

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİLERİ İLE HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsies and Histopathology Results

Tuba DEVRİM¹, Mahi BALCI²

^{1,2}Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, YAŞIHAN, KIRIKKALE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışma ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tiroidektomi operasyonu uygulanmış hastalara ilişkin tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonuçları ile histopatoloji rapor sonuçlarının karşılaştırılarak kesitsel bir incelemenin yapılması ve tiroid nodüllerindeki TİİAB etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2016 - Haziran 2018 tarihleri arasındaki 2.5 yıllık dönemde tiroidektomi uygulanmış 75 hastaya ait TİİAB verileri ve histopatoloji rapor sonuçları çalışmamızın materyalini oluşturdu. TİİAB sonuçları benign, önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon (AUS/FLUS), foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli lezyon (FN/SFN), malignite yönünden kuşku (SuspM), malign ve tanı için yetersiz (NDS) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Tiroidektomi operasyonu uygulanan vakaların TİİAB sonuçları değerlendirilmiş ve bu vakalardan 26'sına (%34.7) benign, 3'üne (%4) AUS/FLUS, 6'sına (%8) FN/SFN, 18'ine (%24) SuspM, 7'sine (%9.3) malign ve 15'ine (%20) de NDS olarak tanı verildi. Sitoloji sonucu benign olarak değerlendirilen olguların 4'ü, AUS/FLUS olarak değerlendirilen olguların 2'si, SuspM olarak değerlendirilen olguların 15'i ve malign olarak değerlendirilen 7 olgunun ise tamamı doku tanısı bakımından maligndi. Çalışmamızda duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla; %74.2, %91.7, %92 ve %73.3 olarak hesaplandı.

Sonuç: Bulgular bir arada değerlendirildiğinde TİİAB tekniğinin tiroid nodüllerine yaklaşımda etkin ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Günümüzde TİİAB materyallerinin değerlendirmesinde büyük öneme sahip olduğu ve yaygın olarak kullanılmakta olan, "Tiroid Sitopatoloji Raporlaması için Bethesda Sistemi" ile TİİAB tanılarında standardizasyonunun sağlandığı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, nodül, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroidektomi

Objective: The aim of this study was to compare the results of thyroid fine needle aspiration biopsy (TFNAC) and histopathology report of patients who underwent thyroidectomy operation in Kırıkkale University Faculty of Medicine.

Material and Methods: The TFNAC data and histopathology reports of 75 patients who underwent thyroidectomy for 2.5 years between January 2016 and June 2018 in Kırıkkale University Medical Faculty Hospital were the material of our study. The TFNAC results were classified as benign, unclear atypia or follicular lesion (AUS/FLUS), suspicious lesion for follicular neoplasia or follicular neoplasia (FN/SFN), suspicious for malignancy (SuspM), malignant and insufficient for diagnosis (NDS).

Results: The TFNAC results of the cases undergoing thyroidectomy were evaluated and of these patients 26 (34.7%) benign, 3 (4%) AUS / FLUS, 6 (8%) FN / SFN, 18 (24%) SuspM, 7 (9.3%) malignant and 15 (20%) NDS cases were determined. When compared with cytological examination results, tissue diagnoses were malignant in 4 of the cases evaluated as benign, 2 of the cases evaluated as AUS/FLUS, 15 of the cases evaluated as SuspM and all of the 7 cases considered malignant. In our study, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 74.2%, 91.7%, 92% and 73.3%, respectively.

Conclusion: When the findings are evaluated together, it is concluded that the TFNAC technique is effective and easy to apply in the management of thyroid nodules. It has been thought that standardization in the diagnosis of TFNAC with the use of "Bethesda System for Thyroid Cytopathology Reporting" is of great importance in the evaluation of TFNAC materials and is widely used.

