

Nódulo tiroideo en pediatría: riesgo de malignidad para cada categoría Bethesda

M.F. Varela¹, J. Udaquiola¹, R. Vagni¹, A. Jaén², G. Alonso³, J.M. Moldes¹, P. Lobos¹, D. Liberto¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. Sección Cirugía General. Sector Cabeza y Cuello. ²Servicio de Anatomía Patológica.

³Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

RESUMEN

Objetivo. El nódulo tiroideo es un hallazgo infrecuente en pediatría. Algunos autores destacan la mayor tasa de malignidad en este grupo.

La clasificación Bethesda, creada en pacientes adultos para estratificar los nódulos tiroideos según el riesgo de malignidad, constituye un sistema de referencia en el algoritmo terapéutico de esta patología. La *American Thyroid Association* propone homologar esta clasificación a la población pediátrica, si bien no existen datos que demuestren que el riesgo sea equivalente.

El objetivo fue evaluar el riesgo de malignidad de cada categoría Bethesda en la población pediátrica.

Materiales y método. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes pediátricos con nódulos tiroideos punzados con aguja fina durante el periodo 2005-2017. Luego se analizó su evolución ulterior comparando la categoría Bethesda asignada (citología) con la histología de la pieza quirúrgica. Para los pacientes sin indicación quirúrgica, se comparó con la evolución clínica e imagenológica.

Resultados. 105 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron 47 por seguimiento inadecuado. El 100% de los Bethesda I fueron nódulos benignos. El 6,5% de los Bethesda II fueron malignos. Todos los nódulos Bethesda IV, V y VI fueron malignos por histología.

Conclusión. El porcentaje de malignidad entre los nódulos Bethesda II, IV, V y VI fue mayor al publicado. El riesgo de malignidad entre los pacientes pediátricos podría ser mayor al descrito en adultos para cada categoría de Bethesda. Estos resultados podrían ser significativos a la hora de establecer las estrategias tanto terapéuticas como de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Pediatría; Nódulo tiroideo; Bethesda; Cáncer tiroideo.

THYROID NODULES IN CHILDREN: RISK OF MALIGNANCY FOR EACH BETHESDA CATEGORY

ABSTRACT

Purpose. Thyroid nodules are unusual findings in children. Some authors highlight the higher rate of malignancy in this group.

The Bethesda system, created in adults to stratify thyroid nodules according to the risk of malignancy, constitutes a reference system for the management of this pathology. The *American Thyroid Association* promotes its use in the pediatric population, although there is no available data showing an equivalent risk.

The aim of this study was to assess the risk of malignancy represented by each Bethesda stage in a pediatric study population.

Methods. A retrospective cohort study was performed in pediatric patients with thyroid nodules biopsied by fine needle aspiration, during the period 2005-2017. During the follow-up, the outcome was assessed by comparing the Bethesda stage (cytology) with the surgical specimen histology. For patients not surgically treated, Bethesda Class was compared with the clinical and imaging follow up.

Results. 105 patients with fine needle aspiration of a thyroid nodule were analyzed and classified by the Bethesda system. 47 patients were excluded for incomplete follow-up. All Bethesda I nodules were benign, 6.6% of Bethesda II were malignant and all Bethesda IV, V and VI nodules were histologically malignant.

Conclusion. The rate of malignancy among patients with Bethesda II, IV, V and VI was higher than published in Bethesda classification for adults. The risk of malignancy in pediatric patients might be greater than expected. These results may have a significant impact on follow-up strategies and also in therapeutic algorithms.

KEY WORDS: Children; Thyroid nodule; Bethesda; Thyroid cancer.

INTRODUCCIÓN

El nódulo tiroideo es un hallazgo poco frecuente en pediatría⁽¹⁻³⁾. Algunos autores resaltan la mayor tasa de malignidad en ellos^(1,3-8). Entre los factores de riesgo de malignidad reportados para el nódulo tiroideo se describen la edad menor a 20 años o mayor a 60, la irradiación previa, los síntomas de compresión o invasión local, el sexo masculino y la historia familiar de cáncer tiroideo o de neoplasia endocrina múltiple^(9,10). Por último, hay evidencia de mayor riesgo de cáncer

Correspondencia: Dr. Daniel H. Liberto. Servicio de Cirugía Pediátrica. Sección Cirugía General. Sector Cabeza y Cuello. Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D. Perón 4190, C1181ACH CABA, Argentina.
E-mail: daniel.liberto@hospitalitaliano.org.ar

Trabajo presentado en forma parcial en el XI Congreso de Cirugía Pediátrica del Cono Sur de América (CIPESUR) 2015.

