



**TÍTULO DEL ESTUDIO: “ CORRELACIÓN CLÍNICA-
CITOHISTOPATOLÓGICA DE LOS NÓDULOS TIROIDES
EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA
IRIGOYEN DURANTE EL PERIODO 2018-2020”**

REPORTE DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN 03-2023

JUAN ALBERTO SANTILLANA CALLIRGOS

Director de IETSI

PEDRO ANTONIO SEGURA SALDAÑA

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud – IETSI

Autores

- Laura Luna Victorio - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- María Fabiola Gamarra Chevarría - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Sandra Margarita Velazco Cabrejos- Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Sofía Pilar Ildefonso Najarro - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Esteban Plasencia Dueñas- Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Virgilio E Failoc Rojas- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud.

Reporte de resultados de investigación 03-2023

El presente reporte es el resultado de una investigación realizada en el marco de los temas de investigación en salud prioritarios para ESSALUD, para el periodo 2020-2022, aprobados con la Resolución de IETSI N° 150-IETSI-ESSALUD-2019.

Tema de salud en investigación prioritario: Evaluación del modelo de gestión y asistencial de las redes.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Aprobación Ética

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), ESSALUD, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Correlación Clínica-Citohistopatológica De Los Nódulos Tiroides En El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Durante El Periodo 2018-2020”.

Datos de contacto

Virgilio Failoc Rojas

Correo electrónico: virgiliofr@gmail.com

Teléfono: (+511)265 6000, anexo 1966

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La prevalencia de nódulos tiroideos es mayor en mujeres y aumenta con la edad. Aunque la mayoría de los nódulos son benignos, entre el 7% y el 15% son malignos. La biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) es la prueba diagnóstica de primera línea realizada actualmente con la guía exográfica. El reporte de Citopatología de Tiroides se realiza usando el Sistema de Bethesda, pero su sensibilidad y especificidad varían en diferentes centros sanitarios.

OBJETIVOS: Determinar la validez de este procedimiento diagnóstico en cada centro sanitario, para identificar errores, mejorar el procedimiento y así seguir promoviendo su aplicación en el manejo del nódulo tiroideo.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo que evalúa las BAAF de tiroides realizadas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en Lima, Perú, durante un período de tres años. Se utiliza los resultados citopatológicos del Sistema de Bethesda para determinar la categoría de diagnóstico citopatológico de las biopsias, considerando la categoría V y VI como maligno y la categoría II como benigno. Se obtuvo solo una biopsia por paciente y se consideró el resultado con la categoría de Bethesda más alta. Los resultados histopatológicos se categorizaron como malignos o benignos. El análisis estadístico establece la validez diagnóstica de la biopsia aspirativa con aguja fina de tiroides, incluyendo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, precisión, área bajo la curva de ROC, OR diagnóstico, tasa de falsos negativos y tasa de falsos positivos.

RESULTADOS: Se incluyó a 159 pacientes con resultados citopatológicos de Bethesda II, V y VI. El 87,4% de los pacientes eran mujeres y la mayoría se encontraron en eutiroidismo. La ubicación más común de los nódulos tiroideos fue en el lóbulo derecho. El diagnóstico citológico mostró que el 52,2% de los pacientes tenían Bethesda VI. El 62,3% de los nódulos tiroideos biopsiados sometidos a tiroidectomía fueron malignos, siendo el carcinoma papilar el tipo más frecuente. El sexo, la edad y el sistema Bethesda estaban asociados de manera estadísticamente significativa con el diagnóstico maligno. La validez diagnóstica de la BAAF mejoró significativamente cuando se consideró solo Bethesda VI, con una sensibilidad del 90,7% y una especificidad del 89,58%.

CONCLUSIONES: Existe asociación de malignidad entre el sexo masculino y el lugar del nódulo tiroideo (istmo). La BAAF tienen validez diagnóstica que mejora significativamente al considerar al sistema Bethesda VI solo, ello puede ser de gran utilidad en nuestro centro de salud y también como modelo para próximas investigaciones en diferentes establecimientos de salud.

