

# Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde direk yayma ve sıvı bazlı yayma (ThinPrep) yöntemlerinin patolojik tanı oranlarının karşılaştırılması

## Comparison of the pathological diagnosis rates of direct smear and liquid-based smear (ThinPrep) thyroid fine needle aspiration biopsy methods

Nurdan Fidan<sup>1</sup>, Mehtap Beker Acay<sup>2</sup>, Ersen Ertekin<sup>3</sup>, Yılmaz Baş<sup>4</sup>, Özlem Demircioğlu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Çorum

<sup>2</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, Afyonkarahisar

<sup>3</sup>Aydın Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, Aydın

<sup>4</sup>Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Çorum

<sup>5</sup>Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji ABD, İstanbul

### Özet

**Giriş:** Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) başarısı, uygun alınma tekniği, alınan örneğin yeterli olması ve deneyimli sitopatolog varlığı gibi önemli faktörlere bağlıdır. Doğru tanıya götüreceği morfolojik detayların korunarak yüksek kalitede sitolojik spesmenler elde etmek için seçilen preparat hazırlama yöntemi önemlidir. Çalışmamızda tiroid İİAB yapılan ve farklı preparat hazırlama yöntemi kullanılan hastaların patoloji sonuçlarının tanı oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç-yöntem:** Retrospektif olarak planlanan çalışmaya Mayıs 2012-Şubat 2014 tarihleri arasında ultrasonografi eşliğinde tiroid İİAB yapılan 358 hasta dahil edildi. Olgular biyopsi işlemi sırasında alınan materyalin preparat hazırlama yöntemine göre 3 gruba ayrıldı. 1. gruptaki 158 olguda havada kurutma, 2. gruptaki 100 olguda havada kurutma ve alkol fiksasyonu, 3. gruptaki 100 olguda ise sıvı bazlı sitoloji yöntemi (ThinPrep) kullanıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet, nodül boyutu açısından fark yoktu. Tiroid İİAB'nin tanısal olmayan yada yetersiz sitoloji oranı 1. grupta %3,8, 2. grupta %3 ve 3. grupta %4 olarak bulundu. Patoloji olarak benign tanı koymada gruplar arasında anlamlı fark yoktu

### Abstract

**Introduction:** The success of thyroid fine needle aspiration biopsy (FNA) depends on factors such as using proper technique, sufficient sample and the presence of experienced cytopathologist. To reach the correct diagnosis preparation method is important in maintaining the quality of the morphological details of obtained cytological specimens. In our study, we aimed to compare the diagnosis rates of patients' pathology results using different preparation methods in thyroid FNA.

**Methods:** A total of 358 patients whom have ultrasound-guided thyroid FNAs between May 2012-February 2014 were enrolled in this retrospective study. The patients were divided into 3 groups according to the preparation method of the specimens during biopsy procedures. In group 1, air drying method was used in 158 patients, in group 2 air drying and alcohol fixation methods were used in 100 patients and in group 3, the liquid-based cytology (ThinPrep) method was used in 100 patients.

**Results:** There was no statistical difference in nodule size, age and gender among groups. Nondiagnostic or inadequate cytology rate of thyroid FNAB was 3.8% in group 1, 3% in group 2 and 4% in group 3. There was no significant difference between the groups in diagno-

**Yazışma Adresi | Correspondence:** Nurdan Fidan,  
Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü,  
19200, Çorum,  
kocak\_nurdan@yahoo.com

**Başvuru tarihi | Submitted on:** 27.03.2016

**Kabul tarihi | Accepted on:** 20.06.2016

ancak şüpheli malign ve malign tanısında ThinPrep yönteminde tanı oranı diğer yöntemlere göre düşük bulundu.

**Sonuç:** Sıvı bazlı sitoloji yöntemi yeterli materyal alınabilmesini mümkün kılmaktadır. Ancak morfolojik detaylar ve malignite açısından sitopatoloji uzmanlarının deneyiminin artmasıyla birlikte patolojik spesmen ThinPrep yöntemi ve az sayıda havada kurutulmuş preparat kombine edilerek hazırlanırsa kullanılabilirlik avantajlı ve etkin bir yöntem olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid nodülü, aspirasyon biyopsisi, sıvı bazlı sitoloji, ThinPrep®

sing benign pathology but the detection rate in suspiciously malignant or malignant diagnosis of the ThinPrep method was significantly lower than other methods.

