

CORRELAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO DE BETHESDA E EXAME HISTOPATOLÓGICO EM MULHERES SUBMETIDAS A TIREOIDECTOMIA TOTAL: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO

CORRELATION BETWEEN THE BETHESDA CLASSIFICATION AND HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION IN WOMEN UNDERGOING TOTAL THYROIDECTOMY: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

ROBERTO MONÇORES VELLOSO^{1*}, MARCELO SÁ DE ARAÚJO², WALDOMIRO BARBOSA TEIXEIRA³, MARCO ANTÔNIO CORREA GUIMARÃES FILHO³, BEATRIZ QUINTANILHA PALADINO TAVARES DE SOUZA⁴, RENATO AUGUSTO MOREIRA DE SÁ², FRANCISCO JOSÉ SANTOS MAIA²

1. Médico Clínica Médica do Hospital Universitário Antônio Pedro – UFF, Niterói, RJ, Brasil; 2. Professor da Faculdade de Medicina da UFF, Niterói, RJ, Brasil; 3. Médico Cirurgião Geral do Hospital Universitário Antônio Pedro – UFF, Niterói, RJ, Brasil; 4. Acadêmica de Medicina da Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Rua General Glicério n° 58, apto 203, Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22.245-120. rmvelloso@gmail.com

Recebido em 12/08/2025. Aceito para publicação em 29/08/2025

RESUMO

Introdução: A punção aspirativa por agulha fina, (PAAF), empregando o sistema Bethesda para relato citopatológico de tireoide, é um exame fundamental na investigação diagnóstica de nódulos tireoidianos. Os achados citológicos são classificados em seis categorias, cada uma associada a risco estimado de malignidade e o manejo clínico recomendado. **Objetivos:** Avaliar a correlação da classificação citológica de Bethesda e os laudos histopatológicos de mulheres submetidas a tireoidectomia total. **Métodos:** Estudo retrospectivo realizado no período entre janeiro de 2018 a dezembro de 2023, no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Niterói, RJ, Brasil, de participantes do sexo feminino que se submeteram à tireoidectomia total. Os achados citológicos da PAAF foram correlacionados com os resultados histopatológicos pós-cirúrgicos. **Resultados:** Foram incluídas 92 pacientes com 115 nódulos, categorizadas citologicamente como Bethesda I (15,7%), Bethesda II (34,8%), Bethesda III (15,7%), Bethesda IV (27,0%), Bethesda V (7,0%) e nenhum Bethesda VI. A análise histológica, revelou 80,9% de nódulos benignos e 19,1% malignos. A PAAF revelou sensibilidade de 75%, especificidade de 95% e acurácia de 91,67%. **Conclusão:** A PAAF, utilizando o sistema Bethesda, demonstrou elevada precisão em prever malignidade, evidenciando uma correlação positiva entre a citologia encontrada e o resultado histopatológico em mulheres submetidas à tireoidectomia total.

PALAVRAS-CHAVE: Nódulo Tireoidiano; Punção aspirativa por agulha fina; Tireoidectomia; Câncer de Tireoide.

ABSTRACT

Introduction: Fine needle aspiration biopsy (FNAB), using the Bethesda system for thyroid cytopathology reporting, is a fundamental test in the diagnostic investigation of thyroid

nodules. Cytological findings are classified into six categories, each associated with an estimated risk of malignancy and recommended clinical management. **Objectives:** To evaluate the correlation between the Bethesda cytological classification and histopathological reports of women undergoing total thyroidectomy. **Methods:** A retrospective study was conducted between January 2018 and December 2023 at Antônio Pedro University Hospital (HUAP), Niterói, RJ, Brazil, involving female participants who underwent total thyroidectomy. The cytological findings of FNA were correlated with the post-surgical histopathological results. **Results:** Ninety-two patients with 115 nodules were included, cytologically categorized as Bethesda I (15.7%), Bethesda II (34.8%), Bethesda III (15.7%), Bethesda IV (27.0%), Bethesda V (7.0%), and no Bethesda VI. Histological analysis revealed 80.9% benign nodules and 19.1% malignant nodules. FNA revealed a sensitivity of 75%, specificity of 95%, and accuracy of 91.67%. **Conclusion:** FNA, using the Bethesda system, demonstrated high accuracy in predicting malignancy, showing a positive correlation between the cytology found and the histopathological result in women undergoing total thyroidectomy.

