

TIROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ SONUCU ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ TANISI KONULAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

*The Evaluation of Patients Diagnosed with Atypia of Undetermined Significance after Fine
Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid*

Serdar ŞAHİN¹, Mehmet KUBAT², Turgut ÇAVUŞOĞLU³, Hüseyin ÜSTÜN⁴

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.B., KIRŞEHİR, TÜRKİYE

²Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, ANTALYA, TÜRKİYE

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

⁴Synlab Türkiye Patoloji Laboratuvarı, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Tiroid bezi hastalıkları en önemli endokrin sorunlardan biridir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB)'nin ana rolü; hastaları cerrahi ve konservatif tedavi seçenekleri açısından ayırt etmektir. Bu çalışma ile Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tiroidektomi operasyonu uygulanmış hastalara ilişkin tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonuçları ile histopatoloji rapor sonuçlarının karşılaştırılarak, tiroid nodüllerindeki İİAB etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007-2012 yılları arasında TİİAB sonucu önemi belirsiz atipi tanısı konulan ve tiroidektomi operasyonu yapılan hastaların histopatolojik verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 87 hasta dahil edildi. Hastaların 77'si (%88.5) kadın, 10 (%11.5)'u ise erkekti. Yetmiş yedi kadın hastanın 55'ine (%71.4) benign, 22'sine (%28.6) malign nodül teşhisi konuldu. On erkek hastanın 8'ine (%80) benign, 2'sine (%20) malign nodül teşhisi konuldu.

Sonuç: Önemi belirsiz atipi teşhisi konan hastalar, yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, radyolojik inceleme, ayrıntılı öykü ve fizik muayene dahil olmak üzere klinik olarak bir bütün olarak değerlendirilmeli ve cerrahi kararları bu özelliklere göre verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, nodül, ince iğne aspirasyon biyopsisi, önemi belirsiz atipi

Objective: Thyroid gland diseases are one of the most important endocrine problems. The main role of thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) is to distinguish patients in terms of surgical and conservative treatment options. The aim of this study was to compare the results of thyroid FNAB and histopathology reports of patients who underwent thyroidectomy at the Ankara Training and Research Hospital, and to evaluate thyroid FNAB efficacy in thyroid nodules.

Material and Methods: The histopathological data of patients who were diagnosed with atypia of undetermined significance at the Ankara Training and Research Hospital between 2007 and 2012 and who underwent thyroidectomy were compared.

Results: A total of 87 patients were included in our study. Seventy-seven (88.5%) patients were female and 10 (11.5%) patients were male. Out of 77 female patients, 55 (71.4%) were diagnosed as benign, and 22 (28.6%) as malignant. Eight (80%) of 10 male patients were diagnosed as benign, and 2 (20%) as malignant.

Conclusion: Patients diagnosed with atypia of undetermined significance should be evaluated clinically as a whole, including demographic features such as age and gender as well as radiological examination, detailed history and physical examination, and surgical decisions should be made according to these features.

Keywords: Thyroid, nodule, fine needle aspiration biopsy, atypia of undetermined significance



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi Merkez, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905053750842

Geliş Tarihi / Received: 09.01.2020

ORCID NO: ¹0000-0002-8398-2219, ²0000-0002-3422-194X

Dr. Serdar ŞAHİN

E-posta / E-mail: drserdar40@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2020

³0000-0003-0892-8156, ⁴0000-0002-6198-0546

GİRİŞ

Tiroid bezine bağlı hastalıklar günümüzde oldukça sık karşılaştığımız, önemli endokrin sorunların başında gelmektedir. Tiroid nodülleri genel popülasyonda %4-7 arasında bulunmaktadır. Bunların %5-10'u malign karakter taşımaktadır (1). 1980'den sonra uygulamalarda geniş yer bulan ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercih ve uygun tedavi protokolünün belirlenmesinde çok önemli bir araçtır. Bunun sebepleri güvenilir sonuçlar vermesi, az sayıda komplikasyona sebep olması ve hastalar tarafından iyi tolere edilmesidir (1). İİAB'nin asıl rolü hastaları cerrahi ve konservatif tedavi seçeneği açısından ayırmasıdır. Ancak günümüzde İİAB ile yapılan sitolojik tanının standart bir terminolojisi yoktur (2,3). 2007'de ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tiroid sınıflaması için Bethesda sınıflamasını önermiştir.

