

Piktybinės ligos dažnumas įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinėje grupėje (nepalpuojamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojama aspiracine biopsija plona adata)

Edita Mišeikytė-Kaubrienė, Albertas Ulys, Mantas Trakymas

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: nepalpuojamas skydliaukės mazgas, folikulinė neoplazma, skydliaukės vėžys, ultragarsinis tyrimas, ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata.

Santrauka. Aspiracinė biopsija plona adata yra svarbiausias diagnostikos metodas diferencijuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus. Šis metodas yra pirmas žingsnis diagnozuojant skydliaukės mazgus. Skydliaukės aspiracinių biopsijų plona adata duomenys skirstomi į keturias grupes: neinformatyvi, nepiktybiniai pokyčiai (*benigna*), įtariamas vėžys (*suspitio*), piktybiniai pokyčiai (*maligna*). *Suspitio* citologinės grupės nemažą dalį sudaro folikulinės neoplazmos bei įtariamo vėžio citologiniai pokyčiai. Tyrimo tikslas. Nustatyti ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata diagnostinę metodo vertę neapčiuopiamo skydliaukės vėžio diagnostikai bei įvertinti piktybinės ligos dažnumą įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinėje grupėje.

Tyrimo medžiaga ir metodai. 184 pacientams, kuriems diagnozuoti nepalpuojami ($\leq 1,5$ cm) skydliaukės mazgai, atlikta ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata. Į tyrimą įtraukti tie pacientai, kuriems ultragarsinio tyrimo metu nustatyta skydliaukės mazgų echosemiotinių piktybiškumo požymių.

Rezultatai. 1997–2002 m. atliktos 204 nepalpuojamų skydliaukės mazgų, turinčių echosemiotinių piktybiškumo požymių, ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata. 5,9 proc. citologiniai rodmenys buvo neinformatyvūs, 59,8 proc. citologinis tyrimas rodė nepiktybinius pokyčius, 11,8 proc. – galimą vėžį ir 22,5 proc. nustatyta piktybinių pokyčių. 85 pacientų skydliaukės mazgų aspiratų citologiniai radiniai palyginti su pooperaciniais histologinio tyrimo duomenimis. 45 tiriamiesiems citologiškai nustatytas (*maligna*) ar įtartas skydliaukės vėžys (*suspitio*) buvo patvirtintas histologiškai.

Išvados. Nepalpuojamų skydliaukės mazgų, turinčių echosemiotinių piktybiškumo požymių, ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata diagnostinis metodo tikslumas yra didelis. Tačiau citologiniu tyrimu diagnozavus folikulinę neoplazmą, aspiracinė biopsija plona adata yra nepakankamas diagnostikos metodas diferencijuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus.

Įvadas

Aspiracinė biopsija plona adata yra pagrindinis skydliaukės mazgų diagnostikos metodas. Tai patikimas diagnostikos metodas piktybinių skydliaukės navikų ir nepiktybinių mazgų diferencinei diagnostikai. Skydliaukės mazgų aspiracinių biopsijų citologinio medžiagos tyrimo duomenys nustatomi vadovaujantis 2004 m. PSO Endokrininės sistemos organų piktybinių navikų klasifikacine sistema. Citologinių tyrimų rodmenys skirstomi į nepiktybinius (*benigna*), įtariamo vėžio (*suspitio*) ir piktybinius (*maligna*). Skydliaukės mazgų plonos adatos aspiracinės biopsijos diagnostikos metodo tikslumas didelis vertinant nepiktybinius (*benigna*) ir piktybinius (*maligna*) citologinio tyrimo nustatytus pokyčius. Tačiau aspiraci-

