

여포성 종양 또는 휘틀세포 종양으로 진단된 경우의 수술 소견 및 악성률

임지혜 · 김의영 · 김원구 · 김태웅 · 공경엽¹ · 홍석준² · 김원배 · 송영기

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비내과, 병리과¹, 외과²

Postoperative Findings of the Cytological Diagnosis of Follicular Neoplasm or Hürthle Cell Neoplasm and the Risk of Malignancy

Ji Hye Yim, Eui Young Kim, Won Gu Kim, Tae Yong Kim, Gyungyup Gong¹, Suck Joon Hong², Won Bae Kim, Young Kee Shong

Departments of Endocrinology & Metabolism, Pathology¹, and Surgery², Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Follicular neoplasm (FN) or Hürthle cell neoplasm (HN) is a less well understood pitfall when evaluating thyroid nodule with fine-needle aspiration (FNA). This study aimed to determine the rates of malignancy and the predictive factors for malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of FN or HN.

Methods: The patients who were cytologically diagnosed as having FN or HN after FNA between 1995 and 2004 at Asan Medical Center were included in this study. We collected the pathology data until 2009 and we analyzed the clinical characteristics associated with malignancy.

Results: A total 478 patients were cytologically diagnosed as having FN or HN during the study period and 327 (68%) among them underwent thyroid surgery. Thyroid malignancy was confirmed in 157 (48%) of 327 patients. Malignancy was confirmed in 124 patients with FN (124/253, 49%). They were 48 papillary, 65 follicular, 7 Hürthle cell and 3 medullary carcinomas and 1 anaplastic carcinoma. The malignancy in the cases of HN (33/71, 44.6%) was 9 papillary, 4 follicular and 20 Hürthle cell carcinomas. The risk of malignancy was not associated with male gender, a larger tumor size (> 4 cm) or the diagnosis of HN. However, an age below 20 years (RR 3.6, $P = 0.03$) and above 60 years (RR 2.3, $P = 0.04$) was associated with an increased risk of malignancy.

Conclusion: About half of the patients with FN or HN on FNA cytology were diagnosed as having thyroid cancer after surgery. The malignancy rate for the cytologic diagnosis of HN was similar to that for FN. Thyroid surgery should be recommended for this situation, and especially for patients younger than 20 years or older than 60 years. (*Endocrinol Metab* 25:316-320, 2010)

Key Words: Cytology, Follicular neoplasm, Hürthle cell neoplasm, Thyroid cancer

서론

갑상선 결절은 매우 흔히 관찰되는 임상적 문제이다. 고해상도 초음파를 통해 무작위 선정된 집단 내에서 검사를 시행했을 때 갑상선 결절을 19-67% 발견할 수 있었고, 특히 여성이나 노인에서는 빈도가 높았다[1]. 이렇게 발견된 갑상선 결절에서 미세침흡인 세포검사는 진단에 있어서 일차적이고 가장 중요한 방법이다[2]. 세침흡인 세포 검사를 통한 갑상선 유두암의 진단은 핵의 특징적인 패턴과

유두상으로 군집을 이루는 특징으로 인해 진단이 어렵지 않고, 84-95%의 높은 진단의 정확도를 보인다[2,3]. 이에 반해 갑상선 여포암과 휘틀세포암을 여포선종 또는 휘틀세포선종과 구별하기 위해서 피막침윤, 혈관 침윤, 림프절 및 원격 전이와 같은 특성을 확인해야 하기 때문에, 세포 검사를 통해서 악성과 양성을 구분하는 것은 사실상 매우 어려운 일이다[4-6]. 결국 정확한 진단을 내리기 위해서는 수술 후에 얻은 검체에 대해 피막침윤, 혈관 침윤 여부를 병리 검사를 통해 확인해야만 한다.

여포성 종양은 세포 검사상 높은 세포 충실성과 소량의 콜로이드를 동반한 미세여포를 보이는 경우[2], 휘틀세포 종양은 유두상 암종의 특징이 없이 대다수(70% 이상)가 휘틀세포로 이루어진 높은 세포 충실성과 소량의 콜로이드를 동반한 경우로 정의할 수 있는데,

Received: 11 May 2010, Accepted: 26 September 2010

Corresponding author: Won Bae Kim

Department of Endocrinology & Metabolism, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3240, Fax: +82-2-3010-6962, E-mail: kimwb@amc.seoul.kr

세포 검사상 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양이 진단된 경우 이 병변은 여포암 또는 휘틀세포암을 배제할 수 없게 된다.

