

Akurasi diagnostik FNAB dalam mendiagnosis karsinoma tiroid pada pasien dengan nodul tiroid *systematic review*

Adrian Dharmawan, Niniek Hardini, Maria Selvester Thadeus
Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Email: adriandharmawan89@gmail.com

Abstrak. Nodul tiroid merupakan temuan klinis yang umum ditemui dimana nodul yang dapat teraba pada pemeriksaan klinis ditemukan pada sekitar 4-7% dari populasi di seluruh dunia. Karsinoma tiroid ditemukan pada sekitar 3-16,6% nodul yang diperiksa. Salah satu uji diagnostik yang sering digunakan dalam menegakkan karsinoma tiroid adalah *fine-needle aspiration biopsy* (FNAB). Tujuan dari penelitian ini adalah diharapkan dapat mengidentifikasi akurasi diagnostik FNAB dalam mendiagnosis karsinoma tiroid berdasarkan sensitivitas dan spesifisitasnya. Metode penelitian ini berupa *systematic review* yang dilakukan berdasarkan *the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) 2015. Database yang digunakan adalah PubMed dan ScienceDirect. Tiga puluh lima studi memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian memberikan sensitivitas gabungan 0,68 (95% CI, 0,650-0,703) dan spesifisitas gabungan 0,97 (95% CI, 0,961-0,976). Kesimpulan penelitian ini adalah FNAB merupakan uji diagnostik yang baik karena memberikan sedikit *false positive* namun tidak cocok dijadikan sebagai uji skrining karena jumlah *false negative* yang cukup tinggi.

Kata kunci: Nodul tiroid, FNAB, karsinoma tiroid, histopatologi

Abstract. Thyroid nodules are a common clinical finding. Palpable nodules on clinical examinations can be found in about 4-7% of the population in the world. Thyroid carcinoma is found in about 3-16,6% examined nodules. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is one of the diagnostic tests commonly used in diagnosing thyroid carcinoma. The purpose of this study was to determine the diagnostic accuracy of FNAB in diagnosing thyroid carcinoma in patients with thyroid nodule. A systematic review was done according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) 2015. Database used was PubMed and ScienceDirect. Thirty-five studies were included. The result of this study was a pooled sensitivity and specificity with a value of 0,68 (95% CI, 0,650-0,703) and 0,97 (95% CI, 0,961-0,976), respectively. This study concluded that FNAB is an accurate diagnostic tool capable of giving very little false positives, although it has a poor accuracy in terms of screening power due to high number of false negatives.

Keywords: Thyroid nodules, FNAB, thyroid carcinoma, histopathology

Pendahuluan

Nodul tiroid merupakan kondisi klinis yang relatif umum ditemukan. Nodul yang dapat teraba pada pemeriksaan klinis ditemukan pada sekitar 4-7% dari populasi di seluruh dunia.¹ Data Globocan 2018 menunjukkan kanker tiroid sebagai kanker dengan jumlah kasus baru terbanyak nomor sepuluh dengan jumlah 567.233 kasus baru pada tahun 2018. Di Indonesia sendiri, kanker tiroid menempati nomor sebelas dalam jumlah kasus baru dengan jumlah 11.470 kasus baru pada tahun 2018.² Data tersebut juga menunjukkan bahwa kanker tiroid merupakan kanker pada organ endokrin terbanyak nomor satu.

Berdasarkan penelitian lebih lanjut, telah ditemukan bahwa prevalensi nodul tiroid yang sebenarnya lebih tinggi, apabila dilakukan pemeriksaan menggunakan ultrasonografi pada leher, dimana prevalensinya dapat mencapai 19-

67%.³ Walaupun begitu, hanya sekitar 3-16,6% dari nodul tiroid menunjukkan sifat keganasan.^{3,4,5} Oleh karena itu kemampuan sebuah pemeriksaan dalam membedakan lesi jinak dengan ganas sangatlah penting.

