



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Repeated fine-needle aspiration cytology for the diagnosis and follow-up of thyroid nodules

Aginaldo José Graciano^{a,*}, Carlos Takahiro Chone^b, Carlos Augusto Fischer^c,
Giuliano Stefanello Bublitz^d, Ana Jacinta de Aquino Peixoto^a

^a Hospital São José, Joinville, SC, Brasil

^b Discipline of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^c Setor de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital São José, Joinville, SC, Brasil

^d Serviços Integrados de Patologia, Joinville, SC, Brasil

Recebido em 30 de setembro de 2013; aceito em 28 de dezembro de 2013

KEYWORDS

Thyroid gland;
Thyroid neoplasms;
Fine-needle biopsy;
Head and neck
neoplasms

Abstract

Introduction: The recently-proposed Bethesda reporting system has offered clinical recommendations for each category of reported thyroid cytology, including repeated fine-needle aspiration (FNA) for non-diagnostic and atypia/follicular lesions of undetermined significance, but there are no sound indications for repeated examination after an initial benign exam.

Objective: To investigate the clinical validity of repeated FNA in the management of patients with thyroid nodules.

Method: The present study evaluated 412 consecutive patients who had repeated aspiration biopsies of thyroid nodules after an initial non-diagnostic, atypia/follicular lesion of undetermined significance, or benign cytology.

Results: The majority of patients were female (93.5%) ranging from 13 to 83 years. Non-diagnostic cytology was the most common indication for a repeated examination in 237 patients (57.5%), followed by benign (36.8%), and A/FLUS (5.6%) cytology. A repeated examination altered the initial diagnosis in 70.5% and 78.3% of the non-diagnostic and A/FLUS patients, respectively, whereas only 28.9% of patients with a benign cytology presented with a different diagnosis on a sequential FNA.

Conclusions: Repeat FNA is a valuable procedure in cases with initial non-diagnostic or A/FLUS cytology, but its routine use for patients with an initial benign examination appears to not increase the expected likelihood of a malignant finding.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.07.002>

*Como citar este artigo: Graciano AJ, Chone CT, Fischer CA, Bublitz GS, Peixoto AJ. Repeated fine-needle aspiration cytology for the diagnosis and follow-up of thyroid nodules. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:422-7.

*Autor para correspondência.

E-mail: entbrazil@gmail.com (A.J. Graciano).

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

PALAVRAS-CHAVE

Glândula tireoide;
Neoplasias da
glândula tireoide;
Biópsia por agulha
fina;
Neoplasias de cabeça
e pescoço

Repetição da punção por agulha fina para o diagnóstico e seguimento de nódulos de tireoide**Resumo**

Introdução: A classificação de Bethesda para relatórios citológicos de tireoide oferece recomendações clínicas para cada categoria diagnóstica, incluindo a repetição do exame de punção para exames citológicos não diagnósticos (ND) e atipia/lesão folicular de significado indeterminado (A/FLUS). Todavia, a repetição da punção para pacientes com exame citológico inicial benigno ainda é discutida.

Objetivo: Investigar a validade da punção repetida para o manejo de pacientes com nódulos tireoidianos.

Método: Estudo longitudinal histórico avaliando 412 pacientes consecutivos com biópsias aspirativas repetidas de nódulos da tireoide após exame inicial ND, A/FLUS, ou benigno.

Resultados: A citologia não diagnóstica foi a indicação mais comum para um exame repetido em 237 pacientes (57,5%), seguida por citologia inicial benigna (36,8%) e A/FLUS (5,6%). Um exame repetido alterou o diagnóstico inicial de 70,5% e 78,3% dos pacientes com citologia inicial não diagnóstica e A/FLUS, respectivamente, enquanto apenas 28,9% dos pacientes com uma citologia inicial benigna apresentaram um diagnóstico diferente em uma punção sequencial.

