

한 눈에 보는 베데스다 갑상선 세포병리 보고체계

문희정 · 곽진영 · 김은경

연세대학교 의과대학 영상의학과

J Korean Soc Ultrasound Med

2011;30:1-6

Received October 26, 2010; Revised October 29, 2010; Accepted January 19, 2011.

Address for reprints :

Eun-Kyung Kim, MD, Department of Radiology, Research Institute of Radiological Science, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsan-no, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.

Tel. 82-2-2228-7400

Fax. 82-2-393-3035

E-mail: ekkim@yuhs.ac

A Glance at the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Hee Jung Moon, MD, Jin Young Kwak, MD, Eun-Kyung Kim, MD

Department of Radiology, Research Institute of Radiological Science, Yonsei University College of Medicine

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is an accurate and cost effective diagnostic tool for differentiating malignant and benign thyroid nodules. Despite the efforts of the Papanicolaou group to standardize thyroid cytopathology reporting, no universal standard reporting system exists to date. Pathologists believe that clinicians sufficiently understand FNAB cytological reports. However, this is not necessarily the case. There is often a significant gap between pathologists' beliefs and the clinicians' understanding. As a result, we propose "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology" by the National Cancer Institute. In this editorial, we briefly introduce the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.

Key words : Thyroid; Ultrasound (US); Fine needle aspiration biopsy; Bethesda System

서 론

“화성에서 온 임상 의사, 금성에서 온 병리 의사”, 이는 Powsner 등이 발표한 논문의 제목이다 [1]. 이 제목만으로도 병리 의사가 의미하는 판독 결과와 그것을 보는 임상 의사 사이에 괴리가 얼마나 큰지 짐작할 수 있다. 왜 병리 의사와 임상 의사 사이에 소통의 문제가 있는 것일까?

세침흡입생검 (fine needle aspiration biopsy)은 갑상선 결절의 양성과 악성을 구별하는데 정확한 검사이며, 이 검사가 널리 쓰인 후 불필요한 수술을 많이 줄일 수 있었다 [2-7]. 세침흡입생검이 갑상선 결절의 진단과 치료에 핵심 역할을 하나, 생검의 결과를 보고하는 양식은 매우 다양하였다. 1997년, Papanicolaou 등은 세침흡입생검 결과를 양성 (benign), 비정형세포의 존재 (atypical cell present), 악성 의심 (suspicious for malignancy), 악성 (malignant), 불충분검체 (inadequate or unsatisfactory)의 5가지로 분류, 보고하는 지침서를 발표하였다 [8]. 이들은 비정형세포의 존재는 독립적인 진단명으

로 사용할 수 없으며, 반드시 임상 소견과 비교하여 다른 권고가 있어야 한다고 명시 하였다 [8]. Baloch와 LiVolsi 등은 양성, 임상 의미를 정확히 알 수 없음 (indeterminate), 악성 의심, 악성, 불충분검체의 5가지로 분류하는 권고안을 발표 하였다 [9]. Baloch 등은 악성 의심은 소포변형유두암 (follicular variant of papillary thyroid carcinoma)에 사용해야 한다고 명시 하였다 [9]. 이처럼 저자들마다 세침흡입생검의 결과를 보고하는 용어가 다르고, 같은 용어를 사용하더라도 다른 정의를 내리고 있다. 같은 기관에 근무하는 병리 의사들조차도 서로 각기 다른 권고안을 사용하며, 심지어는 결론이 없이 소견만을 기술한 결과 보고도 있다 [10, 11]. 양성, 악성의 결과는 논란의 여지가 적으나, 비정형세포의 존재, 악성 의심, 임상 의미를 정확히 알 수 없음 등의 결과는 임상 의사들을 혼란스럽게 하며, 때로는 병리 의사가 말하고자 하는 바를 임상 의사가 정확히 인지하지 못하는 경우도 있다 [10, 11]. 불충분검체와 임상 의미를 알 수 없음을 혼돈하는 경우도 있다 [10, 11]. 병리 의사들은 임상 의사가 자신이 보고한 결과를 잘 이해하고 있을 것이라고 믿지만 [1, 11], Powsner 등의 연구에 의하면 약 30%의

임상의사들이 병리 결과를 보고 병리 의사가 의도한 것과는 다른 결과로 생각을 하였다 [1]. 특히 경험이 적은 의사들에서 더 빈번하였으니, 전공의에게 결과를 듣는 전문의가 있는 기관들이 많으니 문제가 아닐 수 없다 [1]. 이런 문제를 조금이라도 줄여 보고자 2009년 “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology”를 발표 하였다 [12]. 이에 Bethesda system이 무엇인지 소개 하고자 한다.

1. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

세침흡입생검 결과 보고에 대한 용어와 다른 이슈들을 논의 하기 위해 2007년 10월 22, 23일에 걸쳐 미국의 국립암센터 (National Cancer Institute, NCI) 주도로 회의를 열었다. 회의 가 개최되기 18개월 전에 PubMed의 영어 논문들을 검색, 고찰, 정리 하여 초안을 완성하였다. 완성된 초안을 웹사이트에 올려 다양한 전공을 가지고 있는 의사들이 웹사이트를 통해 많은 논의를 하였다. 웹사이트를 통한 토의과정 중 초안이 여러 번 수정되었고, 마지막으로 수정된 안을 논의하기 위해 2007년 10월 미국 국립암센터 주도로 Bethesda에서 회의를 개최하였다. 이 회의에서 다시 한번 심도 깊은 논의를 하였고 이를 바탕으로 권고안을 발표 하였다. 개최지인 Bethesda 도시의 이름을 따서 Bethesda system, 혹은 국립암센터의 권고안 (NCI classification)으로 명명 하였다 [12]. Bethesda system은 갑상선 결절의 세침흡입생검 결과를 6개의 범주로 분류하였는데, 일부 범주는 2개의 이름이 있다 (Table 1). 각 범주별 악성의 위험도를 예측할 수 있을 뿐 아니라 진료 권고안을 제공하고 있다 (Table 2).

1) 불충분검체 (Nondiagnostic or Unsatisfactory)

여러가지 이유로 세침흡입생검의 결과를 도출할 수 없는 경우의 범주다. 먼저 도말의 질적인 문제로 인해 판독이 어려운 경우로, 검체에 너무 많은 피가 섞이거나 너무 두껍게 도말 된 경우, 혹은 알코올로 고정시킨 검체가 말라서 판독이 어려울 때 이에 해당 한다 [13]. 다음으로 양적인 문제로 세포수가 적어 결과를 도출하기 어려운 경우이다 [14, 15]. 소포세포 (follicular cell) 수가 10개 이상인 그룹이 최소 6개가 되지 못하는 경우 불충분검체로 분류한다 [15, 16]. 이 범주는 전체 세 침흡입생검 중 2-20%까지 발생한다고 보고 되었으나, 10%를 넘지 않도록 유의해야 한다 [16, 17].

세포수가 적더라도 불충분검체로 분류되면 안 되는 예외가 있다. 비정형세포가 있는 경우에 세포수가 10개 이상인 그룹이 최소 6개가 되지 않더라도 비정형세포의 존재 (atypical cell present)라는 범주로 분류하는 것이 원칙이다. 또한 10개 이상인 그룹이 최소 6개가 되지 못하는 경우라도 콜로이드가 많고 거대소포결절 (macrofollicular nodule)이면 양성으로 분류할 수 있다. 낭성흡인만 된 경우 (cystic fluid only)라는 것은 세침

흡입생검 시행 시 검체에 소포세포는 없고 대식세포 (macrophage)만 포함된 경우이다. 이 결과까지 불충분검체로 분류한다면 범주 1은 무려 30%에 이른다 [17-20]. 일부 기관 들에서는 낭성흡인만 된 경우더라도 위음성이 적기 때문에 불충분검체로 분류 하지 않고 양성으로 분류하기도 한다 [18, 21]. 그러나 Bethesda system에서는 낭성흡인만 된 경우를 범주 1, 불충분검체로 분류 하였다. 왜냐하면 이 경우 악성율은 4%로 불충분검체의 악성율, 1-4%와 비슷하기 때문이다 [17, 21]. 낭성흡인만 된 경우를 불충분검체로 포함 하였지만, 초음파 소견이 악성 의심 소견이 없고 결절의 대부분이 낭성 성분 이라면 임상 의사는 이를 양성으로 간주할 수 있다는 조항을 함께 명시 하여 초음파 소견과의 비교를 강조하였다.