Palabras clave: Bethesda, nódulos tiroideos, cáncer de tiroides, BAAF.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de los nódulos tiroideos palpables es de 5% en mujeres y 1% en hombres en la población adulta de Estados Unidos, aumentando con el uso de la ecografía entre 19% a 68% sobre todo en mujeres y ancianos. Aunque la mayoría de los nódulos son benignos, alrededor de 7% al 15% de los casos son malignos, según la edad, el sexo, los antecedentes de exposición a la radiación, los antecedentes familiares y otros factores (Haugen et al., 2016).

La prevalencia de los nódulos tiroideos aumenta con la edad y puede ser detectado en 25% a 50% de adultos mayores de 60 años (Wang et al., 2018). Así mismo, la incidencia de cáncer de tiroides está aumentando en las últimas décadas, habiéndose reportado que ocupa el séptimo lugar de todos los cánceres, con una incidencia global de 4.9% (UICC, 2020). Este incremento puede deberse al uso de medios diagnósticos como la ecografía, favoreciendo el mayor diagnóstico de cáncer de tiroides (Li et al., 2020). Por otro lado, la mortalidad por cáncer de tiroides permanece estable sugiriendo que muchos de los cánceres de tiroides fueron irrelevantes debido a que no llegaron a ser clínicamente evidentes (Ali et al, 2010).

La biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) es la prueba diagnóstica de primera línea para el estudio de los nódulos tiroideos, siendo mínimamente invasiva, rápida, la más precisa y costo-efectiva, recomendada a nivel internacional (Haugen et al., 2016). Esta técnica diagnóstica reduce las cirugías innecesarias (Bahaj A.S, et al, 2020) y actualmente se realiza con guía ecográfica.

El resultado histopatológico se reporta utilizando el Sistema de Bethesda para Informar la Citopatología de Tiroides que brinda 6 categorías de diagnóstico citopatológico, desde el primero no diagnóstico hasta el último maligno. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad no es igual en todos los centros donde se la ejecuta, varía de 57.89% a 98.3% y de 30.9% a 98.05% respectivamente (Erkinuresin & Demirci, 2020; Zhu et al., 2020; Machała et al., 2018), por lo que es necesario determinar la validez de este procedimiento diagnóstico en cada centro sanitario, para identificar errores, mejorar el procedimiento y así seguir promoviendo su aplicación en el manejo del nódulo tiroideo.

MÉTODOS

Se realizó la evaluación retrospectiva de biopsias con aguja fina de tiroides que fueron realizadas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) Lima-Perú; se buscó en el sistema informático de la institución los resultados de pacientes con estudio citopatológico de tiroides durante el período 2018-2020 y que también habían tenido cirugía (tiroidectomía total o hemitiroidectomía) posteriormente hasta el año 2021. Se obtuvieron datos de la historia clínica digital e historia clínica en físico, cuando fue necesario, luego de la aprobación por el Comité Institucional de Ética en Investigación y la Gerencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Se utilizó el Sistema de Bethesda para el reporte de citopatológico de las BAAF de tiroides, donde se consideró la categoría de Bethesda V y VI como maligno (positivo) y Bethesda II como benigno (negativo). Se utilizó solo una BAAF por paciente, en caso de que un paciente tuviera más de una BAAF del mismo nódulo, se consideró el resultado con mayor categoría de Bethesda; en caso de que un paciente tuviera múltiples nódulos biopsiados, se consideró el nódulo con mayor Bethesda y se tomó en cuenta su localización según la historia clínica (examen físico y/o estudio ecográfico) y/o la descripción macroscópica de la pieza quirúrgica para realizar la correlación. Los resultados histopatológicos se categorizaron como maligno (positivo) y benigno (negativo) para el análisis estadístico.