Çalışmamızda İİAB ve histopatoloji sonuçları 6 tanısal kategori içeren Bethesda sınıflaması kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada amacımız; önemi belirsiz atipi olarak raporlanan İİAB sonucu ile histopatoloji arasındaki ilişkiyi görmek ve hastalara cerrahi tedavi yaklaşımındaki stratejimizi irdelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C.S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, genel cerrahi kliniğinde 2007-2012 tarihleri arasında tek soliter tiroid nodülü ya da multinodüler guatr da dominant nodül için yapılan İİAB sonucu Bethesda 2007 sınıflamasına göre önemi belirsiz atipi gelen ve ardından cerrahi uygulanan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapıldı. İİAB'lerin tamamı radyoloji uzmanı tarafından ultrasonografi (US) eşliğinde 22 kalibrelik iğne ve 10 cc'lik enjektör kullanılarak alındı. 18 yaş altı ve reopere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmaya 18 yaş üzeri erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Yüksek riskli yaş grubu olarak, 45 yaş üzeri olarak kabul edildi. Bu

hastalara uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri ve postoperatif histopatoloji sonuçları incelendi. Postoperatif histopatoloji sonuçları, benign ve malign olarak sınıflandırıldı. Benign grubunda foliküler adenom, nodüler hiperplazi, Hurthle hücreli adenom, adenomatoid hiperplazi ve troiditler alındı. Malign grubunda ise papiller tiroid karsinom, foliküler tiroid karsinom, malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye troid tümörü ve mikropapiller karsinom vardı. Çalışma için yerel EPK Kurulu'ndan etik çalışma izni alındı (T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu, tarih: 09.05.2012; no: 0464).

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 87 hasta dahil edildi. Hastaların 77 (%88.5)'si kadın, 10 (%11.5)'u erkek idi. Çalışmaya alınan hastalarda en küçük yaş 25, en büyük yaş 74, yaş ortalaması ise 45.95 ± 12.46 idi (Tablo 1). Cinsiyete göre benign ve malign grupları ayırırsak; 77 kadın hastanın 55 (%71.4)'i benign, 22 (%28.6)'si malign tanı almışken, 10 erkek hastanın 8 (%80)'i benign, 2 (%20)'si malign tanı almıştır. Hastaların 63 (%72.4)'ü benign, 24 (%27.6)'ü malign sonuç idi. Histopatolojide malign ve benign durumuna göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Riskli yaş grubuna göre ayırdığımızda ise toplam 87 hastanın 43 (%49.4)'ü 45 yaş altında, 44 (%50.6)'ü 45 yaş üstünde idi. Hastaların 63 (%72.4)'ü benign, 24 (%27.6)'ü malign sonuç idi.

Kırkbeş yaş altı toplam 43 hastanın 28 (%65.1)'inde benign, 15 (%34.9)'inde malign sonuç idi. Kırkbeş yaş üstü 45 yaş toplam 44 hastanın 35 (%79.5)'inde benign, 9 (%20.5)'unda malign sonuç idi. Histopatolojide malign ve benign durumuna göre riskli yaş grubu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Çalışmamızdaki 87 hastanın 77 (%88.5)'sine bilateral total troidektomi ameliyatı yapılmış olup; bu hastaların

57 (%74)'si benign, 20 (%26)'si malign sonuç gelmiştir. 5 (%5.8) hastaya lobektomi yapılmış olup 4 (%80)'ü benign, 1 (%20)'i malign sonuç gelmiştir. 3 (%3.5) hastaya bir taraf total diğer taraf subtotal tiroidektomi ameliyatı yapılmış olup; bunların 2 (%66.6)'si malign, 1 (%33.3)'i benign sonuç gelmiştir. 2 (%2.3)'sine bilateral subtotal tiroidektomi ameliyatı yapılmış olup 1 (%50)'i malign, 1 (%50)'i benign sonuç gelmiştir (Tablo 4).