**Conclusion:** Liquid based cytology method makes it possible to get enough material. However, with the increasing experience in morphological details and malignant pathologic specimen of cytopathologists, we think that ThinPrep method in combination with a few air-dried preparations would be advantageous and efficient in the preparation of pathologic specimens.

**Key words:** Thyroid nodule; aspiration biopsy; liquid-based cytology, ThinPrep®

## Giriş

Tiroid nodülleri genel toplumda oldukça sık görülür ve sonografik değerlendirmede erişkin popülasyonda insidansı %13-67 olarak bildirilmektedir<sup>1,2</sup>. Buna karşılık tiroid kanserleri nadirdir, tüm kanserlerin %1'ini oluşturur ve tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i maligndir<sup>1,3</sup>. Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem; nodülün benign/malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir. Ultrasonografi (US) eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinin ayrıntılı tanısında rutinde kullanılmaktadır. Tiroid İİAB'si malignite saptanmasında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, minimal invaziv, güvenli, düşük maliyetli bir yöntemdir<sup>4-6</sup>.

Tiroid İİAB'sinin başarısı, uygun alınma tekniği, alınan örneğin yeterli olması ve deneyimli sitopatolog varlığı gibi önemli faktörlere bağlıdır. Morfolojik detayların korunarak yüksek kalitede sitolojik spesmen elde etmek için, seçilen preparat hazırlama yöntemi önemlidir. Günlük pratikte aspirasyon materyali birkaç konvansiyonel yayma yöntemi ile hazırlanmaktadır. Preparat hazırlamada 1991 yılından itibaren sıvı bazlı sitoloji (ThinPrep) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır ve son yıllarda vücut sıvıları ve respiratuar örneklerde, tiroid, meme, tükrük bezleri gibi non-jinekolojik spesmenlerde de artarak kullanılmaktadır<sup>7-10</sup>.

Sıvı bazlı sitoloji yönteminde aspirasyon materyali hazır bulunan ThinPrep (TP) solüsyonu içine püskürtülerek patolojiye gönderilmektedir. Böylece preparat hazırlama süresi kısalmakta ve preparatın transportu kolaylaşmaktadır. Diğer yöntemlere göre sitopatolog açısından da havada kuruma artefaktının ve değerlendirmeyi güçleştirebilecek istenmeyen elemanların ortadan kalkması, gerekli görüldüğü takdirde mevcut hasta örneğinden ek testler için ilave preparat hazırlanabilmesi ve değerlendirme süresinin kısalması gibi avantajları mevcuttur<sup>11-14</sup>.

Bu çalışmadaki amacımız tiroid biyopsisi yapılan ve

farklı preparat hazırlama yöntemi kullanılan hastaların patoloji sonuçlarının tanı oranlarını karşılaştırmak ve tiroid İİAB yaparken sıvı bazlı sitoloji yönteminin (ThinPrep) kullanılabilirliği açısından farkındalığı arttırmaktır.

## Gereç ve yöntem

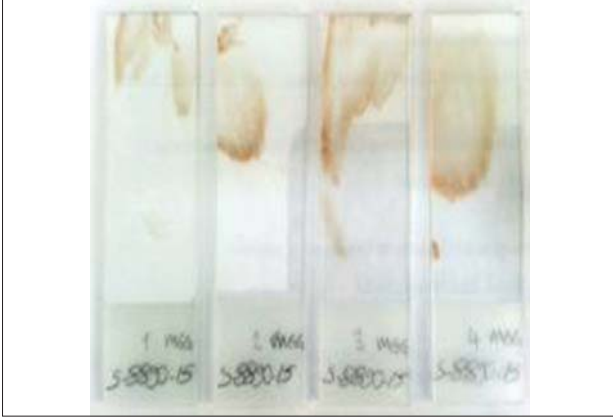
### Hasta popülasyonu

Çalışmada Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2012-2014 tarihleri arasında klinik birimlerden tiroid İİAB istemiyle Radyoloji ünitesine yönlendirilen ve ünitemizde US eşliğinde tiroid İİAB yapılan 358 ardışık hastanın radyoloji ve patoloji raporları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, alınan aspirasyon materyalinin preparat hazırlanma yöntemi, hazırlanan preparat sayıları, biyopsi yapılan nodülün ultrasonografik özellikleri, patoloji rapor sonuçları tıbbi kayıtlardan elde edildi. Üniversite etik kurul onayı alındı.

