

بررسی مقایسه‌ای ارزش تشخیصی روش‌های سونوگرافی داپلر رنگی و آسپیراسیون سوزنی ظریف در گره‌های تیروئید

دکتر نوشین افشار مقدم^(۱)، دکتر علی کچویی^(۲)

چکیده

مقدمه: گره‌های تیروئید (Thyroid Nodule) از بیماری‌های شایع تیروئید هستند. در صورت وجود آنها بررسی جهت رد بدخیمی ضرورت دارد. روش‌های تشخیصی با ارزش در این زمینه سونوگرافی و آسپیراسیون سوزنی ظریف (FNA) است. در این مطالعه این دو روش را با یافته‌های پاتولوژی بعد از عمل جراحی مقایسه می‌کنیم. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه توصیفی - تحلیلی به صورت مقطعی طی ۳ سال از سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۱ در بیمارستان الزهرا (س) دانشگاه اصفهان انجام گرفت. در ۹۶ گره قابل لمس تیروئید یافته‌های سونوگرافی داپلر رنگی و آسپیراسیون سوزنی ظریف از نظر همخوانی با یافته‌های پاتولوژی پس از عمل جراحی مقایسه شدند. برای هر دو روش ارزش تشخیصی به صورت میزان همخوانی، حساسیت و ویژگی تشخیصی برآورد شد. **یافته‌ها:** از مجموع ۹۶ نمونه، در ۶۴ مورد (۶۶/۶٪) جواب سونوگرافی و آسپیراسیون سوزنی ظریف با پاتولوژی بعد از عمل جراحی یکسان بوده است. میزان همخوانی سونوگرافی و سیتولوژی با پاتولوژی بعد از عمل به ترتیب ۸۲/۳٪ (۷۹ مورد) و ۷۵٪ (۷۲ مورد) بود. میزان همخوانی دو روش سونوگرافی و سیتولوژی با نتایج بعد از عمل برای ضایعات نئوپلاستیک به ترتیب ۱۷٪ و ۲۳/۹٪ و در ضایعات غیرنئوپلاستیک به ترتیب ۶۴/۵٪ و ۵۱٪ بود. **نتیجه‌گیری:** با روش‌های سیتولوژی، گواترهای آدنوماتوئید را از نئوپلاسم‌های فولیکولر نمی‌توان تمیز داد در حالی که در روش سونوگرافی داپلر رنگی با رؤیت هاله محیطی هیپواکوی کپسول محیطی و تعداد ضایعه این افتراق به سهولت انجام می‌گیرد.

واژگان کلیدی: آسپیراسیون سوزنی ظریف (FNA)، سونوگرافی داپلر رنگی، گره تیروئید

مقدمه

گره‌های قابل شناسایی در معاینه بالینی تیروئید بسیار شایع هستند.^{۱،۲} میزان بدخیمی این گره‌ها برحسب منطقه جغرافیایی متفاوت است. در نواحی با دریافت کافی ید هرگونه گره تیروئید را بالقوه بدخیم تلقی می‌کنند در حالی

که در نواحی با کمبود ید (نواحی گواتر آندمیک) بیشتر آنها خوش‌خیم هستند.^۲ برآورد میزان بدخیمی گره‌های تیروئید از ۱٪ تا ۱۰٪ متغیر است.^{۱،۳}

با توجه به شیوع بالای گره‌های تیروئید، رزکسیون جراحی همه آنها منطقی به نظر نمی‌رسد. بررسی‌های متعددی برای ارزیابی گره‌های تیروئید وجود دارد. اخیراً روش‌های سونوگرافی و آسپیراسیون سوزنی ظریف (FNA) به عنوان بررسی‌های کلیدی این ضایعات در نظر گرفته شده‌اند.^۲ در روش سونوگرافی خواصی مانند محل، تعداد، اندازه (معیار چندان مفیدی در تشخیص بدخیمی نیست)، ساختمان اکوئیک^۱ و طرح عروق خونی (در روش

(۱) گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی،
(۲) گروه غدد درون ریز و متابولیسم، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان
نشانی مکاتبه: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -
درمانی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی، دکتر نوشین
افشار مقدم

E-mail: afsharmoghadam@med.mui.ac.ir

رنگ آمیزی گیمسا برای رؤیت بهتر سیتوپلاسم سلول‌ها، کلئید، لکوسیت‌ها و پاپانیکولا برای مشخصات کروماتین هسته انجام گرفت؛ سپس اسلایدها توسط سیتوپاتولوژیست بررسی شدند. موارد غیرتشخیصی شامل نمونه‌های کمتر از ۶ گروه سلول، فولیکولر متشکل از ۱۵ تا ۲۰ سلول، اسمیرهای ضخیم محو شده توسط خون یا آماس و با فیکساسیون نامناسب از مطالعه حذف شدند.

