

Nodüler Guatr Nedeniyle Opere Edilen Olguların Ultrasonografi ve Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Özellikleri

Ultrasonographic and Fine Needle Aspiration Biopsy Characteristics of Patients Operated for Nodular Goitre

Özlem Turhan İyidir¹, Çiğdem Özkan¹, Alev Eroğlu Altınova¹, Ethem Turgay Cerit¹, Ali Rıza Çimen¹, Ceyla Konca Değertekin¹, Mustafa Altay¹, Mehmet Çölbay¹, Pınar Uyar Göçün², Ferit Taneri³, Müjde Aktürk¹, Fusun Baloş Törüner¹, Ayhan Karakoç¹, İlhan Yetkin¹, Göksun Ayvaz¹, Nuri Çakır¹, Metin Arslan¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde klinik özelliklerin yanısıra tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve ultrasonografi maligniteyi predikte etmede kullanılan yöntemlerdir. Özellikle folliküler neoplazi ve önemi belirsiz atipi gibi indetermine lezyonlarda cerrahi kararı verebilmek için tiroid İİAB'nin yanlış negatif ve yanlış pozitiflik insidanslarının bilinmesi önemlidir. Bu çalışmadaki amacımız histolojik olarak malign olduğu saptanan tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerini incelemek ve yapılan tiroid İİAB'nde saptanan indetermine sitolojilerin histopatoloji korelasyonlarını değerlendirmektir.

Yöntemler: Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında nodüler guatr nedeni ile tiroidektomi yapılan 154 hastanın demografik özellikleri, sitoloji ve histopatoloji sonuçları, nodüllerin ultrasonografik özellikleri, operasyon öncesi TSH değerleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 104 (%67,5)'ünün histopatoloji sonucunun benign, 50'sinin ise (%32,5) malign olduğu görüldü. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. Histopatoloji sonucu benign olan gruptaki hastaların TSH düzeylerinin malign gruba göre anlamlı düşük olduğu görüldü. Bu çalışmada kliniğimizde yapılan tiroid İİAB'nin sensitivitesi %90,7, spesifitesi %72,2, pozitif prediktif değeri %62,7, negatif prediktif değeri ise %93,8 olarak hesaplandı. Tiroid İİAB'nin tanısal doğruluk değeri %78,5 olarak bulundu. Çalışmamızda Önemi Belirsiz Atipi sıklığı %7 olarak hesaplandı ve bu lezyonların %25'inin histopatolojik olarak malign oldukları bulundu. Ultrasonografik özellikler değerlendirildiğinde; malign histopatolojinin bağımsız risk faktörleri hipoekojenite (OR=2,3 p<0,05), mikrokalsifikasyon varlığı (OR=2,5 p<0,05) ve periferik ve santral kanlanma (OR=11 p<0,05) olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızdaki insidental tiroid nodüllerinin sitoloji ve histopatoloji sonuçları literatürle uyumludur. Hipoekoik, mikrokalsifikasyon içeren ve periferik ve santral kanlanma paterni gösteren nodüllerin malign olma olasılığı daha fazla bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Tiroid nodülü, ince iğne aspirasyon biyopsi sitolojisi, ultrasonografi, preoperatif değerlendirme

ABSTRACT

Objective: Fine needle aspiration (FNA) biopsy and ultrasonography are the methods used to evaluate thyroid nodules and to predict malignancy together with the clinical characteristics of nodules. It is important to know false positive and false negative incidences of FNA especially in the case of follicular neoplasia or indeterminate lesions such as atypia of undetermined significance (AUS) to decide whether surgery is necessary or not. The aim of this retrospective study was to evaluate ultrasonographic characteristics of histopathologically verified malignant thyroid nodules and histopathologic correlation of cytologically indeterminate lesions with histopathologic diagnosis.

