

Gambaran Sitologi Aspirasi Tiroid pada Diagnosis Curiga Keganasan (Karsinoma Papiler Tiroid)

Julian Chendrasari, Rahmiati, Chairil Hamdani

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
RSUP Nasional dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Rahmiati, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6
Jakarta 10430.
e-mail: rahmiati0609@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma tiroid merupakan keganasan tersering pada sistem endokrin. Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJaH) merupakan pemeriksaan awal untuk mendeteksi karsinoma tiroid. Salah satu kategori diagnostik BAJaH menurut Bethesda adalah curiga keganasan. Telaah ini dilakukan untuk menilai gambaran sitologi kategori curiga keganasan dan kesesuaiannya dengan hasil histopatologik.

Metode

Telaah retrospektif ini merupakan penelitian deskriptif kategorik dengan desain potong lintang pada 40 sampel. Data sekunder berasal dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2015 dengan diagnosis sitologi curiga keganasan pada tiroid yang memiliki data histopatologik.

Hasil

Hasil histopatologik curiga keganasan: KPT 20 kasus (50%), karsinoma sel Hurthle 2 kasus (5%), struma adenomatosa disertai fokus KPT 11 kasus (27%), struma adenomatosa disertai sel atipik 1 kasus (2%), struma adenomatosa 4 kasus (10%), adenoma folikuler 1 kasus (3%), tiroiditis Hashimoto disertai sel atipik 1 kasus (3%). Nilai duga positif 82,5% dengan 94% keganasan jenis papiler. Gambaran sitologi sediaan curiga keganasan: selularitas sedang (57,5%), struktur makrofolikular (67,5%), perubahan inti kromatin *powdery* (85%). Sel datia 18 kasus (45%), sitoplasma 20 kasus (50%), dan koloid *bubble gum* 9 kasus (22,5%).

Kesimpulan

Sebagian besar sediaan curiga keganasan memiliki diagnosis histopatologik ganas terutama jenis papiler. Nilai duga positif kategori curiga keganasan cukup tinggi, tetapi masih ditemukan ketidaksesuaian dengan hasil histopatologik.

Kata kunci: BAJaH tiroid, curiga keganasan, gambaran sitologi, karsinoma papiler tiroid (KPT).

Thyroid Aspiration Overview in the Diagnosis of Suspicious Malignancy (Thyroid Papillary Carcinoma)

ABSTRACT

Background

Thyroid carcinoma is the most common malignancy in the endocrine system. Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) is a preliminary examination to detect thyroid neoplasms. One of FNAB diagnostic category according to Bethesda is Suspicious for Malignancy (SFM). This study was conducted to assess the cytology feature of SFM category and its concordance with histopathologic result.

Methods

This retrospective study is a descriptive categoric study with cross sectional design of 40 samples. Secondary data were arsip in laboratory of Anatomical Pathology of FKUI/RSCM collected on 2015 diagnosis as suspect for malignancy of tiroid based on histopathologic result.

Results

The histopathological results of SFM were: PTC 20 cases (50%), Hurthle cell carcinoma 2 cases (5%), adenomatous goitre with PTC focus 11 cases (27%), adenomatous goitre with atypical cell 1 case (2%), adenomatous goitre 4 cases (10%), follicular adenoma 1 case (3%), Hashimoto's thyroiditis with atypical cell 1 case (3%). Positive predictive value was 82.5% with 94% of malignancies were papillary type. Cytology feature of SFM specimen: cellularity moderate (57.5%), macrofollicular (67.5%), nuclear change powdery chromatin (85%). Giant cell were 18 cases (45%), cytoplasmic were 20 cases (50%), bubble gum colloid were, 9 cases (22.5%).