KEYWORDS: Thyroid nodule; Fine needle aspiration; Thyroidectomy; Thyroid cancer.

1. INTRODUÇÃO

Os nódulos tireoidianos ocorrem em até 68% dos pacientes que realizam ultrassonografia (US) de alta resolução de tireoide¹. Na maioria dos casos os nódulos são benignos (90 % a 95%)^{2, 3}, no entanto é necessário descartar a presença de um câncer de tireoide (5% a 15%)⁴. Inicialmente realiza-se a dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e a ultrassonografia de tireoide para confirmar a presença do nódulo, avaliar características ultrassonográficas sugestivas de

malignidade, além de verificar a presença de nódulos adicionais e linfadenopatia^{5,6,7}.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) utilizando o sistema de classificação de Bethesda representa o método diagnóstico de escolha na avaliação pré-operatória de nódulos tireoidianos. O “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology” (TBSRTC), classifica os achados citológicos em seis categorias o que determina seus respectivos riscos de malignidade e orientam o manejo clínico.

O TBSRTC estabeleceu uma linguagem padronizada para os laudos da PAAF de tireoide, o que otimizou tanto os protocolos da prática clínica quanto a produção científica^{8,9}.

O objetivo principal deste estudo é avaliar a correlação entre a classificação de Bethesda e o exame histopatológico (padrão ouro) das peças cirúrgicas de mulheres submetidas à tireoidectomia total no diagnóstico de neoplasia maligna da tireoide.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo de coorte retrospectivo, descritivo e observacional, foi conduzido no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF) em Niterói, RJ, Brasil. Analisaram-se prontuários médicos de pacientes do sexo feminino, com idade igual ou superior a 18 anos, submetidas à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e à tireoidectomia total, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2023.

O estudo excluiu pacientes do sexo masculino, sem registro de PAAF, submetidas a tireoidectomia parcial ou tireoidectomia de conclusão.

Todos os dados extraídos dos prontuários médicos foram utilizados unicamente para fins de pesquisa e anonimizados de acordo com as diretrizes éticas e regulatórias, garantindo a confidencialidade e a privacidade dos participantes.

Os laudos citológicos da PAAF, classificados de acordo com o sistema Bethesda, foram comparados aos resultados histopatológicos das peças cirúrgicas. As análises citológicas foram realizadas no HUAP e em centros de diagnóstico externos, enquanto as avaliações histológicas exclusivamente no Serviço de Anatomia Patológica do HUAP.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense (CAEE: 73329923.5.0000.5243).

A análise estatística utilizou o programa MedCalc®, versão 20.006, o nível de significância de 5% ($p < 0,05$) foi adotado. Avaliou-se a normalidade das variáveis por meio do teste de Shapiro-Wilk. Diante da distribuição não paramétrica, o teste de Mann Whitney foi utilizado, assim como a análise de correlação de Spearman para as variáveis categóricas ou para as quantitativas não paramétricas.

O desempenho da PAAF como teste de triagem foi avaliado por meio da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo

(VPN) e acurácia.

3. RESULTADOS

Analisaram-se 130 prontuários de participantes do sexo feminino e após aplicação dos critérios de inclusão, 38 pacientes foram excluídas, permanecendo no estudo 92 pacientes, em um total de 115 nódulos tireoidianos.

A análise descritiva da amostra revelou idade mediana de 59 anos (intervalo de 23 a 79 anos).

Realizaram-se as punções aspirativas por agulha fina (PAAF) em centros de diagnóstico externos em 60,9% dos casos e no HUAP em 39,1%.