Conclusões: Repetir a punção aspirativa é um procedimento válido para pacientes com citologia inicial não diagnóstica ou atipia/lesão folicular de significado indeterminado, mas seu uso rotineiro em pacientes com exame inicial benigno parece não aumentar a probabilidade de malignidade para este grupo.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Nódulos tireoidianos são comuns. Os dados atuais sugerem a presença de nódulos em 5%-10% das mulheres e em 1%-2% dos homens adultos¹⁻³; além disso, nódulos têm sido acidentalmente diagnosticados por estudos ultrassônicos em até 67% de mulheres idosas.^{4,5} Acredita-se que 5%-15% desses nódulos sejam malignos.⁶ Justificam-se achados clínicos e diagnósticos para diferenciar pacientes em risco de malignidade que necessitem de exames suplementares. Provavelmente esse diagnóstico mais aprofundado contribui para o aumento em cânceres tireoidianos cirurgicamente tratados ao longo das últimas décadas, afetando 3,5-8,5/100.000 mulheres e 2,3/100.000 homens.^{7,8} Foi demonstrado que a biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF) é instrumento importante para a avaliação desses nódulos, com acurácia diagnóstica de aproximadamente 97% e com implicações clínicas fundamentais.^{9,10} Em geral, BAAF é recomendada para nódulos hipoecóicos sólidos medindo mais de 1 cm em sua maior dimensão, nódulos sólidos/císticos mistos com mais de 2 cm e nódulos microcentímetros com aspectos suspeitos ao ultrassom, como microcalcificações e margens irregulares. Além disso, justifica-se a realização de BAAF para pacientes em alto risco para câncer de tireoide, inclusive aqueles com história familiar de câncer de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla, e com exposição à radiação ionizante no início da vida. O sistema de Bethesda para citopatologia tireoidiana, recentemente descrito, define seis categorias com recomendações clínicas correlacionadas para cada categoria. Sugere-se a repetição da BAAF dentro de 3 a 6 meses para exames não diagnósticos iniciais e também para pacientes com atipia/lesões foliculares de significado indeterminado¹¹⁻¹³ (A/LFSI). Um exame seqüencial não é rotineiramente recomendado para pacientes com

citologia benigna inicial, pois a maioria dessas pessoas é seguida criteriosamente com exames clínicos e de imagens seqüenciais. Apesar dessa prática, alguns dados sugerem que a repetição da BAAF também deva ser considerada em pacientes com citologia benigna inicial, com vistas à diminuição do risco de falso-negativos e confirmação das características benignas desses nódulos.¹⁴⁻²⁰ Portanto, procuramos avaliar as indicações e validade da repetição da BAAF no tratamento de pacientes com nódulos tireoidianos.

Material e método

Este é um estudo retrospectivo de coorte de 568 pacientes consecutivos que foram submetidos à repetição de biópsia aspirativa de nódulos tireoidianos, com avaliação em uma mesma instituição entre janeiro de 1998 e dezembro de 2010. Devido às diferenças nos relatórios da citologia tireoidiana ao longo do período de estudo, todos os resultados citológicos foram atualizados em conformidade com o sistema de Bethesda de 2010 para relatório da citologia tireoidiana. Todos os pacientes tiveram um exame inicial classificado como não diagnóstico, benigno, ou de atipia/lesão folicular de significado indeterminado, e pelo menos uma repetição da BAAF dentro de um intervalo máximo de 36 meses entre aspirações, além de demonstrar a não ocorrência de alterações clínicas ou radiológicas significativas no nódulo dominante ou solitário previamente avaliado. Pacientes com BAAF repetida num intervalo de tempo superior ao previamente mencionado e aqueles com laudo citológico de neoplasia folicular, com suspeita de neoplasia ou com malignidade confirmada foram excluídos. O estudo foi aprovado pela comissão de revisão da instituição. Foram realizadas análises estatísticas descritivas e comparativas com o uso

do programa SPSS 13.0 para Windows® com o fito de avaliar a possibilidade de a repetição da BAAF alterar o diagnóstico inicial, com particular ênfase no percentual de achados suspeitos/malignos na BAAF subsequente, estratificados por diagnóstico citológico inicial. Os resultados foram expressos como frequências e percentuais, e utilizamos o teste exato de Fisher para comparar as classificações dos resultados observados entre categorias. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (CEP 100046).