Recibido: Mayo 2019

Aceptado: Julio 2019

en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves^(11,12).

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) resulta un estudio seguro, rápido, costo-efectivo, confiable y constituye al momento la herramienta diagnóstica más apropiada para estratificar los pacientes según el riesgo de malignidad^(13,14). Dicha estratificación se realiza a partir de una clasificación creada en pacientes adultos llamada sistema Bethesda (BT) en la cual los pacientes, de acuerdo a lo observado en la PAAF, son categorizados en seis grupos de riesgo. La estimación del riesgo de malignidad permite tomar una conducta diagnóstico-terapéutica acorde, discriminando los pacientes con indicación de seguimiento clínico de aquellos que se benefician de una intervención quirúrgica⁽¹⁵⁾.

La experiencia de nuestro centro, acorde a lo que ya otros autores han observado, parecería indicar que el riesgo de cáncer en nódulos tiroideos pediátricos es mayor para cada categoría de BT comparada con los pacientes adultos⁽¹⁾. La escasez de información al respecto y la falta de series significativas reportadas genera cierta incertidumbre en el tratamiento de esta población de pacientes.

El **objetivo** del presente trabajo es evaluar el riesgo de malignidad que representa cada categoría BT, en la población pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires con nódulos tiroideos diagnosticados en el periodo 2005-2017.

MATERIALES Y MÉTODO

Población de estudio

Se identificaron todos los pacientes pediátricos con nódulos tiroideos seguidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Se incluyeron pacientes con nódulos tiroideos biopsiados mediante PAAF (diagnóstico citológico), menores de 18 años al momento del diagnóstico.

Se excluyeron todos aquellos pacientes sin diagnóstico histológico y con seguimiento clínico inadecuado (menor a 6 meses).

Diseño epidemiológico

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. La muestra incluyó pacientes con nódulos tiroideos seguidos en el centro mencionado, diagnosticados durante el periodo 2005-2017 y biopsiados mediante PAAF.

Los datos fueron extraídos de la historia clínica electrónica.

La cohorte de pacientes fue dividida en dos grupos (Fig. 1): en el **grupo 1** se incluyeron pacientes que fueron operados luego de la PAAF por presentar algún criterio quirúrgico. En el **grupo 2** se incluyeron pacientes que no fueron operados, y fueron seguidos durante, al menos, 6 meses después de la punción. El seguimiento de este último grupo fue clínico e imagenológico con controles ecográficos.

Para cada PAAF fue asignada la categoría BT correspondiente por parte del patólogo. Para los propósitos de este

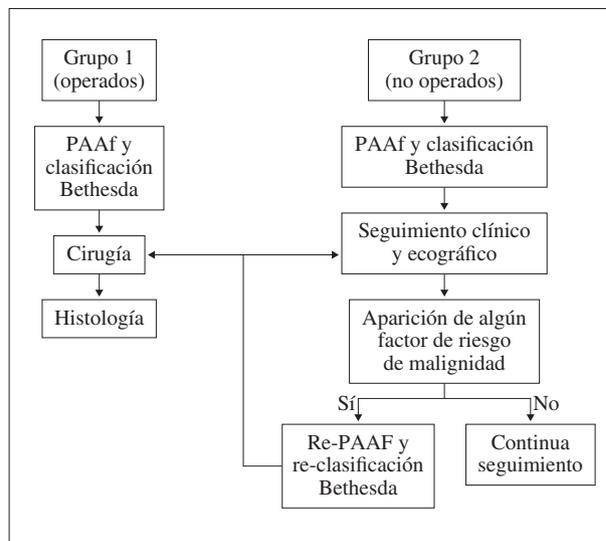


Figura 1. Diseño epidemiológico de la cohorte de estudio.

trabajo, la muestra de punciones fue revalorada y clasificada por el mismo patólogo en ciego (es decir, desconociendo la categoría asignada originalmente), quien asignó las categorías Bethesda definitivas. El médico patólogo fue seleccionado por su amplia experiencia en patología tiroidea y en el uso de la clasificación BT.