nės biopsijos plona adata diagnostinį tikslumą riboja folikuliniai pokyčiai, susiję su hiperplastiniais, adenomatoziniais mazgais, folikuline adenoma, folikuline karcinoma, papilinės karcinomos folikulinis variantas, kurie priskiriami įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinei grupei (1, 2). Diagnozavus šiuos pokyčius, dažniausiai rekomenduojamas chirurginis gydymas bei histologinis ištyrimas (3). Diagnozavus folikulinę neoplazmą, skydliaukės vėžys aptinkamas apie 20 proc. atvejų (4, 5). Tačiau įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinėje grupėje neteisingai teigiamų rezultatų dažnis yra didesnis nei kitose nepiktybinių (*benigna*) ir piktybinių (*maligna*) pokyčių grupėse. Įtariamo vėžio citologinėje grupėje piktybinė liga nustatoma 10–40 proc. tiriamųjų (6). Šiai citologinei grupei priskiriamos folikulinės

neoplazmos bei pokyčiai, susiję su įtariamu vėžiu, kuriems nepakanka duomenų nustatyti citologinius piktybinius pokyčius. Folikulinių neoplazmos priiskiriamos įtariamo vėžio citologinei grupei, nors piktybinių pokyčių dažnumas joje yra dar mažesnis nei visoje įtariamo vėžio grupėje. Nors nepiktybinių pokyčių dalis šiame citologinių pokyčių pogrupyje yra didelė, folikulinės neoplazmos dažniausiai yra operuojamos, nes citomorfologinis tyrimas negali atskirti folikulinių adenomų nuo folikulinių karcinomų. Skirtumas tarp šių morfologinių vienetų nustatomas pooperaciniu histologiniu tyrimu įvertinus invaziją į kapsulę, kraujagysles, limfagysles. Papilinio vėžio folikulinio varianto citologinė diagnozė gali būti įtarta remiantis branduolių pokyčiais ir įvardyta kaip folikulinė neoplazma ir įtariamu papiliniu vėžiu. Šioje folikulinių neoplazmų grupėje skydliaukės vėžio dažnis yra gerokai didesnis – 70–75 proc. Daugelio atliktų tyrimų duomenys rodo, jog nustatyti folikulinis pokyčius skydliaukėje yra sudėtinga.

Tyrimo tikslas. Nustatyti ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos diagnostinę metodo vertę diagnozuojant neapčiuopiamą skydliaukės vėžį bei įvertinti piktybinės ligos dažnumą įtariamo vėžio (*suspicio*) citologinėje grupėje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

1997–2002 m. Vilniaus universiteto Onkologijos institute (tuometiniame Lietuvos onkologijos centre) Ultragarsinių tyrimų laboratorijoje 184 pacientams atliktos 204 ultragarsu kontroliuojamos nepalpuojamų skydliaukės mazgų aspiracinės biopsijos plona adata. Tiriamųjų grupę sudarė pacientai, kuriems ultragarsiniu tyrimu tiriant skydliaukę nustatyti mazgai atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus: nepalpuojami skydliaukės mazgai, kurių dydis iki 1,5 cm diametro, solitariniai ar dauginiai skydliaukės mazgai, kai ultragarsinio tyrimo metu aptiktas bent vienas iš šių echosemiotinių požymių: hipoechogeniniai mazgai, kurių echogeniškumas artimas raumens audinio echotankiui, nelygūs mazgo kontūrai, neaiškos mazgo ribos, kalcinatai mazguose. Į tiriamųjų grupę neįtraukti pacientai, kuriems skydliaukėje rasta palpuojamų ar didesnių kaip 1,5 cm diametro mazgų, mažesnių nei 1,5 cm diametro mazgų, neturinčių echosemiotinių piktybiškumo požymių. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – $54,67 \pm 12,89$ metų (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis). Tarp tirtų pacientų buvo 150 moterų ir 34 vyrai. Tyrimas atliktas ultragarsiniu aparatu „Voluson 730“ (Kretztechnik AG) su „SP 6-12“ plačiajuosčiu linijiniu davikliu. Specialūs punkciniai davikliai nenaudoti. Biopsijos atliktos su 21Ga adatomis. Aspiracijai naudoti

