

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ БЕТЕСТОВСКОЙ СИСТЕМЫ КЛАССИФИЦИРОВАНИЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАКЛЮЧЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.В. Семкина¹, Ф.М. Абдулхабилова¹, В.А. Смирнова², В.Э. Ванушко¹

¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ, Москва

² ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, кафедра эндокринологии

Семкина Г.В. — аспирант ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ; Абдулхабилова Ф.М. — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ; Смирнова В.А. — аспирант кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ванушко В.Э. — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ.

Статья посвящена возможностям применения Бетестовской системы интерпретации результатов тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Представлены современные данные об основных отличиях, а также преимуществах новой классификации. Применение Бетестовской системы классифицирования приводит к повышению чувствительности и специфичности ТАБ.

Ключевые слова: щитовидная железа, ТАБ, цитологическое заключение.

Terminology and classification aspects of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

G.V. Semkina¹, F.M. Abdulhabirova¹, V.A. Smirnova², V.E. Vanushko¹

¹ Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

² First Moscow Medical Setchenov's University, Department of Endocrinology

The article is devoted to the relevance of Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. This article summarizes recent data on the main differences and advantages of new classification system. Application of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology leads to the increased sensitivity and specificity of FNA.

Key words: thyroid, FNA, cytologic diagnosis.

Введение

Узловой зоб является весьма распространенным феноменом, который ежегодно выявляется приблизительно у 25 000 из 100 000 человек в Европе и у 20 000 из 100 000 в США. Многими исследованиями показано, что пальпируемые узлы встречаются в общей популяции достаточно часто — в 4–8% случаев. Данные аутопсий и УЗИ подтверждают тот факт, что распространенность узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) достигает 50%, а по некоторым данным — 76% [2, 7]. В США каждый 14-й житель имеет узел ЩЖ, при этом ежегодная выявляемость узлового зоба составляет 1%, что в пересчете на население составляет 300 000 новых случаев год [21].

Одним из важнейших методов оценки узловых образований ЩЖ является тонкоигольная аспира-

ционная биопсия (ТАБ). Морфологическая верификация диагноза обеспечивает правильный выбор тактики лечения и в значительной степени определяет объем хирургического вмешательства, уменьшает количество неоправданных операций. ТАБ до сих пор остается диагностической процедурой первой линии, позволяющей в сочетании с клиническими, биохимическими и другими инструментальными методиками давать весьма точные результаты.

ТАБ для цитологической оценки рака щитовидной железы (РЩЖ) впервые использовали Мартини и Эллис в Нью-Йоркском мемориальном госпитале у больных со злокачественными опухолями в 1930 г. [27]. Авторы использовали толстые иглы для забора материала, что в настоящее время называется толстоигольной биопсией. Однако в дальнейшем было

Для корреспонденции: Ванушко Владимир Эдуардович — vanushko@hotmail.com

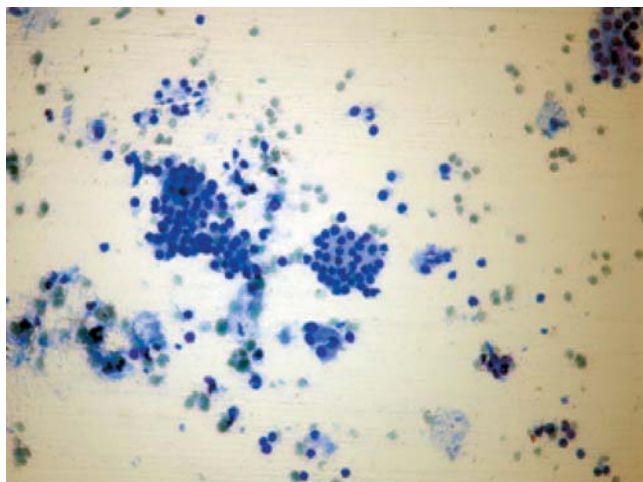


Рис. 1. Цитологическая картина аденоматозного зоба (×100).

признано, что эта методика имеет ограниченное значение в связи с высокой травматичностью, и ее перестали использовать. ТАБ получила широкое распространение во всем мире примерно с 80-х годов XX столетия, когда скандинавские исследователи показали ее роль в диагностике, уже с использованием более тонких игл.