### Ultrasonografi ve İİAB

US incelemeleri ve biyopsiler 7-12 MHz yüksek frekanslı transduser kullanılarak GE Logiq P6 (GE Healthcare, Waukesha, Washington.) cihazı ile gerçekleştirildi. Tüm biyopsiler bu prosedürde 7 yıllık tecrübesi olan tek radyolog tarafından hastaların yazılı onamları alınarak yapıldı. Hasta supin ve yatar pozisyonda, boyun ekstansiyonda iken Povidone iodine solution (Betadine®) ile cilt temizliğini takiben 27 G iğne ucu 5 cc'lik enjektör kullanılarak aspirasyon yapıldı. Her hastada tek nodülden ve 1-3 defa aspirasyon yapıldı.

Biyopsi, boyutu 6 mm'den büyük olan nodüllere uygulandı. Soliter nodülden ya da birden fazla nodülü olan hastalarda sonografik olarak malignansi özelliği (solid ve hipoeoik olan, mikrokalsifikasyon içeren, halo bulunmayan, düzensiz sınırlı) en yüksek olan nodülden, malignensi kriteri yoksa boyutu en büyük olan



**Resim 1.** Grup 1, havada kurutulmuş yaymalar



**Resim 2.** Grup 2, hem alkolde fiks edilmiş hem de havada kurutulmuş yaymalar

nodülden İİAB yapıldı. İİAB işlemi sırasında biyopsi yapılacak tiroid nodülünün boyutu, lokalizasyonu, ekojenitesi, içeriği, periferik halo varlığı US ile değerlendirildi ve kaydedildi. Ekojenite değerlendirilirken normal tiroid parankimi ile karşılaştırıldı. Solid komponent içeren kistik, hipoekoik, izo-hipoekoik (hafif hipoekojenite), izoekoik, izo-hiperekoik (hafif hiperekojenite) ve hiperekoik olarak 6 grup halinde sınıflandırıldı. Nodülün iç yapısı (homojen/heterojen), kistik dejenerasyon alanları varlığı, mikrokalsifikasyon içerip içermediği kaydedildi. Nodülün ölçülen en büyük boyutu alındı.

Biyopsi işlemi sırasında alınan materyal hastaların bir kısmında lama püskürtülerek ince olarak yayıldı ve havada kurutulmuş olarak hazırlandı (**Resim 1**). Olguların diğer kısmında aspirasyon materyali ince lama yayıldı, preparatlar yaymaların bir kısmı havada kurutulmuş olarak hazırlandı (**Resim 2**). Diğer bir grup hastada preparatlar sıvı bazlı sitoloji (ThinPrep) yöntemi kullanılarak hazırlandı. Alınan aspirasyon materyali 10 cc fiksatif CytoLyt® (Hologic Co. Marlborough, Mass, USA) solüsyonu içeren ağız kapalı tüplere aktarıldı. İğne ucu da sıvının içine bırakıldı (**Resim 3**). Hazırlanan preparatlar aynı gün içinde patoloji bölümüne gönderildi.

Sonografik olarak sınırlanan nodülü olmayan, klinik ve sonografik olarak tiroidit tablosu olan hastalar, 6 mm den küçük nodülü olan hastalar, pür kistik nodülü olan ve aspirasyon materyali enjektör ile gönderilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### Patoloji

Biyopsi materyalleri hastanemiz patoloji bölümünde 14 yıl tecrübesi olan tek patolog tarafından değerlendirildi ve gerekli görülen olgularda sitopatoloğa konsülte edildi.

Havada kurutulmuş preparatlar May-Grünwald-Giemsa (MGG) ile alkolde fiks edilmiş preparatlar ise Papanicolaou boyası (PAP) ile boyandı.

ThinPrep solüsyonu ile gönderilen materyalden ThinPrep® 2000 Automated Slide Technique ile PAP boyalı 1 yayma hazırlandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi.