A citologia, conforme o sistema de classificação de Bethesda, apresentou a seguinte distribuição: I (não diagnóstico) = 18 (15,7 %); II (Benigno) = 40 (34,8%); III (Atipia de significado indeterminado) = 18 (15,7%); IV (Neoplasia folicular) = 31 (27,0%) e V (Suspeito de malignidade) = 8 (7%). Não se encontrou nenhum nódulo com classificação VI (Maligno).

De acordo com a histologia, observou-se que 34 nódulos (29,6%) localizavam-se no lobo direito, 7 (6,1%) no istmo, 45 (39,1%) no lobo esquerdo e 29 (25,2%) não apresentavam localização definida. O resultado histológico final apresentou 93 (80,9%) nódulos benignos e 22 (19,1%) nódulos malignos (Tabela 1). A histologia benigna mais prevalente correspondeu à hiperplasia multinodular (bócio multinodular) com 69 (74,2%) dos nódulos e a menos frequente foi a tireoidite de Hashimoto (3,2%). O carcinoma papilífero da tireoide foi a histologia maligna mais prevalente, correspondendo a 16 (72,7%) das peças cirúrgicas analisadas, seguido do carcinoma folicular 3(13,6%), microcarcinoma papilífero 2 (9,1%) e carcinoma medular 1 (4,6%) (Tabela 2).

A avaliação de desempenho do teste citológico (PAAF), na ausência de nódulos com citologia maligno (Bethesda VI), consideraram-se como verdadeiros positivos a citologia suspeita de malignidade (Bethesda V) e como verdadeiros negativos a citologia benigno (Bethesda II). Verificou-se sensibilidade de 75%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo (VPP) de 75%, valor preditivo negativo (VPN) de 95% e acurácia de 91,67%.

A análise da distribuição entre cada categoria do sistema Bethesda, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre as categorias em relação à idade ($p=0,62$), peso da peça cirúrgica ($p=0,06$), IMC ($p=0,33$) e número de nódulos ($p=0,13$). Quanto à histologia final de benignidade ou malignidade, também não se observaram diferenças estatisticamente significativas quanto à idade ($p=0,19$), peso da peça cirúrgica ($p=0,22$), IMC ($p=0,72$) e número de nódulos ($p=0,19$).

O teste de Spearman revelou correlação positiva, estatisticamente significativa, entre os resultados da citologia conforme a classificação de Bethesda e a análise histopatológica da peça cirúrgica ($\rho = 0,3381$, $p = 0,0010$, IC 95%: 0,1432 a 0,5078).

O intervalo de tempo entre a realização da PAAF e

o procedimento cirúrgico não apresentou correlação estatisticamente significativa com a presença de malignidade no exame histopatológico ($\rho = -0,183$; $p = 0,0861$). No entanto, ao comparar o tempo decorrido entre a PAAF e a cirurgia, em meses, com o peso da peça cirúrgica, identifica correlação positiva estatisticamente significativa ($\rho = 0,3289$, $p = 0,0056$).

Tabela 1. Distribuição de benignidade e malignidade entre categorias diagnósticas de aspiração por agulha fina.

Classificação Bethesda	Prevalência		Histologia benigna		Histologia maligna	
	n	%	n	%	n	%
I Não diagnóstico	18	15,7	16	88,9	2	11,1
II Benigno	40	34,8	38	95,0	2	5,0
III Atipia de significado indeterminado	18	15,7	12	66,7	6	33,3
IV Neoplasia folicular	31	27,0	25	80,6	6	19,4
V Suspeito de malignidade	8	7,0	2	25,0	6	75,0
VI Maligno	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	115	100	93	80,9	22	19,1

Tabela 2. Distribuição da localização e das categorias de Bethesda em relação à histologia benigna e maligna em 115 nódulos de 92 pacientes submetidas à tireoidectomia total.