Conclusion

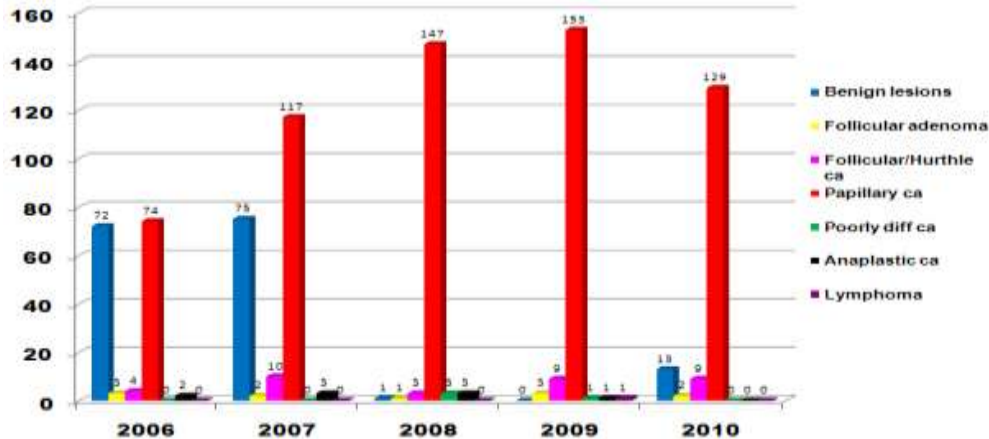
Most of SFM specimen have malignant histopathologic result, especially papillary type. The positive predictive value of the SFM category is quite high, but there is still discordance on histopathologic results.

Key words: FNAB thyroid, suspicious for malignancy (SFM), cytological feature, papillary thyroid carcinoma (PTC).

PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid merupakan keganasan ter- sering pada sistem endokrin dan terhitung lebih- kurang 1% dari seluruh keganasan di negara maju dengan perkiraan insidens 122.000 kasus/tahun.¹ Jumlah karsinoma tiroid yang tercatat di arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM adalah sebanyak 172 kasus pada

tahun 2015. Sejak tahun 2007, Divisi Sitopato- logi Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM mulai menerapkan sistem Bethesda dalam menjawab hasil sitopatologi aspirasi tiroid dan terjadi peningkatan jumlah karsinoma tiroid yang terdeteksi serta pengurangan jumlah nodul jinak yang dioperasi (Gambar 1).²



Gambar 1. Distribusi hasil histopatologi lesi tiroid di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2006-2010.

Salah satu kategori diagnostik menurut *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* adalah curiga keganasan. Kategori ini memiliki risiko keganasan 60-75% dan diindikasikan untuk tiroidektomi *near-total* atau lobektomi. Hal yang dapat menyebabkan diagnosis curiga keganasan adalah pengambilan dan pemrosesan sampel yang suboptimal, adanya varian-varian karsinoma papiler atau meduler yang tidak biasa, dan adanya gambaran sitomorfologik (terutama inti) yang saling tumpang tindih dengan kondisi tiroid lain. Spesimen yang dicurigai suatu neoplasma sel Hürthle atau folikuler bukan termasuk dalam kategori curiga keganasan.³

Kriteria yang termasuk dalam curiga keganasan jenis papiler, sesuai definisi yaitu bila sebagian gambaran KPT menimbulkan kecurigaan kuat keganasan, namun ciri tersebut belum cukup untuk diagnosis konklusif. Rincian ciri KPT yang dianalisis dapat dilihat pada metode di bawah ini.

Beberapa varian histologik KPT (folikuler, kolumnar, KPT dengan degenerasi kistik) memiliki gambaran morfologik yang berbeda dengan KPT klasik. Hal ini dapat menyebabkan gambaran KPT yang kurang sempurna atau

setempat-setempat sehingga diagnosis keganasan menjadi tidak pasti.³

Telaah retrospektif ini bertujuan menilai gambaran sitologi kategori curiga keganasan serta mengikuti hasil histopatologiknya.

