

갑상선 결절의 진단에 있어서 ThinPrep® 액상세포검사의 유용성

가천의과대학교 의학전문대학원 가천길병원 외과학교실

정유승 · 구소령 · 이영돈

Is ThinPrep® Liquid-based Cytology Useful in the Diagnosis of Thyroid Nodules?

Yoo Seung Chung, M.D., Ph.D., So Ryeong Koo, M.D. and Young Don Lee, M.D., Ph.D.

Purpose: Fine needle aspiration cytology (FNAC) is the most important diagnostic method for thyroid nodule. Liquid based cytology (LBC) is currently being studied for diagnosing thyroid nodule. We investigated the diagnostic value of ThinPrep®-LBC for thyroid nodules.

Methods: From January 2010 to May 2010, 139 patients underwent thyroidectomy based on the FNAC smear results. From November 2010 to February 2011, 153 patients underwent thyroidectomy based on the FNAC smear and ThinPrep®-LBC results. We compared the post-operative pathologic results of the FNAC smear group and the FNAC smear+LBC group.

Results: In the FNAC smear group, there were 11.5% unsatisfactory results and 10.1% atypia with undetermined significance results. On the other hand, in the FNAC smear +LBC group, there were no unsatisfactory results and only 2.0% atypia with undetermined significance results. For the results of the diagnostic validity, the sensitivity was 77.7%, the specificity was 94.4% and the accuracy was 82.0% for the FNAC smear group. The false positive rate was 5.6% and the false negative rate was 22.3%. For the FNAC smear+LBC group, the sensitivity was 87.8%, the specificity was 92.9% and the accuracy was 88.2%. The false positive rate was 7.1% and the false negative rate was 12.2%.

Conclusions: If LBC is carried out simultaneously with FNAC smear, the rate of unsatisfactory results and atypia with undetermined significance could be decreased compared with that of the FNAC smear only. (Korean J Endocrine Surg 2011;11:146-151)

Key Words: Thyroid carcinoma, Fine needle aspiration cytology, Smear, Liquid based cytology

중심 단어: 갑상선암, 세침흡인 세포검사, 도말검사, 액상세포검사

Department of Surgery, Gachon University Gil Hospital, Gachon University School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

서 론

갑상선 세침흡인 세포검사는 갑상선 결절의 진단에 있어서 가장 정확하고 유용한 검사로 일차적으로 수행하기에 적합한 검사이다. 갑상선 세침흡인 세포검사는 주로 고식적 세포도말검사를 하게 되고 이 결과에 따라 수술 여부를 결정하게 되므로 불필요한 수술을 줄이는데 많은 도움이 된다. 세침흡인 세포검사를 시행하기 전에는 수술로 제거된 갑상선결절의 14%가 악성결절이었지만 세침흡인 세포검사가 널리 시행되면서 악성결절의 비율이 50%로 증가하였다고 한다.(1,2)

그러나, 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사의 결과를 해석하는데 있어 부적절한 검체가 약 10~20%에서 발견되며 악성 여부를 판단하기에 애매한 결과(atypia of undetermined significance, indeterminate) 역시 3~6%에서 발견되므로 위와 같은 결과가 나왔을 때 갑상선 결절의 치료방향을 결정할 때 매우 주의를 요한다.(3,4) 그리고 여포성 종양의 경우 세침흡인 세포검사만으로는 진단을 내릴 수 없다는 것 역시 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사의 한계점이다.