Resultados

A análise final abrangeu 412 pacientes com idades variando de 13 a 83 anos (média 49,3 anos). Em sua grande maioria,

Tabela 1 Resultados citológicos para BAAF inicial versus repetição da BAAF

BAAF 2	BAAF 1		
	Não diagnóstica	Benigna	A/LFSI
ND	70 29,5%	19 12,5%	5 21,7%
B	106 44,7%	108 71,1%	10 43,5%
A/LFSI	25 10,5%	13 8,6%	5 21,7%
NF	24 10,1%	7 4,6%	2 8,7%
S/M	12 5,1%	5 3,3%	1 4,3%
= BAAF 1	70 29,5%	108 71,1%	5 21,7%
≠ BAAF 1	167 70,5%	44 28,9%	18 78,3%
Total	237	152	23

BAAF 1, BAAF inicial; BAAF 2, repetição da BAAF; ND, não diagnóstica; B, benigno; A/LFSI, atipia ou lesão folicular de significado indeterminado; NF, neoplasia folicular; S/M, citologia suspeita/maligna; =, BAAF1 similar; ≠, BAAF1 diferente.

Tabela 2 Probabilidade de relatório diferente de citologia BAAF2 entre grupos

BAAF 1	p ^a
ND × B	< 0,001
ND × A/LFSI	0,630
B × A/LFSI	< 0,001

ND, Não diagnóstico; A/LFSI, atipia ou lesão folicular de significado indeterminado; B, benigno.

^a Teste exato de Fisher, p < 0,008.

Tabela 3 Comparação do risco de malignidade para uma repetição da BAAF entre grupos

Percentuais comparados de malignidade	p ^a
ND × B	0,457
ND × A/LFSI	1,000
B × A/LFSI	0,576

ND, Não diagnóstico; A/LFSI, atipia ou lesão folicular de significado indeterminado; B, benigno.

^a Teste exato de Fisher, p < 0,008.

os pacientes eram mulheres (93,5%) e apenas 6,5% eram homens. O intervalo médio entre o exame inicial e o exame sequencial foi de 10,8 meses para toda a coorte. Mas esse intervalo variou de 6,3 meses para a citologia não diagnóstica até 18,1 meses e 13,8 meses para as citologias benigna e A/LFSI, respectivamente. Uma citologia não diagnóstica foi a indicação mais comum para uma repetição da BAAF em 237 pacientes (57,5%), seguida pela citologia benigna (36,8%) e por A/LFSI (5,6%) na BAAF inicial (tabela 1). A repetição do exame alterou o diagnóstico inicial em 70,5% e 78,3% dos pacientes com citologia não diagnóstica e A/LFSI, respectivamente, enquanto que apenas 28,9% dos pacientes com citologia benigna se apresentaram com um diagnóstico diferente na BAAF sequencial. Essa diferença entre grupos foi significativa, pois pacientes com citologia inicial benigna tiveram probabilidade muito maior de um

Tabela 4 Desfecho histológico de acordo com a citologia BAAF inicial

P1	Desfecho	
	Benigno	Maligno
Não diagnóstico	Hiperplasia nodular - 40 Tireoidite de Hashimoto - 6 Adenoma das células de Hurthle - 4 Adenoma folicular - 2 (82,5%)	Carcinoma papilar - 9 Carcinoma das células de Hurthle - 2 (17,5%)
Benigno	Hiperplasia nodular - 14 Tireoidite de Hashimoto - 3 (77,3%)	Carcinoma papilar - 5 (22,7%)
A/LFSI	Adenoma folicular - 1 Hiperplasia nodular - 2 (60%)	Carcinoma papilar - 2 (40%)

P1, citologia aspirativa por agulha fina.

resultado similar em um exame seqüencial (tabela 2). Não foi observada diferença significativa na ocorrência de uma repetição da BAAF revelando uma citologia suspeita/maligna para um exame inicial não diagnóstico (5,1%), benigno (3,3%) ou A/LFSI (4,3%) (tabela 3).

Foram obtidos dados dos resultados do tratamento cirúrgico para 26,6% (63/237) dos pacientes com uma BAAF inicial não diagnóstica, e para 21,7% (5/23) dos pacientes com citologia A/LFSI, enquanto que apenas 14,5% (22/152) dos pacientes com um diagnóstico inicial benigno precisaram de cirurgia. Os dados histológicos estão resumidos na tabela 4.