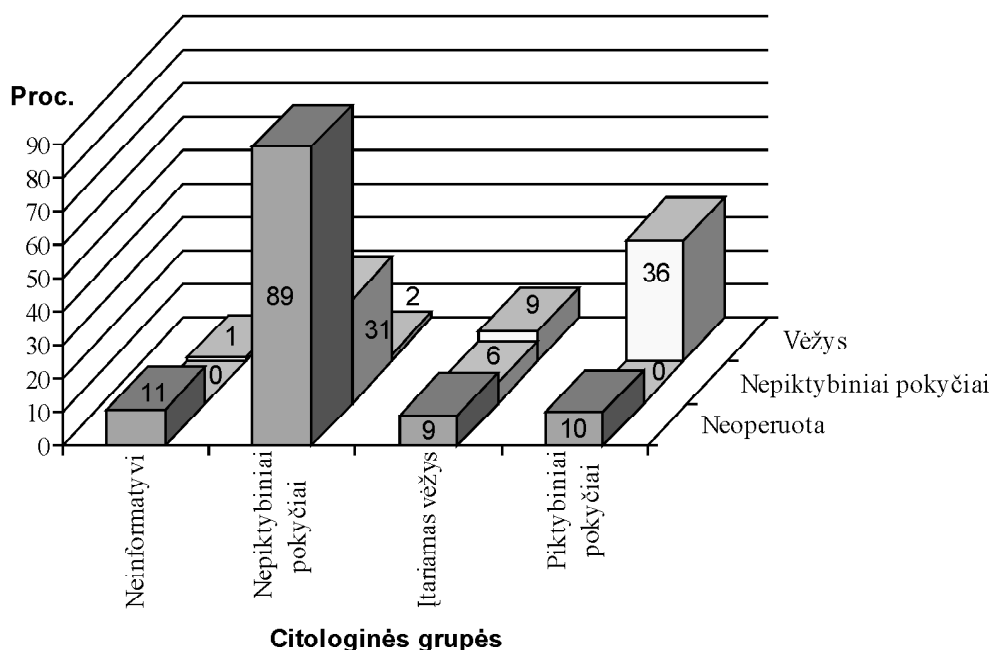
20 ml švirkštai. Ultragarsu kontroliuojama mazgo aspiracinė biopsija plona adata buvo atliekama ne mažiau kaip dviejose mazgo vietose: vienoje arba dviejose vietose centrinėje mazgo dalyje ir tiek pat mazgo periferijoje, kur pakitęs audinys ribojasi su normaliu skydliaukės audiniu. Visi citologiniai ir pooperaciniai histologiniai tyrimai buvo atliekami Valstybiniame patologijos centre. Skydliaukės aspiracinių biopsijų medžiaga citologiniam tyrimui buvo ruošama įprastiniu „kraujo tepinėlių“ gamybos būdu. Paruošti preparatai buvo džiovinami ore ir dažomi Giemsa dažymo būdu. Medžiagos tinkamumą įvertino citopatologas. 85 pacientams atliktos tiroidektomijos. Visi pacientai, kuriems buvo taikytas chirurginis gydymas, buvo operuoti Vilniaus universiteto Onkologijos institute (tuometiniame Lietuvos onkologijos centre).

