

Tiroid Nodülü Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekrarı Gerekli Midir?

Is a Repeated Fine Needle Aspiration Biopsy Necessary in The Follow-Up of Thyroid Nodules?

Recayi Çapoğlu¹, Zülfü Bayhan², Emre Gönüllü³, Mertcan Akçay², Tarık Harmentepe², Furkan Küçük², Hakan Demir¹

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zülfü Bayhan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Sakarya, Türkiye

T: +90 530 928 58 73

E-mail : zulfubayhan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 17.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Recayi Çapoğlu <https://orcid.org/0000-0003-4438-4301>, rcapoglu@gmail.com

Zülfü Bayhan <https://orcid.org/0000-0002-7587-7267>, zulfubayhan@gmail.com

Emre Gönüllü <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>, emregonullu@gmail.com

Mertcan Akçay <https://orcid.org/0000-0003-3513-292X>, mertcan.akcay54@gmail.com

Tarık Harmentepe <https://orcid.org/0000-0003-2888-7646>, tarikharmantepe@gmail.com

Furkan Küçük <https://orcid.org/0000-0002-2558-9144>, ifurkankucuk@gmail.com

Hakan Demir <https://orcid.org/0000-0001-5973-4605>, hakan-demir06@hotmail.com

Cite this article/Atıf: Çapoğlu R, Bayhan Z, Gönüllü E, Akçay M, Harmentepe T, Küçük F, Demir H. Tiroid Nodülü Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekrarı Gerekli Midir? Sakarya Tıp Dergisi 2022;12(4): 721-727 DOI: 10.31832/smj.1183637

Öz

Amaç	Günümüzde yapılan bazı tiroid biyopsi sonuçlarında takip mi yoksa tedavi mi konusu halen tartışmalıdır. Hangi özelliklere sahip tiroid nodüllerinde ameliyat veya takip yapılmasında birden fazla biyopsi yapılmasının tedavideki yerini araştırmayı amaçladık
Yöntem	Bir üçüncü basamak hastanede 2014-2022 yılları arasında tiroidektomi yapılan olgular retrospektif incelendi. Preoperatif biyopsi ve postoperatif patoloji sonuçları bağımsız değişkenlerle karşılaştırıldı.
Bulgular	Radyolojik TI-RADS sınıflaması yüksek, artmış nodül çapı olan ve ilaçla regüle olan grupta artmış malignite riski görüldü ($p < 0.05$).Tekrarlanan İİAB sonucuna göre ameliyat edilmiş grupların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarına göre benign- malign olanlar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$). Önemi belirsiz atipi grubunda artmış TI-RADS postoperatif malign patolojiyle uyumlu bulundu.
Sonuç	İlk biyopsi sonucuna göre cerrahi endikasyonu tartışmalı olgularda, TI-RADS sınıflaması ve nodül çapı tekrar biyopsi gerektirmeksizin tiroidektomi endikasyonunda yol gösterici olabilir.
Anahtar kelimeler	İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Tiroid nodülü, Önemi belirsiz atipi, Tiroidektomi

Abstract

Objective	The issue of whether to follow up or to treat regarding some thyroid biopsy results is still controversial. This study aims to determine which of the thyroid nodules that have undergone fine-needle biopsy should be evaluated with re-biopsy and which should be operated on.
Methods	Patients who underwent thyroidectomy in a tertiary hospital between 2014 and 2022 were analyzed retrospectively. Preoperative biopsy and postoperative pathology results were compared with independent variables.
Results	An increased risk of malignancy was observed in the group with high radiological TI-RADS classification, increased nodule diameter, and drug-regulated group ($p < 0.05$). As regards to the results of repeated FNAB, a significant difference was observed between the benign and malignant groups in regards to the postoperative pathology results of the operated groups ($p < 0.05$). In the atypia group of uncertain significance, increased TI-RADS was consistent with postoperative malignant pathology.
Conclusion	TI-RADS classification and nodule diameter may be beneficial for thyroidectomy operation without the need for a second biopsy in surgically suspicious cases with the first biopsy result
Keywords	Fine-needle aspiration biopsy, Thyroid nodule, Atypia of undetermined significance, Thyroidectomy