Discussão

Achados clínicos e fortuitos de nódulos tireoidianos se tornaram comuns, sobretudo graças ao conhecimento mais aprofundado dessa condição e também pela pronta disponibilidade de técnicas diagnósticas como o ultrassom de alta resolução. Quase todos esses nódulos são benignos, com indicações cirúrgicas limitadas. Obviamente, seria ideal operar apenas aqueles pacientes com tumores malignos e pacientes cujos sintomas clínicos necessitassem de tratamento cirúrgico. O uso da BAAF para a citologia tireoidiana remonta aos anos 50, com o objetivo de identificar os nódulos com maior risco de malignidade. BAAF vem evoluindo gradativamente como um instrumento diagnóstico essencial, sendo responsável pelo aumento do número de cânceres tireoidianos cirurgicamente tratados; atualmente, 50% das tireoidectomias são decorrentes de tumores malignos, enquanto que esse percentual era inferior a 14% no passado.²¹ Os relatórios de citologia da BAAF baseados no sistema de Bethesda recentemente proposto estão associados a percentuais de sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica de 97%; 50,7% e 68,8%, respectivamente.²² Apesar desses números, a citologia tireoidiana pode ser afetada por espécimes não diagnósticos em aproximadamente 10% dos casos,²³ sendo particularmente desafiadora em casos de atipia ou de lesões foliculares de significado indeterminado (A/LFSI).

BAAF não diagnóstica foi a indicação mais comum para repetição do exame nessa série, em que 70,5% resultaram em um diagnóstico diferente da primeira citologia. É curioso observar que 44,7% das BAAFs iniciais não diagnósticas foram reclassificadas como Bethesda 2 - citologia benigna, possibilitando o tratamento não cirúrgico e um seguimento clínico, quando apropriado, enquanto que apenas 5,1% se apresentaram com um segundo exame suspeito/maligno. Furlan et al.²⁴ também observaram que 100% dos pacientes com citologia inicial não diagnóstica foram reclassificados em uma diferente categoria da classificação de Bethesda em uma BAAF seqüencial. Orija et al.²⁵ também observaram decréscimo no percentual de resultados não diagnósticos; esses autores constataram que a BAAF seqüencial proporcionou um diagnóstico em até 60% dos casos.

Portanto, a repetição do exame é apoiado pela recomendação do sistema de Bethesda depois de 3 a 6 meses após a primeira BAAF. Coorough et al.²⁶ também observaram que repetir a BAAF, gerando outro achado não diagnóstico apresentou o dobro da probabilidade do diagnóstico de carcinoma na histologia final, em comparação com um risco de 5% de malignidade em pacientes que tiveram uma citologia

diagnóstica antes da intervenção cirúrgica. Tivemos 63 pacientes com uma citologia inicial não diagnóstica submetidos a ressecção cirúrgica; observamos que 17,5% deles apresentavam um tumor maligno no exame histopatológico final. Esses resultados são similares aos de Jo et al.,²⁷ que avaliaram um grupo de 57 aspirados tireoidianos não diagnósticos seguidos por ressecção cirúrgica e demonstrando um risco de 20% de malignidade após uma BAAF diagnóstica, o que poderia falar em favor da necessidade de uma repetição da BAAF para esse grupo de pacientes. Segundo o sistema de Bethesda, a repetição da BAAF para lesões A/LFSI também poderia ser levada em consideração, mas os benefícios dessa abordagem ainda não estão bem estabelecidos.

Observamos que 5,6% das repetições da BAAF foram decorrentes de uma citologia A/LFSI, o que é consistente com um percentual esperado de 7% de A/LFSI,¹³ e 43,5% desses pacientes foram classificados como Bethesda 2 - citologia benigna - em uma BAAF seqüencial, enquanto que apenas 21,7% persistiram com a classificação de A/LFSI. Esses percentuais são similares àqueles informados por Chen et al.,²⁸ que examinaram 26 pacientes com nódulos A/LFSI e tiveram uma repetição da BAAF que se revelou benigna em 42,3% dos casos, enquanto que 23,07% persistiram como A/LFSI. Embora sua incidência de casos suspeitos ou de malignidades tenha sido de 15,38% - o triplo de nosso percentual de 4,3%, essas diferenças são razoáveis, pois a real incidência de malignidades para A/LFSI ainda é desconhecida, e uma variação de 5% a 15% para as malignidades é uma faixa de variabilidade aceitável. Repetir a BAAF nas lesões A/LFSI também se revelou uma estratégia com bom custo-benefício, se comparada a uma lobectomia diagnóstica de rotina.²⁹ Apesar desses achados, aproximadamente 60% dos pacientes que têm uma citologia inicial A/LFSI são ainda encaminhados para a cirurgia sem uma repetição da BAAF,²⁴ e a maioria dos estudiosos espera que essa abordagem venha a ser mudada, em função de uma maior conformidade com as recomendações do sistema Bethesda. Observamos que 40% dos pacientes cirurgicamente tratados com uma citologia inicial A/LFSI tiveram um tumor maligno diagnosticado na histologia. Esses números concordam com os achados de Van der Laann et al.,³⁰ que chegaram a um diagnóstico de malignidade em 41% a 43% dos pacientes depois de uma BAAF isolada ou consecutiva para A/LFSI, respectivamente. Entretanto, qualquer consideração mais aprofundada acerca do risco relativo de malignidade de pacientes com citologia A/LFSI e de sua correlação com achados histológicos ultrapassa os objetivos desse estudo, e sofreria as limitações decorrentes do pequeno número de pacientes nesse grupo.