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) pertama kali dikemukakan sebagai metode diagnosis oleh Leyden pada tahun 1883.⁶ FNAB pertama kali diaplikasikan dalam diagnosis sitologi tumor tiroid pada tahun 1930 di Amerika Serikat.⁷ Lesi tiroid jinak tidak dapat dibedakan dari yang ganas berdasarkan temuan klinis saja. Berbagai uji diagnostik seperti pemindaian radionuklida, ultrasonografi resolusi tinggi, dan FNAB digunakan dalam menentukan penatalaksanaan selanjutnya untuk pasien. FNAB adalah metode yang dapat diandalkan, dengan akurasi dan sensitivitas yang mirip atau bahkan lebih tinggi daripada *frozen section*.⁸

Tujuan utama FNAB adalah untuk membedakan

neoplasma yang membutuhkan pembedahan dari gangguan fungsional dan peradangan yang membutuhkan observasi klinis dan perawatan medis.⁹ Pengaplikasian FNAB secara rutin telah menurunkan jumlah rujukan pembedahan yang tidak diperlukan serta meningkatkan jumlah spesimen kanker yang ditemukan pada pembedahan. Keberhasilan FNAB bergantung pada aspirasi terampil, interpretasi sitologi yang ahli, dan analisis rasional dari temuan sitologi dan data klinis. Beberapa faktor juga dapat menyebabkan diagnosis tidak dapat ditegakkan menggunakan FNAB, seperti insufisiensi sampel, kesalahan interpretasi, dan tumpang tindihnya fitur-fitur jinak dengan yang ganas, hal ini menyebabkan *false-negative rate* pada FNAB tiroid mencapai 5%.^{9,10} Oleh karena itu, tujuan dari *systematic review* ini adalah untuk menilai akurasi diagnostik dari FNAB dalam mendiagnosis karsinoma tiroid pada pasien dengan nodul tiroid.

Metode

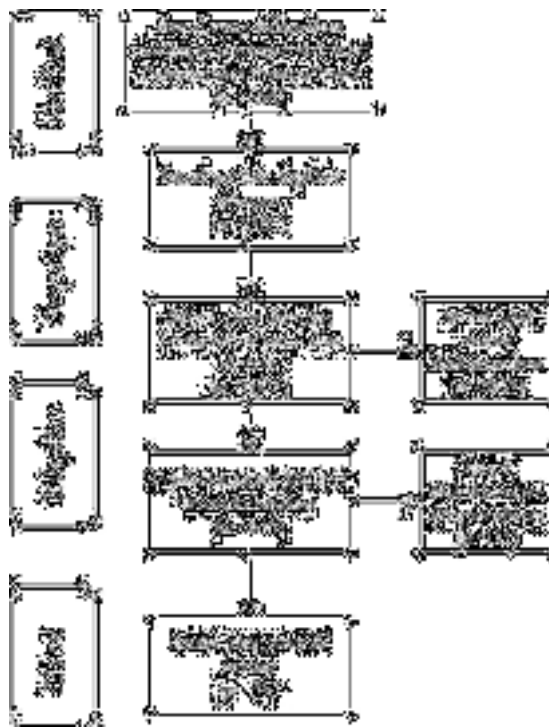
Penelitian ini menggunakan desain *Literature Review* atau Tinjauan Pustaka dengan metode *Systematic Review*. *Systematic Review* adalah suatu metode penelitian untuk melakukan

identifikasi, evaluasi, dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian.¹¹ Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari hingga bulan Juli 2021. Kriteria inklusi pada penelusuran literatur meliputi jurnal mengenai akurasi diagnostik FNAB dalam mendiagnosis karsinoma tiroid pada pasien dengan nodul tiroid. Pencarian literatur dalam menggunakan metode PIRD (*Population, Index test, Reference test, dan Diagnosis of interest*) menggunakan kata kunci sesuai judul penelitian, yaitu (*thyroid nodule*) AND (*fine needle aspiration biopsy*) AND (*histopathology*) AND (*thyroid cancer*) OR (*thyroid carcinoma*).

Hasil dan pembahasan

Identifikasi dan pemilihan literatur

Penelusuran artikel dilakukan secara sistematis berdasarkan PRISMA-P 2015. *Database online* yang dijadikan sumber data adalah *PubMed* dan *ScienceDirect* dengan kata kunci (*thyroid nodule*) AND (*fine needle aspiration biopsy*) AND (*histopathology*) AND (*thyroid cancer*) OR (*thyroid carcinoma*) dan memperoleh 2189 jurnal setelah duplikat dihapus.