Methods: One hundred and fifty-four patients who underwent thyroidectomy between January 2010 and January 2012 are included in this study. Demographic characteristics, cytological and histopathological results, preoperative TSH levels of all patients and ultrasonographic characteristics of the nodules were evaluated retrospectively.

Results: Histopathology of 104 patients (67.5%) was benign and 50 patients (32.5%) was malignant. TSH levels in the group of benign pathology are significantly lower than the group of malignant ones. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of FNA were calculated as 90.7%, 72.2%, 62.7%, 93.8%, respectively. Diagnostic accuracy of FNA was 78.5%. Incidence AUS was calculated as 7% and 25% of these lesions were histopathologically malignant. Hypoechogenicity (OR=2.3, p<0.05), microcalcifications (OR=2.5 p<0.05) and increased peripheral and central perfusion (OR=11 p<0.05) were the independent risk factors for malignancy.

Conclusion: Cytological and histopathological findings of thyroid nodules in our study correlate with other studies. Hypoechoic nodules that have microcalcifications and increased peripheral and central perfusion are more likely to be malignant.

Key Words: Thyroid nodule, fine needle aspiration biopsy cytology, ultrasonography, preoperative evaluation

Geliş Tarihi: 05.10.2013

Kabul Tarihi: 04.03.2014

Received: 10.05.2013

Accepted: 03.04.2014

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Özlem Turhan İyidir, Endokrinoloji Kliniği, Siirt Devlet Hastanesi, Siirt, Türkiye Tel: 05332118525 E-posta: oturhanliyidir@yahoo.com

©Telif Hakkı 2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmi.2014.04>

GİRİŞ

Tiroid nodülleri toplumda sık görülmektedir ve saptanma sıklığı boyun ultrasonografisinin (USG) yaygın kullanımı ile son iki dekada artmıştır. Palpasyonla saptanan tiroid nodül prevalansı %4-7 (1). İken ultrasonografi ile erişkin popülasyonda saptanan nodül sıklığı %20-76'dır (2,3). Biyopsi ile değerlendirilen tiroid nodüllerinde kanser sıklığı ise %4-6,5 olarak bildirilmiştir (4). Tiroid nodüllerinin tanı ve takibinde US ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) önemli rol oynamaktadır. Ultrasonografik olarak şüpheli görülen bütün nodüllerin İİAB ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, hipoekojenite ve intranodüler kanlanma ultrasonografik olarak maligniteyi predikte ettiren özelliklerdir ancak pozitif prediktif değerleri düşüktür (5,6). Tiroid İİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en güvenilir ve ucuz yöntemdir (7). Biyopsilerin yaklaşık %20'si yetersizdir (8). Yeterli biyopsilerin sitolojik sonuçları Bethesda sınıflamasına göre 5 kategoride değerlendirilir (9): benign, malign, malignite açısından şüpheli, folliküler veya Hurthle hücreli neoplazi ve Önemli Belirsiz Atipi (AUS). Tiroid İİAB'nin %3-6'sı Önemli Belirsiz Atipi olarak raporlanır. Bu nodüller klinik olarak izlenebilir veya biyopsi tekrar edilebilir. Tekrar edilen biyopsilerin %20'si AUS olarak raporlanır (10). Bu nodüllerin malign olma ihtimali %5-15 olarak bildirilmiştir (11). Özellikle folliküler neoplazi ve önemli belirsiz atipi gibi indeterminate lezyonlarda cerrahi kararı verebilmek için tiroid İİAB'nin yanlış negatif ve yanlış pozitiflik insidanslarının bilinmesi önemlidir.

Bu retrospektif çalışmadaki amacımız histolojik olarak malign olduğu saptanan tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerini incelemek ve kliniğimizde yapılan tiroid İİAB'nde saptanan indeterminate sitolojilerin histopatoloji korelasyonlarını değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Nodüler guatr nedeni ile Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesinde değerlendirilen ve tiroidektomi yapılan 154 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif ultrasonografileri, sitoloji ve histopatoloji sonuçları, preoperatif TSH düzeyleri kayıtlı edildi.