Чувствительность и специфичность ТАБ — параметры, которые и по сей день остаются предметом дискуссий. Некоторые авторы считают, что этот метод исследования обладает большой специфичностью, но меньшей чувствительностью и, как следствие, положительные результаты позволяют достаточно эффективно диагностировать РЩЖ. Чувствительность, в соответствии с такими рассуждениями, составляет 55–90%, а специфичность — 90–100% [8]. Другие авторы полагают, что ТАБ обладает большей чувствительностью, чем специфичностью (80–96% против 45–87% соответственно). Таким образом, отрицательный результат может достоверно исключить РЩЖ [4].

В октябре 2007 г. в Национальном институте рака г. Бетесда (США) проводилась конференция, на которой в течение двух дней более 150 врачей различных специальностей обсуждали вопросы интерпретации результатов ТАБ ЩЖ. Необходимость такого активного сотрудничества была продиктована существующими противоречиями между клиницистами и морфологами. Результатом кропотливого труда специалистов стала усовершенствованная классификационная схема интерпретации результатов ТАБ, состоящая из 6 пунктов (NCI, 2008), целью которой является оценка риска злокачественности. С 2008 по 2009 г. было опубликовано множество статей на эту тему, после чего был выпущен атлас с заключительной версией классификации, сопровожда-

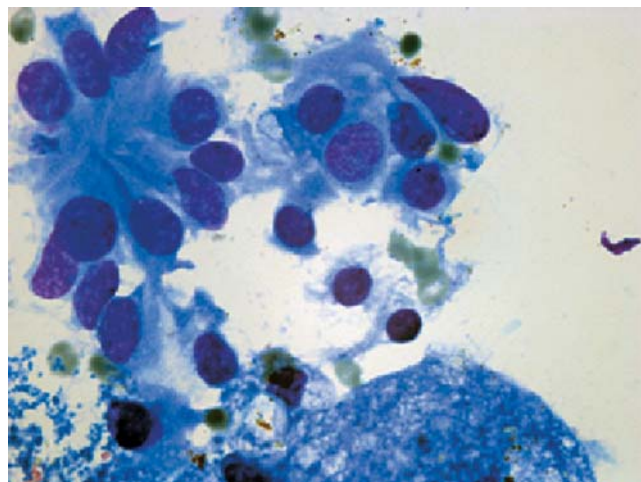


Рис. 2. Цитологическая картина атипии неопределенного значения (×1000).

ющей определениями, диагностическими критериями, изображениями и пояснениями, который стал доступен в Европе и США уже в январе 2010 г. [28].

Последняя версия Бетестовской классификации состоит из 6 вариантов заключений:

1. Доброкачественное образование. Эта категория имеет низкий риск злокачественности. Она включает в себя хронический лимфоцитарный тиреоидит, гиперпластические (аденоматозные) узлы (рис. 1), коллоидные узлы и другие изменения. Таким образом, как правило, рекомендуется клиническое наблюдение, а также контроль в динамике размеров образований.

2. Фолликулярное поражение неопределенного значения / атипия неопределенного значения (рис. 2). Риск злокачественности такого образования составляет 5–10%. Эта категория весьма гетерогенна и включает в себя случаи, когда достоверно утверждать доброкачественность невозможно, так как присутствуют признаки клеточной или архитектурной атипии, которые в то же время нельзя интерпретировать как “фолликулярная неоплазия” или “подозрение на злокачественность” (рис. 3). Считается, что данный вид заключения будет встречаться не более чем в 7% всех случаев оценки результатов ТАБ. Пациентам с данным заключением рекомендуется повторное проведение ТАБ (так как зачастую причиной такого заключения может быть плохое качество препарата), а также сопоставление результатов клинического и ультразвукового исследований.