METODE PENELITIAN

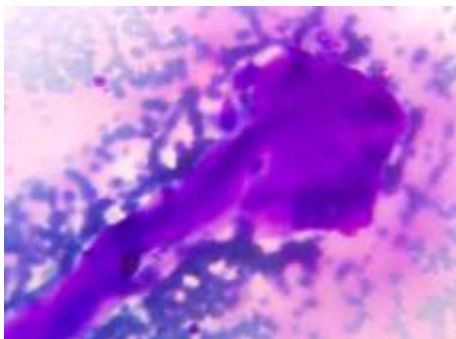
Telaah retrospektif ini merupakan penelitian deskriptif kategorik dengan desain penelitian potong lintang. Data sekunder berasal dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2015 dengan diagnosis sitologi curiga keganasan pada tiroid yang memiliki data histopatologik. Pemilihan sampel dilakukan secara konsekutif dengan jumlah sampel sebanyak 40 kasus.

Semua hasil jawaban dan *slide* sitopatologik maupun histopatologik dikumpulkan dan dinilai gambaran sitologinya yaitu: selularitas (rendah, sedang, tinggi), struktur (makrofolikel, mikrofolikel, struktur papiler), perubahan inti (membesar, kromatin *powdery*, *nuclear grooves*, iregularitas membran inti, *intranuclear pseudo-inclusion/INCI*, inti tidak bulat, anak inti), sel datia, sitoplasma, dan koloid *bubble gum*. Kemudian, hasil histopatologiknya dilihat berapa kasus yang ternyata ganas atau jinak dan dinilai gambaran sitologinya.

Selularitas tinggi didefinisikan sebagai apusan mengandung banyak sel dan sedikit koloid; selularitas sedang adalah apusan yang mengandung jumlah koloid dan sel sebanding; dan selularitas rendah adalah apusan yang mengandung jumlah sel sedikit dengan koloid banyak atau tidak ada.^{4,5} Makrofolikuler adalah pola yang ditandai oleh lembaran atau kelompokan besar folikel.⁶ Mikrofolikuler didefinisikan sebagai kelompokan sel folikel yang *crowded, flat* dan kurang dari 15 sel, tersusun dalam lingkaran kecil penuh atau sekurang-kurangnya 2/3 dan dapat ditemukan sedikit koloid yang terlihat di antara mikrofolikel.³ Struktur papiler didefinisikan sebagai tangkai fibrovaskular yang dilapisi selapis atau lebih sel epitel. Papil dapat bercabang dengan beberapa tangkai fibrovaskularnya tidak terlihat.⁶

Inti membesar jika berukuran ≥ 3 kali ukuran limfosit matur.⁷ Kromatin *powdery* didefinisikan sebagai kromatin yang tersebar halus sehingga inti terlihat pucat. *Nuclear grooves* adalah lekukan longitudinal pada inti, sehingga terlihat seperti biji kopi. Iregularitas membran inti didefinisikan sebagai kontur membran inti yang tidak halus. *Intranuclear pseudoinclusion* (INCI) adalah lipatan membran inti ke dalam dan mengandung materi berwarna sitoplasma. Inti tidak bulat adalah bentuk inti yang tidak berbentuk bulat.³ Anak inti adalah struktur bulat di dalam inti sel. Sel datia adalah sel berukuran besar dengan inti lebih dari satu, sitoplasma banyak, padat dan tidak fagositik. Sitoplasma didefinisikan sebagai sitoplasma padat menyerupai sitoplasma sel metaplastik pada *Pap smear* atau dapat juga bervakuol.⁸

Koloid *bubble gum* adalah koloid tebal dan padat menyerupai *bubble gum* (Gambar 2).³



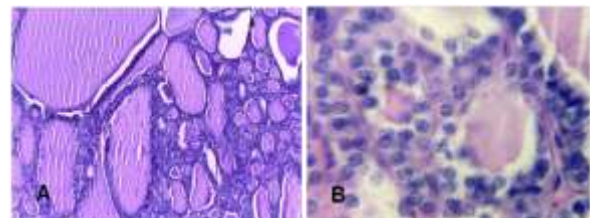
Gambar 2. Koloid *bubble gum*. Koloid *bubble gum* ini perlu dibedakan dari amiloid. Amiloid pada pulasan giemsa berwarna merah karena materi tersebut bersifat metakromatik.⁸ (Giemsa 400x).

