대한두경부종양학술지
제10권 제2호 1994

갑상선 결절에 대한 세침흡입 세포검사의 수술전 진단적 가치

인제대학교 의과대학 부산백병원 외과학교실

전병민 · 이병욱 · 김상효 · 백낙환

=Abstract=

Preoperative Diagnostic Value of Fine Needle Aspiration(FNA) Cytology of Palpable Thyroid Nodules

Byeong Min Jeon, M.D., Byeong Wook Lee, M.D.,
Sang Hyo Kim, M.D., Nak Whan Paik, M.D.

Department of Surgery, Inje University Pusan Paik Hospital, Pusan, Korea

Since 1950s, fine needle aspiration(FNA) cytology has become increasingly popular and numerous reports have demonstrate its accuracy, safety and cost-effectiveness. To evaluate the role of diagnostic FNA cytology in the thyroid nodule, authors compared preoperative cytologic findings with postoperative histologic diagnosis in two hundred two thyroid nodules underwent surgical resection at Department of Surgery, Pusan Paik Hospital, from July 1990 to December 1993. FNA and thyroidectomy was performed primarily by one Head and Neck surgeon and specimen was interpreted by several pathologists.

One hundred seventy two FNAs(85%) were interpreted as positive for benign lesion or carcinoma and thirty(15%, cystic in 25, non-cystic lesion in 5 cases) were unsatisfactory specimens for interpretation.

The preoperative cytologic diagnosis of 172 cases revealed "benign" in 112, "suspicious cancer" in 10 and "cancer" in 50 cases.

Postoperative pathologic diagnosis showed "nodular goiter" in 64, "benign tumor" in 43, "thyroiditis" in 4 and "cancer" in 61 cases.

The value of preoperative FNA diagnosis for thyroid cancer yielded a sensitivity of 85.2%, a specificity of 92.7%, false negative rate 5.2%, false positive rate 4.5% and positive predictive value and overall accuracy were 86.6% and 90.1% respectively. Preoperative rate of malignancy could be increased up to 35.5% by using FNA.

KEY WORDS : Fine needle aspiration cytology · Thyroid nodules.

서 론

갑상선 결절의 수술전 진단에 있어, 세침흡입 세포검사(Fine Needle Aspiration Cytology)는 술기가 쉽고 경제적이며, 환자에게 큰 부담을 주지않고 언제든지 외래에서 실시할 수 있는 정확도가 높은 방법으로 알려져 있다. 이 검사로써 갑상선염 등에 대한 불필요한 수술을 피할 수 있고, 결절의 악성 및 양성 여부를 판단할 수 있으며, 특히 그 병리조직학적 소견이 임상적으로 큰 의의를 갖는 악성인 경우, 조직 유형을 판단할 수 있게 됨으로서 수술전에 술식 등의 치료 방침을 정할 수 있게 되었다.

이 검사의 단점으로는, 세침흡입 시술자의 숙련도와 세포 판독자의 능력에 따라 그 정확도가 크게 좌우된다는 점과, 수술을 필요로 하는 여포성암과 보존적으로 치료가 가능한 양성결절과의 감별 진단이 경우에 따라서는 쉽지 않다는 점이다.

이에 저자들은 1990년 7월부터 1993년 12월까지 3년 6개월 동안 본원 외과학교실에서 갑상선 결절에 대하여 시행한 수술전 세침흡입 세포검사의 판정과 갑상선 절제수술후 절제조직의 병리조직학적 진단을 얻은 202예의 결과를 비교분석하여, 다음과 같은 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

검사대상 및 방법

1990년 7월부터 1993년 12월까지 3년 6개월 동안 갑상선 결절로 세침흡입 세포검사를 실시한 후 갑상선 절제술로 병리조직학적 진단을 얻은 202명의 환자를 대상으로 양성율, 음성율, 감수성, 특이성, 양성 및 음성 예측도, 유효성등을 검사하였다. 이들의 연령분포는 11세에서 73세였고 남자 29명, 여자 173명으로 남녀비는 1 : 6이었다.

세포흡입방법은 앙아위 위치에서 경부를 신전시킨뒤 국소마취없이 20ml syringe에 21게이지 주사침을 사용하여 결절부위에 천자후 음압상태에서 여러방향으로 천자함으로 결절의 세포조직검체를 얻어 1분정도의 건조후 2개의 slide에 도말하여 95% 에탄올로 고정후 Papanicolaou 염색을 시행하였으며 낭종액일 경우는 즉각 원심분리기에 넣어 그 침전물을 도말하여 검체들을 다음의 4가지 군으로 분류했다.