n=115					
Localização					
Lobo direito					34(29,6%)
Lobo esquerdo					45(39,1%)
Istmo					7(6,1%)
Sem localização definida					29(25,2%)
Classificação Bethesda / Histopatológico					
Benigno 93(80,9%)	I	II	III	IV	V
Hiperplasia multinodular / Bócio multinodular	15(21,7%)	30(43,5%)	7(10,1%)	16(23,2%)	1(1,5%)
Adenoma folicular		6(46,2%)	2(15,4%)	5(38,5%)	
Adenoma folicular de células de Hurthle			2(50,0%)	2(50,0%)	
Hiperplasia nodular folicular da tireoide áreas adenomatoides	1(25,0%)	2(50,0%)		1(25,0%)	
Tireoidite de Hashimoto			1(33,3%)	1(33,3%)	1(33,3%)
Histopatológico					
Maligno 22(19,1%)					
Carcinoma papilífero – CPT	1(6,3%)	2(12,5%)	4(25,0%)	4(25,0%)	5(31,3%)
Carcinoma folicular – CFT			2(66,7%)	1(33,3%)	
Microcarcinoma papilífero	1(50,0%)			1(50,0%)	
Carcinoma medular – CMT					1(100,0%)

4. DISCUSSÃO

A PAAF, por apresentar elevada sensibilidade e especificidade, configura-se como o exame padrão ouro na avaliação pré-operatória dos nódulos tireoidianos. Caracteriza-se por ser um procedimento seguro, econômico, realizado em nível ambulatorial e com baixo risco de complicações^{4, 10}.

Os achados citológicos são classificados de acordo com o Sistema Bethesda para Relatórios de Citopatologia da Tireoide, que representa um sistema padronizado, que classifica os resultados em seis categorias diagnósticas, cada uma associada a um risco estimado de malignidade e à orientação de manejo clínico correspondente^{11, 12, 13, 14}.

Dos 115 nódulos tireoidianos analisados, identificaram-se 80,9% benignos, com maior prevalência de hiperplasia multinodular (bócio multinodular) (74,2%). Os nódulos malignos corresponderam a 19,1%, sendo o carcinoma papilífero o tipo mais frequente (72,7%), seguido pelo carcinoma

folicular. Resultados semelhantes aos do presente estudo também foram descritos na literatura⁹.

A prevalência do microcarcinoma papilífero da tireoide varia em diferentes estudos. No presente trabalho, foi detectado em 9,1% dos casos. De Carlos¹⁵ relata resultado semelhante, identificando-o incidentalmente em 9,3% dos casos, enquanto Vasileiadis¹⁶ descreve prevalência de 12% em sua amostra.

O presente estudo identificou 15,7% dos casos classificados como não diagnóstico (Bethesda I), dos quais 11,1% apresentaram histologia de malignidade. A presença da categoria não diagnóstico pode estar relacionada a fatores como a habilidade do operador na realização da PAAF guiada de ultrassonografia, experiência do citopatologista, calibre da agulha, profundidade do nódulo e conteúdo cístico^{17, 18}.

Nesse estudo, a categoria Bethesda II (benigno) encontrada foi de 34,8% dos casos, dos quais 5% apresentaram histologia de malignidade, o que é consistente com a literatura (2%-7%)¹⁹. Alguns fatores que podem justificar a presença de falsos negativos incluem o tamanho do nódulo, presença de características ultrassonográficas suspeitas e erros de amostragem. Giles²⁰, em estudo retrospectivo com pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, avaliou a acurácia da citologia benigno e observou maior taxa de falsos negativos em nódulos ≥ 3 cm (11,7%) em comparação aos < 3 cm (4,8%). Mahajan²¹, por sua vez, em estudo prospectivo, não identificou falsos negativos na categoria Bethesda II.