HASIL

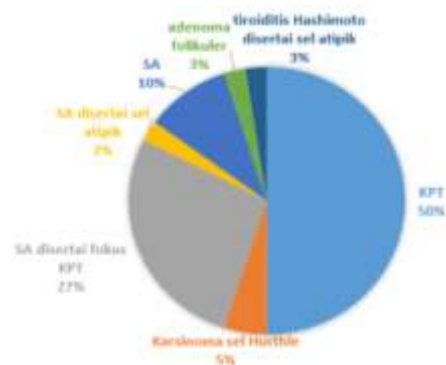
Pada tahun 2015 terdapat 726 kasus sitologi aspirasi tiroid, 54 di antaranya merupakan kasus BAJaH yang dilakukan di klinik BAJaH Departemen Patologi Anatomik sedangkan sisanya dilakukan oleh dokter klinisi. Kasus curiga keganasan pada tahun 2015 sebanyak 72 kasus, sebanyak 29 kasus tidak memiliki data histopatologik, 3 kasus tidak ditemukan *slide* sitologinya. Telaah ini menggunakan 40 kasus sediaan sitologi BAJaH tiroid yang memiliki sediaan data histopatologik berpasangan.

Berdasarkan data demografi, kasus curiga keganasan lebih banyak pada perempuan yaitu sebanyak 59 kasus (81,9%) dan usia terbanyak pada usia 40-59 tahun yaitu sebanyak 43 kasus (59,7%) dengan rentang usia 10-80 tahun.

Hasil histopatologik sediaan curiga keganasan terdiri atas: KPT sebanyak 20 kasus (50%), karsinoma sel Hürthle 2 kasus (5%), struma adenomatosa (SA) disertai fokus KPT 11 kasus (27%) (Gambar 3), struma adenomatosa disertai sel atipik 1 kasus (2%), struma adenomatosa 4 kasus (10%), adenoma folikuler 1 kasus (3%), tiroiditis Hashimoto disertai sel atipik 1 kasus (3%) (Gambar 4).



Gambar 3. A. Struma adenomatosa (bagian kiri) disertai fokus KPT (bagian kanan) (HE 100x). B. Fokus KPT dengan perubahan inti KPT (HE 1000x).



Gambar 4. Diagnosis histopatologik sediaan curiga keganasan.

Berdasarkan hasil histopatologik, kasus yang benar positif ganas didapatkan sebanyak 33 kasus dan kasus yang ternyata tidak ganas adalah sebanyak 7 kasus. Nilai duga positif yang didapat pada telaah ini sebesar 82,5% dengan 94% keganasan merupakan jenis papiler. Menurut Bethesda nilai duga positif dari hasil curiga keganasan adalah 55-85%.³

Gambaran sitologi sediaan curiga keganasan dapat dilihat pada tabel 1. Selularitas

umumnya sedang (57,5%) dan tinggi (30%). Pola terbanyak adalah makrofolikular (67,5%) dan mikrofolikular (57,5%). Sedangkan perubahan inti adalah inti membesar (77,5%), kromatin *powdery* (85%), dan anak inti (75%). Sel datia ditemukan pada 18 kasus (45%). Sel folikel dengan sitoplasma terdapat pada 20 kasus (50%). Koloid *bubble gum* ditemukan pada 9 kasus (22,5%).

Tabel 1. Profil sitologi pada sediaan curiga keganasan berdasarkan diagnosis histopatologik.