Sitoloji sonuçları Bethesda (2010) sistemine göre 15; nondiagnostik ya da yetersiz, benign, önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon, folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi, malignite şüphesi, malign olarak 6 kategoriye ayrılarak değerlendirildi ve raporlandı.

### İstatistik

Olgular biyopsi işlemi sırasında alınan materyalin preparat hazırlanma yöntemine göre 3 gruba ayrıldı. 1. gruba havada kurutma yöntemi kullanılan 158 olgu, 2. gruba havada kurutma ve alkolde fiksasyon yöntemi kullanılan 100 olgu ve 3. gruba da sıvı bazlı sitoloji yöntemi



**Resim 3 a, b, c.** Grup 3, Thin-Prep yöntemi ile hazırlanan yaymalar

(TP) kullanılan 100 olgu dahil edildi.

İstatistiksel analiz SPSS 18 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov yöntemi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan değişkenler ise ortanca (alt-üst) değerler olarak verildi. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık normal dağılan sayısal değerler için Student T test, normal dağılmayan sayısal değerler için Kruskal Wallis testi, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri  $P<0.05$  kabul edildi.

## Bulgular

Havada kurutma yöntemine dahil 158 hastanın 131'i (%82,9) kadın, 27'si (%17,1) erkek olup ortanca yaş 50 (20-83 yıl) olarak bulundu. Havada kurutma ve alkole fiksasyon yöntemine dahil 100 hastanın 84'ü (%84) kadın, 16'sı (%16) erkek olup ortanca yaş 50 (22-76 yıl) olarak bulundu. Thin-Prep yöntemine dahil 100 hastanın 86'sı (%86) kadın, 14'ü si (%14) erkek olup ortanca yaş 48 (16-84 yıl) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı

( $p=0,436$  ve  $p=0,936$ ).

Havada kurutma yönteminde preparat sayısı ortalama 10 adet (4-17), havada kurutma ve alkole fiksasyon yönteminde havada kurutulan preparat sayısı ortalama 6 adet (3-11), alkole fikse edilen preparat sayısı ortalama 5 adet (2-7) idi.

Biyopsi yapılan nodüllerin ortalama boyutu 1.grupta 17 mm (7-43 mm), 2. grupta 16 mm (7-49 mm), 3. grupta 18 mm (7-50 mm) olup gruplar arasında nodül boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,09$ ). Biyopsi yapılan 15 (%4.2) nodül homojen iç yapıda, 343 (%95.8) nodül heterojen iç yapıda idi. 278 (%77.7) nodülde periferik halo varken 80 (%22.3) nodülde yoktu. 132 (%36.9) nodülde kistik dejenerasyon alanları varken, 226 (%63.1) nodülde yoktu. 29 (%8.1) nodülde mikrokalsifikasyon varken 329 (%91.9) nodülde yoktu.

Patoloji sonuçlarında hastaların 345'inde tanısal sitoloji, 13'ünde tanısal olmayan yada yetersiz sitoloji raporlanmış olup tanısal olmayan yada yetersiz sitoloji oranı %3,6 olarak hesaplandı. 1. grupta 6 hastada (%3,8), 2. grupta 3 hastada (%3) ve 3. grupta 4 hastada (%4) tanısal olmayan yada yetersiz sitoloji tanısı vardı. Bu gruptaki hasta sayıları az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamadı.

**Table 1.** Hastalara ait demografik veriler, nodül özellikleri ve tanı oranlarının preparat hazırlama yöntem gruplarına göre dağılımı

	Havada kurutma	Havada kurutma + Alkole fiksasyon	Sıvı bazlı sitoloji	P
Yaş, ortanca (alt-üst değer)	50 (20-83)	51,5 (22-76)	48,5(16-84)	0,93
Cinsiyet (K/E)	131/27	84/16	86/14	0,43
<b>Ekojenite</b>				
Kistik komponentli	8	1	4	0.01
Hipoekoik	15	11	8	
İzo-hipoekoik	37	24	16	
İzoekoik	71	39	33	
İzo-hiperekoik	22	20	32	
Hiperekoik	5	5	7	
Nodül boyutu (mm)	17(7-43)	16(7-49)	18(7-50)	0.09
Periferik halo (var-yok)	128-30	81-19	69-31	0.05
Kistik alan (var-yok)	44-114	35-65	53-47	0.01
Mikrokalsifikasyon (var-yok)	5-153	13-87	11-89	<0.01
Tanısal/Tanısal olmayan (n%)	6/152(3.8)	3/97(3)	4/96(4)	
Toplam (n)	158	100	100	

