

Bethesda Classification에 의거한 갑상선 세침흡인 검사 결과 분석 및 Atypical Cells of Undetermined Significance의 임상적 의의에 대한 고찰

연세대학교 원주의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

장정택 · 김광민 · 박준범 · 배금석 · 조미연¹ · 강성준

Analysis of Cytopathology of Fine Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid according to Bethesda Classification and Clinical Implication of Atypical Cells of Undetermined Significance

Joung-teak Jang, M.D., Kwang-Min Kim, M.D., Joon-Beom Park, M.D., Keum-Seok Bae, M.D., Mee-Yon Cho, M.D.¹ and Sung-Joon Kang, M.D.

Purpose: The frequency of diagnosis of each nodule category under the Bethesda classification was studied, and the differences in the results between cytopathologic and histopathologic analyses of same patients were assessed. Special attention was paid to the atypical cells of undetermined significance (ACUS), which is an intermediate category. The histopathology of ACUS specimens was confirmed to examine the clinical implication.

Methods: Patients (n=417) who underwent thyroid ultrasonography and fine needle aspiration of the thyroid since the application of Bethesda classification (November 2009 to August 2010) in this institution was enrolled in the study.

Results: According to the Bethesda criteria, of the 640 nodules there were 56 cases (8.8%) of ACUS, 14 cases (2.2%) of follicular neoplasm, 13 cases (2.0%) were suspicious for malignancy, and 37 cases (5.8%) were positive of malignancy. A total of 102 surgically-excised specimens were obtained, of which 40 specimens were previously categorized cytopathologically as ACUS. Of these 40 specimens, 16 cases (40%) were found to be malignant.

Conclusion: A precise understanding of each diagnostic category seems to be necessary, which may help with treatment of patients with thyroid mass. This is especially true for ACUS, which was previously understood as an inter-

mediate specimen, but which is actually a heterogeneous mix of benign specimen, benign specimen with various atypia, and malignancy. In case of ACUS, an extensive and accurate diagnostic approach utilizing various examination methods may be beneficial for the patient treatment. (Korean J Endocrine Surg 2010;10:240-244)

Key Words: Fine needle aspiration cytology, Bethesda classification, Atypical cells of undetermined significance

중심 단어: 세침 흡인 세포검사, 베데스다 분류법, 의미미결정비정형편평세포

Departments of Surgery and ¹Pathology, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

서론

갑상선 결절은 매우 흔한 질환으로 일부의 보고에서는 4~7% 정도의 유병률을 나타낸다고 하며,^(1,2) 미국에서 14 명의 성인 중 1명이 갑상선 결절을 가지고 있다고 보고하고 있다.⁽³⁾ 이런 갑상선 결절의 유병률은 증가 추세를 나타내며, 이는 질환의 실제 증가 보다는 갑상선 초음파, 갑상선 스캔, 컴퓨터 단층 촬영 등의 진단 장비 및 건강 검진의 보편화 등의 기술적 사회적 현상에 기인한다고 볼 수 있겠다.^(4,5)

갑상선 세침 흡인 검사는 갑상선 결절의 정확한 진단을 위해 널리 이용되는 진단 방법이다.⁽⁶⁻⁸⁾ 이 세침 흡인 검사의 가장 중요한 의미는 수술이 필요한 갑상선 결절을 분류하여 수술을 결정하는 외과 의사에게 도움을 주는 것이라고 볼 수 있겠다.

따라서 검체를 해석하고 진단하는 세포병리의사와 검사 결과를 받고 치료를 결정하는 외과 의사간의 정보의 전달 및 공유가 중요하다고 볼 수 있겠다. 이전에 갑상선 세침 흡인 검사의 진단시 사용하는 용어는 각 기관마다 상당히 달라서 종종 혼란을 주는 경우도 있었다.⁽⁹⁻¹¹⁾ 이러한 용어의 재정의 및 진단 기준의 확립을 위해 National Cancer

책임저자 : 강성준, 강원도 원주시 일산동 162번지
☎ 220-701, 연세대학교 원주의과대학 외과학교실
Tel: 033-741-0573, Fax: 033-742-1815
E-mail: mdkang@yonsei.ac.kr