Según la categoría BT, cada nódulo presentó un determinado riesgo de malignidad. Este riesgo se comparó con su comportamiento final en el seguimiento para estimar el porcentaje real de malignidad de cada categoría (*outcome*).

El porcentaje de malignidad se estimó entonces comparando la categoría BT de cada nódulo con la histología (*gold standard* diagnóstico) de la pieza quirúrgica, en el caso del *grupo 1*. En el caso de los pacientes que no tuvieron indicación quirúrgica (*grupo 2*), el BT se comparó con la evolución clínica e imagenológica en el transcurso de, al menos, 6 meses de seguimiento. Durante dicho seguimiento, se valoró la aparición de factores de riesgo de malignidad tanto clínicos (crecimiento del nódulo, palpación de adenopatías locorregionales) como ecográficos del nódulo (crecimiento mayor de 1 cm, hipocogenicidad, irregularidad de los márgenes, flujo vascular intranodular aumentado, microcalcificaciones y/o presencia de adenopatías cervicales)⁽⁵⁾, siguiendo las recomendaciones publicadas en las guías de la *American Thyroid Association*⁽¹⁶⁾. Ante la aparición de alguno de estos factores de riesgo, se repitió la punción para reclasificar al paciente y, eventualmente, realizar un procedimiento quirúrgico si estuviera indicado.

De esta manera, se estimaron los porcentajes de malignidad y se compararon con el riesgo de malignidad reportado en la literatura, según la publicación de Bethesda.

El resto de las variables analizadas fueron: la edad al diagnóstico del nódulo, sexo, antecedentes de radiación ionizante y/o tiroiditis y antecedentes familiares de patología tiroidea.

Tabla I. Proporción de nódulos tiroideos analizados para cada categoría Bethesda y modo de seguimiento.

Categoría	Operados n (%)	No operados n (%)	Total n (%)
BI	2/7 (29)	5/7 (71)	7 (12)
BII	15/31 (48)	16/31 (52)	31 (53,5)
BIII	0/0 (0)	0/0 (0)	0 (0)
BIV	1/1 (100)	0/1 (0)	1 (1,8)
BV	6/6 (100)	0/6(0)	6 (10,3)
BVI	13/13 (100)	0/13 (0)	13 (22,4)
N total (%)	37 (64)	21 (36)	58 (100)

Tabla II. Proporción de nódulos tiroideos malignos para cada categoría Bethesda.

Categoría	Malignidad operados	Malignidad no operados	Malignidad global N (%)
BI	0/2	0/5	0/7 (0)
BII	2/15	0/16	2/31 (6,5)
BIII	0/0	–	–
BIV	1/1	–	1/1 (100)
BV	6/6	–	6/6 (100)
BVI	13/13	–	13/13 (100)
N total nódulos	37	21	58

Para las características basales de la población, las variables cuantitativas se expresaron como media, desvío estándar, y las cualitativas como número absoluto y porcentaje.

Para la correlación cito-histológica, se estimó el valor predictivo positivo (VPP), considerando que las categorías de BT intentan predecir riesgo de benignidad y malignidad.

Consideraciones éticas

El protocolo #2600 del presente estudio fue valorado y aprobado por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, en el marco del cuerpo de principios promulgados en la Declaración Mundial de Helsinki.

RESULTADOS

Un total de 105 pacientes de la cohorte analizada cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron de la muestra 47 pacientes por seguimiento inadecuado. Esto se debe en parte a que nuestra institución es un centro de derivación nacional y muchos pacientes realizan el seguimiento alejado en sus lugares de origen.

La muestra analizada (n=58) fue estratificada en dos grupos como se mencionó anteriormente. En el **grupo 1** (pacientes que luego de la PAAF, fueron operados), se halló una N de 37 pacientes (64%). En el **grupo 2** (pacientes que luego de la PAAF, fueron seguidos clínica e imagenológicamente), reclutamos una N de 21 pacientes (36%) (Tabla I).