Keywords: Thyroid, nodule, fine needle aspiration biopsy, thyroidectomy



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +903183335000 (5028)

Geliş Tarihi / Received: 16.07.2019

ORCID NO: ¹0000-0002-5321-2002, ²0000-0001-5836-2344

Dr. Tuba DEVRİM

E-posta / E-mail: tubadevrin@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

GİRİŞ

Tiroid nodülleri, klinik olarak sık görülen ve en sık cerrahi girişim gerektiren endokrin patolojilerindedir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması ve özellikle küçük tiroid nodüllerinin rastlantısal olarak saptanması sayesinde tiroid nodül insidansı son 50 yılda artmıştır (1-3). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), tiroid nodüllerini değerlendirmek için en doğru, güvenilir ve uygun maliyetli test olarak bilinmektedir. Tiroid nodüllerinin teşhisinde TİİAB'nin uzun bir klinik uygulama geçmişi olup; tanı kriterleri sayesinde TİİAB sonrası takip ve tedavi seçeneklerine açıklık getirilebilmektedir. Tiroid nodüllerinin tanısı arttıkça, tiroid karsinomunun tanı alma sıklığı da artmaktadır (2,3). TİİAB ile nodüllerde pre-operatif, benign veya malign ayrımının yapılması en önde gelen hedefi teşkil etmektedir.

Bu çalışma ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakültesi'nde Ocak 2016-Haziran 2018 tarihleri arasındaki dönemde tiroidektomi materyallerinin histopatoloji ve sitopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması ve TİİAB etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tiroidektomi materyali raporlanan ve TİİAB'ı bulunan 75 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu amaçla, Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Tarih: 06.03.2019; Karar No: 19/05-2019.03.08).

Klinik muayenede gerçekleştirilen ultrasonografide, şüpheli nodüle sahip hastalardan alınan yayma materyalleri, alkol ile fikse edilerek ve havada kurutularak tespit edildi. Elde edilen preparatlar Papanicolaou boyası ve Giemsa ile boyandı. Işık mikroskobu altında gerçekleştirilen incelemede, follikül epitel hücre grupları; hücre büyüklüğü, yoğunluğu, pleomorfizm, kohezyon, nükleus özellikleri, nükleus/sitoplazma oranı, kromatin özellikleri, sitoplazmik boyanma özellikleri, nekroz ve iltihap hücrelerinin varlığı gibi özellikler göz önüne alınarak değerlendirildi.

TİİAB sonuçları; tanı için yetersiz (NDS), benign, önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS), folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi kuşkusu (FN/SFN), malignite yönünden kuşkulu (SuspM) ve malign olarak altı gruba ayrıldı (4). Tanı için yararlanılan Bethesda raporlama sisteminde yer alan TİİAB tanı kategorileri ve hastaların klinik yönetimi Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Malignite riski ve önerilen klinik tedavi ile tiroid sitopatolojisini raporlamada Bethesda sistemi (4).

Tanı Kategorisi	Malignite Riski (%)	Olağan Hasta Yönetimi
I. Tanı için yetersiz	1-4	USG rehberliğinde TİİAB tekrarı
II. Benign	0-3	Klinik takip
III. Önemi belirsiz atipi veya folliküler lezyon	5-15	İİAB tekrarı
IV. Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi	15-30	Cerrahi lobektomi
V. Malignite yönünden kuşkulu	60-75	Total-totale yakın tiroidektomi veya cerrahi lobektomi
VI. Malign	97-99	Total-totale yakın tiroidektomi

USG: Ultrasonografi İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi

Sitolojide SuspM tanısı alan 18 adet ve foliküler neoplazm tanısı alan 6 adet olgu; malign gruba dâhil edildi. Histopatolojik tanıda benign gruba; adenomatöz hiperplazi, nodüler kolloidal guatr, lenfositik tiroidit ve onkositik adenom dâhil edildi. Malign gruba; papiller karsinom, papiller mikrokarsinom, foliküler karsinom ve anaplastik tiroid karsinomu dâhil edildi. TİİAB değerlendirmesinde benign olduğu ifade edilen ancak histopatolojik incelemede karsinom tanısı alan vakalar yanlış negatif, tersine TİİAB sonucu malign, SuspM ve FN/SFN histopatolojik incelemede ise benign tanısı verilmiş vakalar yanlış pozitif olarak değerlendirildi. Papiller mikrokarsinom tanısı, primer papiller karsinom boyutu 10 mm veya daha küçük olan tümörler için kullanıldı. TİİAB'da NDS tanısını alan olgular ile doku biyopsisi sonucu papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) tanısını alan olgular istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve % olarak hesaplandı.