Preoperatif Ultrasonografik incelemeleri ve tiroid İİAB'leri Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ultrasonografik değerlendirme Logic P5 cihazı ve 10-12 mHz prob kullanılarak yapıldı. Nodüllerin Ultrasonografik özellikleri beş kategoride değerlendirildi: Kompozisyon (solid, kistik); ekojenite (hiperekoik, izoekoik, hipoekoik); sınır düzeni (düzgün sınırlı, düzensiz sınırlı); mikrokalsifikasyon varlığı; vaskülarite (periferik, santral, periferik ve santral). TSH düzeyleri normal veya yüksek olan hastaların >10 mm olan nodüllerinden veya TSH düzeyi düşük olduğu için yapılan sintigrafide saptanan soğuk nodüllerden İİAB yapıldı. İİAB hakkında hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Biyopsi 25G iğne ile US eşliğinde yapıldı, her nodülden en az 2 örnek alındı. Sitoloji sonuçları Bethesda sınıflaması kullanılarak benign, malign, malignite açısından şüpheli, folliküler veya Hurthle hücreli neoplazi ve Önemli Belirsiz

Atipi (AUS) olmak üzere 5 kategoride değerlendirildi. Histopatoloji sonuçları; benign (nodüler hiperplazi, kolloidal guatr, folliküler adenom veya hurthle hücreli adenom), malign (papiller karsinom, folliküler karsinom veya diferansiyasyonu bilinmeyen tiroid karsinomu) olarak sınıflandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart deviasyon veya ortanca (interquartile range) olarak belirtildi. Sürekli ve normal dağılılan değişkenler student t testi ile normal dağılmayan değişkenler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler için ki kare testi uygulandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya histopatoloji sonuçlarına ulaşılan 154 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 104 (%67,5)'ünün histopatoloji sonucunun benign, 50'sinin (%32,5) malign olduğu görüldü. Tüm hastaların 123 (%79,9)'u kadın, 31 (%20,1)'i erkekti. Histopatoloji sonucu benign olanların 23(%22,1)'ü, malign olanların 8 (%16)'i erkekti, bu açıdan iki grup arasında fark saptanmadı. Tiroid kanseri saptanan hastaların ortalama yaşı 46±13 yıl, benign olanların ortalama yaşı 49±11 yıl olarak bulundu, iki grubun yaşlarının benzer olduğu görüldü. Opere edilen hastaların 95 (%61,7)'inde soliter tiroid nodülü, 59 (%38,3)'unda multiple tiroid nodülleri mevcuttu. Tiroid kanseri olan ve olmayan gruplar arasında soliter veya multinodüler olma sıklıkları benzer bulundu.

Preoperatif dönemde ölçülen ortanca TSH değerleri tiroid kanseri grubunda 1,7 (1,3) µU/ml ve benign grupta 1,1 (1,42) µU/ml olarak bulundu. Bu açıdan iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,008). 229 nodülün Sitoloji sonuçları değerlendirildiğinde; benign sitoloji 94 (%41), AUS 16 (%7), folliküler neoplazi 50 (%21,8), malignite açısından şüpheli 24 (%10,5), malign 23 (%10) ve yetersiz sitoloji 22(%9,6) olduğu görüldü. Histopatoloji sonuçları incelendiğinde; benign 167 (%72,9), papiller karsinom 49 (%21,4), folliküler karsinom 9 (%3,9) ve diferansiyasyonu bilinmeyen tiroid kanseri 4 (%1,7) olduğu saptandı. Bu nodüllerin sitoloji-histopatoloji sonuçları Tablo-1'de özetlenmiştir.

Bu çalışmada kliniğimizde yapılan tiroid İİAB'nin sensitivitesi %90,7; spesifitesi %72,2; pozitif prediktif değeri %62,7; negatif prediktif değeri ise %93,8 olarak hesaplanmıştır. Tiroid İİAB'nin tanılmal doğruluk değeri %78,5 olarak bulunmuştur.