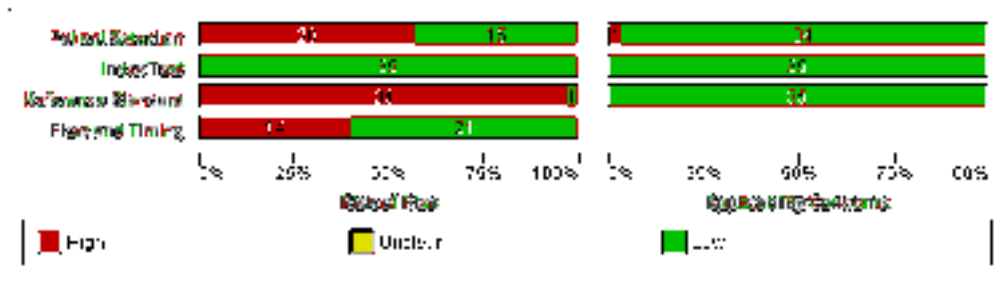


Bagan 1. Hasil Pencarian Literatur

Setelah itu jurnal yang relevan dengan pertanyaan penelitian peneliti diidentifikasi. Berdasarkan judul dan abstrak yang disaring, didapatkan 146 jurnal yang relevan. Jurnal-jurnal tersebut kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Setelah itu didapatkan 97 jurnal yang masuk ke dalam kriteria eksklusi, dimana 65 jurnal tidak mencantumkan data yang dibutuhkan secara lengkap, 24 jurnal tidak dapat diakses artikel *full-textnya*, 2 studi menginklusikan pasien dengan riwayat bedah/karsinoma, 6 jurnal tidak dalam bahasa inggris, dan 14 jurnal tidak menggunakan sistem klasifikasi Bethesda. Sehingga didapatkan 35 jurnal yang akan diulas.

Hasil penilaian kualitas literatur

Jurnal yang telah didapatkan kemudian dilakukan penilaian kualitas berdasarkan perangkat QUADAS-2 untuk mengidentifikasi sumber risiko bias masing masing jurnal. Secara keseluruhan risiko bias yang telah diidentifikasi adalah menengah hingga tinggi. Hal ini disebabkan oleh banyaknya studi yang hanya menginklusikan pasien yang melalui pembedahan, kurangnya pelaporan data pasien yang *follow-up* dan hanya melaporkan hasil pembedahan, dan kurangnya *blinding* dalam interpretasi standar referensi. Hal-hal tersebut menyebabkan estimasi akurasi diagnostik yang berlebih.



Grafik 1. Risiko Bias Berdasarkan Perangkat QUADAS-

Hasil ekstraksi data

Data dari 35 jurnal diekstraksi dan kemudian ditabulasikan pada Tabel 2. Data yang diambil berupa karakteristik studi. Sistem klasifikasi Bethesda dalam pelaksanaan FNABnya mengkategorikan hasil FNAB menjadi 6

kategori. Sistem klasifikasi FNAB yang juga menggunakan 6 kategori adalah *British Thyroid Association* yang nantinya akan dianalisis bersamaan dengan Bethesda. Data hasil pemeriksaan tiap-tiap studi telah dijumlahkan dan ditabulasikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil FNAB Seluruh Studi

FNAB		Histopatologi		Jumlah
		Jinak	Ganas	
FNAB	Non-diagnostik	5625	517	6142
	Jinak	14230	779	15009
	AUS/FLUS	3077	1259	4336
	FN/SFN	1036	526	1562
	Dicurigai keganasan	427	2989	3416
	Ganas	82	6066	6148
	Jumlah	24477	12136	36613