BULGULAR

İncelenen 75 olgunun 62'si (%82.7) kadın, 13'ü (%17.3) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 50 (14-78) olarak tespit edildi. TİİAB sonuçları değerlendirilerek;

26'ine (%34.6) benign, 3'üne (%4) AUS/FLUS, 6'sına (%8) FN/SFN, 18'ine (%24) SuspM, 7'sine (%9.3) malign ve 15'ine (%20) de NDS olarak tanı verildi. TİİAB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de özetlendi. Kadınlarda erkeklere göre vaka sayısı, belirgin bir fazlalık gösterdi. Doku tanısı malign olan olgulardan 27'si (%87.1) kadın, 4'ü (%12.9) erkek olarak tespit edildi.

Olgularda ortalama tümör boyutu 1.5 (0.1-7.2) cm olarak tespit edildi. En büyük nodül boyutuna (7.2 cm) sahip olan olgu erkek hastaya ait olup, doku tanısı foliküler karsinom idi. Ayrıca bir başka erkek olguda da 4 ayrı odakta papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom saptandı. Sitoloji ve histopatoloji tanı dağılımı Tablo 3'te, tiroidektomi materyallerinin histopatolojik tanıları ise Tablo 4'te özetlendi.

Sitolojide AUS tanısı alan 3 olgudan 2'sinin doku tanısı malign olarak saptandı. Malign olarak tanı alan bu olguların ikisinin de histopatolojik tanısı papiller mikrokarsinom idi. Bu 2 materyalin yayma preparatları hiposelüler özellikte olup, dejenerasyon bulguları gösteren az sayıda tirosit ile nükleer irilik ve kontür düzensizliği gösteren, atipik sitomorfolojik özelliklere sahip birkaç tirosit grubu içermekteydi. Benign tanısı alan olgu ise nodüler kolloidal guatr olarak raporlandı.

Tablo 2: Cinsiyete göre TİİAB sitoloji tanı dağılımları

	Benign	AUS/FLUS	FN/SFN	SuspM	Malign	NDS
Erkek (n=13)	4 (%15,4)	1 (%33,3)	1 (%16,6)	2 (%11,1)	1 (%14,3)	4 (%26,7)
Kadın (n=62)	22 (%84,6)	2 (%66,7)	5 (%83,3)	16 (%88,9)	6 (%85,7)	11 (%74,3)

AUS/FLUS: önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon, FN/SFN: foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli lezyon, SuspM: malignite yönünden kuşkulu, NDS: tanı için yetersiz

Tablo 3: TİİAB sitoloji ve doku tanı dağılımları

		Sitolojik Tanı					
		Benign (n=24)	AUS/FLUS (n=3)	FN/SFN (n=6)	SuspM (n=18)	Malign (n=7)	NDS (n=14)
Histopatolojik Tanı	Benign (n=43)	22 (%30,6)	1 (%1,4)	5 (%6,9)	3 (%4,2)	0 (%0)	12 (%16,7)
	Malign (n=29)	2 (%2,8)	2 (%2,8)	1 (%1,4)	15 (%20,8)	7 (%9,7)	2 (%2,8)

AUS/FLUS: önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon, FN/SFN: foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli lezyon, SuspM: malignite yönünden kuşkulu, NDS: tanı için yetersiz

Tablo 4: Tiroid operasyon materyallerinin histopatolojik tanıları

Histopatolojik Tanı	n (%)
Adenomatöz hiperplazi	21 (28)
Papiller karsinom	19 (25.3)
Nodüler Kolloidal Guatr	18 (24)
Papiller mikrokarsinom	5 (6.7)
Lenfositik tiroidit	3 (4)
Foliküler karsinom	3 (4)
NIFTP	3 (4)
Onkositik Adenom	1 (1.3)
Anaplastik tiroid karsinomu	1 (1.3)
Foliküler Adenom	1 (1.3)

NIFTP: papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid

Doku tanısı foliküler karsinom olan vakalardan birinin sitolojisi NDS olup, diğer ikisi MYK idi. Bu iki MYK tanısı verilen yayma preparatında, üç boyutlu gruplar

halinde, nükleer irileşme, nükleer kontür bozukluğu bulunan atipik sitomorfolojik özellikte tiroositler izlenmiştir. Anaplastik tiroid karsinomu tanısı alan vakanın ise yayma preparatları hiposelüler özellikte olup, nükleus sitoplazma oranında artış gösteren izole atipik hücreler izlenmişti.