액상세포검사(Liquid-based cytology)는 세포학적 진단을 하는 경우 검체를 수집하고 처리하는데 매우 유용한 방법으로 산부인과학에서 널리 사용되고 있으며 갑상선에도 시도가 되고 있는 진단방법이다. 흡인된 세포 검체를 메탄올에 처리하여 진단에 방해가 되는 주변의 혈액세포와 점액, 그 외 잔여물을 제거한 후, 슬라이드에 반자동으로 부착시켜 균질하게 분포시킴으로써 세포 검체 관독을 용이하게 한다.(5)

액상세포검사 방법 중 ThinPrep® (Hologic Co., Marlborough,

책임저자 : 이영돈, 인천시 남동구 구월동 1198번지

☎ 405-760, 가천길병원 외과

Tel: 032-460-3244, Fax: 032-460-3247

E-mail: peacemk@gilhospital.com

접수일 : 2011년 7월 21일, 수정일 : 2011년 8월 21일,

게재승인일 : 2011년 8월 24일

이 논문은 2011년 대한갑상선-내분비외과학회 춘계학술대회에서 발표된 내용임.

MA, USA) 방법은 최근까지 산부인과학 및 그 외의 학문에서 널리 사용되어 왔으며 자궁경부암을 진단하는데 있어 민감도는 76~100%, 특이도는 86%라고 알려져 있다.(6)

액상세포검사를 갑상선 세포 검체에 적용하면 부적절한 검체의 비율이 감소하며 위음성이 감소한다는 결과가 있다.(7) 이러한 ThinPrep® 액상세포검사방법을 갑상선 결절의 진단에 적용하였을 경우 임상적으로 확인된 유용성은 결정된 바는 없으나, 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사와 동시에 시행하는 경우 ThinPrep® 액상세포검사의 진단적 유용성에 대하여 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

방 법

가천의과학대학교 길병원 외과에서 시행한 갑상선 수술 환자 중 2010년 1월부터 2010년 5월까지 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사 결과를 바탕으로 수술한 환자 139명(Group 1)과 2010년 11월부터 2011년 2월까지 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사 결과 및 액상세포검사 결과를 바탕으로 수술한 환자 153명(Group 2)을 대상으로 하였다. 이러한 방식으로 환자를 구분한 근거는 2010년 중반에 액상세포검사를 도입하여 11월부터 모든 갑상선 세포검사 검체에 대하여 세포도말검사 및 액상세포검사를 함께 시행하는 것으로 자리잡았기 때문에 위 환자군(Group 1)을 실험군으로 지정하였고 액상세포검사를 도입하기 전 세포도말검사만 시행하였던 기간의 마지막 환자군(Group 2)을 대조군

으로 지정한 것이다.

수술 전 검사로는 갑상선 기능검사, 경부초음파 및 필요한 경우 경부 전산화 단층촬영을 시행하였으며 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사와 액상세포검사에서 악성이 의심되는 경우/악성인 경우와 수술이 필요한 세포학적 결과인 경우(여포성 종양) 수술을 시행하였다. 세포검사상 악성이 의심되지 않더라도 초음파 소견 상 결절의 크기가 증가하는 경우, 결절의 크기가 커서 환자가 결절에 의한 증상을 호소하는 경우, 초음파 소견에서 악성 결절이 의심되는 경우, 환자가 수술을 원하는 경우에 수술을 시행하였다.

갑상선 세침흡인 세포검사는 모두 초음파 유도하에 시행되었으며 23-gauge 주사침을 이용하였다. 액상세포검사는 ThinPrep®을 적용하였고 세침흡인 세포검사에서 도말 슬라이드 제작 후 주사침에 남은 세포들을 이용하였다. 세침흡인 세포검사 시행직후 유리슬라이드에 도말하여 슬라이드 4~6개를 제작한 후 즉시 95% 고정알콜액에 처리한다. 남은 세포들은 전용용액(CytoLyt®, Hologic Co., Marlborough, MA, USA)에 행구어 처리하였다. 이 후 원심분리 후 얻어낸 세포들을 보존액(PreservCyt®, Hologic Co., Marlborough, MA, USA)에 처리한 후 ThinPrep 2000® (Hologic Co., Marlborough, MA, USA)을 이용하여 슬라이드를 제작하였는데, 이 시스템으로 용액 병 내에 유리된 세포의 산개(dispersion), 수거(cell collection), 슬라이드로 세포의 전이(cell transfer)를 통한 도말 과정과 고정과정을 자동으로 시행하였다. 두 그룹 모두 Papanicolaou와 Hematoxylin-Eosin 염