Para la asociación entre variables cualitativas se usó la prueba de Chi cuadrado y test exacto de Fisher. Para establecer la validez diagnóstica de la BAAF de tiroides se calculó la Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo, Precisión, Área bajo la curva de ROC, OR diagnóstico, Tasa de falsos negativos y Tasa de falsos positivos. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Stata 16.1.

RESULTADOS

Durante el período 2018 a 2020 se realizaron 1068 BAAF de tiroides en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, de las cuales 299 BAAF, correspondientes a 236 pacientes, tuvieron estudio histopatológico de tiroidectomía o hemitiroidectomía y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, donde 51 pacientes tuvieron un resultado de Bethesda II, 25 Bethesda V y 83 pacientes con Bethesda VI. Para el análisis estadístico se consideraron sólo los pacientes con resultados citopatológicos de Bethesda II, V y VI, que conformó la población final de estudio.

Se identificaron 159 pacientes con nódulos tiroideos que fueron sometidos a tiroidectomía total o parcial luego de la BAAF de tiroides en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo de estudio (Tabla 1).

El 87.4% de pacientes eran de sexo femenino y sólo el 2.6% eran de sexo masculino. El rango de edad más frecuente (56.6%) al momento del diagnóstico fue entre 30 a 60 años.

Con respecto a las características clínicas, la mayoría (84.7%) de los pacientes se encontraba en eutiroidismo, sólo el 4.67% de ellos presentó hipotiroidismo subclínico. En cuanto a la ubicación de los nódulos tiroideos, un 52.2% se ubicaron en el lóbulo derecho y sólo 1 caso fue no especificado.

En cuanto al diagnóstico citológico de los nódulos tiroideos biopsiados según la clasificación Bethesda (2017), se obtuvo 32.1% Bethesda II, 15.7% Bethesda V y 52.2% de Bethesda VI. (Tabla 1)

Según el resultado histopatológico de los nódulos tiroideos biopsiados sometidos a tiroidectomía; un 62.3% fueron malignos. De los resultados histopatológicos malignos (OMS, 2017) se obtuvo que el 54.1% fue carcinoma papilar, 3.1% carcinoma folicular, 2.5% carcinoma medular, 1.3% carcinoma anaplásico y 0.6% linfoma. En cuanto a los resultados histopatológicos benignos se encontró que el 24.5.% fue Bocio/Hiperplasia. (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínico - citohistopatológicas de pacientes sometidos a tiroidectomía luego de la BAAF de tiroides

Características	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
<30 años	22	13.8
30-60 años	90	56.6
>60 años	47	29.6
Sexo		
Femenino	139	87.4
Masculino	20	12.6
Clasificación citológica		
Bethesda II	51	32.1
Bethesda V	25	15.7

Bethesda VI	83	52.2
Histopatología		
Benigno	60	37.7
Maligno	99	62.3
Tipo Histológico		
Papilar	86	54.1
Folicular	5	3.1
Medular	4	2.5
Anaplásico	2	1.3
Linfoma	1	0.6
Bocio/ Hiperplasia	39	24.5
Tiroiditis	4	2.5
Adenoma	11	6.9
Bocio + Tiroiditis	7	4.4
Ubicación del Nódulo		
Lóbulo Derecho	83	52.2
Lóbulo Izquierdo	60	37.7
Istmo	7	4.4
Bilateral	8	5.0
No especificado	1	0.6
Función tiroidea		
Eutiroidismo	127	84.7
Hipotiroidismo	16	10.7
Hipotiroidismo subclínico	7	4.67

Respecto al análisis de resultados histopatológicos y su asociación con las variables clínicas y citológicas (Tabla 2), se observa que las variables; sexo, edad y sistema Bethesda obtuvieron un $p < 0.05$, estableciendo una asociación estadísticamente significativa, como se describe a continuación.