Стоит отметить, что все распознанные доброкачественные клеточные изменения не должны интерпретироваться как “атипия неопределенного значения”. Кроме того, умеренная или обильная клеточность препарата (без выраженной ядерной или архитектурной атипии) также не должна рассматриваться

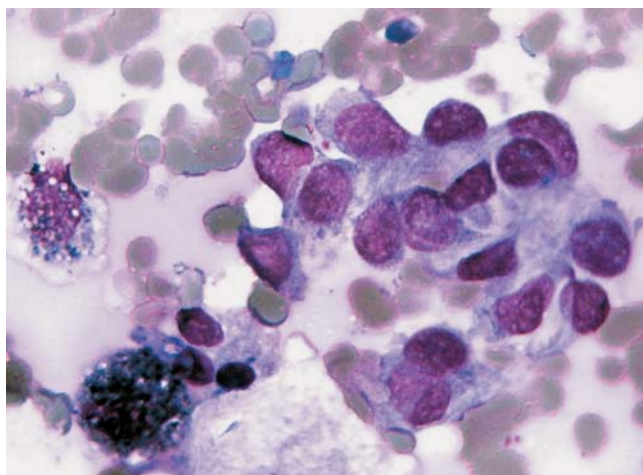


Рис. 3. Цитологическая картина атипии неопределенного значения в зоне кистозных изменений (×100).

в рамках указанной категории [6]. По некоторым данным, у 20–25% пациентов с заключением “атипия неопределенного значения” во время хирургического вмешательства выявляют РЩЖ, однако не стоит переоценивать проблему в целом и экстраполировать данные результаты на все случаи атипии [25, 26].

3. Фолликулярная неоплазия / подозрение на фолликулярную неоплазию имеет умеренный риск злокачественности (20–30%). Эта категория включает в себя непиллярное фолликулярное образование и образование из клеток Гюртле, а также микрофолликулярную пролиферацию, которые дают основание заподозрить фолликулярную неоплазию (рис. 4). В данных случаях рекомендовано выполнить гемитиреоидэктомию с последующим интраоперационным морфологическим исследованием удаленной доли ЩЖ.

Некоторые клиники предпочитают использовать термин “подозрение на фолликулярную неоплазию”, так как значительная часть таких случаев (более 35%) в итоге оказывается гиперпластической пролиферацией фолликулярных клеток. Исследования показали, что фолликулярные опухоли и опухоли из клеток Гюртле имеют совершенно различные морфологические характеристики, что позволяет точно идентифицировать эти образования [3]. Некоторая часть таких образцов (16–25%) в дальнейшем оказывается гиперпластической пролиферацией клеток Гюртле или аутоиммунным (лимфоцитарным) тиреоидитом. От 15 до 45% таких узлов являются злокачественными, а остальные представлены аденомой из клеток Гюртле [17].

4. Подозрение на злокачественность (высокий риск злокачественности – 50–75%). Этот термин используется при возникновении предположения о наличии папиллярного РЩЖ, медуллярного РЩЖ (для

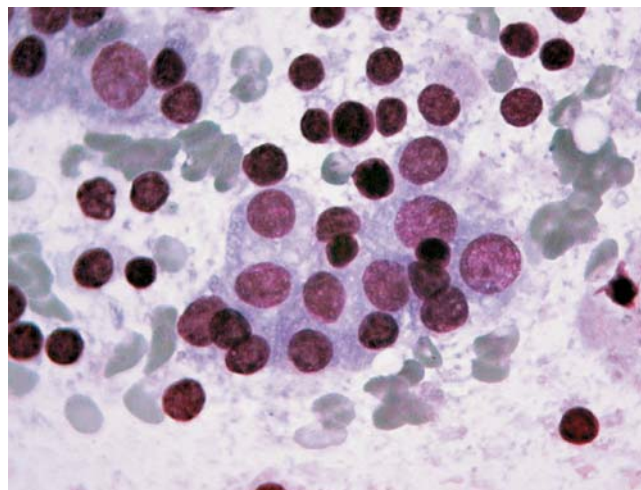


Рис. 4. Цитологическая картина фолликулярной неоплазии из клеток Гюртле (×1000).

подтверждения диагноза рекомендуется провести исследование уровня кальцитонина в сыворотке крови), а при обнаружении тотального некроза клеток – анапластического РЩЖ и др. При получении такого цитологического заключения рекомендуется проведение оперативного лечения.

5. Злокачественное образование.

6. Неинформативный материал. Это заключение используется в том случае, если препарат имеет недостатки в виде малого количества клеток, отсутствия фолликулярных клеток или плохой фиксации препарата. Таким пациентам рекомендуется повторное проведение ТАБ. Как показали недавние исследования, получение неинформативного материала после проведения первичной пункционной биопсии не увеличивает риск злокачественности. При этом тактика ведения пациента должна оставаться прежней: рекомендуется повторная ТАБ под УЗ-контролем [9].