첫번째 생검에서 불충분검체로 진단된 경우 다시 한번 초음파 유도 하 재생검시 88%까지 진단적 결과를 얻을 수 있었다 [15, 17, 20, 22]. 그러나 일부 결절은 여전히 불충분검체의 결과를 얻으며, 이 경우 악성율이 10%이기 때문에 수술을 권유 한다 [22].

기존의 세침흡입생검 결과를 Bethesda system으로 재분류한 연구들이 있다 [23, 24]. 이 연구들에서는 낭성흡인만 된 경우를 불충분검체로 분류하였고, 범주 1은 전체 생검 중 11.1%,

Table 1. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Recommended Diagnostic Categories [12]

I. Nondiagnostic or Unsatisfactory
Cyst fluid only
Virtually acellular specimen
Other (obscuring blood, clotting artifact, etc)
II. Benign
Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc)
Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance
IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm
Specify if Hurthle cell (oncocyctic) type
V. Suspicious for Malignancy
Suspicious for papillary carcinoma
Suspicious for medullary carcinoma
Suspicious for metastatic carcinoma
Suspicious for lymphoma
VI. Malignant
Papillary thyroid carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
Squamous cell carcinoma
Carcinoma with mixed features (specify)
Metastatic carcinoma
Non-Hodgkin lymphoma
Other

18.8%를 차지했다 [23, 24]. 권고안인 10% 보다는 조금 높은 수치이나 이는 양성흡인만 된 경우를 포함했기 때문이다. 이 범주의 악성율은 8.9%, 32%였다 [23, 24]. Theoharis 등의 연구에서 32%의 높은 악성율을 보인 이유는 수술한 환자를 대상으로 악성율을 계산하였기 때문인데, 전체 230명의 불충분 검체의 결과를 보인 환자 중, 25명만이 수술을 받았다 [24].

2) 양성 (Benign)

세침흡입생검을 시행하는 결절 중 60-70%가 양성의 결과를 얻는다. 양성의 결과는 범주 2, 양성으로 명명하며 위음성율은 0-3%로 낮다 [19, 20, 25]. 임프구성 갑상선염 (lymphocytic thyroiditis), 아급성 육아종성 갑상선염 (subacute granulomatous thyroiditis)도 양성 범주에 속한다.

Theoharis 등과 Jo 등의 연구에서 양성 범주는 전체 생검 중 73.8%, 59%였다 [23, 24]. 위음성율은 Jo 등의 연구에서는 1.1%로 낮았으나 Theoharis 등의 연구에서는 9.8%로 높았다 [23, 24]. Theoharis 등의 연구는 수술한 결절만을 포함했을 때문이며, 양성의 결과를 얻은 결절 중 수술하지 않은 경우도 포함한 경우 악성율은 0.4%로 낮았다 [24]. 콕 등의 연구에서도 세침흡입생검상 양성의 결과를 보인 결절의 위음성율은 1.9%로 낮았다 [25]. 일반적으로 세포검사에서 양성으로 진단된 결절은 추적검사만을 권하고 있으나, 세포검사에서 양성의 결과를 보였더라도 초음파상 악성이 의심되는 결절의 악성율은 20.4%로 그렇지 않은 결절의 악성율, 0.6%에 비해 유의하게 높았다 [25]. 따라서 초음파상 악성이 의심되면 생검의 결과가 양성이어도 재생검을 권유해야 한다 [25, 26].

3) 임상 의미를 알 수 없는 비정형세포의 존재, 임상 의미를 알 수 없는 소포병변 (Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance)

세침흡입생검의 결과가 양성, 악성 의심, 악성 중 어느 범주에도 속하지 않을 때 이 범주로 분류하며, 6개의 범주 중 가장 논란이 되는 범주다. Bethesda system이 나오기 전에도 양성, 악성의 경우보다는 양성, 악성으로 분류 할 수 없는 경우에 많은 논란이 있었다. Bethesda 회의에서도 이 범주의 존재에 대해 많은 논란이 있었지만 많은 의사들이 이 범주를 남겨 두기

를 위해 채택되었다. 어떤 결절을 이 범주로 분류해야 하는지 많은 논의를 하였고 다음의 결절들을 이 범주로 분류할 수 있을 것으로 생각하였다.