1. grupta 135 hastada, 2. grupta 84 hastada, 3. grupta 84 hastada benign sitoloji tanısı olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Malignite şüpheli sitoloji tanısı olan toplam 22 (%6,1) hastanın 12'si 1. grupta, 6'sı 2. grupta ve 4'ü 3. grupta idi. Malign sitoloji tanısı olan toplam 7 (%2) hastanın 2'si 1. grupta, 5'i 2. grupta idi ve 3. grupta malign tanısı alan hasta yoktu. Gruplar arasında sitoloji sonuçlarının dağılımı **tablo 2**'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Tiroid aspirasyon biyopsisinde tanısız olmayan sitoloji oranları son yıllarda yapılan çalışmalarda %1-25 olarak bildirilmektedir<sup>16-25</sup>. Çalışmamızda tanısız olmayan yada yetersiz sitoloji oranı %3,6 olarak hesaplandı. Bunun 27 G iğne kullanmamıza, ortalama preparat sayılarımızın fazla olmasına, pür kistik nodüllerin çalışmaya dahil edilmemiş olmasına ve tecrübemize bağlı olabileceğini düşündük. Bu çalışmada yaş, cinsiyet ve nodül boyutu dağılımı açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 1**). Tüm hastaların biyopsisi aynı kişi tarafından yapıldı ve preparatları aynı kişi tarafından hazırlandı. Gruplara dahil edilen hastalar zamansal farklılıkla ardışık olarak seçildi. Ancak, biyopsi yapılan nodüllerin ultrasonografik özellikleri gruplar arasında heterojendi. Biz sonuçlarda sapmaya neden olmaması açısından aynı hastanın aynı nodülünden yapılan aspirasyon materyalinin hem konvansiyonel yöntem ile hem de sıvı bazlı yöntem ile hazırlanarak patolojilerini karşılaştıran yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Biscotti ve ark. yaptığı çalışmada konvansiyonel yöntem ve TP yönteminin tanısız doğruluğunun benzer olduğunu, TP yönteminde hücrenin nükleer detaylarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir<sup>26</sup>. Saleh ve ark. nın yaptığı çalışmada TP yönteminin tanısız olmayan sitoloji oranları konvansiyonel yöntemle oranla daha düşük

bulunmuş ancak konvansiyonel yöntemlerde hücre morfolojisinin ve detaylarının daha iyi korunduğu bildirilmiştir<sup>27</sup>. Diğer bir çalışmada, TP yönteminde tanısız olmayan sitoloji oranı %3,96 bulunmuş ve bu yöntemin tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında kullanılabilecek değerli ve güvenli bir metod olduğundan, sitomorfolojik tanısız kriterler açısından konvansiyonel yöntem ile arasında minör farklılıklar olduğundan bahsedilmiştir<sup>11</sup>. Çalışmamızda tüm gruplarda tanısız olmayan sitoloji oranları birbirine benzer olmakla beraber bu gruplardaki hasta sayılarımızın az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı (**Tablo 2**).

Gruplar arasında benign sitoloji tanı oranları arasında anlamlı fark yoktu. Malignite şüphesi yada malign sitoloji oranı %8,1 olup 1. ve 2. grupta sırasıyla 14 ve 11 hasta bulunmaktaydı. TP yönteminde ise malignite şüpheli sitoloji tanısı olan 4 hasta olup malign sitoloji tanısı alan hasta yoktu. En yüksek malign sitoloji tanı oranı havada kurutma ve alkole fiksasyon yönteminde idi (2. grup). Bu gruplardaki hasta sayılarımızın az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamakla birlikte malignite tanı oranı en düşük TP yönteminde, en yüksek havada kurutma ve alkole fiksasyon yönteminde bulundu.