Profil sitologi	Diagnosis histopatologik							Jumlah (n=40)
	KPT (n=20)	Karsinoma sel Hürthle (n=2)	SA fokus KPT (n=11)	SA disertai sel atipik (n=1)	SA (n=4)	Adenoma folikuler (n=1)	Tiroiditis Hashimoto disertai sel atipik (n=1)	
Selularitas								
Tinggi	9	1	1	1	0	0	0	12
Sedang	9	1	9	0	3	1	0	23
Rendah	2	0	1	0	1	0	1	5
Struktur								
Makrofolikel	16	1	7	0	2	1	0	27
Mikrofolikel	16	0	6	0	0	1	0	23
Struktur papiler	13	0	2	1	2	0	0	18
Perubahan inti								
Membesar	17	2	10	0	1	1	0	31
Kromatin <i>powdery</i>	19	1	10	0	2	1	1	34
<i>Nuclear grooves</i>	10	0	7	0	0	0	1	18
Iregularitas membran inti	16	2	7	0	1	0	0	26
<i>Intranuclear pseudoinclusion</i> (INCI)	12	0	6	0	0	0	0	18
Inti tidak bulat	16	1	8	0	2	1	1	29
Anak inti	17	2	7	0	2	1	1	30
Sel datia	8	2	4	1	1	1	1	18
Sitoplasma	17	1	2	0	0	0	0	20
Koloid <i>bubble gum</i>	6	0	3	0	0	0	0	9

DISKUSI

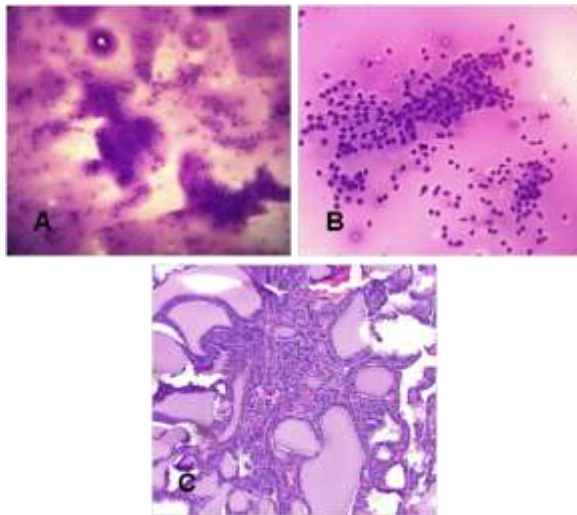
BAJaH adalah pemeriksaan awal pembesaran tiroid noduler atau difus yang memiliki tingkat keakuratan tinggi membedakan diagnosis neoplasma dengan tiroiditis dan lesi noduler lainnya, sehingga pembedahan yang tidak perlu dapat dihindari. Kunci untuk menginterpretasi BAJaH tiroid sangat tergantung pada berbagai pola seluler, detail sel folikel dan latar belakang seperti koloid.⁶

Pada telaah ini didapatkan 7 kasus curiga keganasan yang tidak sesuai dengan diagnosis histopatologiknya. Lima kasus didiagnosis sebagai struma adenomatosa, 1 kasus sebagai adenoma folikuler, dan 1 kasus sebagai tiroiditis Hashimoto. Pada kasus struma adenomatosa didapatkan selularitas sedang sebanyak 3 kasus dan selularitas rendah sebanyak 1

kasus, struktur papiler 2 kasus, dan makrofolikel 2 kasus, tidak didapatkan pola mikrofolikel.

Pada kasus pertama dan kedua ditemukan arsitektur makrofolikel dan perubahan inti setempat-setempat (membesar, bentuk tidak bulat, anak inti dan kromatin *powdery*), serta sebaran sel radang di sekitar sel folikel yang atipik. Studi terdahulu menyatakan adanya kelompokan sel folikel yang atipik terlokalisir menyebabkan kasus struma adenomatosa didiagnosis curiga keganasan.

Pada kasus ketiga ditemukan selularitas sedang, struktur papiler tanpa perubahan inti (Gambar 5). Studi terdahulu menyatakan bahwa sel folikel yang *crowded* dan struktur papiler menyebabkan kasus struma adenomatosa disertai hiperplasia papiler dijawab sebagai curiga keganasan.