접수일 : 2010년 9월 18일, 게재승인일 : 2010년 10월 14일

Institute (NCI)가 주관하여 2007년 10월 “NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference.”를 개최하였고 검체의 정확성과 진단기준, 결과 보고 형식에 대한 권고안인 Bethesda classification을 발표하였다.(12) 이 새로운 권고안은 6개의 진단 분류를 사용하고 있다. 이 권고안을 적용하여 검체의 각 분류의 진단 빈도 및 수술한 환자의 조직 병리 검사와 세포 병리 검사간의 차이점에 대해 조사하고 특히 Bethesda classification에서 Atypical cells of undetermined significance (ACUS)로 정해진 중간형 검체의 최종 조직 검사결과를 분석하여 새로운 classification을 적용하였을 때 각각의 범주의 빈도와 각 범주의 악성도에 대해 알아보고자 하였다.

방 법

본원에서 Bethesda classification을 적용하기 시작한 2009년 11월부터 2010년 8월까지 본원 외과에서 갑상선 초음파 및 세침 흡인 검사를 시행 받은 환자 417명을 대상으로 하였다. 초음파 검사 시행 후 신경두경부 영상의학회 산하 갑상선 연구회 및 기타 외국에 발표한 세침 흡인 세포 검사의 지침에 따라 목표를 정하였다. 환자 목을 신전 시킨 뒤 검사 부위에 0.5% chlorhexidine gluconate 로 처지한 뒤, 21 G needle이 부착된 주사기를 흡입자에 연결하여 세침 흡인 하였다. 흡인 후 검체는 액상 세포 검사를 위한 시약병에 담아 병리과의 세포 병리 파트에 의뢰하였다. 각 검체는 6개의 진단 분류를 통하여 Nondiagnostic or Unsatisfactory (ND), Benign, Atypical cells of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance, Follicular neoplasm or Suspicious for a Follicular neoplasm (FN), Suspicious for malignancy (SM), Positive for malignancy (PM)로 나누었다.

Nondiagnostic or Unsatisfactory (ND)로 분류되는 검체는 Cyst fluid only (CFO), Virtually acellular specimen (VAS), Other (obscuring blood, clotting artifact, etc)로 세분하였고, Benign으로 분류되는 검체는 consistent with a benign follicular nodule (BFN), consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis (HT), consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis (ST)로 세분하였다. Follicular neoplasm or suspicious for a Follicular neoplasm (FN)으로 분류되는 경우에 특히 H²rthle cell (oncocytic) type (HN)으로 세분하였고 Suspicious for malignancy는 papillary carcinoma (SPC), medullary carcinoma, metastatic carcinoma, lymphoma의 조직 유형에 따라 세분하였다. Positive for malignancy인 경우는 papillary carcinoma (PC), Poorly differentiated carcinoma, Medullary thyroid carcinoma, Undifferentiated (anaplastic) carcinoma, squamous cell carcinoma, carcinoma with mixed features, metastatic carcinoma, Non-Hodgkin lymphoma로 세분하였다.

대상 환자를 각 검사 결과에 따라 빈도 분석을 시행하였

고, 이 중 수술을 시행하였던 환자를 따로 구분하여 세침 흡인 세포 검사 결과와 비교하였다. 본원에서는 세침 흡인 세포검사서 악성이 보고 되지는 않았지만, 영상의학적 검사와 이학적 검사상 악성이 의심되는 환자는 수술을 시행하였다. 특히 ACUS로 진단 내려진 환자에 대한 분석을 위해 2008년 1월 1일부터 2009년 11월까지 갑상선 절제술을 시행하였던 환자들 중 세침 흡인 검사결과를 다시 검토하여 Bethesda classification을 적용하였을 때 ACUS로 진단된 환자군을 포함하여 최종 조직검사와 비교해 보았다.

결 과

총 환자수는 417명이었고 세침 흡인 검사를 시행하였던 갑상선 절절의 수는 640개였다. 남자가 37명이었고 여자가 380명이었으며, 평균 연령은 50.9세였다.