جراحی لوبکتومی یا توتال تیروئیدکتومی به علت موجود بودن امکانات فروزن سکشنⁱⁱ بیشتر در بخش جراحی بیمارستان الزهرا (س) و موارد معدودی در سایر مراکز درمانی صورت گرفت.

در برخی افراد، آسپیراسیون سوزنی انجام می‌شد ولی ممکن بود عمل جراحی صورت نگیرد یا برعکس؛ بنابراین تعداد نمونه مورد بررسی با توجه به ضریب اطمینان ۹۵٪ یعنی ۱/۹۶ حدود ۹۶ مورد در نظر گرفته شد.

توزیع فراوانی بیماری‌های نئوپلاستیک و غیرنئوپلاستیک تیروئید در هر سه روش و میزان همخوانی، حساسیت و ویژگی روش‌های سونوگرافی داپلر و FNA محاسبه شد. آزمون آماری مربع کای در مقایسه نتایج استفاده شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، نتایج سونوگرافی داپلر و آسپیراسیون سوزنی ظریف در ۹۶ گره تیروئید در مقایسه با یافته‌های آسیب‌شناسی پس از عمل جراحی، بررسی شد. توزیع فراوانی بیماری‌های غیرنئوپلاستیک و نئوپلاستیک در سه روش در جدول‌های (۱) و (۲) نشان داده شده است. همخوانی نتایج سونوگرافی و سیتولوژی با پاتولوژی پس از عمل جراحی به ترتیب در ۷۹ مورد (۸۲/۳٪) و ۷۲ مورد (۷۵٪) مشاهده شد.

در ضایعات غیرنئوپلاستیک میزان همخوانی نتایج سونوگرافی و سیتولوژی با یافته‌های پاتولوژی پس از عمل جراحی به ترتیب ۶۲ مورد (۶۴/۵٪) و ۴۹ مورد (۵۱٪) بود و اختلاف معنی‌دار در دو روش دیده شد ($p < 0/05$).

در ضایعات نئوپلاستیک همخوانی نتایج سونوگرافی و سیتولوژی با پاتولوژی پس از عمل جراحی به ترتیب ۱۷

داپلر رنگی) مشخص می‌شود.^۵ ولی تمییز دقیق بین ماهیت خوش‌خیمی و بدخیمی گره‌ها در این روش به خوبی توصیف نشده است.^۶

یافته‌های سونوگرافیک از قبیل نمای توپر، هیپواکوئیک، حدود نامنظم، فقدان یا ناپیوسته بودن رینگ محیطی، لنفادنوپاتی موضعی، میکروکلسیفیکاسیون^{۷-۱۵} و وجود عروق خونی داخل گره (در روش داپلر) مطرح‌کننده کارسینوم تیروئید هستند.^{۸-۱۲}

روش FNA از درصد موفقیت بالا در تشخیص گره‌ها با کمترین عوارض نامطلوب برخوردار است؛ البته اعتبار این روش به ماهیت بیماری، تجربه متخصص بالینی و قدرت تفسیر سیتوپاتولوژیست بستگی دارد.^{۱۳،۱۴}

در این پژوهش ارزش تشخیصی متدهای آسپیراسیون سوزنی ظریف و سونوگرافی داپلر با یکدیگر مقایسه شده و یافته‌های پاتولوژی پس از عمل جراحی به عنوان روش تشخیصی استاندارد در نظر گرفته شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی - تحلیلی به صورت مقطعی در سال‌های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۱ در بخش‌های غدد، پاتولوژی و رادیولوژی بیمارستان الزهرا (س) انجام گرفت.

در این مقطع زمانی ۹۷۵ گره قابل لمس تیروئید در دو روش سونوگرافی داپلر و آسپیراسیون سوزنی ظریف (FNA) بررسی شدند.

معاینه بالینی، آزمون‌های عملکرد تیروئید، رادیوایزوتوپ اسکن، اولتراسونوگرافی داپلر رنگی در اولین مراجعه بیماران با گره قابل لمس تیروئید و سپس FNA توسط اندوکرینولوژیست با سوزن 1.5 inch 25 gauge بدون استفاده از holder انجام گرفت.