이전 연구들에서 세포학적으로 진단된 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양에 대한 갑상선 절제술 시행 여부를 결정하는 데 도움이 될 만한 여러 세포학적 특징 또는 생물학적 표지에 대해 보고하였으나 진단적 가치는 아직 미흡한 상태이다[7-11]. 또한 이전 몇몇 연구에서 악성의 가능성이 높은 임상적 특징에 대해 보고한 바 있으나 그 결과와 상당히 상이하였다[6,12-15]. 특히 세포학적으로 휘틀세포 종양으로 진단된 경우 통상 세포학적으로 여포성 종양으로 진단된 경우에 비해 악성 종양일 가능성이 더 많은지에 대해서는 잘 알려져 있지 않은 실정이다.

본 연구는 세침흡인 세포 검사 결과에서 여포성 종양이나 휘틀세포 종양이 진단된 경우에 수술 후 악성 종양의 빈도를 비교하여 그 임상적 의미를 확인하고, 수술 후 악성이 진단될 가능성이 높은 임상적 특징에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상

본 연구는 1995년 1월부터 2004년 12월까지 서울아산병원에서 세침흡인 세포검사를 시행하여 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양으로 진단된 478명의 환자를 대상으로 하였다. 세포 검사 결과가 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양으로 진단된 환자들을 2009년 12월까지 추적 관찰하여, 갑상선 절제술의 시행 여부를 확인하고 수술 후 병리 검사 결과를 확인하였다. 또한, 대상 환자에서 갑상선암 진단과 관련된 임상적 특징을 분석하였다. 세침흡인 세포검사상 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양으로 진단받은 모든 환자에 대해서 원칙적으로 수술적 치료를 권고하였고, 이 중 수술을 거부하거나 전신 질환으로 수술이 어려운 경우, 타원으로 전원한 경우를 제외하고 갑상선 절제술은 시행되었다. 본 연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회(2010-0430IRB)의 심의를 통과하였다.

여포성 종양을 진단받은 환자는 379명, 휘틀세포 종양이 진단된 환자는 99명이었으며, 이 중 여포성 종양은 253명(66.8%), 휘틀세포 종양에서는 72명(74.7%)이 갑상선 절제술을 받았으며 평균 나이는 42세, 남자는 전체 환자 중 42명(9%)이었다.

세침흡인 세포검사

세침흡인 세포검사는 검사가 필요한 결절의 촉진 여부에 따라서 병리 의사 또는 영상의학과 의사에 의해서 시행되었으며, 23-25 gauge 바늘이 달린 10 mL 주사기를 사용해서 1-3회 천자하여 세포를 얻어 Papanicolaou 염색을 하여 적어도 2명의 경험 많은 세포병리학자들이 결과를 확인하였다. 여포성 종양은 유두상 암종의 특징이 없이 높은 세포 충실성과 소량의 콜로이드를 동반한 미세여포를

보이는 경우[2], 휘틀세포 종양은 유두상 암종의 특징이 없이 대다수(70% 이상)가 휘틀세포로 이루어진 높은 세포 충실성과 소량의 콜로이드를 동반한 경우로 정의하였다[7,14]. 휘틀세포는 변형된 미토콘드리아에서 기인한 풍부한 호산성 과립성 세포질을 가지고 있는 상피세포로 정의된다[14].

통계적 분석

자료는 평균 \pm 표준 편차 또는 비율(%)로 표현하였다. 변수들 간의 상관관계는 분할표와 카이제곱 검정 통계 또는 Fisher의 정확검정법을 이용하여 분석하였다. 연령이나 나이와 같은 연속변수는 Student *t*-test를 이용하여 비교하였다. 통계적인 유의성은 *P* 값으로 표현하였으며 양측으로 0.05 미만인 경우에 유의한 차이를 보이는 것으로 간주하였다. 악성 종양을 예측하게 하는 독립 인자를 밝히기 위해 다변량 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. 통계 분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였다.

결 과

여포성 종양과 휘틀세포 종양 환자의 임상적 특징 및 수술 후 병리 소견

연구 기간 중 세포검사상 여포성 종양을 진단받은 환자는 379명, 휘틀세포 종양이 진단된 환자는 99명이었으며, 이 중 여포성 종양은 253명(66.8%), 휘틀세포 종양에서는 72명(74.7%)이 갑상선 절제술을 받았으며 통계학적으로 차이는 없었다. 또한 양군 간에 나이, 성별, 종양의 크기 및 세포 검사상 진단 후 수술까지의 경과 관찰 기간에 있어서도 차이는 보이지 않았다(Table 1).