El 90% (n=52) de los pacientes fueron de sexo femenino. La media de la edad al momento del diagnóstico del nódulo fue de 14,3 años, con un desvío estándar de 2,82, un rango de 11, un mínimo de 7 y un máximo de 18 años.

En el 68% de los pacientes el bocio fue la forma de presentación clínica, con la palpación de uno o más nódulos por parte del propio paciente o en el examen físico rutinario del pediatra. El resto de los nódulos se diagnosticaron como hallazgo ecográfico en el estudio de pacientes con algún trastorno endocrinológico, principalmente tiroiditis, o en forma accidental en el contexto de una patología no relacionada.

Ninguno de los pacientes con cáncer de tiroides presentó antecedente de irradiación y el 59% tenía antecedente de tiroiditis diagnosticada por anticuerpos positivos o anatomía patológica.

Los antecedentes familiares pudieron evaluarse en el 56% de los pacientes (n=33) donde se hallaron datos explícitos en la historia clínica acerca de los mismos. Dentro de los antecedentes familiares de primer grado encontramos un 24% de hipotiroidismo, 12% de nódulos tiroideos benignos, 6% de hipertiroidismo y 3% de pacientes con antecedentes de bocio multinodular. Extendimos la evaluación del antecedente de cáncer de tiroides a los familiares de segundo grado, hallando un 18% del mismo.

De acuerdo a los criterios de inclusión establecidos, todos los pacientes de la muestra fueron punzados y estratificados según la clasificación de BT.

Las punciones fueron realizadas bajo guía ecográfica, por el mismo radiólogo especializado en intervencionismo guiado por imágenes, con amplia experiencia en la patología tiroidea.

Una vez punzados y estratificados por categoría, se calcularon los porcentajes de malignidad para ambos grupos de pacientes (Tabla II) (Fig. 2). Entre los pacientes **Bethesda I (n=7)**, 2 pacientes se operaron por bocio y el resto fue seguido clínicamente. Ningún paciente de este grupo presentó un nódulo maligno. Dentro del grupo **Bethesda II (n=31)**, el 48% se operó por bocio y el 52% fue seguido clínicamente. El 6,5% (n=2) de estos nódulos fueron malignos. Ningún paciente en nuestra serie fue incluido en la categoría **Bethesda III (n=0)**. Solo un paciente fue punzado en dos nódulos durante el mismo procedimiento, cuyos Bethesda fueron III y V, siendo tratado por su Bethesda más alto y diagnosticado como un carcinoma papilar.

Hubo un solo paciente **Bethesda IV (n=1)**, que fue tiroidectomizado y en el análisis histopatológico de la pieza se diagnosticó un carcinoma. En el grupo **Bethesda V (n=6)**, todos los pacientes fueron operados y se confirmó un tumor maligno. Lo mismo ocurrió con la categoría **Bethesda VI (n=13)** que presentó 100% de malignidad.