갑상선 절절에 대한 세침 흡인 검사 결과의 빈도 분석을 시행해 보았을 때 ND이며 CFO로 세분된 경우가 38예(5.9%), VAC인 경우가 63예(9.9%)였다. BFN인 경우는 370예(57.8%), HT는 45예(7.0%), ST는 4예(0.6%)였으며, ACUS인 경우는 56예(8.8%)로 나타났으며, FN은 14예(2.2%)로 나타났다. SPC는 13예(2.0%)였으며, PC는 37예(5.8%)였다 (Table 1).

총 417명의 환자 중 갑상선 절제술을 시행하였던 환자는 총 72명이었으며, 최종 조직검사와 비교 할 수 있는 절절의 수는 총 102예였다. 수술 전 시행한 세침 흡인 검사와 최종 조직 검사와 비교해 봤을 때 세침 검사서 CFO로 나왔던 경우 4예 중 최종 조직 검사서 샘종 과다 형성 2예, 여포상 선종(FA) 2예였다. VAS인 경우 최종 조직검사서 샘종 과다 형성으로 결과 나왔던 경우가 6예, 이 중 구형 석회화

Table 1. Frequency of categories according to Bethesda classifications of FNAB results

Cytology category	By nodules
Nondiagnostic or Unsatisfactory	101 (15.8%)
Cyst fluid only	38 (5.9%)
Virtually acellular specimen	63 (9.9%)
Benign	419 (65.5%)
Consistent with a benign follicular nodule	370 (57.8%)
Consistent with Hashimoto thyroiditis	45 (7.0%)
Consistent with subacute thyroiditis	4 (0.6%)
Atypical cells of undetermined significance	56 (8.8%)
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	14 (2.2%)
Suspicious for malignancy	13 (2.0%)
Suspicious for papillary carcinoma	13 (2.0%)
Positive for malignancy	37 (5.8%)
Papillary thyroid carcinoma	37 (5.8%)
Total	640

가 동반된 AH인 경우가 2예였으며, 하시모토 갑상선염인 경우가 1예가 있었다. BFN인 경우 최종 조직 검사 결과는 샘종 과다형성인 경우가 30예, 하시모토 갑상선염인 경우가 1예, 미세 유두상 갑상선 암으로 결과 보고 된 예가 1예가 있었으며, 세침 흡인 검사에서 ACUS로 결과 보고 된 경우에는 유두상 갑상선암이 9예, 샘종 과다 형성이 7예, 이중 미세 석회화가 동반된 경우가 4예, 여포상암인 경우 1예, 아급성 갑상선염으로 결과 보고된 예가 1예, 휘틀 세포 선종으로 결과보고 되었던 경우가 1예가 있었다. FN인 경우는 최종 조직 검사에서 샘종 과다 형성으로 결과 보고 되었던 경우가 4예, 여포상 선종이 1예였다. SPC로 진단되었던 7예 중 최종 조직 검사에서 5예는 갑상선 유두상암이었으며, 샘종 과다 형성이 1예, 아급성 갑상선염이 1예가 있었다. PC로 진단되었던 27예는 최종 조직검사서 모두 유두상 갑상선암 으로 진단되었다(Table 2).

대상 기간 동안의 specimen 개수의 제한이 있어 2008년 1월 1일 부터 2010년 8월까지 갑상선 절제술을 시행하였던 환자 중 세포 병리 슬라이드를 다시 분석하여 Bethesda classification을 적용하였을 때 ACUS로 진단된 40예의 최종 조직 검사 결과를 분석하였다. 샘종 과다형성으로 진단된 경우가 7예, 샘종 과다형성과 석회화가 동반되었던 경우가 5예, 호산 과립세포 변화(oncocytic change)가 동반된 경우가

5예, 석회화와 호산 과립세포 변화가 동반된 경우가 2예였다. 갑상선 유두상암이었던 경우가 11예, 소포 변이 유두상 갑상선암이 2예, 여포상 선종이 3예, 여포상암이 3예, 하시모토 갑상선염이 2예였다(Table 3).