La variable sexo, el resultado histopatológico maligno fue más frecuente en el sexo masculino (85% en hombres vs 59% en mujeres), encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($p=0.025$). En cuanto a la variable ubicación, el istmo fue el lugar identificable que predominó con un resultado histopatológico maligno (71.4%), estableciéndose asociación estadísticamente significativa ($p=0.039$). Por otro lado, respecto a la variable Bethesda, el resultado histopatológico maligno fue más frecuente en el Bethesda VI (94% en VI vs 52% en V vs 15.7% en II), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$).

Tabla 2. Comparación de resultados histopatológicos con relación a variables clínico – citológicas de nódulos tiroideos biopsiados

	RESULTADO HISTOPATOLÓGICO				p valor
	BENIGNO		MALIGNO		
	n	%	n	%	
SEXO*					
Femenino	57	41.0	82	59.0	0.025
Masculino	3	15.0	17	85.0	

DISFONIA*					
NO	52	40.3	77	59.7	0.098
SI	6	23.0	20	77.0	
DISFAGIA*					
NO	50	36.0	89	64.0	0.272
SI	8	50.0	8	50.0	
PESO**					
Normopeso	25	37.3	42	62.7	0.625
Sobrepeso	7	33.3	14	66.7	
Obesidad Grado I	2	16.7	10	83.3	
Obesidad Grado II	1	20.0	4	50.0	
Obesidad Grado III	1	50.0	1	66.4	
FUMADOR**					
NO	40	34.2	77	65.8	1.0
SI	1	33.3	2	66.7	
ADENOPATÍA*					
NO	55	38.5	88	61.5	0.214
SI	2	18.2	9	81.8	
FUNCIÓN TIROIDEA**					
Eutiroidismo	49	38.6	78	61.4	0.662
Hipotiroidismo	4	25.0	12	75.0	
Hipotiroidismo subclínico	3	42.9	4	62.7	
UBICACIÓN**					
Lóbulo Derecho	30	36.1	53	63.9	0.039
Lóbulo Izquierdo	21	35.0	39	65.0	
Istmo	2	28.6	5	71.4	
Bilateral	7	87.5	1	12.5	
No especificado	0	-	1	100.0	
BETHESDA*					
II	43	84.3	8	15.7	<0.001
V	12	48.0	13	52.0	
VI	5	6.0	78	94.0	

*En estos casos se utilizó Chi 2; **En estos casos se utilizó el test exacto de Fisher.

La validez diagnóstica de la BAAF (Tabla 3) incluyendo Bethesda V y VI, reveló una sensibilidad 91.92%, especificidad 71.67%, valor predictivo positivo 84.26%, valor predictivo negativo 84.31% y precisión de 84.28%. El área bajo la curva ROC, fue de 0.8179 (Figura 1) y OR diagnóstico 28.8% (Tabla 3). Sin embargo, considerando sólo Bethesda VI (Tabla 3), se obtuvo una sensibilidad 90.7%, especificidad 89.58%, valor predictivo positivo 93.98%, valor predictivo negativo 84.31% y precisión de 90.30%. El área bajo la curva ROC, fue de 0.9014 (Figura 1) y OR diagnóstico 83.8% (Tabla 3). Se observa que la validez de la prueba mejora en su especificidad, valor predictivo positivo, precisión, AUC y OR diagnóstico cuando se considera sólo Bethesda VI.