여포성 종양이 확인된 253명 중에서 124명(49%)에서 갑상선암이 진단되었는데, 여포암 65명(25.7%), 유두암 48명(18.9%), 휘틀세포암 7명(2.8%), 수질암 3명(1.2%), 역형성암 1명(0.4%) 순이었고, 휘틀세포 종양이 확인된 71명 중 33명(46.6%)에서 갑상선암이 진단되었으며, 휘틀세포암 20명(27%), 유두암 9명(12.2%), 여포암 4명(5.4%) 순이었다. 여포성 종양과 휘틀세포 종양의 암 진단율에는 유의한 차이

Table 1. Clinical features of patients with follicular neoplasm and Hürthle cell neoplasm on fine needle aspiration cytology

	Total (n = 478)	FN (n = 379)	HN (n = 99)	<i>P</i> -value
Age (years)	41.9 \pm 12.8	41.7 \pm 13.0	42.9 \pm 12.2	0.38
Male gender	43 (9.0)	33 (8.7)	10 (10.1)	0.40
Follow up (month)	11 (0-119)	4 (0-119)	3 (0-92)	0.61
Thyroidectomy performed	327 (68.4)	253 (66.8)	74 (74.7)	0.15
Tumor size (cm)	2.8 \pm 1.5	2.8 \pm 1.4	3.2 \pm 1.8	0.08
Pathologically proven malignancy	157 (48.0)	124 (49.0)	33 (44.6)	0.51

Percentages or range in parentheses.

Follow up duration: Between cytologic diagnosis and surgical treatment.

FN, follicular neoplasm; HN, Hürthle cell neoplasm.

Table 2. Pathological diagnosis of patients with follicular neoplasm or Hürthle cell neoplasm on fine needle aspiration cytology

Pathologic diagnosis	Total (n = 327)	FN (n = 253)	HN (n = 74)
Total malignant nodules	157 (48.0)	124 (49.0)	33 (44.6)
Papillary carcinoma	57 (17.4)	48 (18.9)	9 (12.2)
Conventional type	27 (8.3)	21 (8.3)	6 (8.1)
Follicular variant	17 (5.2)	16 (6.3)	1 (1.4)
PTC/FTC mixed type	13 (4.0)	11 (4.3)	2 (2.7)
Follicular carcinoma	69 (21.1)	65 (25.7)	4 (5.4)
Hürthle cell carcinoma	27 (8.3)	7 (2.8)	20 (27.0)
Medullary carcinoma	3 (0.9)	3 (1.2)	0 (0)
Anaplastic carcinoma	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0)
Total benign nodules	170 (52.0)	129 (51.0)	41 (55.4)
Nodular hyperplasia	41 (12.5)	38 (15.0)	3 (4.1)
Follicular adenoma	80 (24.5)	75 (29.6)	5 (6.8)
Hürthle cell adenoma	43 (13.1)	12 (4.7)	31 (41.9)
Lymphocytic thyroiditis	6 (1.8)	4 (1.6)	2 (2.7)

Percentages or range in parentheses.

FN, follicular neoplasm; HN, Hürthle cell neoplasm; PTC, papillary thyroid cancer; FTC, follicular thyroid cancer.

가 없었다($P = 0.51$) (Table 2).

양성 종양과 악성 종양의 임상적 특징

여포성 종양과 휘틀세포 종양 양군 간에 나이, 성별, 종양의 크기 및 세포 검사상 진단 후 수술까지의 경과 관찰 기간 등의 임상상의 차이가 없고 악성 종양의 빈도에도 차이가 보이지 않아 양군을 합하여 총 327명 중 악성 종양 157명과 양성 종양 170명 사이의 임상적 특징을 비교하였다(Table 3). 양군 간에 성별, 휘틀세포 종양의 비율, 종양의 크기, 경과 관찰의 기간, 나이의 평균 등에 있어서 차이는 없었으나, 악성 종양의 경우 양성 종양에 비해 나이가 20세 이하와 60세 이상인 군이 통계적으로 의미 있게 더 많았다($P = 0.013$).

세침흡인 세포검사상에서 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양이 진단되었을 때, 수술 후 병리 조직에서 악성 종양이 진단될 가능성이 높은 임상적 특징을 알아보고자 다변량 분석을 시행하였다. 악성종양의 위험도는 남성, 종양의 크기(> 4 cm)와는 관련이 없었으나, 연령에 따라서 20세 이하(RR 3.6, $P = 0.03$)와 60세 이상(RR 2.3, $P = 0.04$)은 악성의 위험도를 높이는 것으로 나타났다(Table 4).