Tabel 2. Hasil Ekstraksi Data

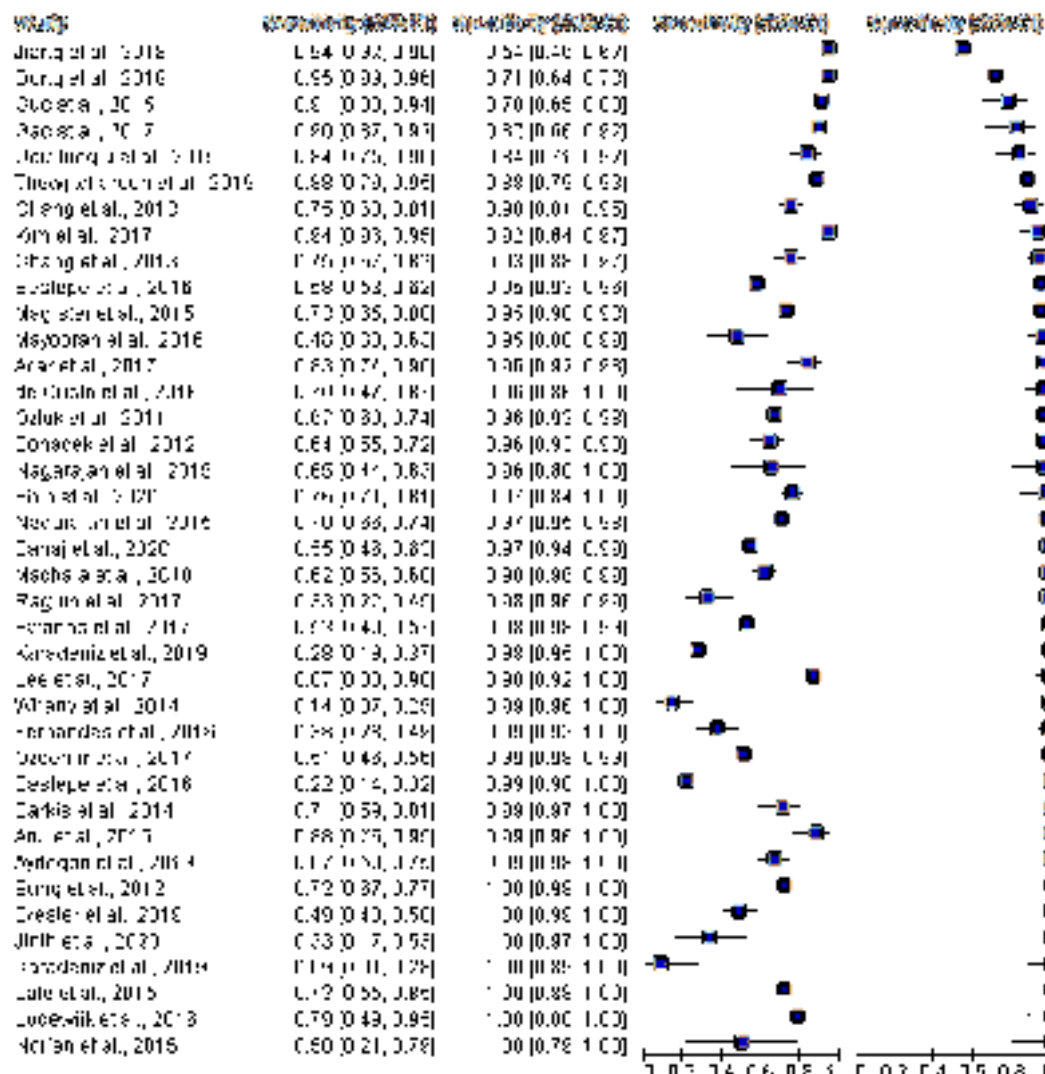
No	Penulis	Tahun	Negara	Target/tujuan penelitian spesifik	Populasi	Jumlah nodul dalam studi	Jumlah nodul dengan pembedahan	Data follow-up non-surgical
1	Acar ¹²	2017	Turki	Tidak ada	Dewasa	316	316	Tidak
2	Arul ¹³	2015	India	Nodul soliter	Dewasa dan Anak-anak	483	209	Tidak
3	Aydoğan ¹⁴	2019	Turki	Tidak ada	Dewasa	514	514	Tidak
4	Bahaj ¹⁵	2020	Arab Saudi	Tidak ada	Dewasa	314	314	Tidak
5	Bestepe ¹⁶	2016	Turki	Nodul ≥ 4 cm	Dewasa	5561	5561	Tidak
6	Bohacek ¹⁷	2012	Amerika Serikat	Tidak ada	Dewasa	1000	451	Ya
7	Bresler ¹⁸	2019	Amerika Serikat	Pengelompokan berdasarkan ras	Dewasa	1541	326	Tidak
8	Chang ¹⁹	2013	Korea Selatan	Perbandingan antara <i>liquid-based preparation</i> dan <i>conventional smear</i>	Dewasa	4290	652	Tidak
9	de Cristo ²⁰	2016	Brazil	Tidak ada	Dewasa	328	75	Tidak
10	Dong ²¹	2018	Cina	Pengelompokan berdasarkan ukuran	Dewasa	12230	1745	Tidak
11	Evrano ²²	2017	Turki	Tidak ada	Dewasa	5784	5784	Tidak
12	Fernandes ²³	2016	Kanada	Tidak ada	Dewasa	1067	187	Tidak
13	Gao ²⁴	2017	Cina	Pasien dengan tiroiditis Hashimoto	Dewasa	817	723	Ya
14	Guo ²⁵	2015	Cina	Pengelompokan berdasarkan ukuran dan metode penuntun	Dewasa	1258	489	Tidak
15	Jiang ²⁶	2018	Cina	Tidak ada	Dewasa	11011	745	Tidak
16	Jin ²⁷	2020	Irlandia	Nodul ≥ 3 cm dan < 3 cm	Dewasa	187	187	Tidak
17	Karadeniz ¹	2019	Turki	Nodul ≥ 4 cm	Dewasa dan Anak-anak	322	322	Tidak
18	Kim ²⁸	2017	Korea Selatan	Tidak ada	Dewasa dan Anak-anak	3048	3048	Tidak
19	Lale ²⁹	2015	Amerika Serikat	Tidak ada	Anak-anak	282	78	Tidak
20	Lee ³⁰	2017	Korea Selatan	Daerah prevalen karsinoma tiroid papiler	Dewasa	1925	381	Tidak
21	Lodewijk ³¹	2016	Belanda	Diagnosis FNAB same-day	Dewasa	131	49	Tidak
22	Machala ³²	2018	Polandia	Tidak ada	Dewasa	1262	1262	Tidak
23	Magister ³³	2015	Amerika Serikat	Tidak ada	Dewasa dan Anak-anak	326	326	Tidak
24	Mayooran ³⁴	2016	Irlandia	Tidak ada	Dewasa	159	159	Tidak
25	Nagarajan ³⁵	2015	Amerika Serikat	Perbandingan antara <i>liquid-based preparation</i> dan <i>conventional smear</i>	Dewasa	5475	1272	Tidak
26	Norlén ³⁶	2015	Australia	Tidak ada	Anak-anak	66	31	Ya
27	Ozdemir ³⁷	2017	Turki	Tidak ada	Dewasa	6925	6925	Tidak
28	Ozlu ³⁸	2011	Turki	Tidak ada	Dewasa	581	442	Ya
29	Raguin ³⁹	2017	Perancis	Nodul > 3 cm	Dewasa dan Anak-anak	1863	1863	Tidak
31	Shin ⁴⁰	2020	Korea Selatan	Tidak ada	Dewasa	320	320	Tidak
32	Sung ⁴¹	2012	Korea Selatan	Tidak ada	Dewasa	555	555	Ya
33	Thewjitcharoen ⁴²	2019	Thailand	Tidak ada	Dewasa	2735	188	Tidak
34	Ugurluoglu ⁴³	2015	Turki	Tidak ada	Dewasa dan Anak-anak	1096	183	Tidak
35	Wharry ⁴⁴	2014	Amerika Serikat	Nodul ≥ 4 cm	Dewasa dan Anak-anak	290	290	Tidak