В последние годы терминология в интерпретации ТАБ значительно отличалась в различных лабораториях, что препятствовало обмену информацией. Все это порождало разногласие между эндокринологами, хирургами, цитологами и гистологами. В новой классификации заключение цитолога формулируется в терминах точных, понятных и клинически информативных для любого врача [3, 5]. По данным J. Yang и соавт. (2007) [25], новая классификация позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность ТАБ в отношении злокачественных образований. Так, анализ полученных результатов показал, что при использовании 6 категорий для описания результатов цитологического исследования чувствительность и специфичность указанного метода в отношении РЩЖ повышаются до 94 и 98,5% соответственно.

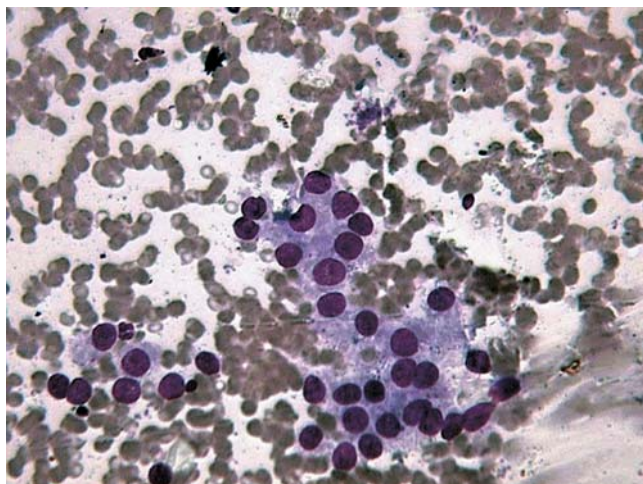


Рис. 5. Цитологическая картина фолликулярного новообразования щитовидной железы (×100).

Стоит отметить, что новая классификация отличается от прежних появлением двух диагностических категорий: “атипия неопределенного значения” и “фолликулярная неоплазия”, которые имеют разную диагностическую ценность. Первая категория включает в себя те случаи, когда препарат имеет недостаточное/пограничное количество клеток и, как уже говорилось, небольшой риск злокачественности. Фолликулярное новообразование (рис. 5) диагностируется в тех случаях, когда имеет место наложение цитологических особенностей, характерных и для аденомы, и для фолликулярного рака ЩЖ. Из-за существенного риска злокачественности (25–30%) таким пациентам рекомендуется хирургическое вмешательство. По мнению С. Theoharis (2009) [21], введение двух упомянутых категорий позволяет цитологу в своем заключении выражать уровень настороженности по поводу возможной злокачественности, что приводит к соответствующей тактике ведения пациента.

В то же время некоторые авторы отмечают тот факт, что появление категории “атипия неопределенного значения / фолликулярное поражение неопределенного значения” приводит к некой двойственности формулирования результатов исследования [19]. Несмотря на то что введение данных категорий в клиническую практику приводит к статистически достоверным различиям в тактике ведения пациентов, на деле это является официальным разрешением к формулировке уклончивого заключения, что, по последним данным, привело к увеличению частоты постановки сомнительных диагнозов с 10 до 30% [23].

С. Theoharis и соавт. (2009) попытались оценить преимущества новой классификации на практике. Было исследовано 3207 образцов ТАБ от 2468 пациентов. Распределение различных категорий

среди заключений цитологов было следующим: 11,1% – “неинформативный материал”, 73,8% – “доброкачественные образования”, 3,0% – “поражение неопределенного значения”, 5,5% – “фолликулярная неоплазия”, 1,3% – “подозрение на злокачественность” и 5,2% – “злокачественное образование”. 378 пациентам была выполнена тиреоидэктомия. При окончательном гистологическом исследовании препаратов были получены следующие результаты: 10% – “неинформативные образцы”, 4,6% – “доброкачественные образования”, 30,3% – “изменения неопределенного значения”, 61,4% – “фолликулярная неоплазия” и 77,2% – “злокачественные образования”. Авторы отмечают чрезвычайно высокую степень корреляции между цитологическим и гистологическим исследованиями и высокую предиктивную способность цитологического исследования в отношении доброкачественности или злокачественности узлов. Ложноположительные результаты были получены в 2,2% случаев, при этом все случаи были расценены цитологами как подозрительные. Анализ полученных данных показал, что специфичность ТАБ в диагностике злокачественных образований составляет 93%, в то время как специфичность в качестве скринингового теста неоплазий составила 68%. Положительная предиктивная ценность для категорий “фолликулярная неоплазия”, “подозрение на злокачественность” и “злокачественное образование” составила 34, 87 и 100% соответственно. Таким образом, авторы делают вывод, что новая классификационная система позволяет добиться превосходных результатов в интерпретации препаратов ТАБ, что приводит к применению более адекватной тактики ведения пациента.