Table 1. Patient demographics and clinical characteristics

		FNAC* smear n=139	FNAC* smear+LBC [†] n=153	P value
Age, yrs (mean±SD)		50.2 (±12.2)	46.6 (±11.1)	<0.05
Sex	M	16 (11.5%)	11 (7.2%)	0.203
	F	123 (88.5%)	142 (92.8%)	
Tumor size, cm (mean±SD)		1.45±1.37	1.28±1.16	0.248
Operation method	Isthmectomy	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0.186
	Lobectomy	65 (46.8%)	63 (41.2%)	
	Total thyroidectomy	72 (51.8%)	90 (58.8%)	
Pathology	Calcified nodule	3 (2.2%)	0 (0.0%)	<0.05
	Hashimoto's thyroiditis	3 (2.2%)	0 (0.0%)	
	Nodular hyperplasia	18 (12.9%)	6 (3.9%)	
	Follicular adenoma	9 (6.5%)	6 (3.9%)	
	Hurthle cell adenoma	3 (2.2%)	1 (0.7%)	
	WDT-UMP [‡]	0 (0.0%)	1 (0.7%)	
	minimally invasive FTC [§]	1 (0.7%)	4 (2.6%)	
	PTC	99 (71.2%)	135 (88.2%)	
	PTC , follicular variant	3 (2.2%)	0 (0.0%)	
Benign vs malignant	Benign	36 (25.9%)	14 (9.2%)	<0.05
	Malignant	103 (74.1%)	139 (90.8%)	

*FNAC = fine needle aspiration cytology; [†]LBC = liquid based cytology; [‡]WDT-UMP = well-differentiated tumor of uncertain malignant potential; [§]FTC = follicular thyroid carcinoma; ^{||}PTC = papillary thyroid carcinoma.

색을 시행하였다.

세포검사결과와 분류는 Bethesda system을 바탕으로 분류하였다. 모두 6개의 범주로 분류하여 부적합검체(Unsatisfactory), 양성(Benign), 비정형세포(Atypia with undetermined significance), 여포성 종양(Follicular neoplasm), 악성 의심(Suspicious for malignancy), 악성(Malignancy)으로 분류하였다.

Group 1과 Group 2를 각각 수술 후 병리학적 검사결과를 바탕으로 비교하여 각 검사방법의 민감도, 특이도, 위양성율, 위음성율 등을 알아보았다. 이때 수술 전 악성 결절을 진단하는 기준으로 악성 의심과 악성 범주에 포함된 증례들이 악성을 시사하는 것으로 정하였다.

환자의 임상적 특성들과 수술 전 세포검사결과 및 수술 후 병리학적 검사결과를 후향적으로 분석하였고, 통계분석은 Pearson chi-square test 와 independent t-test을 시행하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

전체 환자는 292명이었으며 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사만 시행한 환자가 139명(Group 1), 갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사와 ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행한 환자가 153명이었다(Group 2). 각 환자군의 임상 병리학적 특성은 Table 1에 정리되어 있다. Group 1이 Group 2에 비하여 평균 연령이 통계적으로 유의하게 높았으며 수술 후 병리학적 결과 양성 결절이 더 많았다. 성별, 종양의 크기, 수술방법에 있어서 두 군간의 차이는 없었다.