고 찰

갑상선 결절의 세침흡인 세포검사상에서 여포성 종양으로 진단된 253명 중에서 124명(49%), 휘틀세포 종양으로 진단된 71명 중 33명(46.6%)에서 갑상선암이 병리학적으로 진단되었으며, 두 군 간에 암 진단율에는 유의한 차이가 없었다($P = 0.51$). 악성종양의 위험도는 남성, 종양의 크기(> 4 cm)와는 관련이 없었으나, 연령에 따라서 20

Table 3. Clinical features of patients with follicular neoplasm or Hürthle cell neoplasm on fine needle aspiration cytology according to pathological diagnosis of malignancy after surgery

	Benign (n = 157)	Malignancy (n = 170)	P-value
Age	41.2 ± 11.7	40.7 ± 14.0	0.74
≤ 20	4 (2.4)	12 (7.6)	0.01
≥ 60	11 (6.5)	19 (12.1)	
20 < < 60	155 (91.2)	126 (80.3)	
Gender (male)	13 (7.6)	13 (8.3)	0.84
Hürthle cell neoplasm	41 (24.1)	33 (21.0)	0.51
Tumor size (cm)	2.9 ± 1.4	2.8 ± 1.6	0.56
Follow up duration* (months)	5.5 ± 8.9	6.5 ± 10.4	0.35

Percentages in parentheses.

*Follow up duration: Between cytologic diagnosis and surgical treatment.

Table 4. Clinicopathologic parameters associated with malignant pathology in patients with follicular neoplasm and Hürthle cell neoplasm on cytology

	Relative risk	95% CI	P-value
Male gender	1.02	0.43-2.39	0.97
Hürthle cell neoplasm	0.89	0.52-1.54	0.68
Tumor size (≥ 4 cm)	0.93	0.80-1.08	0.34
Age			0.02
≤ 20	3.60	1.13-11.50	0.03
≥ 60	2.33	1.02-5.29	0.04

세 이하(RR 3.6, $P = 0.03$)와 60세 이상(RR 2.3, $P = 0.04$)은 악성의 위험도를 높이는 것으로 나타났다.

갑상선 여포암이나 휘틀세포암은 수술을 통한 병리 조직검사를 통해서만 진단이 가능하며, 미세침 흡인 세포검사 결과만으로 양성 과 악성 종양을 명백히 구분할 수 없다. 결국, 이러한 환자들에서는 임상적으로 여포암이나 휘틀세포암의 가능성을 판단하여 진단과 치료를 위한 수술을 권유할 수밖에 없다.

비록 한국이나 일본과 같이 요오드 섭취가 많은 지역에서는 갑상선 여포암이나 휘틀세포암에 대한 보고가 매우 제한적이지만, 이전 연구에서 휘틀세포암은 여포암보다 더 공격적인 성향을 가지고 있다고 보고되고 있다[16-19]. 따라서 여포성 종양과 휘틀세포 종양이 있는 환자에 있어서 각각 진단의 악성 종양의 가능성뿐 아니라 여포암, 휘틀세포암 등의 구성 비율에 대한 정확한 이해가 있다면 수술의 여부 및 범위를 정하는 데 중요할 수 있을 것이다.

본 연구는 미세침흡인 세포검사를 통해 여포성 종양이 확인된 253명과 휘틀세포 종양이 확인된 71명의 수술 후 조직검사 결과를 확인하여 비교하였다. 악성 종양의 비율이 여포성 종양에서 49%, 휘틀세포 종양에서 45%로 20% 정도로 보고한 이전 연구에서보다 그 비율이 높았다[6,12,13,20]. 이렇게 상이한 결과를 보이는 이유로 생각해 볼 수 있는 것이 첫 번째, 본원 세포병리의 진단 기준이 여포성 종양 및 휘틀세포 종양에 대한 기준이 다른 연구에서보다 엄격하다