Sitolojide SuspM tanısı alan üç olgudan ikisinin histopatolojik tanısı adenomatöz hiperplazi, bir olgu ise nodüler kolloidal guatr idi. Benign sitoloji tanısı alan iki olgunun doku tanısı papiller mikrokarsinom idi.

Tanı için yetersiz olan materyaller çalışma dışı bırakıldıktan ve foliküler neoplazm tanılı olgular malign gruba dahil edildikten sonra yapılan kıyaslamada; duyarlılık %74.2, özgüllük %91.7 pozitif prediktif değer %92, negatif prediktif değer ise %73.3 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan endokrin patolojiler arasındadır. Batı ülkelerinde, tiroid nodüllerinin oranı %3-8 arasında değişmektedir. Türkiye'de ise tiroid nodüllerinin prevalansı; palpasyon muayenesi ile %2-6, ultrasonografi (USG) ile %18 olarak bildirilmiştir. Tiroid kanserleri, tüm malign neoplazmaların %1'ini oluşturmakta ve kadınlarda erkeklere oranla üç-dört kat

daha sık görülmektedir (5). Çalışmamızda da doku tanısı malign olan olgulardan 27'si (%87.1) kadın, 4'ü (%12.9) erkek olarak tespit edilerek, literatürle uyum belirlendi. Tiroid nodüllerinde malignitenin yakalanma sıklığı %9-13 arasında değişmektedir. En sık görülen tiroid karsinomu papiller karsinom (%85-90) olup, mortalite oranı %10'dan az olarak bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak toplam 24 olgu ile papiller karsinom tanısı en sık malign tanı olarak görüldü.

Tiroid nodülleri için yapılan klinik rutin uygulamada; tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve USG sayesinde önemli tanısal bilgiler elde edilir. Ancak, benign ve malign lezyonlar arasındaki ayırım tam olarak bu testlerle yapılamaz. TİİAB ise, benign ve malign tiroid nodülleri arasındaki ayırmada en güvenilir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda USG eşliğinde gerçekleştirilen TİİAB uygulamasıyla, daha derin nodüllere aspirasyon yapma olanağı oluşmuştur (5). Günümüzde hala TİİAB, tiroid nodüllerinin doğasını değerlendirmede birincil araç olmaya devam etmektedir. TİİAB sayesinde tiroidektomi sayılarında azalma ve opere edilen tiroid nodüllerinde ise malignite oranında artma tespit edilmiştir. Bununla birlikte, opere edilen tiroid nodüllerinin %50'sinden fazlası benign olarak bildirilmektedir (7). Bu çalışmada ise 26 (%34.7) vaka ile bu oranın altında bir başarı tespit edildi.

Asemptomatik bireylerdeki malignite potansiyeli, tiroid nodüllerinin araştırılmasının klinik önemini vurgulamaktadır. Artan tanısal doğruluk, benign tiroid lezyonlarının non-operatif takibini geliştirmiştir. Tiroid papiller mikrokarsinom vakalarının ve büyük nodüllerin uygun şekilde yönetimleri tartışma konusudur. Yanlış-negatif TİİAB sonucu olan tiroid nodülüne sahip hastaları tedavi eden klinisyenler için endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (8). Özellikle erkek hastalarda iki cm'den büyük birden çok tiroid nodülü varsa, malignite potansiyeli olan nodül dışındaki diğer nodüllerden de olası tiroid karsinomu

için biyopsi yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (1). Çalışmamızda en büyük nodül boyutu (7.2 cm) olan olgu erkek hastaya ait idi ve doku tanısı folliküler karsinom olarak tespit edildi. Ayrıca bir başka erkek olguda da 4 ayrı odakta papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom saptandı.