اسلایدهای تهیه شده از لحاظ وضعیت ثبوت به دو دسته تقسیم شدند:

- (۱) جهت رنگ‌آمیزی گیمسا در هوا خشک شدند.
- (۲) بلافاصله با اسپری فیکساتور یا الکل اتیلیک ۹۵ درجه جهت رنگ‌آمیزی پاپانیکولا فیکس شدند.

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماری‌های غیرنئوپلاستیک تیروئید در روش‌های مختلف

فراوانی نوع بیماری	سونوگرافی تعداد (درصد)	سیتولوژی تعداد (درصد)	پاتولوژی تعداد (درصد)
گواتر گره‌ای	۷۱ (۷۳/۹)	۴۹ (۵۱)	۶۰ (۶۲/۵)
کیست	۶ (۶/۲)	۵ (۵/۲)	۰ (۰)
تیروئیدیت	۱ (۱)	۴ (۴/۱)	۵ (۵/۲)

جدول ۲- توزیع فراوانی بیماری‌های نئوپلاستیک تیروئید در روش‌های مختلف

فراوانی نوع بیماری	سونوگرافی تعداد (درصد)	سیتولوژی تعداد (درصد)	پاتولوژی تعداد (درصد)
نئوپلاسم فولیکولر	۱۳ (۱۳/۵)	۱۸ (۱۸/۷)	۸ (۸/۳)
کارسینوم پاپیلری	۵ (۵/۲)	۱۴ (۱۴/۵)	۱۵ (۱۵/۶)
نئوپلاسم هرتل سل	۰ (۰)	۶ (۶/۳)	۳ (۳/۱)
مدولری کارسینوم	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۲/۱)
کارسینوم آناپلاستیک	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۲/۱)
لنفوم	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱)

پاپیلری میزان همخوانی سیتولوژی با پاتولوژی به میزان معنی‌دار بیشتر از سونوگرافی بود ($p < 0.05$).

در نئوپلاسم‌های فولیکولر حساسیت روش سونوگرافی مشابه سیتولوژی (۷۵٪) ولی ویژگی (۹۲٪) آن بالاتر از روش سیتولوژی (۸۷٪) بود.

در یک بررسی گذشته‌نگر انجام شده در ژاپن حساسیت و ویژگی روش سونوگرافی برای نئوپلاسم‌های فولیکولر به ترتیب ۱۸/۲٪ و ۸۸/۷٪ و برای نئوپلاسم‌های غیرفولیکولر ۸۶/۵٪ و ۹۲/۳٪ برآورد شد. نتیجه‌گیری آنان از بررسی مذکور این بود که یافته‌های سونوگرافیک از قبیل حاشیه، شکل، ساختمان، اکوژنیسیته و کلسیفیکاسیون معیار قابل اعتماد در شناسایی نئوپلاسم‌های غیرفولیکولر است ولی درباره نئوپلاسم‌های فولیکولر تشخیص سونوگرافیک قابل اعتماد نیست.^۶

البته کاهش حساسیت تشخیصی درباره نئوپلاسم‌های فولیکولر در بررسی مذکور ناشی از روش بررسی یعنی سونوگرافی معمولی است و به طرح عروق خونی درون گره که فقط در روش‌های داپلر رنگی قابل شناسایی است و برای

(۱۷/۷٪) و ۲۳ (۲۳/۹٪) بود و تفاوت معنی‌داری بین دو روش دیده نشد.

از ضایعات غیرنئوپلاستیک، فقط در گواترهای گره‌ای اختلاف معنی‌داری در میزان همخوانی جواب سونوگرافی ۵۷ مورد و سیتولوژی ۴۳ مورد دیده شد ($p < 0.05$).

از ضایعات نئوپلاستیک فقط در کارسینوم پاپیلری اختلاف معنی‌داری در میزان همخوانی سونوگرافی ۲ مورد و سیتولوژی ۹ مورد با پاتولوژی پس از عمل جراحی دیده شد ($p < 0.05$).

بحث

در این پژوهش ارزش تشخیصی روش‌های سونوگرافی داپلر و سیتولوژی با یکدیگر مقایسه می‌شود.