는 것이다. 둘째로 한국과 일본 등 요오드 섭취가 많은 지역에서 이들 종양에 대한 연구가 제한적이어서 이전 연구와 비교하기 어렵다는 것이다. 실제로 Giorgadze 등[14]은 휘틀세포 종양에서 악성 종양이 45%를 차지하여 다른 이전 여포성 종양에서보다 악성의 가능성이 높다고 주장하였지만, 같은 그룹이 2년 앞서 발표한 연구에서는 휘틀세포 종양이 여포성 종양에 비해 악성의 위험이 더 높은 것은 아니라고 보고하였다[6]. 즉 2002년에 발표된 연구는 미국의 펜실베이니아 대학병원의 환자만을 대상으로 하였고, 2004년 발표된 연구는 펜실베이니아 대학병원과 이탈리아의 로마 가톨릭대학병원의 환자를 합쳐서 발표한 것이었다[6]. 이렇게 환자 군에 따라 같은 그룹이 발표해도 상이한 결론을 이끌어 낼 수 있었기 때문에 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 여포성 종양과 휘틀세포 종양 간에 악성 종양으로 진단받은 비율에는 차이가 없었다. 하지만 각각의 차지하고 있는 악성 종양의 빈도에 있어서는 큰 차이를 보이고 있었다. 여포성 종양에서 여포암 65명(25.7%), 유두암 48명(18.9%), 휘틀세포암 7명(2.8%), 수질암 3명(1.2%), 역형성암 1명(0.4%)이었던데 반해 휘틀세포 종양에서는 휘틀세포암 20명(27%), 유두암 9명(12.2%), 여포암 4명(5.4%) 순이었다. 휘틀세포암은 이전 연구에서 전이가 많고, 다발성이고, 갑상선의 침윤이 더 많은 등 좀 더 공격적인 생물학적 특성을 보인다고 보고되고 있다[21,22]. 따라서 전체 악성 종양의 빈도가 휘틀세포 종양에서 더 높은 것은 아니라 하더라도 휘틀세포암의 비율은 높기 때문에 적극적인 치료를 고려해 볼 수 있을 것이다.

세침 흡인 세포 검사에서는 여포성 종양이었으나 수술 후 병리 소견에서는 유두암으로 진단받은 비율은 17.4%로 여포암이 21%인 것과 비교하여 상당히 높은 비율을 차지하고 있었다. 하지만 유두암의 아형 분석에서 일반적인 유두암이 43%, 여포형 유두암이 33%, 유두암과 여포암의 혼합형이 23%를 차지하였다. 즉 일반적인 유두암은 전체 여포종양 중 21명(8.3%)이었다. 이것이 갑상선 여포암 외의 다른 병리가 높은 비율을 차지하는 이유일 것으로 생각된다.

여러 연구에서 여포성 종양의 세포 진단을 받은 경우, 환자의 나이가 악성의 가능성을 높이는 위험 요인임을 보고하였다. 40세 또는 50세 이상에서 악성 종양의 빈도가 높다고 보고하였고, 일부 연구에서는 젊은 나이에서 악성의 빈도가 높다고 보고하기도 하였다 [6,13,14,23]. 본 연구에서는 20세 이하, 60세 이상에서 악성의 빈도가 증가하는 양상으로 나타났고, 다변량 분석을 통해서도 악성의 위험도를 높이는 것으로 나타났다. 이는 Sorrenti 등[12]이 증례 수가 적어 통계학적인 차이를 보이지 못하였으나 젊은 환자와 나이가 많은 군에서 악성 종양의 빈도가 늘어나는 경향성이 있다고 보고한 것과 그 결과가 일치하였다.

연구마다 차이가 있으나 악성의 위험도가 높다고 보고된 적이 있었던 남성, 4 cm 또는 3 cm 이상의 종양의 크기는 양성 종양과 악성 종양 사이에서 차이가 없었고, 위험도를 높이지 않는 것으로 나타났다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 본 연구는 단일 3차 대학병원 환자를 대상으로 시행한 코호트 연구이며, 휘틀세포 종양 환자가 74명만이 포함된 소규모 연구이다. 따라서 환자 군의 결정에 있어서 선택의 오차가 있었을 가능성이 있고, 또한 본 연구의 결과가 국내 여포 종양과 휘틀세포 종양의 전체를 대표한다고 보기 어려울 것이다.

결론적으로 미세침흡인 세포검사에서 여포성 종양과 휘틀세포 종양이 진단된 환자의 약 반수에서는 수술 후 갑상선암이 진단되었으며, 여포성 종양과 휘틀세포 종양에 따른 차이는 없었다. 이러한 환자가 20세 이하 또는 60세 이상인 경우에는 악성종양의 가능성이 더 높아서 수술적인 진단과 치료를 좀 더 적극적으로 고려해야 할 것이다.