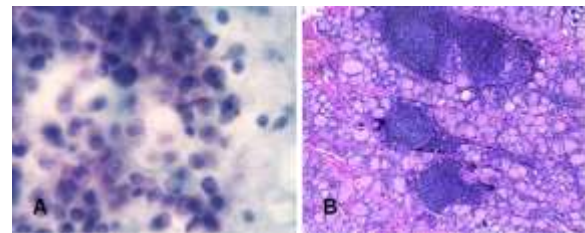
Gambar 5. Kasus ketiga. A. Selularitas sedang dengan bagian sel yang *crowded* (Giemsa 100x). B. Struktur papiler (Giemsa 400x). C. Struma adenomatosa dengan hiperplasia papiler (HE 100x).

Pada kasus keempat ditemukan selularitas sedang, struktur papiler dengan perubahan inti (kromatin *powdery*, iregularitas membran inti, anak inti dan inti tidak bulat); serta sel radang. Hasil histopatologiknya struma adenomatosa dengan kista degenerasi. Pada degenerasi kistik dapat ditemukan sel-sel atipik yang dapat menyebabkan hasil positif palsu.⁹ Studi terdahulu menyatakan bahwa pada kista tiroid yang mengandung sel atipik ditemukan gambaran sitologi INCI dan struktur papiler, yang merupakan temuan yang dapat mengarah pada karsinoma.¹⁰ Sedangkan studi lain menyatakan sebulan dan nekrosis, yang dapat mengarahkan diagnosis pada karsinoma anaplastik; sedangkan KPT tidak ditemukan nekrosis.^{3,8}

Pada kasus kelima struma adenomatosa disertai sel atipik selularitas tinggi dengan diagnosa perdarahan dan struktur papiler, tanpa perubahan inti. Penelitian terdahulu menyatakan diagnosa histopatologik area degenerasi kistik terlokalisir sebagai struma adenomatosa.⁹

Pada kasus keenam adenoma folikuler, ditemukan selularitas sedang, struktur makrofolikel, dan mikrofolikel, inti membesar, kromatin *powdery*, anak inti, dan inti yang tidak bulat. Penelitian terdahulu menyatakan sebagai curiga keganasan karena adanya struktur makrofolikel dan variasi ukuran inti pada 60-70% kasus curiga keganasan yang terbukti sebagai KPT, sedangkan sisanya adalah adenoma folikuler.¹¹

Kasus curiga keganasan dengan hasil histopatologik tiroiditis Hashimoto disertai sel atipik. Pada kasus ini, ditemukan selularitas rendah dengan perubahan inti kromatin *powdery*, *nuclear groove*, inti tidak bulat, dan anak inti (Gambar 6). Tiroiditis Hashimoto merupakan penyebab tersering hasil positif palsu diagnosis KPT. Stadium seluler pada tiroiditis Hashimoto dapat menyebabkan kesalahan diagnosis menjadi curiga keganasan.⁹ Studi terdahulu menyatakan bahwa pada kelompok epitelial tiroiditis Hashimoto tampak infiltrasi limfosit yang berbeda dan kelompok epitelial pada KPT tanpa infiltrasi limfosit.¹²



Gambar 6. A. Sel atipik (Pap 1000x). B. Tiroiditis Hashimoto dengan folikel limfoid (HE 40x).

Struktur makrofolikel dapat ditemukan pada struma adenomatosa, adenoma folikuler dengan pola makrofolikuler, dan KPT.^{6,13} Pada telaah ini, struktur makrofolikel didapatkan pada kasus ganas dan jinak (struma adenomatosa dan adenoma folikuler).

Struktur mikrofolikel dapat terlihat pada nodul hiperplastik, neoplasma folikuler, KPT varian folikuler, dan tiroiditis.⁶ Aspirasi tiroid yang sebagian besar terdiri atas struktur mikrofolikel dengan koloid sedikit cenderung merupakan suatu keganasan tetapi arsitektur mikrofolikel bukan prediktor keganasan yang baik. Mikrofolikel tanpa perubahan inti menunjukkan angka keganasan antara 5% dan 7%.¹⁴ Pada telaah ini, struktur mikrofolikel terutama ditemukan pada kasus ganas, sedangkan kasus jinak hanya 1 yaitu pada adenoma folikuler.