Group 1의 경우 Bethesda category 분류법에 의거하여 부적합 검체(Unsatisfactory)로 판독이 어려운 경우가 11.5% (16/139)에서 나타났으며 이중 25.0% (4/16)가 수술 후 악성

병변으로 진단되었다. 판단하기 애매한 비정형세포(Atypia with undetermined significance)군이 10.1% (14/139)에서 나타났으며 이 중 악성 병변이 92.9% (13/14)에서 진단되었다. Group 2의 경우 부적합 검체(Unsatisfactory)는 없었으며 비정형세포(Atypia with undetermined significance)군이 2.0% (3/153)로 Group 1에 비하여 적었으며 모두 수술 후 악성 병변으로 확인되었다. 그러나 세포검사 결과에서 양성으로 진단되었으나 수술 후 병리조직검사에서 악성으로 진단된 비율이 세포도말검사만 시행하는 경우에 비하여 ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행한 경우에 증가하였다(28.6% → 70.0%). 세포도말검사만 시행한 경우의 4증례 중 유두상암이 3증례, 여포성암이 1증례였고, ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행한 경우의 7증례 중 5증례가 유두상암, 2증례가 여포성암이었다. ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행하는 경우 여포성 종양(Follicular neoplasm), 악성 의심(Suspicious for malignancy), 악성(Malignancy)범주의 비율이 더 증가하였다(Table 2).

갑상선 세침흡인 고식적 세포도말검사만 시행하는 경우 민감도는 77.7%, 특이도는 94.4%, 정확도는 82.0%였다. 위양성율은 5.6%, 위음성율은 22.3%였다. 만일 ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행한다면 민감도는 87.8%, 정확도는 88.2%로 증가하나 특이도는 92.9%로 감소하였다. ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행하는 경우 위양성율은 7.1%로 세포도말검사만 시행하는 경우보다 증가하나, 위음성율은 12.2%로 감소하는 것으로 나타났다(Table 3).

고 찰

ThinPrep® 액상세포검사는 세포학적 진단을 하는 경우

Table 2. Comparison of cytology based on Bethesda category and postoperative pathology of FNAC* smear group and FNAC* smear +LBC[†] group

Bethesda category on cytology	FNAC* smear n=139				FNAC* smear+LBC [†] n=153	
	Pathology				Pathology	
Unsatisfactory	16 (11.5%)	Benign	12 (75.0%)	0 (0.0%)	Benign	0 (0.0%)
		Malignant	4 (25.0%)		Malignant	0 (0.0%)
Benign	14 (10.1%)	Benign	10 (71.4%)	10 (6.5%)	Benign	3 (30.0%)
		Malignant	4 (28.6%)		Malignant	7 (70.0%)
Atypia with undetermined significance	14 (10.1%)	Benign	1 (7.1%)	3 (2.0%)	Benign	0 (0.0%)
		Malignant	13 (92.9%)		Malignant	3 (100.0%)
Follicular neoplasm	13 (9.4%)	Benign	11 (84.6%)	17 (11.1%)	Benign	10 (58.8%)
		Malignant	2 (15.4%)		Malignant	7 (41.2%)
Suspicious for malignancy	32 (23.0%)	Benign	2 (6.3%)	46 (30.1%)	Benign	1 (2.2%)
		Malignant	30 (93.7%)		Malignant	45 (97.8%)
Malignancy	50 (36.0%)	Benign	0 (0.0%)	77 (50.3%)	Benign	0 (0.0%)
		Malignant	50 (100.0%)		Malignant	77 (100.0%)

*FNAC = fine needle aspiration cytology; [†]LBC = liquid based cytology.

Table 3. Validity of FNAC* smear (A) and FNAC* smear+LBC[†] (B) for thyroid carcinoma

A.					
		Pathology			
			Malignancy	Benign	
FNAC*	smear	Malignancy	80	2	82
n=139		Benign	23	34	57
			103	36	139
		Sensitivity (%)		77.7%	
		Specificity (%)		94.4%	
		Accuracy (%)		82.0%	
		False positive rate (%)		5.6%	
		False negative rate (%)		22.3%	
	B.				
		Pathology			
			Malignancy	Benign	
FNAC*	smear+	Malignancy	122	1	123
LBC [†]		Benign	17	13	30
			139	14	153
		Sensitivity (%)		87.8%	
		Specificity (%)		92.9%	
		Accuracy (%)		88.2%	
		False positive rate (%)		7.1%	
		False negative rate (%)		12.2%	

*FNAC = fine needle aspiration cytology; [†]LBC = liquid based cytology.