Multinodüler guatr hastalarında TİİAB'nin yanlış negatiflik verdiği, soliter nodüllerde ise TİİAB güvenilirliğinin oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (6). Bununla birlikte, 1 cm'den küçük veya 4 cm'den büyük nodüller için TİİAB'ın doğruluğuna ilişkin tartışmalar mevcuttur. USG eşliğinde yapılan TİİAB'ın malign tiroid nodül tanısında düşük komplikasyon riski vardır (8,9). Son zamanlarda yapılan ve 141 tiroid nodülünü takip eden bir çalışmada; klinik, sonografik ve sitolojik özelliklere dayalı hasta seçiminin, büyük tiroid nodüllerinde de ameliyat olmadan da güvenli bir şekilde izlenmesine olanak sağladığı, böylece ameliyatın azaltılabildiği bildirilmiştir (10). TİİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde düşük maliyetli ve en az invazif yöntem olması yanında cerrahi endikasyonlarda da çok önemli bir yer tutmaktadır. Düşük bir oranda da olsa, TİİAB'nin yanlış negatiflik ile sonuçlanması bildirilmektedir (11). Çalışmamızda ise yanlış negatif tanı alan olguların ikisi de papiller mikrokarsinom idi.

Eski yıllarda, tanısal terminolojideki tutarsızlıklar ve örneklerin kalitesindeki değişkenlikler nedeniyle gözlemciler arası uyumun düşük olduğu; TİİAB'deki bulguların belirsizliğine rağmen tiroidektomi gerçekleştirilen hasta grubunun bulunduğu bildirilmiştir (7,12). Tiroid Sitopatoloji Raporlaması için "Bethesda Sistemi" ile bazı tek tip tanı kriterleri, isimlendirme ve klinik yönetim önerileri sunan, kullanışlı bir standardize tanı sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem ile TİİAB'nin tanısal kesinliği ve tanısal tutarsızlıkları azaltılmış, raporlama kalitesi artmış, histopatolojik eksizyonlardaki tanısal korelasyon kolaylaşmış ve hasta yönetimindeki tutarlılık sağlanmıştır (13).

Sonuç olarak, sitolojik sonuçların başarısı; bilgi, tecrübe, teknik donanım ve patoloji raporlarında standart terminolojinin gelişimi ile yakından ilişkilidir. Bethesda Sistemi, TİİAB tanılarının başarılı olarak standardize edilmesinde önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ureyen O, Alay D, Fenercioglu H, Ozturk RG, Adibelli ZH, Ilhan E. Predictive factors in incidental thyroid carcinoma: A retrospective study. *IKSSTD*. 2019;11(1):7-12.
2. Parsa AA, Gharib H. Thyroid nodule: Current evaluation and management. In: Luster M, Duntas L, Wartofsky L, eds. *The thyroid and its diseases*. Cham. Springer, 2019:493-516.
3. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology current status. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(2):99-110.
4. Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. 2nd ed. New York. Springer, 2017:105-22.
5. 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):14800-5.
6. Kaliszewski K, Diakowska D, Strutyńska-Karpińska M, Wojtczak B, Domosławski P, Balcerzak W. Clinical and histopathological characteristics of patients with incidental and non incidental thyroid cancer. *Arch Med Sci*. 2017;13(2):390-5.
7. Mais DD, Crothers BA, Davey DD, Natale KE, Nayar R, Souers RJ et al. Trends in thyroid fine-needle aspiration cytology practices: Results from a College of American Pathologists 2016 Practice Survey. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1364-72.
8. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(6):413-22.
9. Liu N, Meng Z, Jia Q, He X, Tian W, Tan J et al. Ultrasound-guided core needle biopsy for differential diagnosis of thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(6):825-32.
10. Cohen O, Zornitzki T, Yarkoni TR, Lahav Y, Schindel D, Halperin D et al. Follow-up of large thyroid nodules without surgery: Patientselection and long-term outcomes. *Head Neck*. 2019;41(6):1696-702.
11. Tarım İA, Kuru B, Karabulut K, Ozbacı GS, Derebey M, Polat C et al. Thyroid fine needle aspiration reporting rates and outcomes before and after Bethesda implementation: A single-center experience over 8 years. *Exp Biomed Res*. 2019;2(3):121-31.
12. Taştekin E, Canberk Ş. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde 2017 bethesda raporlama sistemi neler getirdi? *Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics*. 2018;3(1):24-30.
13. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15(4):1-12.