GİRİŞ

Tiroid bezinde nodüllerin bulunması oldukça yaygın görülen bir durumdur. Bu nodüllerin büyük bir kısmı iyi huylu olmasına rağmen nodüldeki maligniteyi dışlamak için disiplinli bir muayene laboratuvar ve radyolojik değerlendirme gereklidir. Gelişmiş ülkelerde tanı teknolojilerinin etkin kullanımı ile artan erken evre asemptomatik halde tiroid kanserlerinin teşhis edilmesi tiroid kanserinin dünya çapında tüm kanserler arasında en hızlı artan insidans oranına sahip olmasından sorumludur¹. Son zamanlarda gelişmiş dünya ülkelerinin çoğunda tiroid kanseri insidansının arttığı görülmektedir. Örneğin Kanada'da, tiroid kanseri yıllık insidans oranları 1998-2007 arasında ortalama %7 artmış iken, 2012'de 5000'den fazla yeni vaka tanı konuldu². Bu artış eğiliminin bir kısmı radyasyona maruz kalmayla ilişkili olarak gösterilse de tanısız görüntülemelere daha kolay ulaşımın tiroid kanseri oranlarının artmasında daha etkili olduğu görüşü savunulmaktadır. Bu tanı yöntemleri ile aynı zamanda erken evre, asemptomatik halde tiroid kanserleri de saptanabilmektedir³. Kolay uygulanabilmesi, yaygınlığı ve ucuz maliyeti nedeniyle tiroid nodülü değerlendirmesinde ilk adım olarak ultrasonografi önerilmektedir^{3,4}. Ayrıca ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) tiroid nodüllerinde malignite riskini değerlendirmede minimal invaziv yöntemle uygulanabilmesi ve uygun maliyetle doğru tanının konulabileceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır⁴. Ultrasonda tiroid nodüllerinin belirli özellikleri malignite riskini öngörebilmektedir ve İİAB yapılması için önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır bu kriterlerin çeşitli duyarlılık ve özgüllükleri vardır ancak bu parametrelerin hiçbiri tek başına maligniteyi etkili bir şekilde dışlamamaktadır ve tanı için yeterli olmamaktadır. Nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre malignite riskini belirlemek için çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı TI-RADS'tir⁵. Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi ise ultrasonografik olarak riskli değerlendirilen hastalarda yapılan İİAB sonuçlarının sitolojik yorumlanmasını standardize etmek ve öngörülen kategoriye özgü malignite riski için

önerilen klinik yaklaşımı belirlemek için oluşturulmuş 6 kategorili bir sınıflandırma sistemidir.⁶

Bu çalışmada merkezimizde preoperatif iki kez İİAB yapılan hastaların ameliyat endikasyonları ile postoperatif patoloji sonuçlarını karşılaştırarak, preoperatif yönetimdeki belirsizlikler ve klinik karar vermedeki roller ile ilgili deneyimlerimizi literatüre sunmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan E-71522473-050.01.04-74723-487 karar numarası ile 25.10.2021 tarihinde etik onay alınmıştır. Çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Guatr hastalarının ameliyatların yapılması için merkez konumunda olan 3. basamak hastanemizin genel cerrahi bölümünün veri tabanından hastaların verilerini topladık. 2014-2022 yılları arasında guatr tanısı ile ameliyat edilen 1400 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Ameliyat öncesi birden fazla İİAB si olan bası bulguları, kozmetik nedenler veya kanser şüphesiyle ameliyat edilmiş 216 hastayı çalışmamıza dahil ettik ve preoperatif olarak İİAB tekrarlanmış olan hastaların sonuçları ile postoperatif nihai histopatolojik tanı ile olan korelasyonunu inceledik. Ameliyat öncesi İİAB sonuçlarına ilişkin hastanemizde verileri olmayan ve tek biyopsi sonucu ile ameliyat edilen hastaları çalışma dışında bıraktık. Birden fazla biyopsi ile ameliyat edilmiş hangi hasta grubunun postoperatif tiroid kanseri çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu ve hangi hasta grubunda daha ileri inceleme gerektiğini veya ameliyata ihtiyaç olmayabileceğini tespit etmeye çalıştık. Veriler incelendiğinde; cinsiyetlerine göre kadın ve erkek hastalar gruplandırıldı ve yaş ortalamalarına göre benign- malign olanlar arasındaki analizler yapıldı, tekrarlanan İİAB sonucuna göre ameliyat edilmiş hastalar 8 ayrı gruba ayrıldı. Bu gruplar biyopsi sonuçları sırasına göre önemi belirsiz atipi (AUS) + AUS, AUS + malign, AUS + benign, benign + benign, yetersiz + AUS, yetersiz + yetersiz, yetersiz + benign, yetersiz + maligndi. Radyolojik olarak nodüller çap-