검체를 수집하고 처리하는데 매우 유용한 방법으로 산부인과학에서 널리 사용되고 있으며 갑상선에도 시도가 되고 있는 진단방법이다.(6,7)

이번 연구에서는 세포도말검사만 시행하는 경우와 세포도말검사와 ThinPrep® 액상세포검사를 동시에 시행한 경우를 비교하였다.

세포도말검사만 시행한 경우에는 부적합 검체(Unsatisfactory)가 11.5%에서 나타났지만 ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행하면 부적합 검체는 나타나지 않았다. 또한 세포도말검사만 시행하는 경우 판단하기 애매한 비정형세포(Atypia with undetermined significance)군이 10.1%에서 나타났지만 ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행하면 비정형세포(Atypia with undetermined significance)군이 2.0%로 크게 감소하는 결과를 보였다. 세포도말검사만 시행하는 경우에 비하여 ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행하면 민감도와 정확도는 증가하였으나, 특이도는 감소하였다. 또 위양성율은 증가하나 위음성율은 감소하였다.

액상세포검사의 장점은 고식적 세포도말검사와 비교하여 일부 세포들이 건조되어 붙어 보이거나 갑상선 세포들

이 혈액세포들과 섞이는 경우가 거의 없어 도말검사에 비하여 진단에 도움이 된다는 것이다. 그러나 고질액과 핵붕입체를 관찰하기 어렵고 림프구성 갑상선염 진단이 어렵다는 한계점을 가진다.(8,9)

Stamataki 등은 갑상선 결절에 대한 ThinPrep® 액상세포검사의 진단적 가치를 연구하였는데 수술적으로 제거된 252개의 갑상선 결절에 대하여 ThinPrep® 액상세포검사의 민감도는 87.80%, 특이도는 99.50%, 양성예측율은 97.30%, 음성예측율은 97.56%이며 정확도는 97.52%에 이른다고 하였다.(10)

만면, 도말검사의 민감도는 87~94%이나 ThinPrep® 액상세포검사의 민감도는 70~81%로 도말검사의 민감도가 더 높으며 도말검사의 특이도는 67%이나 ThinPrep® 액상세포검사의 특이도는 60%로 특이도 역시 도말검사가 앞선다는 연구결과가 있다.(9,11) Scurry와 Duggan (7)은 세포도말검사와 ThinPrep® 액상세포검사를 비교하였는데 악성을 의심하는 ThinPrep® 액상세포검사의 민감도는 42%, 특이도는 77%로 도말검사를 시행하는 경우의 민감도 31%, 특이도 83%와 비교하였을 때, 민감도는 높고 특이도는 낮다고 하였다. 저자들은 ThinPrep® 액상세포검사에서 부적합한 검체가 감소하는 것이(41% vs 50%) 이 ThinPrep® 액상세포검사의 장점이라고 하였다. ThinPrep® 액상세포검사가 세포도말검사에 비하여 부적합 검체 비율과 위음성율이 감소하여 진단에 도움이 된다는 연구도 있으나 진단의 정확도에 있어서 도말검사의 정확도가 96%인 것에 비하여 ThinPrep® 액상세포검사는 85%에 불과하므로 액상세포검사가 도말검사에 비하여 장점이 없다는 연구도 있다.(12,13) Luu 등(14)은 갑상선 세침흡인 고식적 도말검사만 시행한 경우, ThinPrep® 액상세포검사만 시행한 경우, 도말검사와 ThinPrep® 액상세포검사를 함께 시행한 경우를 비교하였을 때 ThinPrep® 액상세포검사만 시행하면 진단율이 감소하나, 병행하는 경우 도말검사만 시행하는 경우에 비하여 부적합한 검체가 감소하고 진단율이 증가한다고 하였다.