Rezultatai

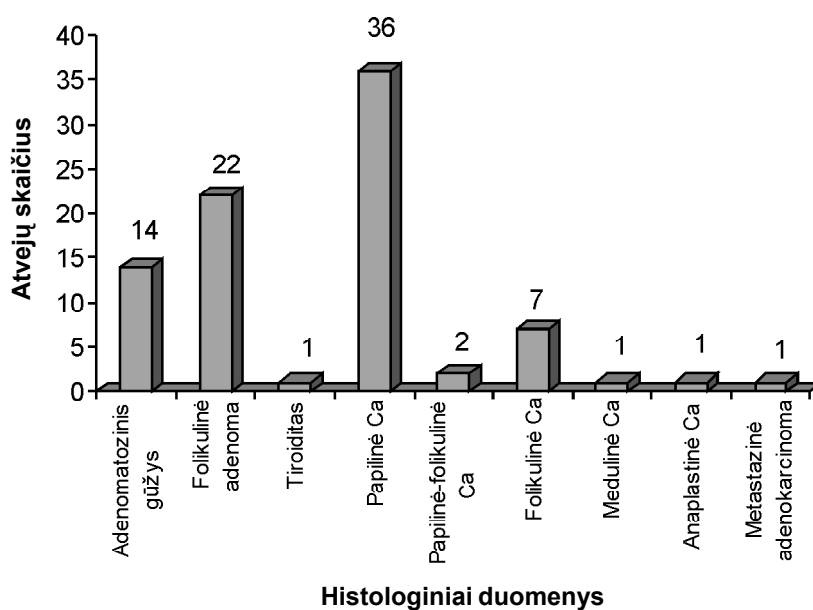
184 pacientams ultragarsinio tyrimo metu diagnozuoti neapčiuopiami mazgai skydliaukėje. Remiantis echosemiotiniais požymiais (hipoechogeniškumas artimas raumens echotankiui, netaisyklinga mazgo forma, nelygūs kontūrai, neaiškos ribos, nevienalytė struktūra, kalcinatai), įtartas mazgo piktybiškumas, todėl atliktos 204 skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata. Ultragarsu kontroliuojamos nepalpuojamų skydliaukės mazgų plonos adatos aspiracinės biopsijos duomenys sugrupuoti į nepiktybinius pokyčius (*benigna*), įtariamus vėžinius pokyčius (*suspicio*) ir piktybinius pokyčius (*maligna*). 31 atveju, kai punktuoto mazgo diametras buvo lygus ar mažesnis nei 1,0 cm, citologiškai rasti pokyčiai vertinti kaip įtariamas vėžys ir piktybiniai pokyčiai. Kai mazgo diametras buvo 1,0 cm ir didesnis, 39 tiriamiesiems citologinė išvada vertinta kaip įtariamas vėžys bei piktybiniai pokyčiai. Atlikus 204 skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamas aspiracines biopsijas plona adata, 192 (94,1 proc.) atvejais rodmenys buvo informatyvūs. Iš jų 122 (59,8 proc.) atvejais citologinis aspirato tyrimas rodė nepiktybinius pokyčius (*benigna*). 24 (11,8 proc.) atvejais citologinis tyrimas rodė įtariamą vėžį (*suspicio*). 46 (22,5 proc.) tiriamiesiems nustatyta piktybinių pokyčių. Įtariamo vėžio citologinėje grupėje folikulinės neoplazmos diagnozuotos 9 pacientams, 9 pacientams – folikulinė hiperplazija, diferencijuota su folikuline neoplazma, 6 pacientams rasta pokyčių, rodančių vėžį. Iš 184 pacientų, kuriems atlikta skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata, operuoti 85. Nepiktybinių pokyčių citologinėje grupėje operuoti 33 pacientai (skydliaukės vėžys nustatytas dviem), įtariamo vėžio – 15 pa-

cientų (skydliaukės vėžys nustatytas 9), piktybinių pakitimų – 36 pacientai (skydliaukės vėžys nustatytas visiems 36 tiriamiesiems). Neinformatyvios medžiagos citologinėje grupėje operuotas vienas tiriamasis, kuriam, remiantis klinikinės apžiūros duomenimis, įtarta piktybinė skydliaukės liga, o pooperacinis histologinis tyrimas patvirtino skydliaukės vėžio diagnozę. Visiems šiems pacientams atlikta tiroidektomija. Skydliaukės mazgų citologinio ir histologinio tyrimų duomenų palyginimas pateikiamas 1 paveiksle, pooperacinio histologinio tyrimo duomenys pateikiami 2 paveiksle.