larına göre ve TI-RADS sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Radyolojik kriterlere göre oluşmuş gruplar benign- malign olanlar ve İİAB' a göre oluşmuş 8 grup arasında istatistiksel analizler yapıldı. Preoperatif dönemde hastaların laboratuvar değerleri Nötrofil /lenfosit oranı, ilk tanı anındaki tiroid hormon değerleri (ötiroid-ilaçla normal) ile postoperatif histopatolojik raporlar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Tüm analizler, IBM SPSS Statistcs yazılımı (versiyon 23.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Hastanemiz arşivlerinden tıbbi kayıtları ve preoperatif laboratuvar sonuçlarına ulaşılan tirodektomi uygulanmış

toplam 1400 hasta değerlendirildi. Çalışmaya bu hastalar arasından ameliyat öncesi İİAB tekrarlanarak ameliyat edilmiş 216 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde postoperatif patolojisi benign çıkanların 121'i kadın (%70.3) 32'si erkekti (%71.1). Malign grupta ise 51 olgu erkek (%29.7), 13 olgu ise kadındı (%28.9). Yaş ortalaması ise benign grupta 51,7±11,08 malign grupta ise 48,8±11,5 olarak saptandı. Ameliyat sonrası patoloji sonucu benign ve malign çıkan hastaların ortalama yaşları ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1: Patoloji sonuçlarının demografik, klinik ve laboratuvar parametreleriyle kıyaslanması

		Patoloji Sonucu Benign	Patoloji Sonucu Malign	p Değeri
Cinsiyet	Kadın	121 (70.3%)	51 (29.7%)	0.9
	Erkek	32 (71.1%)	13 (28.9%)	
Yaş		51.7 ± 11.08	48.8 ± 11.5	0.8
TIRADS	2	22 (95.7%)	1 (4.3%)	<0.05
	3	70 (77.8%)	20 (22.2%)	
	4	49 (67.1%)	24 (32.9%)	
	5	12 (36.4%)	21 (63.6%)	
Biyopsi	AUS + AUS	19 (65.5%)	10 (34.5%)	<0.05
	AUS + Malign	2 (11.1%)	16 (88.9%)	
	AUS + Benign	23 (71.9%)	9 (28.1%)	
	Benign + Benign	34 (75.6%)	11 (24.4%)	
	Yetersiz + AUS	11 (68.8%)	5 (31.3%)	
	Yetersiz + Yetersiz	18 (100%)	0 (0%)	
	Yetersiz + Benign	44 (89.8%)	5 (10.2%)	
Yetersiz + Malign	2 (16.7%)	10 (83.3%)		
Tiroid fonksiyonu	Ötiroid	117 (66.5%)	59 (33.5%)	<0.05
	İlaçla normal	36 (83.7%)	7 (16.3%)	
Neu/Lym		2.02 ± 0.81	2.3± 1.7	0.22

Preoperatif tanı anındaki tiroid hormon durumu incelendiğinde ötiroid olanların %66,5'u benign %33,5'u maligndi: ilaçla regüle olan grupta ise hastaların %83,7'sinin benign %16,3'ünün malign olduğu görüldü ($p<0.05$). Preoperatif dönemde hastaların laboratuvar değerleri Nötrofil /lenfosit oranı incelendiğinde ise iki grup arasında anlamlı ve farklı değildi (2.02 ± 0.81 ; $p>0.05$).