اختلاف معنی‌داری در میزان همخوانی دو روش با نتایج پاتولوژی پس از عمل جراحی درباره ضایعات نئوپلاستیک دیده نشد. از بین ضایعات نئوپلاستیک فقط در کارسینوم

تشخیص نئوپلاسم‌های فولیکولر معیار مهمی است، اشاره‌ای نشده است.^{۸-۱۲}

در بررسی حاضر نوع نئوپلاسم فولیکولر (آدنوم یا کارسینوم) که یک تشخیص هیستولوژیک است، مشخص نشده است ولی در بررسی‌های سونوگرافی به ویژه روش داپلر، کپسول محیطی نئوپلاسم‌های فولیکولر به صورت هاله هیپواکوی محیطی دیده می‌شود و به سهولت می‌توان با این روش نئوپلاسم فولیکولر را از گواترهای آدنوماتوئید تمییز داد. در سیتولوژی، همپوشانی واضحی بین گواترهای آدنوماتوئید و نئوپلاسم‌های فولیکولر وجود دارد که این مسأله گاهی منجر به ابهامات تشخیصی و جراحی‌های لوبکتومی بی‌مورد می‌گردد.^{۱۵}

درباره کارسینوم پاپیلری حساسیت سونوگرافی (۱۳٪) بسیار پایین‌تر از روش سیتولوژی (۶۰٪) بود. توجه حساسیت اندک روش سونوگرافی در تشخیص کارسینوم پاپیلری این است که بیشتر کارسینوم‌های پاپیلری کوچکتر از یک سانتی‌متر هستند و در بررسی‌های اتفاقی جهت بیماری‌های شایع تیروئید مانند گواتر گره‌ای در روش‌های FNA با حساسیت حتی حدود ۹۰٪ شناسایی می‌شوند.^{۱۳،۱۶،۱۷}

البته حساسیت تشخیصی این ضایعه در سیتولوژی به مهارت متخصص بالینی و قدرت تفسیر سیتوپاتولوژیست نیز بستگی دارد.^{۱۳،۱۴}

ویژگی تشخیصی این ضایعه در سونوگرافی (۹۶٪) اندکی بالاتر از روش سیتولوژی (۹۳٪) بود. توجه کاهش مختصر ویژگی تشخیصی ضایعه در روش‌های سیتولوژی این است که مشخصات هسته‌ای کارسینوم پاپیلری مانند شیار و انکلوژیون هسته‌ای گاهی در بیماری‌های خوش‌خیم تیروئید مانند گواتر گره‌ای، تیروئیدیت هاشیموتو و آدنوم ترابکولر هیالینیزه نیز دیده می‌شود.^{۱۸-۲۱}

هر دو مورد کارسینوم‌های مدولری، در گزارش‌های سیتولوژی کارسینوم پاپیلری گزارش شده بود. این مسأله می‌تواند ناشی از برخی خواص سیتولوژیک مشترک از قبیل مشاهده انکلوژیون هسته‌ای، شیار طولی و حتی اجسام پساموما در این دو نوع تومور باشد؛^{۱۷} بنابراین، در مواردی که سلول‌های ایزوله پلاسما سیتوئید یا دوکی شکل به تعداد فراوان در زمینه اسلاید دیده می‌شود، باید جهت رؤیت بهتر

گرانول‌های سیتوپلاسمی تشخیصی کارسینوم مدولری، رنگ آمیزی گیمسا با کیفیت و pH مناسب انجام گیرد.^{۱۷}

حساسیت سیتولوژی (۴۰٪) در شناسایی تیروئیدیت‌ها بالاتر از روش سونوگرافی (۰٪) بود. در بررسی انجام شده در دانشگاه مرسین ترکیه بر روی ۴۵ بیمار با تشخیص سونوگرافیک تیروئیدیت، در ۳۶ بیمار تشخیص تیروئیدیت تأیید گردید و برآورد نسبت واقعی تشخیصی حدود ۸۱/۸٪ بود. طبق نتیجه‌گیری آنان، غده تیروئید هیپواکوئیک هتروژنوس ارتباط قوی با تیروئیدیت دارد. با توجه به این مسأله می‌توانیم حساسیت تشخیص تیروئیدیت‌ها را در روش‌های سونوگرافیک افزایش دهیم.^{۲۲} در گواترهای گره‌ای حساسیت سونوگرافی (۹۳٪) بالاتر از سیتولوژی (۷۲/۸٪) ولی ویژگی سیتولوژی (۸۳/۷٪) بالاتر از سونوگرافی (۵۶/۷٪) بود.