Р.А. Van der Laan и соавт. [23] оценивали взаимосвязь между такими категориями, как “неинформативный материал” и “атипия неопределенного значения”. Было показано, что они не являются независимыми вариантами заключения цитолога. Оказалось, что “неинформативный материал” и “атипия неопределенного значения” связаны друг с другом отрицательной корреляционной связью, при этом при снижении частоты выявления неинформативного материала на 1% происходит увеличение количества заключений “атипия неопределенного значения” на 3,5%. То есть, применяя современную классификацию, часть недиагностированных образований переходит в разряд “атипии неопределенного значения” (рис. 6). Знание о существовании данной зависимости будет весьма полезным цитологам для совершенствования применения Бетестовской классификации.

Н.Р. Ohori и соавт. [15] провели метаанализ 6 исследований для оценки эффективности применения Бетестовской классификации. Авторы обращают

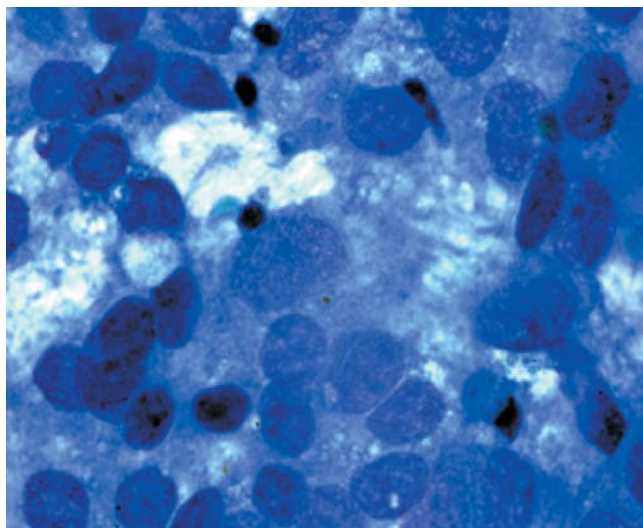


Рис. 6. Цитологическая картина атипии неопределенного значения ($\times 1000$).

особое внимание на категорию “атипия неопределенного значения / фолликулярное поражение неопределенного значения”. Было показано, что в отличие от таких категорий, как “доброкачественное образование” и “злокачественное образование”, в которых разброс значений не так велик (54–77,4 и 2–7% соответственно), категория “атипия неопределенного значения / фолликулярное поражение неопределенного значения” имеет весьма широкий диапазон распространенности (от 0,7 до 18%). Кроме того, в некоторых исследованиях отмечалось увеличение доли заключений “атипия неопределенного значения” и “неинформативный материал” (8,9–32%), что может быть объяснено тем фактом, что некоторые пограничные образцы неинформативных или доброкачественных препаратов были отнесены в категорию “атипия неопределенного значения”. Авторы объясняют такой большой разброс заключений несовершенной техникой взятия биопсии и подготовки препарата. Кроме того, по данным мета-анализа отмечается тот факт, что в существующей классификации нет объективных критериев, по которым можно было бы различать атипию неопределенного значения и фолликулярную неоплазию, что приводит к вариабельности заключения цитолога. В серии исследований распространенность фолликулярной неоплазии составила от 1,5 до 10%, а риск злокачественности находился в пределах от 14 до 34% [11, 12, 13, 18]. Учитывая то, что категория “фолликулярная неоплазия” требует оперативного вмешательства, нельзя исключить, что цитолог может предпочесть категорию “атипия неопределенного значения” в пограничных случаях, что зачастую может являться потенциально ложноотрицательным заключением. Таким образом, авторы делают вывод о том, что не-

обходимо проведение дальнейших исследований с учетом оценки корреляции между цитологическим и гистологическим исследованиями для более правильной интерпретации Бетестовской классификации.