Pembahasan Akurasi diagnostic

Sensitivitas dan spesifisitas merupakan metode pengukuran akurasi diagnostik yang paling umum digunakan. Sensitivitas merupakan proporsi TP dari total grup dengan penyakit sehingga rumusnya adalah $\text{Sensitivitas} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$. Sensitivitas mengestimasi kemungkinan mendapatkan hasil positif pada subjek yang memiliki penyakit. Sedangkan spesifisitas adalah proporsi TN dari total grup tanpa penyakit sehingga rumusnya adalah $\text{Spesifisitas} = \text{TN} / (\text{FP} + \text{TN})$. Spesifisitas menghitung kemungkinan mendapatkan hasil

negatif pada subjek yang tidak sakit.⁴⁵ Untuk mempermudah penilaian sensitivitas dan spesifisitas *forest plot* akan digunakan.

Sensitivitas dan spesifisitas gabungan telah dibuat dan didapatkan nilai sensitivitas gabungan sebesar 0,793 (95% CI, 0,786-0,801) dan spesifisitas gabungan 0,969 (95% CI, 0,967-0,972). Namun, perlu diingat bahwa terdapat heterogenitas antar studi yang sangat tinggi, yang terlihat melalui I^2 senilai 98,4% untuk sensitivitas dan 94,9% untuk spesifisitas dan juga dapat dilihat secara langsung melalui *forest plot* grafik 2. Hal ini menyebabkan akurasi dari FNAB yang berlebihan.