Tablo 1: Yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş	Min-max	Ort-std
	25-74	45.95-12.46
	n	%
Kadın	77	88.5
Cinsiyet Erkek	10	11.5
Toplam	87	100

Tablo 4: Yapılan ameliyata göre benign ve malign dağılımı

	Btt	Lobektomi	Total+subtotal tiroidektomi	Bilateral subtotal tiroidektomi	Toplam
Benign	57	4	1	1	63
Malign	20	1	2	1	24
Toplam	77	5	3	2	87

TARTIŞMA

Genel popülasyonun %6-12'sinde tiroid ile ilgili bir problem bildirilmiştir (4). Klinik çalışmalarda ise genel popülasyonda dikkatli bir muayene ile %4-7 arasında nodül tespit edilebileceği gösterilmiştir (5-6). 60 yaş üzerinde bu oran %5 olarak belirtilmiş, çocukluk ve adolesan dönemde ise yaklaşık olarak %1.5 oranında bulunmuştur (7). Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %35-50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin

Tablo 2: Cinsiyete göre benign ve malign dağılımı

	Benign	Malign	Toplam	P
	n (%)	n (%)	n	
Kadın	55 (%71.4)	22 (%28.6)	77	0,720*
Erkek	8 (%80)	2 (%20)	10	
Toplam	63 (%72.4)	24 (%27.6)	87	

* Ki-Kare test

Tablo 3: Riskli yaş grubuna göre benign ve malign dağılımı

	Benign	Malign	Toplam	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
<45 yaş	28 (%65.1)	15 (%34.9)	43 (%49.4)	0.155*
>45 yaş	35 (%79.5)	9 (%20.5)	44 (%50.6)	
Toplam	63 (%72.4)	24 (%27.6)	87(%100)	

* Ki-Kare test

saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlığını göstermektedir (8). Ancak; yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin artan kullanım ile sağlıklı, asemptomatik bireylerin %19-67 oranında tiroidin nodüler bir hastalığı ile tespit edilebilir (6-9).

Yetişkin popülasyonda klinik muayene veya ultrasonografi tarafından saptanan tiroid nodülleri insidansı çok yüksektir. Bu lezyonların benign veya malign olup olmadığını tespit için İİAB halen altın standarttır. Bu yöntem benign nodülü olan hastalarda gereksiz cerrahi azaltırken, malign nodülü olan

hastaların klinik müdahale için hızlı ve doğru bir şekilde triajını sağlar. İİAB sonucu benign olarak raporlanan lezyonlar genelde tedavi edilmez, fakat hastalar periyodik klinik muayene ve ultrasonografi yapılır. Ancak İİAB bazı sınırlamalar nedeniyle kısıtlıdır. Birincisi, bazı İİAB örnekleri tanı için yetersizdir, çünkü bunlar sadece kistik sıvı veya yetersiz materyal içerir ve bu hastalara USG eşliğinde İİAB tekrarı gerekir. İkincisi, bazı İİAB'leri şüpheli natürde lezyonlar olarak açığa çıkar. Bu lezyonlar aşağıdaki kategoriler kullanılarak Ulusal Kanser Enstitü (National Cancer Institute) tarafından önerilen tiroid İİAB göre sınıflandırılır: malignite şüphesi, folliküler neoplazm şüphesi, Hürthle hücreli neoplazi şüphesi ve önemi belirsiz folliküler lezyon/önemi belirsiz atipi, kategorileri malignite için kesin kanıt olamayan antiteleri içerir (10). Önemi belirsiz folliküler lezyonlar /önemi belirsiz atipi grubu diğer kategorilerin hiçbirine uymayan vakaları içerir. Bu lezyonların malignite oranı (%5-15) acele bir şekilde cerrahi tedaviyi haklı göstermek için yeterli değildir ve önerilen tedavi İİAB tekrarlanmasıdır (11). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar göstermektedir ki tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında İİAB altın standart olmasına rağmen bu tekniğin bazı sınırlamaları vardır ve belirli sayıda lezyon tanımsız kalır (12). İİAB özgüllük ve duyarlılığı %80-100 arasında değişmektedir. Ayrıca sitolojik-histolojik uyumsuzluk oranı %10-20 arasındadır (2,13,14). Literatürde bu oran foliküler lezyonlar söz konusu olduğunda %30'a ulaşmaktadır (15,16).