توجه این مسأله محدودیت تشخیصی روش‌های سیتولوژی در گواترهای هیپرپلاستیک (آدنوماتوئید) می‌باشد.^{۱۵}

در مطالعاتی که در سال‌های ۱۳۷۸ و ۱۳۸۰ در دانشگاه اصفهان صورت گرفت، میزان همخوانی سیتولوژی با پاتولوژی پس از عمل جراحی به ترتیب ۸۱/۵٪ و ۸۸/۱٪ بود. حساسیت و ویژگی تشخیصی در مطالعه سال ۱۳۸۰ به ترتیب ۷۴٪ و ۷۵٪ و در سال ۱۳۷۸ به ترتیب ۸۵٪ و ۷۷/۴٪ تعیین شده بود.^{۲۳،۲۴}

همانطور که در نتایج حاصله مشاهده می‌شود، هرکدام از روش‌های سونوگرافی داپلر و اسپیراسیون سوزنی ظریف (FNA) دارای محاسن و معایب تشخیصی هستند.

از محدودیت‌های روش FNA افتراق گواتر آدنوماتوئید (فاز هیپرپلاستیک گواتر گره‌ای) از نئوپلاسم‌های فولیکولر است.^{۲۵} این مسأله از بزرگترین مشکلات تشخیصی سیتوپاتولوژیست‌ها است و این مشکل را می‌توان با استفاده از روش‌های تشخیصی سونوگرافیک کاهش داد. وجود گره منفرد، رؤیت کپسول محیطی هیپواکوئیک و طرح عروق خونی نامنظم قویاً مطرح کننده نئوپلاسم‌های فولیکولر است. از سویی، برای نمونه‌های سلولر که فاقد خواص هسته‌ای نئوپلاسم‌های غیرفولیکولر هستند، در صورت گزارش سونوگرافیک گره‌های متعدد، ۶ ماه پس از درمان دارویی FNA تکرار شده از تیروئیدکتومی بی‌مورد جلوگیری می‌شود.^{۱۸،۲۶}

با توجه به این نکته که ۱-۲٪ کیست‌ها می‌توانند در زمینه بدخیمی تظاهر کنند، پیشنهاد می‌شود برای هر ضایعه کیستیک، FNA از گره جداری و تکنیک‌های تکمیلی مانند تهیه نمونه‌های بلوک سلولی جهت افزایش حساسیت تشخیص صورت گیرد.^{۲۷-۳۰}

سپاسگزاری

از آقای مهندس حسن‌زاده به سبب همکاری در آنالیزهای آماری پژوهش و گروه رادیولوژی و جراحی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان تشکر و قدردانی می‌نمایم.

چنان که ملاحظه می‌شود، در نتایج پاتولوژی، ضایعات مجزایی تحت عنوان کیست گزارش نشده است. کیست‌های تیروئید بیشتر در زمینه تغییرات ثانویه در ضایعات غیرنئوپلاستیک مانند گواترهای گره‌ای و گاه در بدخیمی‌هایی مانند کانسر پاپیلری تظاهر می‌کنند و کیست‌های اولیه تیروئید یافته بسیار نادری است.

با وجود این که در این پژوهش در هر دو روش بررسی کیست‌ها خوش‌خیم گزارش شده‌اند، مواردی از آنها در قالب کارسینوم پاپیلری بوده‌اند. این مسأله ناشی از نمونه‌های کم سلول در اسلایدهای سیتولوژیک ضایعات کیستیک است.

i- Cell block

دریافت	اعلام نظر داوران	دریافت اصلاحیه	اعلام پاسخ بررسی مجدد	دریافت اصلاحیه نهایی	پذیرش
۸۲/۵/۹	۸۳/۵/۱۲	۸۳/۷/۵	۸۳/۱۱/۱۳	۸۳/۱۱/۲۴	۸۳/۱۲/۴