고 찰

갑상선 결절의 진단에 있어서 초음파 가이드 하에 세침 흡인 세포 검사는 외래에서도 간단하고 안전하게 시행할 수 있는 장점을 지니고 있으므로, 현재 일차적 검사로 많이 이용되고 있는 실정이며, The American Thyroid Association의 지침에서도 갑상선 결절에 대한 검사법 중 비용 적으로 효율성이 높고 가장 정확한 방법으로 추천된다.(13)

검체의 정확성을 높이고 진단기준, 결과 보고 형식을 단일화하기 위해 제창된 권고안인 Bethesda classification을 이용하여 검체를 분류한 다른 연구를 살펴보았을 때, ND인 경우 11.1%로 보고 하는 경우도 있었으며,(14) 타 연구에서는 ND의 범주에 2~20%정도의 검체가 포함될 수 있으나 대식세포만 가득한 즉 CFO의 범주에 들어가는 검체를 제외하였을 때, 10%이내의 ND범주의 검체 결과가 나오는 것이 이상적이라고 주장하고 있다.(6,15,16) 또한 ND범주에 들어가는 CFO의 비율은 15~30% 정도 된다고 주장한 연구

Table 2. Histologic correspondences according to FNAB results

Cytology category	Histologic follow-up						Total
	AH	HT	ST	FA	PTC	FC	
Cyst fluid only	2	0	0	2	0	0	4
Virtually acellular specimen	6	1	0	0	0	0	7
Consistent with a benign follicular nodule	30	1	0	0	1	0	32
Consistent with Hashimoto thyroiditis	0	1	0	0	0	0	1
Atypical cells of undetermined significance	7	0	1	1	9	1	19
Follicular neoplasm or suspicious for a Follicular neoplasm	4	0	0	1	0	0	5
Suspicious for papillary carcinoma	1	0	1	0	5	0	7
Papillary thyroid carcinoma	0	0	0	0	27	0	27
Total	50	3	2	4	42	1	102

AH = adenomatous hyperplasia; HT = hashimoto thyroiditis; ST = subacute thyroiditis; FA = follicular and Hurthle cell adenoma; PTC = papillary thyroid carcinoma; FC = follicular and Hurthle cell carcinoma.

Table 3. Final surgical pathology of ACUS (n=40)

Surgical pathology	Histologic follow-up									Total
	AH	AHC	AHO	AHCO	HT	FA	PTC	PCF	FC	
ACUS (%)	7 (17.5)	5 (12.5)	5 (12.5)	2 (5)	2 (5)	3 (7.5)	11 (27.5)	2 (5)	3 (7.5)	40 (100)

ACUS = atypical cells of undetermined significance; AH = adenomatous hyperplasia; AHC = adenomatous hyperplasia with calcification; AHO = adenomatous hyperplasia with oncocystic change; AHCO = adenomatous hyperplasia with calcification with oncocystic change; HT = hashimoto thyroiditis; FA = follicular and Hurthle cell adenoma; PTC = papillary thyroid carcinoma; PCF = papillary carcinoma with follicular variant; FC = follicular and Hurthle cell carcinoma.

도 있었다.(16,17) 본 연구에서는 ND 전체가 15.7%, CFO가 5.9%, VAS이 9.8%를 차지하였고 CFO는 ND범주의 37.6%를 차지하여, 이전 연구와 비교시 CFO의 비율이 약간 높은 것으로 나타났다. Benign으로 분류되는 검체는 타 연구에 의하면 60~73.8%정도를 차지한다고 보고하고 있다.(12,14) 본 연구에서는 419예로 65%를 차지하여 이전의 연구와 크게 다르지 않음을 알 수 있었다. 은 등(18)의 연구에서 ACUS는 1.1%, FN는 0.4%, SM은 1.4%, PM은 6.8%의 결과를 나타냈으며, Theoharis 등(14)의 연구에서는 ACUS는 3.0%, FN은 5.5%, SM은 1.3%, PM은 5.2%의 결과를 보고한 바 있다. ACUS인 경우는 56예(8.8%), FN은 14예(2.2%), SPC는 13예(2.0%)였으며, PC는 37예(5.8%)였다. 연구마다 차이는 있지만 비슷한 비율을 이루고 있음을 알 수 있었으며, 특히 ACUS인 경우 갑상선 세침 흡인 검사 결과의 3~6%를 차지하며 적어도 7% 이내의 진단률이 가장 적절하다고 알려져 있다.(6,17) Layfield 등(19)의 연구에 의하면 28명의 병리의사가 진단한 6,872예의 세침 흡인 검사 결과를 분석하였을 때, ACUS의 비율은 2.5~28.6%까지 다양하게 나타났으며, 평균 적으로는 12.1%의 진단률을 나타내었다.