Siekiant įvertinti skydliaukės nepalpuojamų mazgų, turinčių echosemiotinių piktybiškumo požymių, ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata diagnostinę metodo vertę, buvo lyginami aspiratų citologinio tyrimo ir pooperacinio histologinio tyrimo rodmenys. 85 pacientų skydliaukės mazgų aspiratų citologiniai radiniai buvo lyginami su pooperaciniais histologiniais duomenimis. Nepiktybinių pokyčių citologinėje grupėje operuoti 33 pacientai, 45 pacientams citologiškai nustatytas (*maligna*) ar įtartas (*suspitio*) skydliaukės vėžys buvo patvirtintas histologiškai. Iš 18 pacientų, kuriems iki operacijos cito-



1 pav. Skydliaukės mazgų citologinio ir histologinio tyrimų duomenų palyginimas



2 pav. Skydliaukės mazgų pooperacinio histologinio tyrimo duomenys
Ca – karcinoma.

logiškai nustatyta folikulinės neoplazmos diagnozė, operuoti 9: keturiems ligoniams diagnozuotas folikulinis skydliaukės vėžys, vienam – papildinio skydliaukės vėžio folikulinis variantas, keturiems – nustatyta nepiktybinė skydliaukės liga – folikulinė adenoma. Folikulinų neoplazmų pogrupyje skydliaukės vėžys sudarė 55,5 proc., tačiau 9 pacientai nebuvo operuoti, bet palikti tolesniam stebėjimui, nes prieš operaciją atlikta plonos adatos aspiracinė biopsija parodė citologinius pokyčius, kurie buvo diferencijuojami tarp folikulinės hiperplazijos ir folikulinės neoplazmos. Šešiams tiramiesiems citologinio tyrimo duomenys buvo vertinti kaip įtariamasis vėžys, tačiau histologiškai piktybiškumo požymių nerasta. 31 tiriamajam citologiškai rasta nepiktybinių pokyčių (*benigna*), kurie patvirtinti atlikus pooperacinį histologinį tyrimą. Trims tiramiesiems citologiškai piktybinių pokyčių nerasta, tačiau pooperaciniu histologiniu tyrimu diagnozuotas vėžys. Lentelėje pateikiami diagnostinio metodo rezultatai. Remiantis citologinio ir histologinio tyrimo duomenimis, rasta nepalpuojamų skydliaukės mazgų, turinčių echosemiotinių piktybiškumo požymių, ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata diagnostinę metodo vertę apibūdinančių rodiklių. Tyrimo jautrumas – 93,7 proc., tyrimo specifiškumas – 86,0 proc. Teigiama prognostinė vertė – 88,2 proc., neigiama prognostinė vertė – 92,5 proc. Diagnostinis tikslumas – 90,1 proc.

Rezultatų aptarimas

Citologiniai folikuliniai pokyčiai skydliaukėje yra viena didžiausių problemų tiroidologijoje. Plonos adatos aspiracinė biopsija bei citologinis tyrimas yra „auksinis standartas“ diagnozuojant skydliaukės mazgus, bet tai nepakankami diagnostikos metodai diferencijuojant folikulinę adenomą ir folikulinę karcinomą (2). Skydliaukės naviko invazijai į kapsulę, kraujagysles, limfagysles įvertinti būtinas histologinis tyrimas. Literatūroje nurodoma, kad įtariamo vėžio (*suspicio*) citologinei grupei priskiriamos folikulinės neoplazmos ir aspiratų su atipinėmis ląstelėmis citologinės grupės (6). Iš jų tik 20–30 proc. pooperaciniu