References

1. Naouar M, Slimene H, Kamoun M, Abid H, Ferjaoui M, Haddad A. [Predictive elements of malignancy of isolated thyroid nodules] Tunis Med. 2002 Sep;80(9):536-41. French.
2. Furlanetto TW, Peccin S, de O Schneider MA, dos S Zimmer A, dos Reis PS, Genro SK, et al. [Prevalence of thyroid nodules in 40 years-old or old women] Rev Assoc Med Bras. 2000 Oct-Dec;46(4):331-4. Portuguese.
3. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Lind P. [Preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter region--possibilities and limitations] Wien Med Wochenschr. 2001;151(13-14):278-87. German.
4. Ahmann AJ, Wartofsky I. The thyroid nodule. In: becker KL, Bilezikian JP, editors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1995. p. 345- 52.
5. Summaria V, Rufini V, Mirk P, Costantini AM, Reale F, Maresca G. Diagnostic imaging of differentiated thyroid carcinoma. Rays. 2000 Apr-Jun;25(2):177-90. English, Italian.
6. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. Arch Surg. 2001 Mar;136(3):334-7.
7. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. J Clin Ultrasound. 2000 Sep;28(7):347-52.
8. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? J Ultrasound Med. 2003 Feb;22(2):127-31; quiz 132-4.
9. Bozbora A, Erbil Y, Ozarmagan S, Barbaros U, Sari S, Degirmenci B. Color Doppler sonography in cold thyroid nodules for malignancy prediction. Acta Chir Belg. 2002 Aug;102(4):259-62.
10. Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, et al. [Role of Doppler color ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma] Ann Ital Chir. 2001 May-Jun;72(3):277-82. Italian.
11. Urso M, Angelillis L, Ambrosio GB. [Vascularization of single thyroid nodule as an indicator malignant neoplasm: a study using echo-color-Doppler] Ann Ital Med Int. 1996 Jul-Sep;11(3):175-9. Italian.
12. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. Eur J Endocrinol. 1998 Jan;138(1):41-6.
13. Corvilain B. [Management of thyroid nodule] Rev Med Brux. 2000 Sep;21(4):A290-5. Review. French.
14. Ramzy I. Clinical cytopathology and aspiration biopsy, fundamental principles and practice. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

15. Davidson HG, Comparo RG. Thyroid. In: Bibbo M, editor. *Comprehensive cytopathology*. 2nd ed. Philadelphia: W. B Saunders; 1997. p. 673-83.
16. Phelps PD. The Pharynx and larynx: The neck. In: Sutton D, Robinson PJ, Jenkins JP, Allan PL, Wilde P, Stevens JM, editors. *Textbook of radiology and imaging*. 7th ed. London: Churchill-Livingstone; 2003. p. 1512-4.
17. Buley ID. The thyroid gland. In: Gray W, Mckee GI, editors. *Diagnostic cytopathology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 577-98.
18. Francis IM, Das DK, Sheikh ZA, Sharma PN, Gupta SK. Role of nuclear grooves in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. A quantitative assessment on fine needle aspiration smears. *Acta Cytol*. 1995 May-Jun;39(3):409-15.
19. Rupp M, Ehya H. Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol*. 1989 Jan-Feb;33(1):21-6.
20. Strong CJ, Garcia BM. Fine needle aspiration cytologic characteristics of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. *Acta Cytol*. 1990 May-Jun;34(3):359 -62.
21. Harach HR, Zusman SB, Saravia Day E. Nodular goiter: a histo-cytological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 1992;8(4):409-19.
22. Aydin O, Apaydin FD, Bozdogan R, Pata C, Yalcinoglu O, Kanik A. Cytological correlation in patients who have a pre-diagnosis of thyroiditis ultrasonographically. *Endocr Res*. 2003 Feb;29(1):97-106.
۲۳. شفیعی اسفیرواجانی علیرضا، مقایسه جواب‌های FNA و پاتولوژی قطعی در بیماران با گره تیروئید که از سال ۱۳۷۲ تا ۱۳۷۸ تحت عمل تیروئیدکتومی در بیمارستان الزهرا (س) قرار گرفته‌اند. پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی، اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۸.
۲۴. سلطانی علیرضا، بررسی توزیع فراوانی بیماری‌های تیروئید در بیماران که در سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌الله کاشانی تحت عمل جراحی تیروئید قرار گرفته‌اند، پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی، اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۸۰.
25. Pisani T, Bononi M, Nagar C, Angelini M, Bezzi M, Vecchione A. Fine needle aspiration and core needle biopsy techniques in the diagnosis of nodular thyroid pathologies. *Anticancer Res*. 2000 Sep-Oct;20(5C):3843-7.
26. Frot AR, Sidawy MK. Thyroid aspiration cytopathology. In: Atkinson BF, Silverman JF, editors. *Atlas of difficult diagnoses in cytopathology*. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 430-3.
27. Cibas ES, Ducatman BS, editors. *Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1996.
28. Streutker CJ, Murray D, Kovacs K, Higgins HP. Epithelial Cyst of Thyroid. *Endocr Pathol*. 1997 Spring;8(1):75-80.
29. Hervas Benito I, Rivas Sanchez A, Prieto Rodriguez M, Vera Sempere FJ, Saura Quiles A, Bello Arques P, et al. [Simple thyroid cyst] *Rev Esp Med Nucl*. 2001 Feb;20(1):32-5. Spanish.
30. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med*. 1990 Jul;150(7):1422-7.