Histopatoloji sonucu benign olarak raporlanan 167 nodül ve malign olarak raporlanan 62 nodül mevcuttu. Bu nodüllerin ultrasonografik özellikleri Tablo-2'de özetlenmiştir. Malign nodüllerin ultrasonografik boyutları benign olanlardan anlamlı olarak daha küçük saptandı (20±19 mm vs 24±11 mm;p=0,008). Hipoekoik ekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, perifer ve santralden kanlanmanın malign nodüllerde anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulundu. Lojistik regresyon analizi ile malign histopatolojinin bağımsız risk faktörleri hipoekojenite (OR=2.3 p<0,05), mikrokalsifikasyon varlığı (OR=2.5 p<0,05) ve periferik ve santral kanlanma (OR=11 p<0,05) olarak bulundu.

Tablo 2 Çalışmaya dahil edilen tiroid nodüllerinin sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Sitoloji	Histopatoloji			
	Benign	Papiller Karsinom	Folliküler Karsinom	Diğer
Benign	88 (%94,3)	4 (%4,3)	1 (%1,1)	1 (%1,1)
AUS	12 (%75)	4 (%25)	0	0
Folliküler Neoplazi	37 (%74)	8 (%16)	4 (%8)	1(% 2)
Malignite Açısından Şüpheli	8 (%33,3)	13 (%54,1)	2 (%8,3)	1(%4,2)
Malign	2 (%8,6)	19 (%82,8)	2 (%8,6)	1(%4,2)
Non Diagnostik	20 (%90,9)	1 (%4,5)	0	0

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen nodüllerin ultrasonografik özellikleri

	Benign (n=167)	Malign (n=62)	Total	p
Nodül boyutu (mm±SD)	24±11	20±19	23±14	0,008
Ekojenite				
Hipoekoik (%)	46 (27,4)	33 (53,2)	79	
İzoekoik(%)	15 (9)	5 (8,1)	20	0,02
Hiperekoik(%)	10 (6)	4 (6,5)	14	
Mix(%)	96 (57,5)	20 (32,3)	116	
Mikrokalsifikasyon				
Var (%)	63 (37,7)	38 (61,3)	101	0,02
Yok(%)	104 (62,3)	24 (38,7)	128	
Kanlanma				
Yok (%)	103 (61,7)	33(53,2)	136	
Perifer (%)	63 (37,7)	23 (37,1)	86	0,03
Perifer+Santral (%)	1 (0,6)	6 (9,7)	7	
Sınır				
Düzenli (%)	138 (82,6)	46 (74,2)	181	>0,05
Düzensiz (%)	29 (17,4)	16 (25,8)	48	
Halo				
Var (%)	88 (52,7)	30 (48,4)	118	
Yok (%)	71 (42,5)	30 (48,4)	101	>0,05
Düzensiz Halo (%)	8 (4,8)	2 (3,2)	10	

TARTIŞMA

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde altın standart tiroid İİAB'dir. Ancak bu yöntemin de bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan biri sitoloji ile malign ve benign folliküler lezyonları ayırmadaki güçlüğüdür. Diğeri ise küçük nodüllerde özellikle zemin tiroid dokusunda inflamasyon varlığında yanlış pozitif ve yanlış negatif sıklığındaki artıştır (12). Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde tiroid nodülü nedeni ile USG ve TİİAB yapılan hastalar incelenmiştir.

Çalışmamızda tiroid kanseri olan hastaların TSH düzeylerinin benign olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda da yüksek TSH düzeylerinin tiroid kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (13). TSH'nın tiroid kanser hücrelerindeki reseptörleri yoluyla bu hücrelerde trofik etkiye neden olduğu ve TSH supresyonun diferansiye tiroid kanserlerinde hastalısız yaşam süresini uzattığı iyi bilinmektedir (14).