세침 흡인 검사에서 CFO 및 VAS로 결과 보고되었던 예에서 수술 시행하였을 때, 본원 결과에서 최종 조직 검사 결과 양성 갑상선 종양으로 결론이 났다. 타 연구를 참고하였을 때 CFO인 경우 갑상선 절제술 시행 시에 악성 종양으로 보고될 수 있는 비율은 대략 4%정도, CFO를 제외한 ND검체인 경우 갑상선 절제술 시행시에 악성 보고 비율은 1~4%정도로 보고하고 있다.(6,15,16)

본원 결과에서 CFO인 경우 악성 결절인 경우는 없었지만, 갑상선 결절 중 90% 이상이 남성 부분을 갖는 결절인 경우 악성의 빈도는 매우 드물지만 종종 갑상선 유두상암에서 남성 부분을 함께 가지고 있는 부분이 있어 고형 부분이 동반된 남성 결절인 경우 세침 흡인 검사에서 CFO라고 결론이 나도 초음파 소견을 참고 하여 수술 결정을 하여야 할 것으로 생각된다.(20) 또한 ND, VAS인 경우 둘째 석회화를 가지고 있는 결절인 경우가 2예가 있었다. 이런 경우 경험적으로 결절내부로 바늘이 통과되기 어렵기 때문에 이런 결과가 나올 수 있다고 생각하며, Alexander 등(20)의 보고에 의하면 비진단적 검체가 발생하는 경우는 남성 결절, 혈성 검체, 섬유화 석회화가 동반된 결절인 경우에서 흔히 발생한다고 주장하고 있다. 둘째 석회화를 보이는 경우 44.1%가 악성, 55.9%가 양성 결절로 알려져 있다.(21) 따라서 둘째 석회화가 있는 경우 VAS로 결과가 나와도 초음파 소견을 참고하여 수술적 접근이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

BFN인 경우에 최종 조직 검사에서 악성의 결과가 나올 확률은 0~3%정도로 보고되고 있다.(17,22) 본원에서는 32예중 1예(3.1%)에서 악성이 보고된 바 있다. 이는 양성 결절 내에 미세 유두상 갑상선 암이 포함되어 있는 경우였다. 이

러한 검체 획득의 오차를 줄이기 위해 검체를 시행할 갑상선 결절의 다른 부위에서 2~5회 정도의 바늘 투과를 시행하여야 한다고 보고한 연구도 있다.(23) 은 등(18)의 보고에서 초기 세침 흡인 검사에서 Benign으로 진단되었던 예 중 추적 관찰하며 다시 미세침 흡인 검사를 시행하였을 때 3.1%에서 유의하게 진단이 바뀐 예가 있었다. 따라서 Benign으로 진단되었다고 하여도 정기적인 외래 추적 관찰 및 초음파, 세침 흡인 검사가 필요할 것으로 사료된다.