histologiniu tyrimu aptinkami piktybiniai pokyčiai. Atipija yra vienas svarbiausių citologinių kriterijų, kuriuo remiantis skydliaukės mazgo aspiratą galima priskirti įtariamo vėžio citologinei grupei. R. E. Goldstein ir kt. duomenimis 7 iš 24 pokyčių, kai buvo nustatyta atipija, buvo piktybiniai ir 44 proc. folikulinų neoplazmų, kai buvo nustatyta atipija, buvo piktybiniai. Rekomenduojama įtariamo vėžio citologinę grupę suskirstyti į smulkesnius pogrupius: folikulinė neoplazma be atipijos, folikulinė neoplazma, kai nustatyta atipija, atipija ir įtariamasis vėžys. R. E. Goldstein ir kolegų duomenimis, skydliaukės mazgai, kurie citologiškai patvirtinti kaip folikulinė neoplazma be atipijos, tik mažiau kaip 8 proc. yra piktybiniai (6). Šio tyrimo duomenimis, 24 tiramiesiems atlikus skydliaukės mazgo ultragarsu kontroliuojamą aspiracinę biopsiją plona adata, citologiniai duomenys rodė galimą vėžį (*suspicio*). Tai sudaro 11,8 proc. visų ultragarsu kontroliuojamų aspiracinių biopsijų plona adata citologinių tyrimų, iš kurių 75 proc. sudarė folikulinės neoplazmos ar pokyčiai, diferencijuotini tarp folikulinės neoplazmos ir folikulinės hiperplazijos. Folikulinų neoplazmų ir pakitimų, kurie buvo diferencijuojami tarp folikulinės hiperplazijos ir folikulinės neoplazmos, pogrupyje buvo operuoti tik devyni tiriamieji, o devyni tiriamieji neoperuoti ir palikti tolesniam stebėjimui. Todėl skydliaukės vėžys folikulinų neoplazmų pogrupyje sudarė 55,5 proc. Tai neatspindi realaus folikulinų neoplazmų santykio su piktybine skydliaukės liga, nes devyniems tiramiesiems, kurie buvo palikti tolesniam stebėjimui, citomorfologiniai duomenys buvo būdingesni nepiktybinei skydliaukės ligai, tačiau tiriamieji neoperuoti ir pooperacinės histologijos duomenų nebuvo, todėl piktybinės ligos dažnumas folikulinų neoplazmų pogrupyje yra santykinai didelis. Literatūroje nurodomas įtariamo vėžio citologinės grupės dažnumas yra 10–40 proc. (7–10). Įtariamo vėžio citologinės grupės dažnumas sutampa su literatūroje nurodytais duomenimis, o folikulinų neoplazmų grupėje piktybinių pokyčių dalis yra gerokai didesnė ir sudaro 55,5 proc. Tai neatspindi realių duomenų,

Lentelė. Nepalpuojamų skydliaukės mazgų citologinio ir histologinio tyrimų duomenys

Diagnostikos metodo rezultatai (ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata)	Galutinė diagnozė		Iš viso
	piktybinė liga patvirtinta (pacientų skaičius)	piktybinė liga nepatvirtinta (pacientų skaičius)	
Piktybinė liga aptikta tyrimo metu	45	6	51
Piktybinės ligos neaptikta	3	31	34
Iš viso	48	37	85

nes ne visiems tiriamiesiems buvo skirtas chirurginis ligos gydymas bei stebėjimo strategija, be to, į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems diagnozuoti nepalpuojami skydliaukės mazgai, turintys echosemitinių piktybiškumo požymių.

Skydliaukės mazgų diagnostikos bei gydymo standartai rekomenduoja pacientams, kuriems citologiškai diagnozuotos folikulinės neoplazmos, chirurginę biopsiją (5, 10, 11). Tačiau tik 5–20 proc. folikulinių neoplazmų pooperaciniu laikotarpiu diagnozuojama piktybinė skydliaukės liga. Šie duomenys rodo skydliaukės mazgų aspiracinės biopsijos plona adata metodo nepakankamą diagnostinį tikslumą vertinant folikulinės neoplazmas. Nors folikulinių neoplazmų gydymo standartai nereikalauja skubaus chirurginio gydymo, didelė dalis pacientų, kuriems diagnozuotos folikulinės neoplazmos, galėtų išvengti chirurginio gydymo. Visada būtina įvertinti tai, kad chirurginis gydy-

mas yra pakankamai brangus ir susijęs su komplikacijų pavojumi (12). Tačiau išlieka nemaža klaidingai neigiamos diagnozės galimybė. Pastaraisiais metais didelės viltys siejamos su imunohistocheminių bei molekulinų žymenų pritaikymais diagnozuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus. Deja, šių diagnostinių metodų pritaikymą klinikinėje praktikoje riboja mažas jų specifiskumas (13–16).

Išvados

Nepalpuojamų skydliaukės mazgų, turinčių echosemitinių piktybiškumo požymių, ultragarsu kontroliuojamos aspiracinės biopsijos plona adata diagnostikos metodo tikslumas yra didelis, tačiau, citologiniu tyrimu diagnozavus folikulinę neoplazmą, aspiracinė biopsija plona adata yra nepakankamas diagnostikos metodas diferencijuojant piktybinius ir nepiktybinius skydliaukės mazgus.