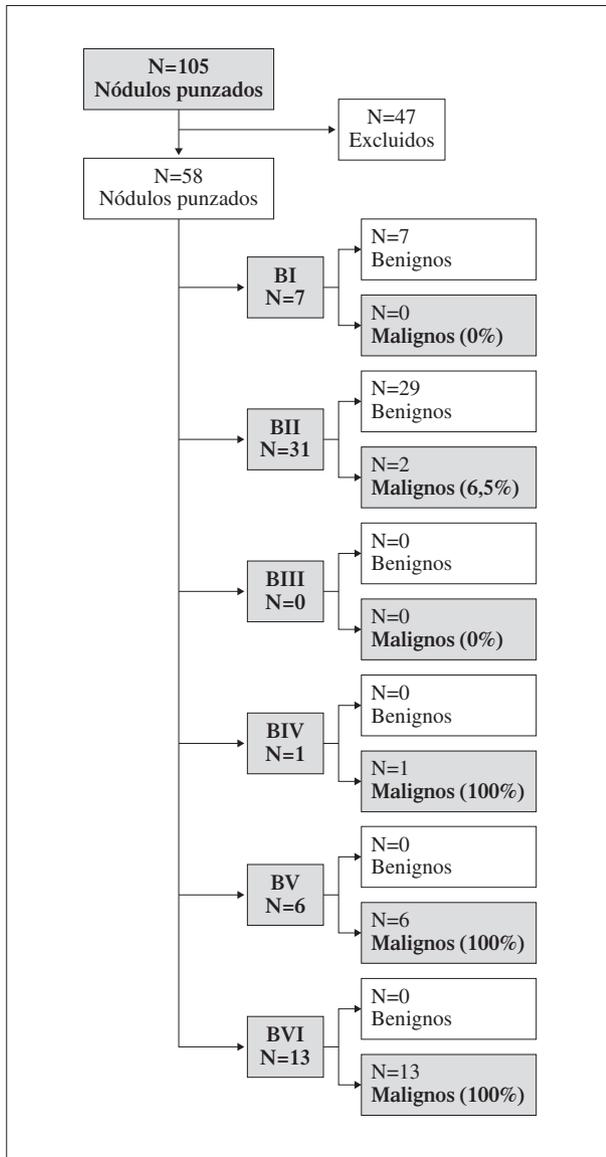


Figura 2. Flujograma de población estudiada. Malignidad de cada categoría.

Para el *grupo 1* (operados) ($n=37$), se analizó la correlación cito-histológica, es decir, la tasa de malignidad *por histología* (*gold standard* diagnóstico) para cada categoría BT. No hubo pacientes BI malignos (solo 2 pacientes fueron operados), pero el resto de las categorías evaluadas, mostraron tasas de malignidad superiores a las publicadas en Bethesda (Tabla III), siendo el VPP de malignidad para las categorías IV, V y VI de 1.

Para el *Grupo 2* ($n=21$), se valoró la tasa de malignidad en base al seguimiento clínico e imagenológico (Tabla II). El 100% de los pacientes de este grupo pertenecieron a las categorías BI y BII. Dos pacientes requirieron repunción por presentar algún criterio de riesgo de malignidad durante el seguimiento, pero ninguno de estos pacientes requirió final-

Tabla III. Riesgo de malignidad para cada categoría Bethesda según dos series Pediátricas respecto a la serie original.

Categoría	Syed Z. Ali y otros (adultos)	Olov Norlén y otros (pediátrica)	Varela MF, Liberto D y otros (pediátrica)
BI	1-4%	0%	0%
BII	0-3%	0%	6,5%
BIII	5-15%	18%	–
BIV	15-30%	100%	100%
BV	60-75%	100%	100%
BVI	97-99%	100%	100%

mente cirugía debido a que la categoría Bethesda continuó siendo I/II y ninguno presentó nuevas características en la evolución que hicieran sospechar malignidad.

Los nódulos malignos ($n=22$) fueron clasificados por estirpe histológica. El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma papilar (91%) ($n=20$), con solo 1 paciente con carcinoma folicular y 1 paciente con carcinoma medular.

El tiempo de seguimiento promedio fue de 48,2 meses (6-153) con un desvío estándar de 35,4.

DISCUSIÓN

La clasificación de BT fue creada en pacientes adultos para categorizar a los nódulos tiroideos según el riesgo de malignidad, y constituye en la actualidad un sistema de referencia mundial en el algoritmo del manejo del nódulo tiroideo⁽¹⁷⁾. Si bien estas probabilidades fueron estimadas en la población adulta, su uso se ha extendido entre los especialistas de la pediatría, en parte debido a que la prevalencia de la enfermedad en la infancia es baja como para crear rápidamente estadísticas propias que sean representativas.

Equivalente a la categoría BT, la *British Thyroid Association* propone la clasificación THY⁽¹⁸⁾, con algunas diferencias de escasa relevancia en la clínica.

La utilización de este sistema ha estandarizado tanto el reporte de resultados como la práctica clínica, facilitando la selección de pacientes para el tratamiento quirúrgico.

En base al resultado de la citología obtenida por PAAF del nódulo, se clasifica al paciente en una de las 6 categorías BT y acorde al riesgo de malignidad de cada una de ellas, se plantea la correspondiente conducta terapéutica⁽¹⁷⁾.