Bu çalışmada kliniğimizde yapılan tiroid İİAB'nin sensitivitesi %90,7; spesifitesi %72,2; pozitif prediktif değeri %62,7; negatif prediktif değeri ise %93,8 olarak hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalarda tiroid İİAB sensitivitesi %65-98; spesifitesi %72-100; pozitif prediktif değeri %34-100 ve negatif prediktif değeri %83-100 olarak bildirilmiştir (15). Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Tiroid İİAB nodüllerin değerlendirilmesinde etkin bir yöntemse de sitoloji sonuçlarının %10-30'u benign, malign ya da malignite şüphesi olarak raporlanamayan indetermine lezyonlardır. Bethesda sınıflamasına göre bu lezyonların tüm sonuçların %7'sinden az olması önerilmektedir. Çalışmamızda AUS sıklığı %7 olarak hesaplandı. Yapılan çalışmalarda da bildirilen AUS sıklığı ise %2-18 arasında değişmektedir (16). Çalışmamızda; sitolojileri AUS olarak raporlanan nodüllerin tekrarlanan biyopside de AUS olarak değerlendirilmesi üzerine operasyon kararı verildiği görüldü ve AUS olarak değerlendirilen sitolojilerin %25'inin histopatolojik olarak malign olduğu saptandı. Çeşitli çalışmalarda bu lezyonlarda malignite sıklığı %6-48 arasında bildirilmiştir (17). Çalışmamızda, sitolojileri AUS olarak raporlanan nodüllerden histopatoloji sonucu benign olanlar ile malign olanlar arasında ultrasonografik özellikler açısından fark saptanması çalışmaya dahil edilen nodül sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda incelenen tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri değerlendirildiğinde hipoeikoik ekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, perifer ve santralden kanlanmanın malign nodüllerde anlamlı olarak daha sık saptandığı görüldü. Yapılan çalışmalarda malign nodüllerin ultrasonografik karakterleri hipoeikoik ekojenite, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, halo yokluğu ve intranodüler kanlanma olarak belirtilmiştir (18). En spesifik özellikler mikrokalsifikasyon ve kanlanmadır (19). Ultrasonografide nodülün sınır düzensizliği gözlemciler arası değişkenliğin en fazla bildirildiği özelliktir (20). Bu çalışmada malign ve benign nodüller arasında bu özellik açısından fark saptanmayışı gözlemciler arası değişkenlikle açıklanabilir.

SONUÇ

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tiroid İİAB ve ultrasonografi etkin yöntemlerdir. Özellikle tiroid İİAB sonucunda benign, malign ya da malignite açısından şüpheli lezyonlar olarak raporlanamayan nodüllerin tedavi/takibinde nihai kararı verebilmek için kliniğin tiroid İİAB sensitivite ve spesifite değerlerinin bilinmesi önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. Arch Intern Med. 1996;156:2165-72.
2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1994;154:1838-40.
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997;126:226-31.
4. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. Thyroid 2005;15:708-17.
5. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1941-6.
6. Hong YJ, Son EJ, Kim EK, Kwak JY, Hong SW, Chang HS. Positive predictive values of sonographic features of solid thyroid nodule. Clin Imaging 2010;34:127-33.
7. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. Endocr Pract 2003;9:128-36.
8. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4089-91.
9. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol 2008;36:425-37.

10. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nosé V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-16.
11. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-65.
12. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:305-17.
13. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2682-92.
14. Carayon P, Thomas-Morvan C, Castanas E, Tubiana M. Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:915-20.
15. Sinna EA, Ezzat N. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions. *J Egypt Natl Canc Inst* 2012;24:63-70.
16. 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* 2011;135:770-5.
17. Tepeoglu M, Bilezikci B, Bayraktar SG. A histological assessment of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (2010) abnormal categories: a series of 219 consecutive cases. *Cytopathology* 2014;25:39-44.
18. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-8.
19. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003;22:1027-31.
20. Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:401-17.