Adanya struktur papiler pada aspirat mengarahkan pada diagnosis penyakit Graves', nodul hiperplastik, dan KPT. Struktur papiler disertai gambaran inti yang khas seperti *nuclear groove* pada lebih dari 20% sel folikel hampir memastikan diagnosis keganasan, terutama KPT.⁶ Pada telaah ini, struktur papiler ditemukan pada kasus ganas dan jinak (struma adenomatosa disertai hiperplasia papiler dan struma adenomatosa disertai kista degenerasi). Studi

terdahulu menyatakan bahwa inti membesar dan kromatin *powdery* ditemukan pada kasus ganas dan jinak. Karsinoma tiroid seperti KPT dan karsinoma folikuler menunjukkan inti membesar dengan kromatin *powdery* pada lesi jinak, seperti lesi kistik dengan perubahan reparatif, penyakit Graves', dan tiroiditis Hashimoto.³

Nuclear groove dan INCI umumnya ditemukan pada kasus ganas. *Nuclear groove* ditemukan pada 1 kasus jinak dengan diagnosis histopatologik tiroiditis Hashimoto sedangkan INCI tidak ditemukan pada kasus jinak. Sel Hürthle pada tiroiditis Hashimoto kadang dapat mengalami atipia inti ringan seperti *chromatin clearing* dan *groove*.³

INCI merupakan gambaran histologik yang patognomonik untuk keganasan dan ditemukan pada 80-85% karsinoma tiroid. Risiko keganasan hampir menjadi 2 kali lipat (dari 58,1% menjadi 89,7%) pada kasus curiga keganasan dengan INCI.¹⁵

Iregularitas membran inti dan inti tidak bulat ditemukan pada kasus ganas dan jinak. Iregularitas membran inti ditemukan pada 1 kasus SA dan inti tidak bulat ditemukan pada 2 kasus SA dan 1 kasus adenoma folikuler. Atipia tersebut ditemukan setempat-setempat dan kemungkinan berasal dari perubahan degeneratif.^{7,9} Studi yang dilakukan oleh Lloyd, *et al* dan Elsheikh *et al* menunjukkan bahwa *chromatin clearing*, *nuclear groove*, inti bertumpuk/*crowding*, iregularitas membran inti dan pembesaran inti merupakan gambaran yang paling berguna dalam diagnosis KPT.¹⁶

Anak inti sering ditemukan pada KPT, baik soliter ataupun multipel dan biasanya terletak di tepi.³ Anak inti dapat juga ditemukan pada kondisi jinak seperti tiroiditis Hashimoto atau sel epitel pelapis kista pada degenerasi kistik.^{3,9} Pada telaah ini, anak inti ditemukan pada kasus ganas dan jinak.

Sel datia sering terlihat pada aspirat KPT tetapi sel ini tidak spesifik untuk KPT dan dapat ditemukan pada kondisi jinak dan ganas. Sel datia ini tidak ganas tetapi lebih merupakan respons sistem imun terhadap keganasan.³ Pada telaah ini, sel datia ditemukan pada kasus jinak dan ganas. Sitoplasma dapat ditemukan pada sel folikel jinak dan ganas. Sitoplasma pada sel folikel jinak biasanya tipis dan jumlahnya sedikit hingga sedang. Sitoplasma pada sel folikel ganas biasanya padat dan jumlahnya sedang hingga banyak.³ Pada telaah

ini sitoplasma hanya ditemukan pada kasus ganas.

Latar belakang KPT biasanya menunjukkan koloid yang sedikit dan tebal menyerupai *bubblegum*.¹⁷ Tidak adanya koloid sangat mengarahkan pada diagnosis neoplasma.⁶ Namun, koloid yang banyak dapat juga ditemukan pada KPT varian makrofolikuler dan mikrokarsinoma.¹⁷ Pada telaah ini, koloid *bubblegum* hanya ditemukan pada kasus ganas.