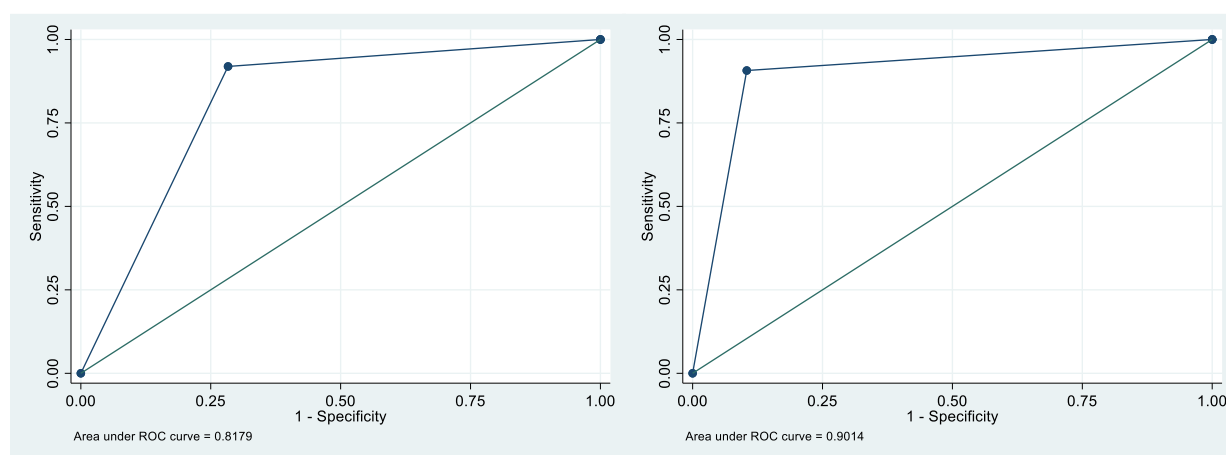
Tabla 3. Validez diagnóstica de la BAAF de tiroides considerando Bethesda V y VI vs Bethesda VI

	Malignidad = Bethesda 5 y 6	Malignidad= Bethesda 6
--	-----------------------------	------------------------

	% (IC 95%)	% (IC 95%)
Sensibilidad	91.92 (84.70-96.45)	90.70 (82.49-95.90)
Especificidad	71.67 (58.56-82.55)	89.58 (77.34-96.53)
VPP*	84.26 (76.00-90.55)	93.98 (86.50-98.02)
VPN*	84.31 (71.41-92.98)	84.31 (71.41-92.98)
Precisión	84.28	90.30
AUC*	81.79 (75.44-88.14)	90.14 (84.79-95.49)
OR diagnóstico	28.8 (11.6-70.9)	83.8 (26.3-96.6)

*VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; AUC: Área bajo la curva.

Figura 1.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La BAAF es reconocida como una técnica útil para detectar nódulos tiroideos malignos, siendo económica, rentable, confiable y mínimamente invasiva, además de la posibilidad de aplicarse ambulatoriamente, lo cual es una gran ventaja para los pacientes, disminuyendo la morbilidad y preocupación de una cirugía (Castro et al, 2023; Alshahrani et al, 2022). El objetivo de nuestro estudio fue determinar la validez de este procedimiento diagnóstico en un centro sanitario, para identificar errores, mejorar el procedimiento y así seguir promoviendo su aplicación en el manejo del nódulo tiroideo, debido a que esta técnica disminuye la necesidad de cirugías innecesarias y permite un diagnóstico oportuno (Castro et al, 2003), no obstante, se pueden presentar algunos falsos positivos y falsos negativos, producto de inconvenientes en las técnicas de muestreo, interpretación o inadecuación de la muestra (Alshahrani et al, 2022).

Nuestros resultados indican una proporción de 6.9 mujeres por 1 hombre (87.4% y 12.6% respectivamente), situación que se repite en muchos estudios, donde se indica que las mujeres son quienes tienen una mayor prevalencia de nódulos tiroideos (Abdullahi et al, 2022; Jena et al, 2015). No obstante, los resultados del análisis bivariado indican una asociación entre el género masculino y el resultado histopatológico maligno, siendo estadísticamente significativa ($p=0.025$). Por lo tanto, a pesar de que estudios reporten que las mujeres son quienes tienen mayor probabilidad de tener nódulos, son los varones quienes tienen una presentación más avanzada de la enfermedad y subtipos histológicos más agresivos (Jena et al, 2015).