요 약

배경: 미세침흡인 세포검사에서 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양으로 진단된 경우 그 임상적 의의에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

방법: 1995년부터 2004년까지 미세침흡인 세포검사에서 여포성 종양 또는 휘틀세포 종양으로 진단된 478명의 환자를 대상으로 2009년까지 추적 관찰하여 수술 후 최종 병리결과를 확인하였다. 또한, 대상 환자에서 갑상선암 진단과 관련된 임상적 특징을 분석하였다.

결과: 총 478명 중에서 327명(68%)이 갑상선 절제술을 받았다. 세포 검사상 여포성 종양으로 진단된 253명 중에서 124명(49%)에서 수술 후 갑상선암이 진단되었으며(유두암 48명, 여포암 65명, 휘틀세포암 7명, 수질암 3명, 역형성암 1명), 휘틀세포 종양으로 진단된 71명 중 31명(44.6%)에서 갑상선암이 진단되었다(유두암 9명, 여포암 4명, 휘틀세포암 20명). 세포 검사상 여포성 종양과 휘틀세포 종양은 악성으로 확인되는 비율에 있어서 차이가 없었다($P = 0.51$). 악성의 위험도는 남성, 종양의 크기(> 4 cm)와는 관련이 없었으나, 연령에 따라서 20세 이하(RR 3.6, $P = 0.03$)와 60세 이상은(RR 2.3, $P = 0.04$) 악성의 위험도를 높이는 것으로 나타났다.

결론: 미세침흡인 세포검사에서 여포성 종양과 휘틀세포 종양이 진단된 환자의 약 반수에서는 수술 후 갑상선암이 진단되었으며, 여포성 종양과 휘틀세포 종양에 따른 차이는 없었다. 이러한 환자가 20세 이하 또는 60세 이상인 경우에는 악성종양의 가능성이 더 높아서 수술적인 치료를 좀 더 적극적으로 고려해야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제번호A092027).

참고문헌

1. Suk JH, Kim TY, Kim MK, Kim WB, Kim HK, Jeon SH, Shong YK: Prevalence of ultrasonographically-detected thyroid nodules in adults without previous history of thyroid disease. *J Korean Endocr Soc* 21:389-393, 2006
2. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK: Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 8:565-569, 1998
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71-96, 2008
4. Caraway NP, Sneige N, Samaan NA: Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. *Diagn Cytopathol* 9:345-350, 1993
5. Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, Faquin WC: Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland: a cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer* 108:102-109, 2006
6. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK: Diagnosis of "follicular neoplasia": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 26:41-44, 2002
7. Wu HH, Clouse J, Ren R: Fine-needle aspiration cytology of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 36:149-154, 2008
8. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD, Raza AS, Cobb CJ, Tsao-Wei DD, Groshen S, Singer P, Lopresti J, Martin SE: Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer* 90:335-341, 2000
9. Nguyen GK, Husain M, Akin MR: Cytodiagnosis of benign and malignant Hurthle cell lesions of the thyroid by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 20:261-265, 1999
10. Renshaw AA: Fine-needle aspiration of Hurthle cell lesions: making the best of what consumers want. *Diagn Cytopathol* 29:183-184, 2003
11. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M: Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 12:305-317, 2005
12. Sorrenti S, Trimboli P, Catania A, Ulisse S, De Antoni E, D'Armiento M: Comparison of malignancy rate in thyroid nodules with cytology of indeterminate follicular or indeterminate Hurthle cell neoplasm. *Thyroid* 19:355-360, 2009
13. Pu RT, Yang J, Wasserman PG, Bhuiya T, Griffith KA, Michael CW: Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn Cytopathol* 34:330-334, 2006
14. Giorgadze T, Rossi ED, Fadda G, Gupta PK, LiVolsi VA, Baloch Z: Does the fine-needle aspiration diagnosis of "Hurthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocytic features" denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol* 31:307-312, 2004
15. Kim ES, Nam-Goong IS, Gong G, Hong SJ, Kim WB, Shong YK: Post-operative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called "follicular neoplasm". *Korean J Intern Med* 18:94-97, 2003
16. Máximo V, Sobrinho-Simões M: Hurthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch* 437:107-115, 2000
17. Yutan E, Clark OH: Hurthle cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2:331-335, 2001
18. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, Garcia-Rostan G, Oliveira MC: Hurthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: etio-pathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol* 13:29-35, 2005
19. Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, Niederle B: Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg* 249:1023-1031, 2009
20. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 101:25-28, 1984
21. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R: Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol* 22:1512-1520, 1998
22. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J: Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 68:1944-1953, 1991
23. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, Sherman SI: Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 97:1186-1194, 2003