A PAAF, quando evidência atipia de significado indeterminado (Bethesda III), neoplasia folicular (Bethesda IV) ou suspeito de malignidade (Bethesda V), é classificada em categorias de diagnóstico indeterminado, por não permitir a distinção precisa entre lesões benignas e malignas^{22, 23, 24, 25}. Nas categorias indeterminadas, observa-se uma variabilidade significativa e grau de subjetividade entre os diferentes observadores e, dessa forma, surgem incertezas no manejo clínico, dado que existe uma linha tênue entre a não detecção de um câncer e a realização de uma cirurgia desnecessária^{26, 27}.

Uma vez identificada a atipia de significado indeterminado e/ou neoplasia folicular, recomenda-se a repetição da PAAF em um intervalo de tempo reduzido, a realização de testes moleculares ou, em alguns casos, a indicação de intervenção cirúrgica^{4, 8}.

Os testes moleculares auxiliam no diagnóstico dessas categorias. Mutações genéticas podem ser analisadas independentemente ou como parte de painéis de testes moleculares para identificar genes associados a malignidade. As mutações BRAF e RAS são as mais frequentemente associadas ao carcinoma da tireoide²⁸. Li²⁹, recomendou em seu estudo a análise da mutação BRAF V600E, pois aumenta significativamente a precisão do TBSRTC, relatando uma taxa de mutação de 91,29% em pacientes com carcinoma papilífero. Pongsapich³⁰, apoia a utilidade de avaliar a mutação BRAF em citologia

indeterminada, considerando-a altamente específica para o carcinoma papilífero e negativa na Neoplasia Folicular não Invasiva da Tireoide com características nucleares semelhantes a Papilares (NIFTP). No entanto, Chirayath³¹, conclui que a mutação BRAF V600E tem pouca utilidade na previsão do risco de malignidade de amostras de PAAF.

No presente estudo, não se encontrou nenhum caso de citologia maligno. Joseph-Auguste³², em seu estudo retrospectivo, também não identificou casos de citologia maligno.

Neste estudo, foram identificados uma sensibilidade de 75%, especificidade de 95%, VPP de 75%, VPN de 95% e acurácia de 91,7%. Resultado semelhante relatou Reddy²³, em cujo estudo a sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF foram de 72,7%, 95,3% e 90,7%, respectivamente. Uma metanálise, incluindo 16.597 pacientes de 36 estudos apresentou sensibilidade de cerca de 86% e especificidade de cerca de 71%³³. Estudos sobre a precisão diagnóstica da PAAF na avaliação de nódulos tireoidianos revelam significativa variabilidade nos resultados de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (Tabela 3)^{23,22,34,35,36}.

O estudo, identificou uma correlação positiva entre a classificação citológica da PAAF, conforme o sistema Bethesda, e os achados histopatológicos pós-tireoidectomia total. Pacientes com diagnóstico histopatológico de malignidade apresentaram categorias citológicas mais altas no sistema Bethesda, quando comparados àqueles com diagnóstico de tumores benignos ($p = 0,0016$).

Tabela 3. Desempenho Diagnóstico da PAAF para Detecção de Malignidade em Nódulos Tireoidianos: Resultados de Diferentes Estudos.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Reddy (2017) ²³	72,7	95,3	80	91,3	90,7
Abdullah (2018) ²²	95,6	54,8	75,4	89,5	78,9
Zufry (2023) ³⁴	42,85	98,38	90	83,56	84,33
Choudhury (2018) ³⁵	55,6	100	100	93,1	93,7
Zarif (2019) ³⁶	88,9	75,6	79,7	84,4	81,5
Estudo atual	75	95	75	95	91,7

4.1. Limitações

Apesar de apresentar resultados consistentes, o presente estudo possui limitações inerentes ao delineamento retrospectivo, pois coleta os dados a partir de registros existentes, o que pode resultar em informações incompletas ou ausentes nos prontuários médicos. O tamanho da amostra, composto por 115 nódulos, pode representar uma limitação em relação à representatividade das diferentes categorias do Sistema Bethesda. A variabilidade na interpretação citológica pode constituir outra limitação, considerando o grau de

subjetividade presente na avaliação dos patologistas. Ao longo dos seis anos de coleta, podem ter ocorrido avanços nas técnicas citológicas e histológicas, bem como mudanças na prática clínica, o que potencialmente influenciaram os resultados obtidos.