이러한 결과를 종합하여 볼 때 갑상선 결절의 수술 전 진단에 있어서 ThinPrep® 액상세포검사만을 시행하는 것 보다는 고식적 세포도말검사와 병행하여 시행하는 것이 부적합 검체군과 비정형 세포군을 감소시켜 수술 여부를 판단하기가 더 용이해 질 것으로 생각되며 추가적인 갑상선 세침흡인 세포검사 시행 횟수도 감소시킬 수 있을 것이라고 생각된다.

수술 전 갑상선 세침흡인 세포도말검사의 한계점을 극복하기 위하여 많은 외과의사들이 수술 중 동결절편 조직검사를 시행하고 있다.

Peng과 Wang (15)은 동결절편 조직검사에 대한 메타분석에서 여포성 종양을 시사하는 결절에서는 동결절편 조직검사가 진단에 더 도움이 되었지만 그 외의 결절에 대해서는 세침흡인 세포검사와 비교하여 동결절편 조직검사가 도움

이 되지 않았다고 하였다. Cheng 등(16)은 세침흡인 세포검사와 수술 후 병리조직검사 결과에서 모두 악성을 진단하였음에도 불구하고 동결절편 조직검사에서 악성이 아니라고 하는 경우도 발생하기 때문에 세침흡인 세포검사에서 양성 또는 악성으로 진단된 경우 동결절편 조직검사의 시행은 필요 없다고 주장하였다. 다만 세침흡인검사에서 악성 결절이 의심되는 환자에서 동결절편 조직검사를 시행하면 29%에서 악성을 진단하였고 동결절편 조직검사에서 악성으로 진단된 환자에서만 최종결과에서도 악성소견이 나타났으므로, 세침흡인검사상 악성이 의심되는 경우 동결절편조직검사의 도움이 필요할 수도 있겠다고 하였다. Huber 등(17)은 수술 전 세침흡인검사에서 악성인 경우에는 동결절편 조직검사가 도움이 되지 않으며 수술 전 세침흡인검사에서 판단하기 애매한 경우(indeterminate) 또는 악성이 의심되는 경우에는 동결절편 조직검사를 시행하는 것이 좋겠다고 하였다. 그러나 세침흡인검사에서 악성이 의심되고 최종적으로 악성임에도 불구하고 동결절편 조직검사에서 양성으로 진단되는 경우가 있으므로 주의를 요하며 임상적으로 판단하는 것이 좋겠다고 하였다. Roach 등(18)은 세침흡인검사 결과가 애매한 경우 동결절편 조직검사가 도움이 되나 악성이 의심되는 경우에는 진단적 측면에 도움이 되지 않고 의료 비용만 증가시키므로 동결절편 조직검사를 생략하는 것이 좋겠다고 하였다. Brooks 등(19)은 동결절편 조직검사 시행으로 인해 수술계획이 변경된 경우는 5%에 불과하며 세침흡인검사와 진단적 정확도면에서 차이가 없으므로 시행하지 않는 것이 좋겠다고 하였다.

이렇게 동결절편 조직검사는 갑상선 결절의 수술 중 진단에서 임상적 유용성이 확실하지 않고, 수술 시 30분 이상의 시간이 소요되므로 환자의 마취시간과 수술시간, 대기 환자의 수술대기시간이 함께 늘어나는 단점이 있다. 게다가 동결절편 조직검사의 비용도 수 만원에 해당한다. ThinPrep[®] 액상세포검사의 비용도 동결절편 조직검사와 비슷하지만 ThinPrep[®] 액상세포검사는 수술 전에 시행하는 진단방법이므로 수술시간과 마취시간에 영향을 미치지 않으므로 진단적 가치만 확인된다면 동결절편 조직검사를 대신하여 사용할 수 있는 좋은 방법이라 할 수 있다.