- A. 콜로이드는 적고 많은 미세소포가 보이거나 소포신생물, 소포신생물 의심을 진단하기에는 미약한 경우
- B. 소포세포도 적고 콜로이드도 적으나 존재하는 세포가 대부분 Hurthle 세포인 경우
- C. 건조나 응고에 의한 인공물로 인해 소포세포의 비정형 유무를 알기 어려운 경우
- D. 임상적으로 Hurthle 세포결절이 아님에도 불구하고 Hurthle 세포로 이루어진 결절일 경우 (임파구성 갑상선염, 다결절 갑상선종대)
- E. 검체 중 극히 일부가 유두암에 합당한 모양을 보이거나 대부분은 양성일 경우
- F. 낭종을 이루는 세포 중 일부가 핵고랑 (nuclear grooves), 두드러진 핵소체 (prominent nucleoli), 길어진 핵과 세포질 (elongated nuclei and cytoplasm), 세포질융합체 (internuclear cytoplasmic inclusions) 모양을 보이거나 대부분은 양성인 경우
- G. 일부의 세포에서만 핵 크기 증가, 두드러진 핵소체가 보이는 경우
 - 1) 방사선 요오드, carbimazole, 다른 약제를 사용한 경력이 있는 환자
 - 2) 갑상선 결절이 남성 변화나 출혈로 인한 퇴행성 변화에서 회복된 경우
- H. 비정형림프구 침윤이 있으나, 비정형의 정도가 악성 의심에는 미치지 못하는 경우
- I. 어느 범주에도 속하지 않는 경우

이 범주는 반드시 임상적 중요도를 평가할 수 없는 비정형세포가 있는 경우에만 사용되어야 한다. 6개의 진단 범주 중 가장 나중에 생각해야 하는 범주이며, 전체 생검의 7%를 넘으면 안 된다. Bethesda system이 나오기 전의 연구들에서, 이 범주는 전체 세침흡입생검의 3-6%를 차지 했다 [20, 21]. Bethesda system을 이용한 후향적 연구인 Theoharis와 Jo 등의 연구에 있어서도 전체 생검의 3.6%, 3.4%를 차지하여 권고안인 7% 미만이었다 [23, 24]. 이 범주로 진단된 결절은 수술 보다는 재

Table 2. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Implied Risk of Malignancy and Recommended Clinical Management [12]

Diagnostic Category	Risk of Malignancy (%)	Usual Management
Nondiagnostic or Unsatisfactory	1-4	Repeat FNA with US guidance
Benign	0-3	Clinical follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	5-15	Repeat FNA
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	15-30	Surgical lobectomy
Suspicious for Malignancy	60-75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy
Malignant	97-99	Near-total thyroidectomy

생검을 권한다. 대부분의 경우 재생검을 시행하면 진단적 결과를 얻을 수 있다. 그러나 약 20% 정도에서는 여전히 임상 의미를 알 수 없는 비정형세포의 존재, 임상 의미를 알 수 없는 소포 병변의 결과를 얻었다 [20]. 이 경우 초음파 결과, 임상 소견을 고려하여 재생검보다는 수술이나 추적검사를 시행할 수 있다.

이 범주의 악성율은 5-15%를 유지하도록 권한다. 이 범주에 속하는 모든 결절에 대해 수술을 시행하지 않아 정확한 악성율을 알기는 어려우나, Jo 등의 연구에서 104 결절 중 53개가 수술을 받아 이 범주의 결절들 중 가장 많이 수술을 하였고, 악성율을 17%로 보고 하였다 [23].

4) 소포신생물 혹은 소포신생물 의심 (Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm)

일부 기관에서는 소포신생물 (follicular neoplasm)보다 소포신생물 의심 (suspicious for a follicular neoplasm)이라는 용어를 더 선호한다. 왜냐하면 이 범주의 결절 중, 35%는 신생물이 아니라 단순한 증식증 (hyperplasia) 이기 때문이다 [21, 27-30]. 따라서 두 가지 용어를 모두 사용하기로 하였다.