KESIMPULAN DAN SARAN

Sebagian besar sediaan curiga keganasan memiliki diagnosis histopatologik ganas terutama jenis papiler. Nilai duga positif kategori curiga keganasan cukup tinggi, tetapi masih ditemukan ketidaksesuaian dengan hasil histopatologik sehingga sebaiknya tetap dilakukan pemeriksaan potong beku untuk menghindari operasi yang berlebihan.

DAFTAR PUSTAKA

1. DeLellis RA, Williams ED. Thyroid and parathyroid tumours: Introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004. p. 51.
2. Lisnawati. FNA Thyroid: Indonesian Experience. Presented at the Annual Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology. Chiang Mai, 2014.
3. Wang HH, Filie AC, Clark DP, Powers CN. Suspicious for Malignancy. In: Ali SZ, Cibas ES, editor. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. London: Springer; 2010. p. 75-87.
4. Elsheikh TM. Follicular lesions of the thyroid: classification and criteria. Meeting of the Papanicolaou Society of Cytopathology, Atlanta: USCAP; 2006.
5. Bhartiya R, Mallik M, Kumari N, Prasad BN. Evaluation of thyroid lesions by fine-needle aspiration cytology based on Bethesda system for reporting thyroid cytopathology classification among the population of South Bihar. Indian J Med Paediatr Oncol. 2016; 37: 265-270.
6. Bommanahalli BP, Bhat RV, Rupanarayan R. A cell pattern approach to interpretation of fine needle aspiration cytology of thyroid lesions: a cyto-histomorphological study. J Cytol. 2010; 27: 127-32.

7. Manivannan P, Siddaraju N, Gopalakrishnan S. A systematic approach to assess the strengths and limitations of cytomorphology in the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathol.* 2014; 25: 190-8.
8. Kini SR (editor). *Thyroid Cytopathology: A Text and Atlas.* 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2008.p.132-42.
9. Canberk S, Firat P, Schmitt F. Pitfalls in the cytological assessment of thyroid nodules. *Turk Patoloji Derg* 2015; 31: 18-33.
10. Faquin WC, Cibas ES, Renshaw AA. "Atypical" cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts. *Cancer.* 2005; 105: 71-9.
11. Renuka IV, Bala GS, Aparna C, Kumari R, Sumalatha K. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: interpretation and guidelines in surgical treatment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 64: 305-11.
12. Harvey AM, Truong LD, Mody DR. Diagnostic pitfalls of Hashimoto's/lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspirations and strategies to avoid overdiagnosis. *Acta Cytol.* 2012; 56:352- 60.
13. Ustun B, Chhieng D, Dyke AV, Carling T, Holt E, Udelsman R, *et al.* Risk stratification in follicular neoplasm: a cytological assessment using the modified Bethesda classification. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122: 536-45.
14. Erol V, Makay O, Ertan Y, İçöz G, Akyıldız M, Yılmaz M. Papillary thyroid cancer, macrofollicular variant: the follow-up and analysis of prognosis of 5 patients. *J Thyroid Res.* 2014; 1-4. Article ID 818134. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/818134>.
15. Arena S, Latina A, Stornello M, Saraceno G, Benvenega S. Intranuclear cytoplasmic inclusions in cytologically suspicious or malignant thyroid nodules: identification and correlation with echogenicity and size of the nodules. *Endocrine.* 2014; 46: 114-22.
16. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, *et al.* Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 1336-40.
17. Muthalagan E, Subashchandrabose P, Sivasubramanian PB, Venkateswaran S. A case of papillary microcarcinoma of the thyroid with abundant colloid (masquerading as colloid goiter with papillary hyperplasia): cytological evaluation with histopathological correlation. *J Cytol.* 2015; 32: 278-80.