Também está em curso a seguinte discussão - se pacientes com citologia benigna também podem se beneficiar com a repetição rotineira da BAAF com o objetivo de reduzir o risco de resultados falso-negativos. Alguns autores demonstraram que aproximadamente 90% a 98% dos pacientes com um diagnóstico inicial benigno não mudarão depois de repetidas BAAFs, tendo concluído que a rotina de exames repetidos não deve ser considerada para todos os pacientes.^{17,31-33} Constatou-se que os percentuais de lesões suspeitas/malignas para repetição da BAAF em seguida a uma citologia inicial benigna variam de 0,5% a 5%. Orlandi et al.³⁴ avaliaram pacientes com doença nodular benigna e sugeriram a necessidade de pelo menos três BAAFs seqüenciais para que o

diagnóstico fosse mudado para malignidade em 2,25% dos casos, considerando que 97,7% dos exames mantiveram o mesmo padrão citológico benigno depois de duas a seis repetições de BAAF. Esses achados foram similares aos de Illouz et al.,³⁵ em que 86% dos pacientes que se apresentaram com alterações suspeitas/malignas em seguida à repetição da BAAF para citologia benigna necessitaram de pelo menos três exames seqüenciais para que fosse observada a mudança. Essas observações levaram alguns autores a privilegiar a repetição da BAAF para todos os pacientes com bócio nodular benigno.³⁶⁻³⁸ Observamos que 3,3% das BAAFs inicialmente benignas foram relatadas como citologia suspeita/maligna em seguida a um exame seqüencial isolado, e esses foram os únicos pacientes a apresentar um achado histológico positivo para malignidade por ocasião da histologia cirúrgica. Além disso, a probabilidade projetada de malignidade para pacientes com uma BAAF inicial benigna, considerando o risco observado de malignidade depois da cirurgia para cada relatório citológico do exame seqüencial, aumentaria para 8,5% - e esses números não são significativamente mais elevados do que o percentual esperado de 5%-15% de malignidade para qualquer nódulo sólido. É curioso observar que pelo menos 91,5% dos pacientes com um laudo citológico inicial benigno evitariam uma desnecessária cirurgia diagnóstica, visto que uma BAAF seqüencial, isoladamente, não aumentaria significativamente a probabilidade de um relatório de malignidade. Esse cenário também é corroborado pelos achados de Rosario et al.,³⁹ sugerindo que características ultrassonográficas suspeitas, como microcalcificação, hipoecogenicidade, margens irregulares e um fluxo predominantemente central, poderiam ser utilizadas como critério para a seleção daqueles pacientes com uma citologia benigna inicial que seriam beneficiados com uma repetição do exame, pois 17% dos pacientes com esses achados se apresentariam com uma alteração maligna em uma BAAF seqüencial, em comparação com 0,5%-5% de alterações malignas para o caso do oferecimento de uma repetição da BAAF de rotina a todos os pacientes com uma citologia benigna.

Conclusão

A repetição da BAAF é um procedimento importante em casos com citologia inicial não diagnóstica ou com A/LFSI, por proporcionar informações que podem ter implicações no que tange ao seguimento clínico *versus* intervenção cirúrgica.

Seu uso rotineiro para o seguimento de todos os pacientes com um exame inicial benigno parece não aumentar a probabilidade esperada de uma lesão maligna, devendo ficar reservado para casos selecionados.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7:481-93.