Radyolojik TI-RADS sınıflamasına göre (TI-RADS 2,3,4,5); sırasıyla 22 (%95.7), 70 (%77.8), 49 (%67.1), 12 (%36.4) benign, 12 (%36.4), 1 (%4.3), 20 (%22.2), 24 (%32.9), 21 (%63.6) malign patoloji sonuçları elde edildi. Radyolojik kriterlere göre oluşmuş TI-RADS gruplarında benign-malign olanlar arasında da anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$).

Ameliyat sonrası patoloji sonucu benign olanların ortalama çapları (3.30 ± 0.89) olarak bulunurken, malign olanlarda ise (2.65 ± 1.08) idi ($p<0.05$). Ayrıca preoperatif USG'de saptanan nodül çaplarının postoperatif patoloji sonucuna göre dağılımı nodül çapı sırasıyla benign ve malign olanlar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p<0.05$). Nodül çapı < 1 cm olanlarda 5 (33.3%) benign, 10 (66.7%) malign olarak saptandı. Nodül çapı > 1 cm olanlarda 148 (72.5%) benign, 56 (27.5%) malign ($p<0.05$). Nodül çapı < 2 cm 35 (50.7%) benign, 34 (49.3%) malign, nodül çapı > 2 cm 118 (78.7%) benign, 32 (21.3%) malign olanlar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). Nodül çapı < 3 cm olan hastalardan 66'sı (59.5%) benign, 45'i (40.5%) maligndi. Nodül çapı > 3 cm olan hastalardan ise 87'si (80.6%) benign, 21'i (19.4%) malign olarak saptandı ve aralarında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 2)

Tablo 2 : Preoperatif USG'de saptanan nodül çaplarının postoperatif patoloji sonucuna göre dağılımı

	Benign	Malign	p değeri
	3.30 ± 0.89	2.65 ± 1.08	<0.05
< 1 cm	5 (33.3%)	10 (66.7%)	<0.05
> 1 cm	148 (72.5%)	56 (27.5%)	
< 2 cm	35 (50.7%)	34 (49.3%)	<0.05
> 2 cm	118 (78.7%)	32 (21.3%)	
< 3 cm	66 (59.5%)	45 (40.5%)	<0.05
> 3 cm	87 (80.6%)	21 (19.4%)	

Tekrarlanmış İİAB sonuçlarından Herhangi biri biyopside malign sonuç elde edilenler ile geri kalan tüm grupların analizinde anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$).

İİAB sonucu 2 kez AUS çıkanlar (grup 1) ile sonucu 1 kez AUS + benign veya yetersiz gelenler (grup 2+ grup 5) arasındaki analizde anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Malign olanlar haricinde tekrarlanan biyopsi sonuçlarından en az kez 1 kez AUS çıkanlar (grup 1+3+5) ile tekrarlanan biyopsi sonuçlarından en az birinde AUS ve malign çıkmış olanlar hariç grupla tekrarlanan biyopsi sonuçlarından en az birinde benign veya yetersiz sonuç gelenler (grup 4+6+7) arasında yapılan analizde anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$). (grup 1+3+5) benign 53 (68.8%) malign 24 (31.2%) / (grup 4+ 6+7)benign 78 (83%) malign 16 (17%) şeklinde dağılım izlendi. (Tablo3)