Asimismo, se vio que el istmo fue el lugar donde predominó el resultado histopatológico maligno (71.4%), estableciéndose una asociación estadísticamente significativa ($p=0.039$), sin embargo, aún existe poca literatura que indique verdaderamente si la ubicación del nódulo se asocia a malignidad histopatológica. A pesar de ello, ya un estudio indicó que los nódulos ubicados en el lóbulo medio sugieren un mayor riesgo de malignidad (Ramundo et al; 2019), mientras que otro estudio indicó que son los ubicados en el polo superior los que indicarían mayor riesgo de malignidad (Zhang et al; 2019).

Cuando se evaluó la asociación entre la clasificación de Bethesda y el resultado histopatológico maligno, se encontró que fue más frecuente en Bethesda VI en comparación a Bethesda V y II, siendo estadísticamente significativo ($p<0.001$). No obstante, si bien dicha clasificación de malignidad es bien definida (Bayrak et al; 2020), pueden surgir algunos desacuerdos y presentar diferencias significativas en la clasificación de neoplasias benignas (83.9% para Bethesda V y 55.4% para Bethesda VI) y para neoplasias foliculares (4.6% para Bethesda V y 23.8% para Bethesda VI).

Nuestro estudio evaluó la validez diagnóstica de la BAAF de tiroides considerando Bethesda V y VI vs Bethesda VI, encontrando que los sistemas Bethesda V y VI presentaron una buena sensibilidad y precisión aceptable, sin embargo, la especificidad fue moderada. No obstante, cuando se evaluó únicamente el sistema Bethesda VI, se demostró una mejora en la validez diagnóstica, ya que si bien, la sensibilidad disminuyó ligeramente y el VPN se mantuvo, el VPP, la especificidad, la precisión, el AUC y el OR diagnóstico mejoraron considerablemente. Estos resultados son muy importantes para nuestro sistema de salud, ya que el uso del sistema Bethesda VI mediante la BAAF pueden disminuir la necesidad de procedimientos invasivos innecesarios y al mismo tiempo, aumentar la precisión diagnóstica. Ya Mohamud Ismail et.al enfatizaron que durante la última década ha habido un aumento del riesgo de malignidad, entre un 10 y 30% (Abdullahi, et al; 2022), por lo que nuestros resultados son pertinentes. En general, nuestros resultados y otros estudios, indican una alta sensibilidad, especificidad y precisión en relación a la BAAF, sin embargo, algunos estudios han indicado tasas más bajas en comparación a nuestros hallazgos, llegando incluso a sensibilidad, especificidad, precisión, VPP y VPN de 72.7%, 89.4%, 83.3% y 89.4% respectivamente (Ahmed, et al; 2020), incluso Mundasat et.al reportaron una sensibilidad y precisión más bajas del 52.6% y precisión de 79.1% para la BAAF. No obstante, nuestros resultados indican una buena validez diagnóstica que pueden ser aplicados en nuestro hospital de referencia(Ahmed, et al; 2020).

Nuestro estudio tiene algunas posibles limitaciones y sesgos, en primer lugar, al ser un estudio retrospectivo, pudo haberse introducido el sesgo de selección, por ejemplo, se incluyeron a participantes que tuvieron cirugía tiroidea, y que por lo tanto eran sospechosos de malignidad. Asimismo, se recopiló información de manera retrospectiva, por lo que la calidad de los datos pueden no ser del todo claros, Además, el estudio se realizó en un solo centro, por lo que no es posible la generalización de los resultados a otras poblaciones u otros centros de salud.