İİAB'de sağlıklı sonuç elde edebilmenin ilk şartı, yeterli örnekleme yapmaktır. Klinik bilgi, görüntüleme çalışmalarının yeterliliği, ultasonografi eşliğinde biopsi, yerinde değerlendirme gibi kriterler örnek yeterliliğini direkt etkileyen faktörlerdir. Yanlış negatif sitolojik tanıların en sık sebebinin örnek yeterliliği ile ilişkili olduğu görülmektedir (17,18). Burada uzun süre birlikte çalışmış deneyimli bir ekibin varlığı hem İİAB yeterliliğini hem de sitolojik- histolojik uyum oranını

olumlu etkiler. Özellikle ortak bir tanısal kriter geliştirilememiş ve bireylere göre farklı yorumlanabilecek tanısal zorluklar söz konusu olduğunda patoloğ-cerrah arasındaki iletişim kıymetlidir. Her sitopatoloğ kendisinin rahat olduğu pratik prensipler geliştirmelidir (2).

Bizim çalışmamızda İİAB sonucu önemi belirsiz atipi gelen hastaların 77 (%88.5)'si kadın, 10 (%11.5)'u erkek olup, kadın erkek oranı 7.7/1 olarak kadınlarda daha fazla bulundu. Birçok yazara göre tiroid nodülleri ve kanserleri kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erkeklerde kanser gelişme riski daha yüksektir (19-20-21-22). Bizim çalışmamızda cinsiyete göre benign ve malign grupları ayırdığımızda; 77 kadın hastanın 55 (%71.4)'i benign, 22 (%28.6)'si ise malign tanı almışken, 10 erkek hastanın 8 (%80)'i benign, 2 (%20)'si ise malign tanı almıştır. Bizim çalışma grubumuzda erkek cinsiyette malignite risk artışı görülmemiştir.

NCI terminolojisine göre önemi belirsiz atipi sonucu gelen hastalarda malignite görülme oranı %5-10 arasındadır. Bizim çalışmamızda ise 87 önemi belirsiz atipi hastasının operasyon sonucunda 63 (%72.4)'ü benign, 24 (%27.6)'ü ise malign olarak gelmiştir. Çalışmamızdaki malignite oranının beklenenden yüksek olması dikkat çekicidir. Ancak, Shi ve arkadaşlarının yayımladıkları çalışmada malignite oranı %35, Renshaw ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malignite oranı %53, Weber ve arkadaşlarının yayımladıkları çalışma ise malignite oranının %44 olarak bildirmişlerdir (16,23,24). Bizim ülkemizde yapılan 2011 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre ise bu oran %36, 2016 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre ise bu oran %45.8 olarak bildirilmiştir (25,26).

Cibas ve Ali'nin 2009 yılında yayımladıkları çalışmaya göre önemi belirsiz atipi nodüllerinin malignansi riskini kestirmek zordur; çünkü bu vakaların az bir kısmı cerrahi olarak takip edilmektedir. Bu hastalar ise klinik ve ultrasonografik bulguları endişe verici olanlar

ve tekrar önemi belirsiz atipi gelendir (27). Önemi belirsiz atipi sonucu gelen hastalar ise cerrahi sonrası sadece %20-25'i kanser tansı almıştır, bu da gösteriyor ki gereğinden fazla İİAB sonucu olarak önemi belirsiz olarak yorumlanmaktadır. Tüm tiroid İİAB sonucunda %7 ve daha az oranda önemi belirsiz atipi olarak kullanılmalıdır (27).

