal of surgical oncology*. 2012;105(4):351-6.
54. Karatzas T, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Boutzios G. Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology. *American journal of surgery*. 2016;212(5):946-52.

55. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(5):770-5.
56. Smith RB, Robinson RA, Hoffman HT, Graham MM. Preoperative FDG-PET imaging to assess the malignant potential of follicular neoplasms of the thyroid. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008;138(1):101-6.
57. Traugott AL, Dehdashti F, Trinkaus K, Cohen M, Fialkowski E, Quayle F, et al. Exclusion of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology after negative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: interim analysis. *World journal of surgery*. 2010;34(6):1247-53.
58. Sengul D, Sengul I, Van Slycke S. Risk stratification of the thyroid nodule with Bethesda indeterminate cytology, category III, IV, V on the one surgeon-performed US-guided fine-needle aspiration with 27-gauge needle, verified by histopathology of thyroidectomy: the additional value of one surgeon-performed elastography. *Acta chirurgica Belgica*. 2019;119(1):38-46.
59. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:282.
60. Turanli S, Pirhan Y, Ozcelik CK, Cetin A. Predictors of malignancy in patients with a thyroid nodule that contains Hurthle cells. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011;144(4):514-7.
61. Baser H, Topaloglu O, Tam AA, Evranos B, Alkan A, Sungu N, et al. Higher TSH can be used as an additional risk factor in prediction of malignancy in euthyroid thyroid nodules evaluated by cytology based on Bethesda system. *Endocrine*. 2016;53(2):520-9.
62. Tuzun D, Ersoy R, Yazgan AK, Kiyak G, Yalcin S, Cakir B. Cytomorphologic features and ultrasonographic characteristics of thyroid nodules with Hurthle cells. *Annals of diagnostic pathology*. 2015;19(3):175-9.
63. Kleiman DA, Sporn MJ, Beninato T, Crowley MJ, Nguyen A, Uccelli A, et al. Preoperative BRAF(V600E) mutation screening is unlikely to alter initial surgical treatment of patients with indeterminate thyroid nodules: a prospective case series of 960 patients. *Cancer*. 2013;119(8):1495-502.
64. Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey TJ, 3rd. Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review. *World journal of surgery*. 2008;32(7):1237-46.
65. Shah MD, Conrad A, Ahmed A, Eski S, Macmillan C, Freeman JL. Decision making for the extent of thyroidectomy in the patient with atypical cytologic results. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2010;136(12):1177-80.