En conclusión, nuestro estudio indica asociación de malignidad entre el sexo masculino y el lugar del nódulo tiroideo (istmo), asimismo, se encontró una buena validez diagnóstica de la BAAF que mejora significativamente al considerar al sistema Bethesda VI solo, ello puede ser de gran utilidad en nuestro centro de salud y también como modelo para próximas investigaciones en diferentes establecimientos de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdullahi, I. M., Yasin, N. A., Dirken, E. S., Mohamoud, A. M., Guler, I., & Adani, A. A. (2022). Comparative study of fine needle aspiration cytology and histopathology in thyroid nodules at a tertiary care hospital: First report from Somalia. *Asian journal of surgery*, S1015-9584(22)01657-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.11.097>
2. Ahmed, M. T., Ayob, M. T., & Mohamed, M. A. A. N. (2020). Comparative study between cytological and histopathological analysis results of hemithyroidectomy in treatment of solitary thyroid nodule. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 5(1), 85.
3. Ali, S. Z. (2010). Thyroid Cytopathology: Bethesda and Beyond. *Acta Cytologica*, Vol. 55, pp. 4–12. <https://doi.org/10.1159/000322365>
4. Alshahrani, A. S., Algazlan, A. G., Junaid, M., Aldosari, A. A., Amer, K. A., Mubarki, M. H., Alharbi, S. M., & Al-Qannass, A. M. (2022). Association of Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules With Final Histopathology in Diagnosing Thyroid Malignancy: A Single Institute Retrospective Study. *Cureus*, 14(11), e31733. <https://doi.org/10.7759/cureus.31733>
5. Bahaj, A. S., Alkaff, H. H., Melebari, B. N., Melebari, A. N., Sayed, S. I., Mujtaba, S. S., ... Alherabi, A. Z. (2020). Role of fine-needle aspiration cytology in evaluating thyroid nodules A retrospective study from a tertiary care center of Western Region, Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, 41(10), 1098–1103. <https://doi.org/10.15537/SMJ.2020.10.25417>
6. Castro, M. R., & Gharib, H. (2003). Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 9(2), 128–136. <https://doi.org/10.4158/EP.9.2.128>
7. Castro, M. R., & Gharib, H. (2003). Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 9(2), 128–136. <https://doi.org/10.4158/EP.9.2.128>
8. Erkinuresin, T., & Demirci, H. (2020). Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Diagnosis*, 7(1), 61–66. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0039>
9. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., ... Wartofsky, L. (2016). 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*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>

10. Jena, A., Patnayak, R., Prakash, J., Sachan, A., Suresh, V., & Lakshmi, A. Y. (2015). Malignancy in solitary thyroid nodule: A clinicoradiopathological evaluation. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(4), 498–503. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.159056>
11. Li, M., Brito, J. P., & Vaccarella, S. (2020). Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. *Thyroid*, 30(6), 838–846. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0684>
12. Machała, E., Sopiński, J., Iavorska, I., & Kołomecki, K. (2018). Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland with Histopathological Results. *Polish Journal of Surgery*, 90(6), 13–19. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.4712>
13. Ramundo, V., Lamartina, L., Falcone, R., Ciotti, L., Lomonaco, C., Biffoni, M., Giacomelli, L., Maranghi, M., Durante, C., & Grani, G. (2019). Is thyroid nodule location associated with malignancy risk?. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, 38(3), 231–235. <https://doi.org/10.14366/usg.18050>
14. UICC. (2020). GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data | UICC. Global Cancer Control. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
15. Wang, Z., Vyas, C. M., Van Benschoten, O., Nehs, M. A., Moore, F. D., Marqusee, E., ... Angell, T. E. (2018). Quantitative Analysis of the Benefits and Risk of Thyroid Nodule Evaluation in Patients ≥ 70 Years Old. *Thyroid*, 28(4), 465–471. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0655>
16. Yaprak Bayrak, B., & Eruyar, A. T. (2020). Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC endocrine disorders*, 20(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0530-9>
17. Zhang, F., Oluwo, O., Castillo, F. B., Gangula, P., Castillo, M., Farag, F., Zakaria, S., & Zahedi, T. (2019). THYROID NODULE LOCATION ON ULTRASONOGRAPHY AS A PREDICTOR OF MALIGNANCY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 25(2), 131–137. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0361>
18. Zhu, Y., Song, Y., Xu, G., Fan, Z., & Ren, W. (2020, January 3). Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): Our experience and a systematic review. *Diagnostic Pathology*, Vol. 15. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0924-z>