En nuestra serie, el porcentaje general de malignidad para cada categoría BT fue superior en todas las categorías presentes en la muestra (excepto para BI) respecto a lo publicado en la literatura⁽¹⁷⁾. En la figura 3 puede apreciarse a modo de ejemplo un nódulo de la serie reportado como Bethesda II en el extendido de la punción (imagen superior) e informado

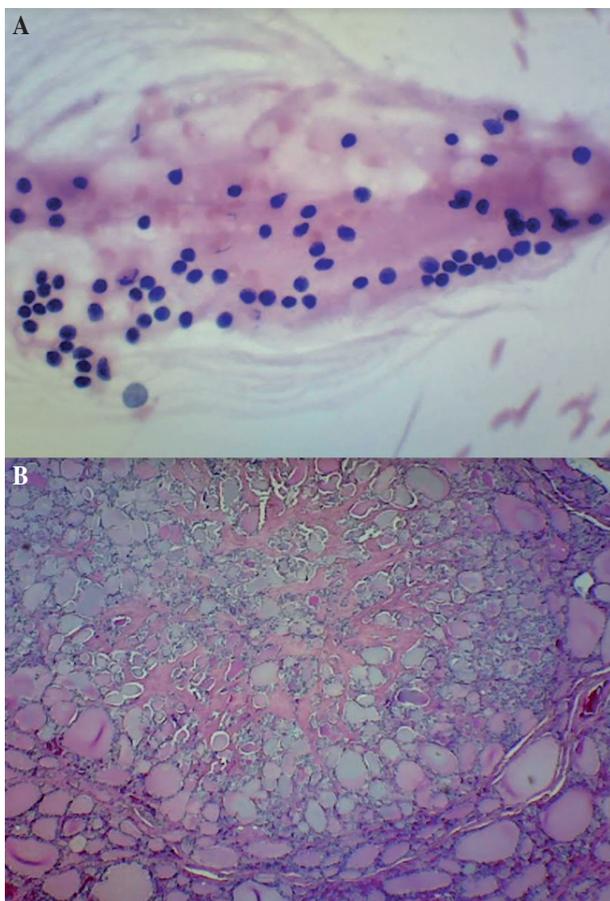


Figura 3. Nódulo tiroideo. A) Citología (Bethesda II). B) Microscopía (microcarcinoma papilar).

como carcinoma papilar en la microscopía de la pieza quirúrgica (imagen inferior).

La *American Thyroid Association* (ATA) propone en su consenso sobre manejo de nódulos tiroideos en pediatría⁽¹⁶⁾ homologar la clasificación BT a la población pediátrica, si bien no existen datos que demuestren que el riesgo es equivalente^(3,4). Por el contrario, y según se aclara en el mencionado consenso⁽¹⁶⁾, el riesgo de malignidad en la población pediátrica podría ser mayor al esperado en casi todas las categorías.

Como primera aproximación a estos hallazgos, la ATA propuso particularmente para la población BIII, tomar una conducta quirúrgica en la mayoría de los pacientes, debido a que la posibilidad de malignidad podría ser de alrededor de un 28%⁽¹⁶⁾, lo cual representa al menos el doble de lo publicado en el artículo original de BT.

Como puede visualizarse en la tabla III, donde se compara el riesgo de malignidad de la clasificación original con la observada en pacientes pediátricos, todas las categorías evaluadas (excepto BI que representa muestras no satisfactorias) presentan mayor porcentaje de malignidad, con diferencias francamente significativas.

Estos resultados podrían aportar conocimientos vinculados al algoritmo terapéutico y de seguimiento utilizado en estos pacientes, sobre todo para categorías mayores a la III, en las cuales se registraron porcentajes muy altos de malignidad con un VPP de 1.

Respecto al grupo de pacientes BIII, si bien no se ve representado en nuestra serie, supone clásicamente una categoría de significado indeterminado en cuanto a riesgo de malignidad⁽¹⁹⁾. Ello ocasiona un desafío para el equipo médico en el manejo de pacientes cuya categoría no tiene una significancia del todo clara. Frente a esta situación, la *American Society for Clinical Pathology* en el marco de la “*National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference*”⁽¹⁷⁾, propone realizar esfuerzos para limitar el uso de la categoría III al 7% o menos. Para ello, recomienda distintas estrategias como la asignación de patólogos especializados, la utilización de la guía ecográfica para la realización de las punciones, la reconfirmación de la citología con nueva punción si fuera necesario, entre otras^(17,20).