ACUS는 보통 다량의 미세여포(microfollicle)가 관찰되나 FN의 진단기준을 충족시키기엔 부족한 경우, 즉 이런 경우 병리 의사들은 양성, 샘종 과다형성의 진단명을 선호하는 편이나 이런 경우 여포상 암종이 완전히 배제 되지 못하는 경우로 볼 수 있겠다. 적은 양의 교질을 동반하고 있으며, 비교적 적은 세포가 분포하고 있으며, 이 세포의 대부분이 휘틀 세포인 경우, 검체의 인공적인 영향으로 비전형 여포 세포로 생각되는 세포 군집이 자세히 보이지 않는 경우, 하시모토 갑상선염과 같이 중등도, 고도로 세포가 많이 나왔으나 세포가 대부분 휘틀 세포인 경우이면서 임상적으로 양성 휘틀 세포종이 의심되는 경우, 국소적인 비전형세포의 특징-예로써, 불규칙한 핵막과 창백한 크로마틴(pale chromatin)을 가진 비대해진 핵-을 가진 검체도 ACUS로 분류하며, 이 경우 악성변화 특이 유두상암을 완전히 배제 할 수가 없으며, 이런 경우 방사선 동위 원소 치료 나 카비마졸 등의 약물 등을 사용하였을 경우에서도 이런 변화를 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.(12,18) 일부의 보고에서 세포 병리 검사에서 ACUS로 진단된 검체의 최종 조직검사에서 악성 갑상선 결절을 나타냈던 예는 20~25%로 보고하고 있다.(6,17) Theoharis 등(14)의 보고에서는 총 27예의 ACUS에서 샘종 과다형성 및 하시모토 갑상선염이 7예, 여포상 선종이 7예, 갑상선 유두상암이 11예(40.1%), 여포상 암이 2예로 보고 한 바 있으며, 은 등(18)의 보고에서는 7예의 ACUS에서 샘종 과다형성이 2예, 여포상 선종이 2예, 갑상선 유두상암 5예(71.4%)로 보고하고 있다. Layfield 등(19)의 보고에서는 127예의 ACUS 검체 중 최종 조직 검사에서 악성 갑상선 결절이 나온 경우는 36예로 28.3%를 차지하였다. 앞서 서술한대로 본원에서의 ACUS 진단 비율은 8.8% 정도였으며, 40예 중 16예(40%)에서 악성 갑상선 결절이 보고되었다. 다른 보고나 본원의 보고를 참고 하였을 때 ACUS인 경우 악성의 빈도를 무시할 수 없으므로 초음파나 경부 컴퓨터 촬영 등의 영상의학적 검사(24) 및 진찰 소견을 참고 하여 조직학적 확진을 위해 수술을 시행하거나 단기간 내에 세침 흡인 검사를 시행하는 것이 도움이 될 것이라 생각한다.

결론

병원과 병원간의 그리고 원내에서의 병리의사와 임상

사간의 소통 및 환자의 치료를 위해서 Bethesda classification은 좋은 분류법으로 알려져 있다. 각각의 진단 분류의 임상적 의의에 대한 정확한 이해가 필요할 것으로 사료되며, 이것이 갑상선 증으로 내원한 환자의 치료시 도움이 될 것이라고 생각한다. 특히 이전에 중간형 검체라고 알려진 ACUS의 경우 양성인 경우, 각종 변성이 동반된 양성, 악성의 경우가 다 적지 않게 있으므로 정확한 진찰 및 각종 검사 장비를 동원한 포괄적이고 정확한 판단을 하는 것이 환자 치료에 도움이 될 것이다.

REFERENCES

- 1) Baek JB, Kim SC, Bae KS, Kang SJ. The correlation between the fine needle aspiration cytology and histology of patients who have undergone thyroidectomy. *Korean J Endocrine Surg* 2009;9:223-7.
- 2) Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69:537-40.
- 3) Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428-36.
- 4) Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
- 5) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
- 6) Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306-15.
- 7) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- 8) Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
- 9) Redman R, Yoder BJ, Massoll NA. Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. *Thyroid* 2006;16:1003-8.
- 10) Eedes CR, Wang HH. Cost-effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations. *Am J Clin Pathol* 2004;121:64-9.
- 11) Kelly NP, Lim JC, DeJong S, Harmath C, Dudiak C, Wojcik EM. Specimen adequacy and diagnostic specificity of ultrasound-guided fine needle aspirations of nonpalpable thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2006;34:188-90.
- 12) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
- 13) Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:484-8.
- 14) Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009;19:1215-23.
- 15) Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000;90: 357-63.
- 16) Renshaw AA. Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:477-82.
- 17) Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multi-disciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-16.
- 18) Eun YG, Ryu EW, Shin IH, Kwon KH. Fine needle aspiration for thyroid nodule: clinical application of Bethesda classification. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2010;53: 436-40.
- 19) Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of "follicular lesion of undetermined significance": A five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol* 2009; 37:710-4.
- 20) Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4924-7.
- 21) Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002;24:651-5.
- 22) Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709.
- 23) Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the national cancer institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:407-24.
- 24) Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007;8:192-7.