Grafik 2. Forest Plot Seluruh Studi

Analisis sekunder dilaksanakan untuk mendapatkan perkiraan sensitivitas dan spesifisitas dengan data yang homogen. Hal ini

dilakukan dengan mengeksklusikan studi secara satu persatu dan mengamati perubahan pada angka I^2 . Pada hasil akhir didapatkan 9 kelompok

sampel dari 8 studi yaitu Bohacek et al., 2012, de Cristo et al., 2016, Lale et al., 2015, Lodewijk et al., 2016, Machala et al., 2018, Magister et al., 2015, Nagarajan et al., 2015, dan Ozluk et al., 2011 dengan nilai I^2 untuk sensitivitas sebesar 5,6% dan untuk spesifisitas 12,4% yang menunjukkan tingkat heterogenitas yang rendah. Dengan begitu akurasi diagnostik yang lebih representatif dapat dibuat dimana nilai sensitivitas gabungan sebesar 0,677 (95% CI, 0,650-0,703) dan spesifisitas gabungan sebesar 0,969 (95% CI, 0,961-0,976).

Sistem klasifikasi Bethesda merupakan hasil

stratifikasi berdasarkan risiko keganasan dari sistem pelaporan hasil FNAB yang dulunya paling umum digunakan, yaitu sistem klasifikasi 4 kategori. Stratifikasi ini dilakukan dengan harapan FNAB dengan hasil yang tidak bisa ditentukan keganasannya dapat ditatalaksana dengan tepat apabila dibagikan menjadi kategori AUS/FLUS, FN/SFN, dan dicurigai keganasan. Tabel 3 membandingkan rasio keganasan dari seluruh studi yang menggunakan sistem klasifikasi Bethesda yang didapatkan pada penelitian ini dengan risiko keganasan yang dipublikasikan Cibas & Ali (2009) sebagai patokan untuk sistem klasifikasi Bethesda.

Tabel 3 Perbandingan Risiko Keganasan

Hasil FNAB	Rasio Keganasan Total Studi	Risiko Keganasan Cibas & Ali, 2009 ⁴⁶
Non-diagnostik	8,42%	1-4%
Jinak	5,19%	0-3%
AUS/FLUS	29,04%	5-15%
FN/SFN	33,67%	15-30%
Dicurigai Keganasan	87,50%	60-75%
Ganas	98,67%	97-99%

Dapat diamati pada Tabel 13 bahwa hanya kategori ganas yang sesuai dengan studi Cibas & Ali (2009). Perbedaan ini kemungkinan besar berada pada sedikitnya studi yang melakukan pembedahan dan melaporkan *follow-up* pada pasien dengan hasil FNAB kategori AUS/FLUS sehingga perbandingan temuan ganas dengan jinak pada histopatologi meningkat. Walaupun begitu tidak dapat dihiraukan bahwa kategori AUS/FLUS melaporkan lebih banyak keganasan daripada panduan Cibas & Ali (2009). Sebuah penelitian oleh Cibas et al. (2013) menyatakan bahwa kategori AUS/FLUS merupakan kategori yang subjektif dan keahlian penginterpretasi dapat mengurangi frekuensi diagnosis kategori tersebut.⁴⁷ Hal ini ditunjukkan melalui penelitiannya yang membandingkan hasil interpretasi sitopatologis lokal dengan panel sitopatologis ahli dimana ditemukan bahwa panel sitopatologis ahli membuat lebih sedikit diagnosis AUS/FLUS.

Rasio keganasan keseluruhan yang tinggi pada

penelitian ini juga dapat disebabkan karena penelitian ini hanya membandingkan hasil FNAB dengan histopatologi. Mayoritas pasien yang melalui pembedahan merupakan pasien dengan kondisi yang mencemaskan atau memiliki risiko keganasan yang tinggi berdasarkan pemeriksaan lainnya sehingga hasil histopatologi jinak pada kategori AUS/FLUS dan FN/SFN tidak mendapatkan konfirmasi.

Keterbatasan penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu terdapat cukup banyak jurnal berpotensi yang harus dieksklusikan karena penyertaan data yang tidak lengkap sehingga akurasi diagnostik tidak dapat dikalkulasikan dan kemungkinan adanya kesalahan dalam pembentukan strategi pencarian dimana uji referensi yang disebutkan hanya histopatologi yang menyebabkan sedikitnya studi yang juga menginklusi data *follow-up*.