Reconhecer potenciais vieses constitui etapa essencial para aprimorar a qualidade de futuras pesquisas e garantir maior precisão nos resultados.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo, observou-se uma correlação positiva entre os achados citopatológicos dos nódulos tireoidianos, classificados pelo Sistema Bethesda, e os resultados histopatológicos pós-operatórios. Portanto, o sistema Bethesda demonstrou ser uma ferramenta eficaz, na amostra estudada, para avaliar diagnósticos pré-operatórios dos nódulos tireoidianos.

A atualização periódica das diretrizes, com base nas melhores evidências científicas e nos avanços na citopatologia, aliada à promoção de uma comunicação contínua entre citopatologistas, endocrinologistas e cirurgiões, constitui fator fundamental para alinhar as interpretações citológicas aos desfechos clínicos, reduzindo, assim, as variações interobservadores.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699–706. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x>
- [2] Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313(9):926–935. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>
- [3] Oki T, Sugimoto T, Ogawa M, Dabanaka K, Namikawa T, Hanazaki K. Evaluation of follow-up examinations using ultrasonography for patients with thyroid nodules initially diagnosed as benign. *Anticancer Res.* 2019;39(4):2061–2067. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13317>
- [4] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [5] Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA.* 2018;319(9):914–924. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898>
- [6] Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary management of thyroid nodules. *Annu Rev Med.* 2022;73:517–528. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-015032>
- [7] Langdon J, Gupta A, Sharbidre K, Czeyda-Pommersheim F, Revzin M. Thyroid cancer in pregnancy: diagnosis, management, and treatment. *Abdom Radiol (NY).* 2023;48(5):1724–1739. <https://doi.org/10.1007/s00261-023-03808-1>
- [8] Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System