The frequency of malignant disease in cytological group of suspected cancer (ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable thyroid nodules)

Edita Mišeikytė-Kaubrienė, Albertas Ulys, Mantas Trakymas

Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: nonpalpable thyroid nodule; follicular neoplasm; thyroid cancer; ultrasound; ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy.

Summary. *Background.* Fine-needle aspiration biopsy is the most important procedure for differentiating benign thyroid nodules from malignant ones. Traditionally, findings of fine-needle aspiration biopsy are divided into four categories: nondiagnostic, benign lesions, suspected cancer, and malignant lesions. Group suspicious for cancer largely involves follicular neoplasms as well as lesions with cytological features of malignancy.

Objective. The purpose of this study was to establish the value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of nonpalpable thyroid cancer and to assess the frequency of malignant disease in the group of suspected cancer.

Patients and methods. A total of 184 patients with nonpalpable thyroid nodules (less than 1.5 cm in diameter) were examined by means of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Patients were included in the study based on sonographic findings implicating possible malignant nature of nodules.

Results. During 1997–2002, 204 ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules were performed; findings were nondiagnostic in 5.9% of cases. In 59.8% of cases, cytological examination revealed benign lesions; in 11.8%, suspected cancer; and in 22.5%, malignant lesions. Eighty-five patients underwent subsequent surgery with histological examination of specimens obtained. In 45 cases, cytological diagnosis of malignant or suspected thyroid cancer was confirmed by histological examination after surgery.

Conclusion. We conclude that ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy has a high accuracy in the diagnostic evaluation of nonpalpable thyroid nodule with cytological features of malignancy. However, fine-needle aspiration biopsy is not effective diagnostic method for differentiating benign thyroid nodules from malignant ones in follicular neoplasm group.

Literatūra

1. Dunderienė L, Kazanavičius G, Lašas L. Skydliaukės folikulinės neoplazmos specifinių citologinių požymių diagnostinė reikšmė. (The diagnostic value of specific cytological markers of thyroid follicular neoplasm.) Lietuvos endokrinologija 2004;12(1,2):10-3.
2. Salih Deveci M, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch Z W. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-up. Cytojournal 2006;3:9.
3. Zubair W, Baloch Z, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a grey zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. Diagnostic Cytopathol 2002;26:41-4.
4. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzie D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(1):24-8.
5. Giovagnoli MR, Pisani T, Drusco A, Scardella L, Antonaci A, Vecchione A. Fine needle aspiration biopsy in the preoperative management of patients with thyroid nodules. Anticancer Res 1998;18(5B):3741-5.
6. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg 2002;235(5):656-64.
7. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:777-800.
8. McCaffrey TV. Evaluation of the thyroid nodule. Cancer Control 2000;7(3):223-8.
9. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med 1993;118:282-9.
10. Cerutti JM, Latini FRM, Nakabashi C, Delcelo R, Andrade VP, Amadei MJ, et al. Diagnosis of suspicious thyroid nodules using Four protein biomarkers. Clin Cancer Res 2006;12(11):3311-8.
11. Amedee RG, Dhurandhar NR. Fine-needle aspiration biopsy. Laryngoscope 2001;111(9):1551-7.
12. Sakalauskienė E, Jankuvienė D, Musneckienė J. Skydliaukės mazgų gydymo levotiroksinu rezultatai. (The results of Levothyroxine therapy on thyroid nodules.) Medicina (Kaunas) 2002;38(7):712-9.
13. Kapur U, Wojcik E. Follicular neoplasm of the thyroid – vanishing cytologic diagnosis? Diagn Cytopathol 2007;35:525-8.
14. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(2):361-400.
15. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 1998;8(1):15-21.
16. Baloch ZW, Tam D, Langer J. 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.

Straipsnis gautas 2007 10 19, priimtas 2008 03 07
Received 19 October 2007, accepted 7 March 2008