Pinchot ve arkadaşları ile Baloch ve arkadaşlarının yayımladıkları çalışmalarda yaş ile birlikte malignite insidansının anlamlı derecede artmışken (28,29); tam tersine Choi ve arkadaşları ile Raparia ve arkadaşlarının yayımladıkları çalışmalar sonucunda; yaşın malignite frekansını artırmadığını bildirmişlerdir (30-31). Bizim çalışmamızda da 45 yaş altında malignite oranı %34,9 iken, 45 yaş üstünde ise bu oran %20.5 olarak saptanmıştır. Bu da yaşın malignite frekansını artırmadığını desteklemektedir.

Benign toksik ve toksik olmayan multinodüler guatr hastalıklarında iki lopta da nodül mevcut ise cerrahi tedavi yaklaşımı; total ya da totale yakın troidektomidir, ancak rezidü doku kalmasının nüks açısından yüksek riske yol açmasından dolayı total troidektomi yönünde artmaktadır (32). Tek lobta solid nodülü olan hastalara ise önerilen cerrahi tedavi yaklaşımı ise lobektomi ve istemektomi olup postoperatif histopatolojik inceleme de malignite tespit edilirse tamamlayıcı tiroidektomi yapılması şeklindedir. Çalışmamızdaki 87 hastanın 77 (%88.5)'sine bilateral total troidektomi ameliyatı yapılmış olup, bu hastaların 57 (%74)'si benign, 20 (%26.0)'si malign sonuç gelmiştir. 5 (%5.8)'ine lobektomi yapılmış olup, 4 (%80)'ü benign, 1 (%20)'i malign sonuç gelmiştir. 3 (%3.5)'üne bir taraf total diğer taraf subtotal tiroidektomi ameliyatı yapılmış olup; 2 (%66.6)'si malign, 1 (%33.3)'i benign sonuç gelmiştir. 2 (%2.3)'sine bilateral subtotal troidektomi ameliyatı yapılmış olup 1 (%50)'i malign, 1 (%50)'i benign sonuç gelmiştir.

Histopatolojik sonuç malignite olarak raporlanan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştır.

Tiroid nodüler hastalıklarında İİAB klinisyeni yönlendirecek altın standart tanı yöntemidir. Cerrahi tedavi kararını vermeden önce İİAB sonucunun duyarlılık ve özgüllük oranlarının yüksek, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarının da düşük olması gereklidir. İİAB özgüllük ve duyarlılığı %80-100 arasında değişmektedir. Ayrıca sitolojik-histolojik uyumsuzluk oranı %10-20 arasındadır. Literatürde bu oran foliküler lezyonlar söz konusu olduğunda %30'a ulaşmaktadır. Konvansiyonel teknik yerine USG eşliğinde İİAB yapılarak örnekleme hatalarının azaltılması, hazırlanan sitolojik materyalin uzman patologlar tarafından değerlendirilmesi sağlanarak duyarlılık ve özgüllük değerlerinin artırılması mümkündür. Bu çalışmada sunulan verilerde olduğu gibi tiroid İİAB sonucunda önemi belirsiz atipi gelen hastalarda malignite oranı azımsanmayacak derecede yüksektir. Tiroid nodüllerine yaklaşımda, ameliyat gerekliliğinin belirlenmesinde ve malignensinin doğrulanmasında USG eşliğinde yapılan İİAB sonucunun klinik ve ultrasonografik bulgularla beraber değerlendirilmesi kanaatindeyiz. Hata oranının azaltılması klinisyen, radyolog, patolog arasında ortak bir dil geliştirilmesi ile mümkün olabilir. Patoloji raporu önemi belirsiz atipi şeklinde raporlanmış olan hastaların, klinisyen tarafından yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, görüntüleme yöntemleri sonucu, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte elde edilen tüm sonuçların bir bütün olarak görülmesi ve cerrahi tedavi kararının bunların ışığında verilmesi gerekir.