En concordancia con dichas recomendaciones, la escasez de pacientes BIII en nuestra serie (0%) responde a dicha filosofía. La asignación de personal especializado, tanto para la realización de la punción como para el análisis de las muestras, generó en nuestro caso la ausencia de pacientes clasificados como BIII, lo cual si bien representa un subgrupo que no pudimos analizar, es un reflejo de la calidad alcanzada por nuestro equipo de trabajo.

El cáncer tiroideo continúa siendo una patología de baja frecuencia en la edad pediátrica. Sin embargo, no solo el riesgo de malignidad impresiona ser mayor al esperado, sino que además se reporta mayor frecuencia de afectación ganglionar regional, extensión extratiroidea y metástasis pulmonares⁽²¹⁾ al momento del diagnóstico, en relación a lo observado en adultos⁽¹⁶⁾. Frente a ello, las directrices que recomiendan la utilización de algoritmos creados para la población adulta, merecen al menos, revaloración epidemiológica en poblaciones pediátricas representativas.

Reportamos al tamaño muestral de la serie y a la falta de pacientes correspondientes a todas las categorías como limitaciones del trabajo. En esa línea, consideramos que sería interesante recolectar series más numerosas mediante estudios colaborativos multicéntricos, necesarios en pediatría para patologías de baja prevalencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ugarte F, García H, Codner E. Nódulo tiroideo en el niño. *Revista Med Chile*. 2004; 132(10): 1256-7.
2. Zamorano M, Torres M, Fuentes A, Mancilla Ch M, Others. 7. Cáncer de tiroides pediátrico: Serie de casos. *Rev Chile Cir*. 2009; 61(1): 21-6.
3. Arnold MA, Nicol KK. 9. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology is applicable to frozen section diagnosis in children. *Pediatr Dev Pathol*. 2015; 18(2): 139-45.

4. Norlén O, Charlton A, Sarkis LM, Henwood T, Shun A, Gill AJ, et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(7): 1147-9.
5. Papendieck P, Gruñeiro-Papendieck L, Venara M, Acha O, Cozzani H, Mateos F, et al. Differentiated Thyroid Cancer in Children: Prevalence and Predictors in a Large Cohort with Thyroid Nodules Followed Prospectively. *J Pediatr*. 2015; 167(1): 199-201.
6. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3238-45.
7. Dinauer CA. Malignancy Rates in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules among Children Are Lower Than Previously Reported but Remain Higher Than in Adults [Internet]. Vol. 31, *Clinical Thyroidology*. 2019. p. 158-61.
8. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol*. 2013; 57(4): 341-8.
9. Pedroza Ballesteros A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Cirugía* [Internet]. 2008; 23(2). Available from: <http://www.redalyc.org/html/3555/355534480008/>
10. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 2013: 965212.
11. Nagayama Y. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer - The Pathogenic Connection: A 2018 Update. *Horm Metab Res* [Internet]. 2018 Aug 6; Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/a-0648-4593>
12. Azizi G, Malchoff CD. Autoimmune thyroid disease: a risk factor for thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2011; 17(2): 201-9.
13. Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5 Suppl 1: 7-69.
14. Haber RS. Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. In: *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. 2000. p. 125-35.
15. 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.
16. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer. *Thyroid*. 2015; 25(7): 716-59.
17. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1159-65.
18. Dottorini ME, Mansi L. P. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Perros, ed. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(6): 1218-9.
19. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. 10. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014; 24(5): 832-9.
20. Rivkees SA, Dinauer CA. The Pediatric Thyroid Nodule and Papillary Thyroid Cancer Management [Internet]. *Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. 2017. p. 199-216. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-43618-0_13
21. Dinauer CAW, Welch Dinauer CA, Tuttle M, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults [Internet]. Vol. 49, *Clinical Endocrinology*. 1998. p. 619-28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00584.x>