2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69:537-40.
3. British Thyroid Association, Royal College of Physicians: British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. 2ª ed. 2007. Disponível em: <http://www.british-thyroid-association.org/Guidelines/>
4. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126:226-31.
5. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol*. 2006;15:33-42.
6. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351:1764-71.
7. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
8. Toms JR, editor. *CancerStats monograph 2004. Cancer incidence, survival and mortality in the UK and EU*. London: Cancer Research UK; 2004.
9. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:361-400.
10. Greaves TS, Olivera M, Florentine BD, Raza AS, Cobb CJ, Tsao-Wei DD, et al. Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer*. 2000;90:335-41.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mande SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
12. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, et al. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:1167-75.
13. Ali SZ, Cibas ES, editores. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. New York: Springer Science; 2010.
14. Dwarakanathan AA, Staren ED, D'Amore MJ, Kluskens LF, Martirano M, Economou SG. Importance of repeat fine-needle biopsy in the management of thyroid nodules. *Am J Surg*. 1993;166:350-2.
15. Hamburger JH. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. *Arch Intern Med*. 1987;147:97-9.
16. Gharib H, Goellner JR. Evaluation of nodular thyroid disease. *Endocr Metab Clin North Am*. 1988;17:511-26.
17. Aguilar J, Rodriguez JM, Flores B, Sola J, Bas A, Soria T, et al. Value of repeated fine-needle aspiration cytology and cytologic experience on the management of thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119:121-4.
18. Wiersinga WM. Is repeated fine-needle aspiration cytology indicated in (benign) thyroid nodules? *Eur J Endocr*. 1995;132:661-2.
19. Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK. Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? *Thyroid*. 2000;10:489-92.
20. Ortel YC, Miyahara-Felipe L, Mendonza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid. An analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid*. 2007;17:1061-6.
21. Cibas ES. Fine-needle aspiration in the work-up of thyroid nodules. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:257-71.
22. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-9.
23. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007;111:306-15.
24. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Single versus sequential fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodular disease. *Can J Surg*. 2005;48:12-8.

25. Orija IB, Piñeyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahan AH. Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract.* 2007;13:735-42.
26. Coorough N, Hudak K, Jaume JC, Buehler D, Selvaggi S, Rivas J, et al. Nondiagnostic fine-needle aspirations of the thyroid: is the risk of malignancy higher? *J Surg Res.* 2013;184:746-50.
27. Jo VC, VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Repeatedly nondiagnostic thyroid fine-needle aspirations do not modify malignancy risk. *Acta Cytol.* 2011;55:539-43.
28. Chen JC, Pace SC, Chen BA, Khiyami A, McHenry CR. Yield of repeat fine-needle aspiration biopsy and rate of malignancy in patients with atypia or follicular lesion of undetermined significance: the impact of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Surgery.* 2012;152:1037-44.
29. Heller M, Zanocco K, Zydowicz S, Elaraj D, Nayar R, Sturgeon C. Cost-effectiveness analysis of repeat fine-needle aspiration for thyroid biopsies read as atypia of undetermined significance. *Surgery.* 2012;152:423-30.
30. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol.* 2001;135:770-5.
31. Erdoğan MF, Kamel N, Aras D, Akdoğan A, Başkal N, Erdoğan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid.* 1998;8:1087-90.
32. Shin JH, Han BK, Ko K, Choe YH, Oh YL. Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in nodules with benign cytological diagnosis. *Acta Radiol.* 2006;47:469-73.
33. Lucas A, Llatjós M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmartí A. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:677-80.
34. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid.* 2005;15:274-8.
35. Illouz F, Rodien P, Saint-Andre JP, Triau S, Laboureaux-Soares S, Dubois S, et al. Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocr.* 2007;156:303-8.
36. Gabalec F, Cáp J, Ryska A, Vasátko T, Ceeová V. Benign fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule: to repeat or not to repeat? *Eur J Endocrinol.* 2009;161:933-7.
37. Chegade JM, Silverberg AB, Kim J, Case C, Mooradian AD. Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. *Endocr Pract.* 2001;7:237-43.
38. Menéndez Torre E, Pineda Arribas J, Martínez de Esteban JP, López Carballo MT, de Miguel C, Salvador P. Value of repeated fine needle aspiration cytology in patients with nodular goiter. *Acta Cytol.* 2007;51:850-2.
39. Rosário PW, Purisch S. Ultrasonographic characteristics as a criterion for repeat cytology in benign thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:52-5.