Daftar Pustaka

1. Karadeniz E, Yur M, Temiz A, Akçay MN. Malignancy risk for thyroid nodules larger than 4 cm and diagnostic reliability of ultrasound-guided FNAB results. *Turkish J Surg*. 2019;35(1):013-018.
2. World Health Organization. Indonesia Source GLOBOCAN 2018. *Int Agency Res Cancer*. 2019;256:1-2. <http://gco.iarc.fr/>
3. Taha I, Al-Thani H, El-Menyar A, Asim M, Al-Sulaiti M, Tabeb A. Diagnostic accuracy of preoperative palpation- versus ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration cytology: an observational study. *Postgrad Med*. 2020;132(5):465-472.
4. Godazandeh G, Kashi Z, Zargarnataj S, Fazli M, Ebadi R, Kerdabadi EH. Evaluation the relationship between thyroid nodule size with malignancy and accuracy of fine needle aspiration biopsy (FNAB). *Acta Inform Medica*. 2016;24(5):347-351.
5. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, et al. Fine-needle aspiration biopsy as a preoperative procedure in patients with malignancy in solitary and multiple thyroid nodules. *PLoS One*. 2016;11(1):1-13.
6. K S, T M N, D M, et al. a Study of Correlation of Preoperative Fine Needle Aspiration Cytology (Fnac) With Histopathological Examination (Hpe) in Goitre. *J Evol Med Dent Sci*. 2015;4(89):15414-15417.
7. Iqbal J, Aziz OBA, Ahmad N, Tariq M, Anwar Z. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of malignant solitary thyroid nodule. *Pakistan Armed Forces Med J*. 2016;66(4).
8. Erkinuresin T, Demirci H. Diagnostic accuracy of fine Needle Aspiration Cytology in thyroid nodules. *Diagnosis*. 2019;7(1):61-66.
9. Singh A, Pant S, Jain R, Kumar S. A Prospective Study on Assessing the Reliability of Fine Needle Aspiration Cytology in Outcomes of Thyroid Lesions. *Int Arch Biomed Clin Res*. 2017;3(3):33-35.
10. Sunder KS, Khan MI. Role of FNAC in diagnosis of Thyroid lesions. *J Contemp Med Dent*. 2017;5(1):30-34.
11. Siswanto S. Systematic Review as a Research Method to Synthesize Research Results (Introduction). *Bul Penelit Sist Kesehat*. 2012;13(4).
12. Acar Y, Doğan L, Güven HE, et al. Bethesda Made It Clearer: A Review of 542 Patients in a Single Institution. *Oncol Res Treat*. 2017;40(5):277-280.
13. Arul P, Masilamani S. A correlative study of solitary thyroid nodules using the bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(3):617-622.
14. Aydoğan Bİ, Şahin M, Ceyhan K, et al. The influence of thyroid nodule size on the diagnostic efficacy and accuracy of ultrasound guided fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(7):682-687.
15. Bahaj AS, Alkaff HH, Melebari BN, et al. Role of fine-needle aspiration cytology in evaluating thyroid nodules A retrospective study from a tertiary care center of Western Region, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2020;41(10):1098-1103.
16. Bestepe N, Ozdemir D, Tam AA, et al. Malignancy risk and false-negative rate of fine needle aspiration cytology in thyroid nodules ≥ 4.0 cm. *Surg (United States)*. 2016;160(2):405-412.
17. Bohacek L, Milas M, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Diagnostic accuracy of surgeon-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):45-51.
18. Bresler A, Mehta V, Schiff BA, et al. Comparison of Bethesda cytopathology classification to surgical pathology across racial-ethnic groups. *Head Neck*. 2019;41(7):2340-2345.
19. Chang H, Lee E, Lee H, Choi J, Kim A, Kim B hui. Comparison of diagnostic values of thyroid aspiration samples using liquid-based preparation and conventional smear: One-year experience in a single institution. *Apmis*. 2013;121(2):139-145.
20. de Cristo AP, Goldstein HF, Faccin CS, Maia AL, Graudenz MS. Increasing diagnostic effectiveness of thyroid nodule evaluation by implementation of cell block preparation in routine US-FNA analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(4):367-373.
21. Dong YJ, Mao MJ, Zhan WW, et al. Size and ultrasound features affecting results of ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 2018;37(6):1367-1377.
22. Evranos B, Polat SB, Baser H, et al. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology*. 2017;28(4):259-267.
23. Fernandes VT, Magarey MJR, Kamdar DP, Freeman JL. Surgeon performed ultrasound-guided fine-needle aspirates of the thyroid: 1067