세침흡입생검으로는 소포선종과 소포암 (follicular adenoma or follicular carcinoma), Hurthle세포선종과 Hurthle세포암 (Hurthle cell adenoma or carcinoma)을 구별할 수 없기 때문에 이 범주는 소포암과 Hurthle세포암을 찾기 위한 스크리닝 범주다. 이 범주의 결절은 재생검이 의미가 없고, 진단을 위해 수술을 시행해야 한다.

검체에 포함된 세포가 많고, 세포들이 미세소포 혹은 지주 배열 (microfollicular or trabecular arrangement)을 하고 있으나 콜로이드는 적을 때 이 범주로 진단을 할 수 있다. 유두암의 소견에서 보이는 핵의 모양을 보이는 경우 이 범주로 진단하면 안 된다.

이 범주의 15-30%는 악성으로 최종 진단된다 [19-21, 27]. 이 범주의 악성 결절 중 많은 부분을 소포암이 차지하는 하나 상당 부분은 소포변종유두암이다 [18, 20, 27]. 나머지 이 범주의 70% 정도는 소포선종이나 증식증으로 진단된다.

세계 보건 기구의 분류에 따르면 Hurthle세포선종, Hurthle세포암은 소포선종, 소포암의 호산성 변종이라고 명시하였다 [31]. 그러나 몇몇의 연구에서 소포신생물과 Hurthle세포생물은 유전적으로 다른 종양으로 보고를 하였다 [32, 33]. 또한 세포학적으로도 다른 모양을 보이기 때문에 Hurthle세포신생물인 경우 판독에 명시할 것을 권하고 있다. Hurthle세포신생물 또한 16-25%는 신생물이 아니라 증식증으로 최종 진단이 된다 [34, 35]. 나머지 신생물의 15-45%는 악성으로, 나머지는 Hurthle세포선종으로 최종 진단된다 [19, 34, 35]. Theoharis 등과 Jo 등은 이 범주의 모든 결절을 수술을 하지 않았으나, 악성율을 34.3%, 25.4%로 보고를 하였다 [23, 24].

5) 악성 의심 (Suspicious for Malignancy)

유두암이 의심되거나 세침흡입생검의 검체가 불충분하거나, 충분하더라도 유두암을 진단하는 특징적인 소견 중 일부만 보이는 경우 이 범주에 속하게 된다 [36]. 일부 저자들은 악성 의심 범주에 속하는 결절의 대부분이 소포변종유두암이라고 하였다 [36].

유두암뿐 아니라 다른 악성을 의심할 수 있는 결절들도 이 범주로 분류 한다 (Table 1). 이 범주에 속하는 결절은 수술로 진단을 해야 한다. 그러나 림프종, 전이가 의심되는 경우에는 수술을 하지 않기 때문에, 정확한 진단을 위해 다른 검사들을 시도해 볼 수 있다 [32]. 림프종이 의심되는 경우는 면역화학 염색 등을 할 수 있고, 수질암이 의심되는 경우 칼시토닌, CEA, 크로모그라닌 등의 검사를 시행하면 진단에 도움이 될 수 있다 [32].

유두암 의심의 경우 70-85% 정도에서 악성으로 진단된다 [19-21, 23, 24, 37-40]. 악성율이 연구마다 다른 이유는 모든 결절에 대해 수술을 시행하지 않고, 포함된 환자들의 기준이 다르고, 많은 병리의사의 판독이 포함되었기 때문이다.

6) 악성 (Malignant)

갑상선 결절 중 악성은 3-7%를 차지하며 이 경우 97-99%가 악성으로 진단된다 [18, 19, 21]. Theoharis와 Jo 등의 연구에서 이 범주의 악성율은 100%, 98.1% 였다 [23, 24]. 대부분의 악성으로 진단된 결절은 수술을 시행하는 것이 원칙이나, 전이암, 비호지킨 림프종, 미분화암의 경우 예외이다.