P.A. Van der Laan и соавт. [22] оценивали воспроизводимость результатов ТАБ в категории “атипия неопределенного значения” различными цитологами. Всего было проведено 5327 ТАБ, которые оценивали 7 цитологов, при этом заключение “атипия неопределенного значения” было дано в 11,2% случаев. Анализ полученных данных показал наличие отрицательной корреляционной связи между частотой использования категории “атипия” и злокачественными исходами: чем чаще выявлялась атипия, тем меньше был уровень злокачественности у данной категории больных. Авторы делают следующий вывод: несмотря на то что зачастую цитологи используют категорию “атипия” чаще рекомендованных 7% [25, 26], применение Бетестовской классификации позволяет снизить вариабельность заключений и тем самым снизить распространенность заключений об атипии. Очевидно, что при выборе тактики лечения клиницист в совокупности опирается на заключения цитолога, УЗИ, учитывает клинические данные [1]. По мнению авторов, цитолог также должен учитывать множество факторов для минимизации верификации атипии, а также использовать в своей практике консилиумы и обмен мнениями с другими лабораториями [10].

Говоря о категории “фолликулярное поражение неопределенного значения / атипия неопределенного значения”, учитывая неоднородность группы, не всегда однозначно можно оценивать степень злокачественности образцов, поэтому некоторые авторы акцентируют свое внимание на необходимости выделения подгрупп риска внутри данной категории. Во-первых, ТАБ демонстрирует множество специфических признаков внутри группы атипий неопределенного значения, что необходимо сопоставить с клинической картиной. Во-вторых, многие исследования сфокусированы на фокальной микрофолликулярной архитектуре в большей степени, чем на значении фокальной ядерной атипии [13, 15, 20]. И в-третьих, внутри группы необходимо параллельно выделить морфологические категории, для каждой из которых должен быть определен риск злокачественности [24]. В этой связи некоторые авторы выступают против категории “атипия неопределенного значения / фолликулярное поражение неопределенного значения”. Конечно, препараты с подозрением на папиллярный РЩЖ можно отнести в отдельную группу, а другие препараты с меньшим риском злокачественности рассматривать как “подозрение на

фолликулярную неоплазию” / “неоплазию из клеток Гюртле”, но это приведет к снижению чувствительности ТАБ в способности выявлять подозрительные на злокачественность препараты, что приведет к более частому проведению тиреоидэктомии.

М.Н. Луи и соавт. [11] предлагают пациентам с фолликулярной атипией с подозрением на папиллярный РЩЖ, с учетом клинических особенностей, проводить гемитиреоидэктомию со срочным гистологическим исследованием, если случай остается диагностически неясным даже после повторной ТАБ. М.Т. Олсон и соавт. [16] попытались оценить степень злокачественности различных подгрупп “атипии неопределенного значения”. Из 133 заключений “атипия неопределенного значения” в 32% случаев был обнаружен гистологически подтвержденный РЩЖ. После того как из основной группы исключили случаи ядерной атипии, распространенность РЩЖ возросла до 48%. В подгруппе “атипии микрофолликулярной архитектуры” распространенность злокачественных образований составила 27%. Таким образом, был сделан вывод о том, что риск злокачественности выше в подгруппе ядерной атипии, чем в других подгруппах категории “атипия неопределенного значения”. При этом риск злокачественности ядерной атипии оказался меньшим, чем в подгруппе “подозрение на папиллярный РЩЖ”. Авторы вносят предложение выделить среди атипии подгруппы фолликулярной и ядерной атипии для более точной стратификации рисков злокачественности. Данные изменения помогут более верно определять тактику ведения таких пациентов.

Заключение

Введение в практику Бетестовской классификационной схемы интерпретации результатов цитологического исследования ЩЖ приводит к повышению чувствительности и специфичности ТАБ при узловом зобе, что позволяет клиницисту более верно определиться с дальнейшей тактикой ведения каждого конкретного пациента и снизить количество неоправданных хирургических вмешательств. В то же время применение Бетестовской классификации сопряжено с некоторыми сложностями в использовании той или иной категории, что объясняется отсутствием достаточного числа объективных критериев для пограничных групп образцов. Кроме того, последние исследования показали необходимость выделения в некоторых группах субкатегорий ввиду различного риска злокачественности. Совершенствование классификационной схемы должно двигаться в направлении межклинического подхода посредством сопоставления данных клинического, цитологического и гистологического исследований.