본 연구의 제한점은 세포도말검사와 액상세포검사를 직접 비교하지 않고 세포도말검사만 시행한 경우와 세포도말검사와 액상세포검사를 병행한 경우를 비교하였기 때문에 갑상선 결절의 진단에 대한 액상세포검사의 역할을 정확히 알아보는데 어려움이 있다는 점이다.

그러나 액상세포검사를 세포도말검사와 병행할 경우 부적합 검체와 해석하기 어려운 애매한 비정형세포 결과의 비율이 많이 감소하기 때문에 진단적으로 많은 도움을 얻을 수 있고 세침흡인검사를 반복하는 횟수를 줄일 수 있는 장점이 있다. 그리고 세침흡인을 하는 동시에 실시하는 검사이기 때문에 검사에 소요되는 시간이 발생하지 않는다는

장점이 있다.

결 론

갑상선 결절의 진단에 있어서 세침흡인 세포도말검사와 함께 액상세포검사를 시행한다면 민감도가 증가하고 위음성율이 감소하며 진단의 정확도가 높아지므로 세포도말검사와 더불어 액상세포검사를 시행하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다.

REFERENCES

- 1) Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982;73:381-4.
- 2) Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-16.
- 3) Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-36.
- 4) Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001;11:1147-51.
- 5) Rossi ED, Morassi F, Santeusano G, Zannoni GF, Fadda G. Thyroid fine needle aspiration cytology processed by ThinPrep: an additional slide decreased the number of inadequate results. *Cytopathology* 2010;21:97-102.
- 6) Andy C, Turner LF, Neher JO. Clinical inquiries. Is the ThinPrep better than conventional Pap smear at detecting cervical cancer? *J Fam Pract* 2004;53:313-5.
- 7) Scurry JP, Duggan MA. Thin layer compared to direct smear in thyroid fine needle aspiration. *Cytopathology* 2000;11:104-15.
- 8) Ljung BM. Thyroid fine-needle aspiration: smears versus liquid-based preparations. *Cancer* 2008;114:144-8.
- 9) Cochand-Priollet B, Prat JJ, Polivka M, Thienpont L, Dahan H, Wassef M, et al. Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control. *Cytopathology* 2003;14:343-9.
- 10) Stamataki M, Anninos D, Brountzos E, Georgoulakis J, Panayiotides J, Christoni Z, et al. The role of liquid-based cytology in the investigation of thyroid lesions. *Cytopathology* 2008;19:11-8.
- 11) Afify AM, Liu J, Al-Khafaji BM. Cytologic artifacts and pitfalls of thyroid fine-needle aspiration using ThinPrep: a comparative retrospective review. *Cancer* 2001;93:179-86.
- 12) 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;50:23-7.

- 13) Frost AR, Sidawy MK, Ferfelli M, Tabbara SO, Bronner NA, Brosky KR, et al. Utility of thin-layer preparations in thyroid fine-needle aspiration: diagnostic accuracy, cytomorphology, and optimal sample preparation. *Cancer* 1998;84:17-25.
- 14) Luu MH, Fischer AH, Pisharodi L, Owens CL. Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. *Cancer Cytopathol* 2011;119:68-73.
- 15) Peng Y, Wang HH. A meta-analysis of comparing fine-needle aspiration and frozen section for evaluating thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2008;36:916-20.
- 16) Cheng MS, Morgan JL, Serpell JW. Does frozen section have a role in the intraoperative management of thyroid nodules? *ANZ J Surg* 2002;72:570-2.
- 17) Huber GF, Dziegielewski P, Matthews TW, Warshawski SJ, Kmet LM, Faris P, et al. Intraoperative frozen-section analysis for thyroid nodules: a step toward clarity or confusion? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:874-81.
- 18) Roach JC, Heller KS, Dubner S, Szynter LA. The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:263-7.
- 19) Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8:92-100.