결 론

세침흡입생검의 결과는 다양한 권고안들이 있었고, 각 권고안들마다 다른 범주로 분류를 하였다. 또한 같은 용어를 사용하는 범주라도 다른 정의를 내려 병리의사뿐 아니라 임상사에게도 혼란이 있었다. 이에 Bethesda System이 발표되었다. 물론 이것이 완벽한 것은 아닐 것이다. 특히 범주 3, 임상 의미를 알 수 없는 비정형세포의 존재, 임상 의미를 알 수 없는 소포 병변은 논란의 여지가 많이 있다. 아직 많은 연구가 이루어지는 않았으나, Bethesda System을 바탕으로 한 일부 후향적 연구들은 각 범주가 의미하는 악성율과 진료 권고안을 실제 진료에서 적용할 수 있다고 하였다 [23, 24]. Bethesda System을 많이 이용하고, 병리 의사와 임상 의사간의 소통이 원활해지면 현재 Bethesda System이 가지고 있는 문제를 해결할 수 있을 것으로 생각된다. 금성 출신의 병리의사와 화성 출신의 임상 의사가 지구에서 원활한 소통을 할 수 있는 날이 오기를 기대한다.

요 약

갑상선 결절의 세포학적 진단이 증가함에 따라 공통된 용어와 일관된 대처방안이 필요하다. 이에 본 종설에서는 갑상선 세포진단의 베데스다 체계를 소개하고자 한다.

References

1. Powsner SM, Costa J, Homer RJ. Clinicians are from Mars and pathologists are from Venus. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1040-1046
2. Asp AA, Georgitis W, Waldron EJ, Sims JE, Kidd GS. Fine needle aspiration of the thyroid. Use in an average health care facility. *Am J Med* 1987;83:489-493
3. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-136
4. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142:926-931
5. Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management implications. *Arch Intern Med* 1987;147:97-99
6. Pepper GM, Zwickler D, Rosen Y. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodule. Results of a start-up project in a general teaching hospital setting. *Arch Intern Med* 1989;149:594-596
7. Werk EE, Vernon BM, Gonzalez JJ, Ungaro PC, McCoy RC. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. *Arch Intern Med* 1984;144:474-476
8. Guidelines of the papanicolaou society of cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. The papanicolaou society of cytopathology task force on standards of practice. *Diagn Cytopathol* 1997;17:239-247
9. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: past, present, and future. *Endocr Pract* 2004;10:234-241
10. 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;16:1003-1008
11. Ruby SG. Clinician interpretation of pathology reports: confusion or comprehension? *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:943-944
12. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-665
13. Pitman MB, Abele J, Ali SZ, 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;36:407-424
14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214
15. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol* 1987;31:587-590
16. Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery* 1989;106:980-985; discussion 985-986
17. Renshaw AA. Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol* 2001;116:477-482
18. Amrikachi M, Ramzy I, Rubenfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:484-488
19. 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
20. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-516
21. 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;111:306-315
22. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am J Surg* 1993;59:415-419
23. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010;134:450-456
24. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chheng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009;19:1215-1223
25. Kwak JY, Koo H, Youk JH, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology* 2010;254:292-300
26. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol* 2009;19:1923-1931
27. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-44
28. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-Up. *Cytojournal* 2006;3:9
29. Kelman AS, Rathana A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid* 2001;11:271-277
30. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle as-

- piration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc* 1997;72:913-916
31. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Enz C. World health organization Classification of Tumours Lyon, France: IARC, 2004
 32. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the national cancer institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425-437
 33. French CA, Alexander EK, Cibas ES, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol* 2003;162:1053-1060
 34. Giordadze T, Rossi ED, Fadda G, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch Z. Does the fine-needle aspiration diagnosis of "Hurthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocyctic features" denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol* 2004;31:307-312
 35. 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* 2006;34:330-334
 36. Chung D, Ghossein RA, Lin O. Macrofollicular variant of papillary carcinoma: a potential thyroid FNA pitfall. *Diagn Cytopathol* 2007;35:560-564
 37. Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, et al. The role of ultrasound in thyroid nodules with a cytology reading of "suspicious for papillary thyroid carcinoma". *Thyroid* 2008;18:517-522
 38. Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel S, Baloch ZW. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol* 2000;23:380-385
 39. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, et al. The role of BRAFV600E mutation and ultrasonography for the surgical management of a thyroid nodule suspicious for papillary thyroid carcinoma on cytology. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3125-3131
 40. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, et al. The combined role of ultrasound and frozen section in surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study. *World J Surg* 2009;33:950-957