Список литературы

1. Abele J.S., Levine R.A. Diagnostic criteria and risk-adapted approach to indeterminate thyroid cytodiagnosis. *Cancer Cytopathol.* 2010; 118: 415–422.
2. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol. Pract.* 2006; 12: 63–103.
3. Baloch Z.W., Livolsi V.A., Asa S.L. et al. Diagnostic terminology and morphological 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: 425–433.
4. Caraci P., Aversa S., Mussa A. et al. Role of fineneedle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *Br. J. Surg.* 2002; 89: 797–701.
5. Cibas E.S., Alexander E.K., Benson C.B. et al. Indications for Thyroid FNA and Pre-FNA Requirements: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 36: 390–399.
6. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132: 658–665.
7. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid.* 2006; 16: 1–33.
8. Duek S.D., Goldenberg D., Linn S. et al. The role of fineneedle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg. Today.* 2002; 32: 857–861.
9. Jo V.Y., Van der Laan P.A., Marqusee E., Krane J.F. Repeatedly Nondiagnostic Thyroid Fine-Needle Aspirations Do Not Modify Malignancy Risk. *Acta Cytol.* 2011; 55: 539–543.
10. Koen T.M., Mody D.R., Scheiber-Pacht M. et al. Limiting the use of atypical/inconclusive as a category in nongynecologic cytology specimens. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 1016–1019.
11. Luu M.H., Fischer A.H., Stockl T.J. et al. Atypical Follicular Cells with Equivocal Features of Papillary Thyroid Carcinoma Is Not a Low-Risk Cytologic Diagnosis. *Acta Cytol.* 2011; 55: 526–530.
12. Marchevsky A.M., Walts A.E., Bose S. et al. Evidence-based evaluation of the risks of malignancy predicted by thyroid fine-needle aspiration biopsies. *Diagn. Cytopathol.* 2010; 38: 252–259.
13. Nayar R., Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer Cytopathol.* 2009; 117: 195–202.
14. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 6: 388–448.
15. Otori N.P., Schoedel K.E. Variability in the Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Sources and Recommendations. *Acta Cytol.* 2011; 55: 492–498.
16. Olson M.T., Clark D.P., Erozan Y.S., Ali S.Z. Spectrum of Risk of Malignancy in Subcategories of ‘Atypia of Undetermined Significance’. *Acta Cytol.* 2011; 5: 518–525.

17. Pu R.T., Yang J., Wasserman P.G. *et al.* Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34: 330–334.
18. Renshaw A.A. Should 'atypical follicular cells' in thyroid fine-needle aspirates be subclassified? *Cancer Cytopathol.* 2010; 118: 186–189.
19. Sebo T.J. What are the keys to successful thyroid FNA interpretation? *Clin. Endocrinol.* 2012; 77: 13–17.
20. Somma J., Schlecht N.F., Fink D. *et al.* Thyroid fine needle aspiration cytology: follicular lesions and the gray zone. *Acta Cytol.* 2010; 54: 123–131.
21. Theoharis C.G.A., Schofield K.M., Hammers L. *et al.* The Bethesda Thyroid Fine-Needle Aspiration Classification System: Year 1 at an Academic Institution. *Thyroid.* 2009; 19: 1215–1226.
22. Van der Laan P.A., Marqusee E., Krane J.F. 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: 770–775.
23. Van der Laan P.A., Renshaw A.A., Krane J.F. Atypia of undetermined significance and nondiagnostic rates in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology are inversely related. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 137: 462–465.
24. Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C. *et al.* A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid.* 2011; 21: 243–251.
25. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007; 111: 306–315.
26. Yassa L., Cibas E.S., Benson C.B. *et al.* Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer.* 2007; 111: 508–516.
27. Gia-Khanh N., Lee M.W., Ginsberg J., Wragg T. Darcy Bilodeau Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *CytoJournal.* 2005; 2: 12.
28. Ali S.Z., Cibas E.S., eds. Atlas "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology". New York: Springer, 2010.