Tablo 3 : Tiroid preoperatif biyopsi sonuçlarının postoperatif patoloji sonucuna göre dağılımı			
	Benign	Malign	p değeri
AUS + AUS	19 (65.5%)	10 (34.5%)	0.58
Diğer	134 (70.5%)	56 (29.5%)	
AUS + Malign	2 (11.1%)	16 (88.9)	<0.05
Diğerleri	151 (75.1%)	50 (24.9)	
AUS + Benign	23 (71.9%)	9 (28.1%)	0.78
Diğerleri	130 (69.5%)	57 (30.5%)	
Benign + Benign	119 (68.4%)	55 (31.6%)	0.35
Diğerleri	34 (75.6%)	11 (24.4%)	
AUS + Yetersiz	11 (68.8%)	5 (31.2%)	0.92
Diğerleri	142 (70%)	61 (30%)	
Yetersiz + Yetersiz	18 (100%)	0 (0%)	<0.05
Diğerleri	135 (67.2%)	66 (32.8%)	
Yetersiz + Benign	44 (89.8%)	5 (10.2%)	<0.05
Diğerleri	109 (64.4%)	61 (35.9%)	
Yetersiz + Malign	2 (16.7%)	10 (83.3%)	<0.05
Diğerleri	151 (72.9%)	56 (27.1%)	
Herhangi bir biyopside malign sonuç elde edilen	4 (13.3%)	26 (86.7%)	<0.05
Diğerleri	149 (78.8%)	40 (21.2%)	
Herhangi bir biyopsisinde AUS (malign dışında)	53 (68.8%)	24 (31.2%)	0.80
Diğerleri (malign dışında)	100 (70.4%)	42 (29.6%)	
2 kez AUS	19 (65.5%)	10 (34.5%)	0.62
1 kez AUS + benign veya yetersiz	34 (70%)	14 (29.2%)	
En az 1 kez benign (veya yetersiz) olanlar	78 (83%)	16 (17%)	<0.05
En az 1 kez AUS (malign hariç)	53 (68.8%)	24 (31.2%)	

TARTIŞMA

İİAB tiroid nodülünün natürünü teşhis etmek için en uygun yöntemdir. İİAB yaklaşık %61.8-%98.4 duyarlılığa ve yaklaşık %71.4-100 özgüllüğe sahiptir^{7,8}. Tiroid nodülünde ortaya çıkan AUS'nin %20'sinin İİAB kullanılarak teşhis edildiğini ve bu tiroid nodülleri vakalarının %15 ila %47'sinin daha sonra histolojik olarak maligniteye sahip olduğunun kanıtlandığını bulmuştur^{9,10}. Bethesda sınıflamasına

göre İİAB sonucu Kategori I ve III olarak raporlanan nodüller için ek tanınal bilgi sağlaması bakımından Tekrarlanan İİAB yapılmasının etkinliği üzerine yapılan araştırmalarda; genellikle bu tür nodüllerin kategori I veya III olarak kaldığı görülse de %1-4 olarak tahmin edilen ilişkili malignite riskleri nedeniyle tekrar İİAB veya moleküler test yapılması önerilir^{11,13}. İlk yapılan İİAB sonuçları kategori I sitolojisine sahip nodüllerden yapılan rFNAda vakaların %17-47'sinde sonucun tekrar kategori I olarak kaldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, ilk yapılan İİAB sonucu kategori III olan nodüllerden yapılan rFNAda vakaların sitoloji sonuçları %19-31'sinde kategori III, %1-7'sinde kategori I olarak elde edilmiştir^{14,15}. TI-RADS'a göre FNA sitolojisi ve ABD paternlerine dayalı malignite risk sınıflandırması için klinik olarak uygulanabilir bir sitoloji-ultrasonografi (CU) puanlama sistemi geliştirmeye çalışmışlardır. Şüpheli US ile Kategori 3 nodüllerde tekrarlayan İİAB olmaksızın tiroidektomi yapılması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir¹⁶. Çalışmamızda olgularımızda ilk biyopsi sonucu Bethesda III kategorisinde yer alan AUS olarak raporlanan olgularda TI-RADS katsayısı arttıkça malignite riski literatürle uyumlu olarak artmaktaydı. Ayrıca tanı anındaki tiroid fonksiyonları normal olgularda malignite riski anlamlı olarak artmış bulundu. İlaç kullanım hikayesi olan hastaların takipli hastalar oluşu nedeniyle yeni tanı almış malign tümöre sahip olma riskleri daha az bulundu. İlk biyopsi sonuçları AUS gelen grupta yine ultrasonografik nodül çapı arttıkça malignite riski literatürle uyumlu olarak artış gösterdi.