- biopsies and learning curve in a teaching center. *Head Neck*. 2016;38(S1):E1281-E1284.
24. Gao L, Ma B, Zhou L, et al. The impact of presence of Hashimoto's thyroiditis on diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules: A retrospective study from FUSCC. *Cancer Med*. 2017;6(5):1014-1022.
25. Guo HQ, Zhang ZH, Zhao H, Niu LJ, Chang Q, Pan QJ. Factors influencing the reliability of thyroid fine-needle aspiration: Analysis of thyroid nodule size, guidance mode for aspiration and preparation method. *Acta Cytol*. 2015;59(2):169-174.
26. Jiang K, Zhou J, Lei J, et al. Cell block is a valuable adjunct to conventional smear for thyroid fine needle aspiration: 2395 cases with histological correlation. *Cytopathology*. 2018;29(6):525-530.
27. Jinih M, Faisal F, Abdalla K, et al. Association between thyroid nodule size and malignancy rate. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(1):43-48. doi:
28. Kim SY, Lee HS, Moon J, et al. Fine-needle aspiration versus core needle biopsy for diagnosis of thyroid malignancy and neoplasm: a matched cohort study. *Eur Radiol*. 2017;27(2):801-811.
29. Lale SA, Morgenstern NN, Chiara S, Wasserman P. Fine needle aspiration of thyroid nodules in the pediatric population: A 12-year cyto-histological correlation experience at north shore-long island jewish health system. *Diagn Cytopathol*. 2015;43(8):598-604.
30. Lee Y-B, Cho YY, Jang JY, et al. Current status and diagnostic values of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in a papillary thyroid carcinoma-prevalent area. *Head Neck*. 2017;39(2):269-274.
31. Lodewijk L, Vriens MR, Vorselaars WMCM, et al. Same-Day Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnosis for Thyroid Nodules Achieves Rapid Anxiety Decrease and High Diagnostic Accuracy. *Endocr Pract*. 2016;22(5):561-566.
32. Machała E, Sopiński J, Iavorska I, Kołomecki K. Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland with Histopathological Results. *Polish J Surg*. 2018;90(5):1-5.
33. Magister MJ, Chaikhoutdinov I, Schaefer E, Williams N, Saunders B, Goldenberg D. Association of thyroid nodule size and Bethesda class with rate of malignant disease. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2015;141(12):1089-1095.
34. Mayoaran N, Waters PS, Kaim Khani TY, Kerin MJ, Quill D. FNAC and frozen section correlations with definitive histology in thyroid diseases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(8):2181-2184.
35. Nagarajan N, Schneider EB, Ali SZ, Zeiger MA, Olson MT. How do liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration compare with conventional smears? An analysis of 5475 specimens. *Thyroid*. 2015;25(3):308-313.
36. Norlén O, Charlton A, Sarkis LM, et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg*. 2015;50(7):1147-1149.
37. Ozdemir D, Bestepe N, Faki S, et al. Comparison of thyroid fine needle aspiration biopsy results before and after implementation of Bethesda classification. *Cytopathology*. 2017;28(5):400-406.
38. Ozluk Y, Pehlivan E, Gulluoglu MG, et al. The use of the Bethesda terminology in thyroid fine-needle aspiration results in a lower rate of surgery for nonmalignant nodules: A report from a reference center in Turkey. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(6):761-771.
39. Raguin T, Schneegans O, Rodier J-F, et al. Value of fine-needle aspiration in evaluating large thyroid nodules. *Head Neck*. 2017;39(1):32-36.
40. Shin I, Kim EK, Moon HJ, et al. Core-needle biopsy does not show superior diagnostic performance to fine-needle aspiration for diagnosing thyroid nodules. *Yonsei Med J*. 2020;61(2):161-168.
41. Sung JY, Na DG, Kim KS, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration versus core-needle biopsy for the diagnosis of thyroid malignancy in a clinical cohort. *Eur Radiol*. 2012;22(7):1564-1572.
42. Thewjitcharoen Y, Butadej S, Nakasatien S, et al. Incidence and malignancy rates classified by The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) – An 8-year tertiary center experience in Thailand. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;16(November 2018):100175.
43. Ugurluoglu C, Dobur F, Karabagli P, Celik ZE. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Cytologic and histopathologic correlation of 1096 patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14800-14805.
44. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): Can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg*. 2014;38(3):614-621. doi:10.1007/s00268-013-2261-9
45. Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(4):267-272.
46. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(5):658-665.

47. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, et al. A Prospective Assessment Defining the Limitations of Thyroid Nodule Pathologic Evaluation. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):325.