Konvansiyonel yöntemlerde hücre morfolojisinin ve detaylarının daha iyi korunduğu, sıvı bazlı sitoloji yönteminde ise hücreliliğin yüksek bulunduğu bilgileri ışığında morfolojik detayların korunarak yüksek kalitede sitolojik spesmenler elde etmek ve TP yönteminin avantajlarını kullanmak için alınan materyalin bir kısmı az sayıda lama yayılması ve bir kısmının TP solüsyonuna koyulması yoluyla iki yöntemin kombine edilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, benzer tanısızlık oranları ile TP yöntemi tiroid İİAB de kullanılabilir. Bu sonuçların daha fazla hasta sayısı ve prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

**Table 2.** Gruplar arasında sitoloji sonuçlarının dağılımı

	Total (%)	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Non-diagnostik	13 (%3,6)	6	3	
Benign	303 (%84,6)	135	84	84
Önemi belirsiz atipi	12 (%3,4)	3	2	7
Foliküler neoplazi veya şüphesi	1(%0,3)	0	0	1
Malignite şüphesi	22 (%6,1)	12	6	4
Malign	7 (%2)	2	5	0
Total	358	158	100	100

## Kaynaklar

1. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* 2008;13: 105–112.
2. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, et al. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215:801-816.
3. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–1214.
5. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21–28.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–142.
7. Parfitt JR, McLachlin CM, Weir MM: Comparison of Thin-Prep and conventional smears in salivary gland fine-needle aspiration biopsies. *Cancer* 2007;111:123–129
8. Veneti S, Daskalopoulou D: Liquid-based cytology in breast fine needle aspiration: Comparison with the conventional smear. *Acta Cytol* 2003;47:188–192
9. Dey P, Luthra UK, George J, Zuhairy F, George SS, Haji BI: Comparison of ThinPrep and conventional preparations on fine needle aspiration cytology material. *Acta Cytol* 2000;44:46–50
10. Rana DN, O'Donnell M, Malkin A, Griffin M: A comparative study: Conventional preparation and ThinPrep 2000 in respiratory cytology. *Cytopathology* 2001;12:390–398
11. Stamataki M, Anninos D, Brountzos E, et al. The role of liquid based cytology in the investigation of thyroid lesions. *Cytopathology* 2008;19:11-18.
12. Fischer AH, Clayton AC, Bentz JS, et al. Performance differences between conventional smears and liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration samples: analysis of 47,076 responses in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Non-Gynecologic Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:26-31.
13. Malle D, Valeri RM, Pazaitou-Panajiotou K, Kiziridou A, Vainas I, Destouni C. Use of a thin-layer technique in thyroid fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 2006;50:23-27.
14. Fadda G, Rossi ED. Liquid-based cytology in fine needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 2011;55:389-400.
15. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas (Eds). Springer Science & Business Media, 2010.p2.
16. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement. *Ultrasound Q* 2006;22:231–238.
17. Piana S, Frasoldati A, Ferrari M, et al. Is a five-category reporting scheme for thyroid fine needle aspiration cytology accurate? Experience of over 18,000 FNAs reported at the same institution during 1998–2007. *Cytopathology* 2011;22:164–173.
18. Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *Am J Roentgenol* 2011;196:891–895.
19. Choi SH, Han KH, Yoon HJ, et al. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:776–782.
20. Renshaw AA. Significance of repeatedly nondiagnostic thyroid fine-needle aspirations. *Am J Clin Pathol* 2011;135:750–752.
21. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: An institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol* 2012;40(suppl 1):E27–E32.
22. Sebo TJ. What are the keys to successful thyroid FNA interpretation? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:13–17.
23. Mittendorf EA, Tamarkin SW, Mchenry CR. The results of ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002;132:648–654.
24. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N. The Use of Fine-Needle Aspiration Biopsy under Ultrasound Guidance to Assess the Risk of Malignancy in Patients with a Multinodular Goiter. *Thyroid* 2000;10:235–241.
25. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL et al. The Impact of Assessing Specimen Adequacy and Number of Needle Passes for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Thyroid* 2006;16:55–60.
26. Biscotti CV, Hollow JA, Toddy SM, Easley KA. ThinPrep versus conventional smear cytologic preparations in the analysis of thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol.* 1995;104(2):150-153.
27. Saleh H, Bassily N, Hammoud MJ. Utility of a liquid-based, monolayer preparation in the evaluation of thyroid lesions by fine needle aspiration biopsy: comparison with the conventional smear method. *Acta Cytol.* 2009;53(2):130-136.