Başlangıçta AUS gelen olgularda %5-15'lik bir malignite riski oluşturduğu tahmin ediliyordu¹⁷. Amerikan Endokrin Derneği güncel klavuzunda ilk İİAB sonucu AUS gelen hastalar için İİAB tekrarı önermektedir¹⁸. Bununla birlikte, daha sonra yayınlanan bazı çalışmalarda AUS ilk tanısı olan nodüller için malignite oranlarının %38-55 kadar yüksek olabileceği bildirilmiştir^{19,20}. Bizim çalışmamızın sonuçlarında buna paralellik göstermektedir. Tekrarlanan biyopsi sonuçlarında malignite gelenler dışında sadece 1 defa AUS gelenlerin malignite oranı %29.1 idi.

Sonuç olarak preoperatif ilk biyopsi sonucu AUS gelen olgularda; TI-RADS sınıflamasının yüksek oluşu tiroidektomi için ikinci biyopsi gerektirmeksizin karar verici olabilir. Ancak bu konuda daha yüksek sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları

Fikir- RÇ, ZB, EG ; Literatür araştırması- MA, TH,FK, HD ; Makale hazırlama- RÇ, ZB, EG; Veri toplanması ve/veya işlenmesi- MA, TH,FK, HD; Analiz RÇ, ZB, EG ; Yazıyı yazan- RÇ,ZB,EG; Makalenin gözden geçirilmesi; RÇ, ZB, EG, MA, TH, FK, HD

Çıkar İlişkisi

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Etik Kurul Onayı

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan E-71522473-050.01.04-74723-487 karar numarası ile 25.10.2021 tarihinde etik onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Allen L, Al Afif A, Rigby MH, et al. The role of repeat fine needle aspiration in managing indeterminate thyroid nodules. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;48(1):16.
2. Topstad D, Dickinson JA. Thyroid cancer incidence in Canada: a national cancer registry analysis. *CMAJ Open.* 2017;5(3):612-616.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
4. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118(4):282-289.
5. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan ME, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237.
6. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-1165.
7. I Wahid F, Fawad Khan S, Ur Rehman H, Ahmad Khan I. Role of fine needle aspiration cytology in diagnosis of solitary thyroid nodules. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2011;23(65):111-118.
8. Agrawal S. Diagnostic accuracy and role of fine needle aspiration cytology in management of thyroid nodules. *J Surg Oncol.* 1995;58(3):168-172.
9. Hamburger JJ. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):335-339.
10. Bahar G, Braslavsky D, Shpitzer T, et al. The cytological and clinical value of the thyroid "follicular lesion". *Am J Otolaryngol.* 2003;24(4):217-220.
11. Kaliszewski K, Diakowska D, Rzeszutko M, Nowak E, Tokarczyk U, Rudnicki J. Atypia and Follicular Lesions of Undetermined Significance in Subsequent Biopsy Result: What Clinicians Need to Know. *J Clin Med.* 2021;10(14):3082.
12. Marin F, Murillo R, Diego C, Jodar E, Acevedo A. The impact of repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: A single center experience. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(3):412-417.
13. Ooi LY, Nga ME. Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance: Asian vs. non-Asian practice, and the Singapore experience. *Gland Surg.* 2020;9(5):1764-1787.
14. Na DG, Kim JH, Sung JY, et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2012;22(5):468-475.
15. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer.* 2009;117(3):195-202.
16. Hong MJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH. Cytology-Ultrasonography Risk-Stratification Scoring System Based on Fine-Needle Aspiration Cytology and the Korean-Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Thyroid.* 2017;27(7):953-959.
17. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009 Nov;132(5):658-65.
18. Gharib h, Papini e, Garber jr, Duick ds, Harrell rm, Hegedüs l, Paschke r, Valcavi r, Vitti p; aace/ace/ame task force on thyroid nodules. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39.
19. Garg S, Naik LP, Kothari KS, Fernandes GC, Agnihotri MA, Gokhale JC. Evaluation of thyroid nodules classified as Bethesda category III on FNAC. *J Cytol.* 2017;34(1):5-9
20. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ. Outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with Ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(6):854-60