Etik Onam: T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu, tarih: 09.05.2012; no: 0464.

KAYNAKLAR

1. Yetkin E. Tiroidektomi komplikasyonları. In: İşgör A. Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000:583-95.
2. 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 Cytopathol.* 2007;111(5):306-15.
3. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of ‘follicular neoplasm’: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002;26(1):41-4.
4. Rifat S, Ruffin M. Management of thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 1994;50(4):692-785.
5. Bender Ö, Yüney E, Çapar H, Höbek A, Ağca B, Akat O ve ark. Total tireidektomi deneyimlerimiz. *Endokrin Diyalog.* 2004;1:15-8.
6. Ding X, Xu Y, Wang Y, Li X, Lu C, Su J et al. Gender disparity in the relationship between prevalence of thyroid nodules and metabolic syndrome components: The SHDC-CDPC community-based study mediators of inflammation. 2017;2017:8481049. Doi:10.1155/2017/8481049.
7. Franco L, Lucia V, Simonetta B, Alberto T, Pietro Z, Maria Cristiana M et al. Usefull of 99m Tc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer. *Anticancer Research.* 2004;24(4):2531-4.
8. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126(3):226-231.
9. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: Comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 american thyroid association management guidelines. *Radiology.* 2016;278(3):917-24. Doi:10.1148/radiol.2015150056.
10. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(2):99-110.
11. Liu X, Medici M, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI et al. Bethesda categorization of thyroid nodule cytology and prediction of thyroid cancer type and prognosis. *Thyroid.* 2016;26(2):256-61. Doi:10.1089/thy.2015.0376.
12. Melillo RM, Santoro M, Vecchio G. Differential diagnosis of thyroid nodules using fine-needle aspiration cytology and oncogene mutation screening: are we ready? *F1000 Med Rep.* 2010;19;2: 62. Doi:10.3410/M2-62.
13. Greenblatt D, Woltman T, Harter J, Starling J, Mack E, Chen H. Fine-needle aspiration optimizes surgical management in patients with thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(6):859-63.
14. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):929-39.
15. Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of “follicular lesion of undetermined significance”: a five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol.* 2009;37(10):710-4.
16. Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M et al. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer Cytopathol.* 2009;117(5):298-304.
17. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol.* 2000;23(6):425-9.

18. Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is function of operator experience. *Cancer*. 2006;108(2):110-3.
19. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):763-70.
20. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clinic Proceedings*. 1994;69(1):44-9.
21. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *New England J Med*. 1985;313(7):428-36.
22. Christensen SB, Ljungberg O, Tibblin S. Thyroid carcinoma in Malmö, 1960–1977. Epidemiologic, clinical, and prognostic findings in a defined urban population. *Cancer*. 1984;53(7):1625-33.
23. Renshaw A. Focal features of papillary carcinoma of the thyroid in fine-needle aspiration material are strongly associated with papillary carcinoma at resection. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(2):208-10.
24. Weber D, Brainard J, Chen L. Atypical epithelial cells cannot exclude papillary carcinoma in fine needle aspiration of the thyroid. *Acta Cytol*. 2007;52(3):320-24.
25. Ozluk Y, Pehlivan E, Gulluoglu MG, Poyanli A, Salmaslioglu A, Colak N 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):761-71.
26. Can N, Aytürk S, Taştekin E, Sezer YA, Çelik M, Öz Puyan F et al. Malignancy rates in Bethesda category AUS/FLUS: Single center experience. *Acta Oncol Tur*. 2016;49(3):158-63.
27. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(5):658-65.
28. Pinchot SN, Al Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg*. 2009;144(7):649-55.
29. Baloch ZW, Hendreen S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel SJ, Weber R et al. Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: impact on clinical management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol*. 2001;25(4):231-4.
30. Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for “suspicious” category in thyroid fineneedle aspiration biopsy: patient’s sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):787-90.
31. Choi YJ, Yun JS, Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm. *Endocr J*. 2009;56(3):383-9.
32. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: areview of 932 cases. *Can J Surg*. 2009;52(1):39-44.