- for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039–1044. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>
- [9] Durgun C. Correlation of thyroid fine needle aspiration biopsy with histopathological results. *Cureus*. 2023;15(5):e39130. <https://doi.org/10.7759/cureus.39130>
- [10] Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):240–64. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400002>
- [11] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teeffey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
- [12] Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159–1165. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0274>
- [13] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
- [14] Han M, Fan F. Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology—An updated review. *J Clin Transl Pathol*. 2023;3(2):84–98. <https://doi.org/10.14218/JCTP.2023.00005>
- [15] De Carlos J, Ernaga A, Irigaray A, Pineda JJ, Echegoyen A, Salvador P, Anda E. Incidentally discovered papillary thyroid microcarcinoma in patients undergoing thyroid surgery for benign disease. *Thyroid*. 2022;32(11):802–809. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03089-6>
- [16] Vasileiadis I, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *Head Neck*. 2013;35(9):1192–1196. <https://doi.org/10.1002/hed.23333>
- [17] Idrees T, Rashied AA, Kim B. Nondiagnostic fine needle aspiration of thyroid nodules: review of predisposing factors. *Endocr Pract*. 2024;30(9):e189–e197. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.09.015>
- [18] Rechter M, Saraph S, Cohen H, Ronen O. Nondiagnostic test result rates following thyroid extra-fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol*. 2023;159(1):98–102. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac136>
- [19] Angell TE, Maurer R, Wang Z, Kim MI, Alexander CA, Barletta JA, et al. A cohort analysis of clinical and ultrasound variables predicting cancer risk in 20,001 consecutive thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5013–5020. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00664>
- [20] Giles WH, MacLellan RA, Gawande AA, Ruan DT, Alexander EK, Moore FD Jr, et al. False negative cytology in large thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):152–157. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3952-7>
- [21] Mahajan S, Manjula BV, Vaishnavi R, John N, Babu B. Usefulness of The Bethesda System of Reporting Thyroid Cytopathology in surgical planning. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl.2):2286–2291. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02335-5>. PMID: 36452664. PMCID: PMC9702001.
- [22] Abdullah N, Hajeer M, Abudalu L, Sughayer M. Correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology at two institutions in Jordan. *Cytojournal*. 2018;15:24. https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_53_17
- [23] Reddy P, Prakash A, Giriyan S. Evaluation of Bethesda system for reporting thyroid cytology with histopathological correlation. *Int J Res Med Sci*. 2017;6(1):247–252. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20175728>
- [24] Delman AM, Turner KM, Ammann AM, Sisak S, Farooqui Z, Holm TM. The national rate of malignancy among Bethesda III, IV, and V thyroid nodules is higher than expected: a NSQIP analysis. *Surgery*. 2022;172(2):453–460. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.06.049>
- [25] Bayrak BY, Erucar AT. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0530-9>
- [26] Bagis M, Can N, Sut N, Tastekin E, Erdogan EG, Bulbul BY, et al. A comprehensive approach to the thyroid Bethesda category III (AUS) in the transition zone between 2nd edition and 3rd edition of The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: subcategorization, nuclear scoring, and more. *Endocr Pathol*. 2024;35(1):51–76. <https://doi.org/10.1007/s12022-024-09797-1>
- [27] Guerreiro SC, Tastekin E, Mourao M, Loureiro I, Eusebio R, Marques HP, et al. Impact of the 3rd edition of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on grey zone categories. *Acta Cytol*. 2023;67(6):593–603. <https://doi.org/10.1159/000534884>
- [28] Antonia TD, Maria LI, Ancuta-Augustina GG. Preoperative evaluation of thyroid nodules – diagnosis and management strategies. *Pathol Res Pract*. 2023;246:154516. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154516>
- [29] Li XJ, Mao XD, Chen GF, Wang QF, Chu XQ, Hu X, et al. High BRAF V600E mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16343. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016343>
- [30] Pongsapich W, Chongkolwatana C, Pongvarin N, Amornpichetkul K, Piyawattayakorn N, Vejvisithsakul P, et al. BRAF mutation in cytologically indeterminate thyroid nodules: after reclassification of a variant thyroid carcinoma. *Oncotargets Ther*. 2019;12:1465–1473. <https://doi.org/10.2147/OTT.S190001>
- [31] Chirayath SR, Pavithran PV, Abraham N, Nair V, Bhavani N, Kumar H, et al. Prospective study of Bethesda categories III and IV thyroid nodules: outcomes and predictive value of BRAF(V600E) mutation. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):278–281. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_635_18
- [32] Joseph-Auguste J, Lin L, Demar M, Duffas O, Molinier V, Sulpicy C, et al. Epidemiologic, clinical, ultrasonographic, and cytological features of thyroid nodules in predicting malignancy risk: a retrospective study of 442 French Afro-Caribbean patients. *J Oncol*. 2020;2020:1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/8830207>
- [33] Hsiao V, Massoud E, Jensen C, Zhang Y, Hanlon BM, Hitchcock M, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle

- biopsy in the detection of thyroid malignancy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2022;157(7):561–571.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.1349>
- [34] Zufry H, Nazarrudin N, Zulfa PO, Sucipto KW, Kamarlis RK, Ekadamayanti AS, et al. Comparative analysis of accuracy between fine-needle aspiration biopsy and postoperative histopathology for detecting large thyroid nodules: a retrospective observational study. *Narra J.* 2023;3(2):e206.
<https://doi.org/10.52225/narra.v3i2.206>
- [35] Choudhury S, Deshpande AH, Gargade CB. The Bethesda system for reporting thyroid FNAC: a cytohistological correlation in a newly established institute. *Indian J Pathol Oncol.* 2018.
<https://doi.org/10.18231/2394-6792.2018.0124>
- [36] Zarif HA, Ghandurah SE, Al-Garni MA, Binmahfooz SK, Alsaywid BS, Satti MB. Thyroid nodules cytopathology applying the Bethesda system with histopathological correlation. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;7(1):16–21.
https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_178_17