1) 악성종양
2) 양성병변
3) 악성의 의심
4) 부적합 검체－낭종, 불충분한 도말표본

결 과

세포학적 검사와 병리조직학적 검사의 결과를 비교할 수 있었던 172예에서 세포학적 진단상 양성으로 판정된 경우는 112예(nodular goiter 36예, follicular lesion 75예, thyroiditis 1예, Fig. 1)이었고 악성이 의심되는 경우는 10예, 악성으로 판정된 경우는 50예(papillary ca. 39예, follicular ca. 11예, Fig. 2, 3)였다.

이 172예의 조직학적 진단은 양성종양 43예, nodular goiter 64예, 갑상선염 4예였으며 악성종양 61예(papillary ca. 44예, follicular ca. 17예)였다. 세포학적 진단상 nodular goiter lesion을 보인 36예의 조직학적 진단은 nodular goiter 32예, 양성종양 2예, 악성종양 2예(papillary cancer 1예, follicular cancer 1예)였으며, follicular lesion을 보인 75예의 조직학적 진단은 nodular goiter 27예, 양성종양 39예, 갑상선염 2예, 악성종양 7예(papillary cancer 2예, follicular cancer 5예)였고, 악성이 의심되는 10예는 양성종양 1예, 악성종양 9예(papillary cancer 6예, follicular cancer 3예), papillary cancer로 진단된 39예는 nodular goiter 3예, 양성종양 1예, 갑상선염 1예, papillary cancer 34예, follicular cancer로 진단된 11예는 nodular goiter 2예, papillary cancer 1예, follicular cancer 8예였다(Table 1).

악성종양의 진단에 있어서 세포학적 진단과 조직학적 진단을 비교한 결과 세포학적 진단의 감수성은 85.2%, 특이성 92.7%, 위음성율 5.2%, 위양성율 4.5%였으며 악성종양진단의 양성예측치는 86.6%, 음성예측치는 91.9%였다(Table 2).

202예의 검체중 unsatisfactory specimen은 30예로 세침흡입검사에 적합한 검체율은 85.1%였다. 이 30예는 낭성병변 25예, 비낭성병변의 불충분한 검체 5예였으며 이들의 조직학적 진단은 낭성병변의 경우 악성종양 5예(papillary cancer 2예, follicular

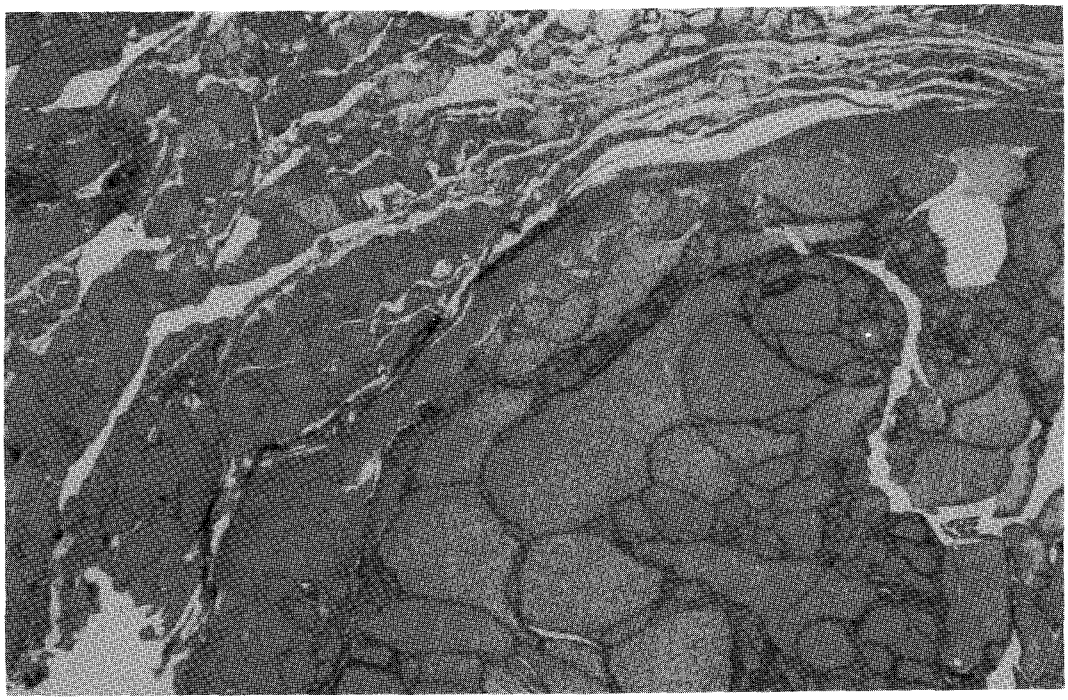

Fig. 1. At low magnification, this hyperplastic nodule contains variously sized follicles containing colloid(×10).

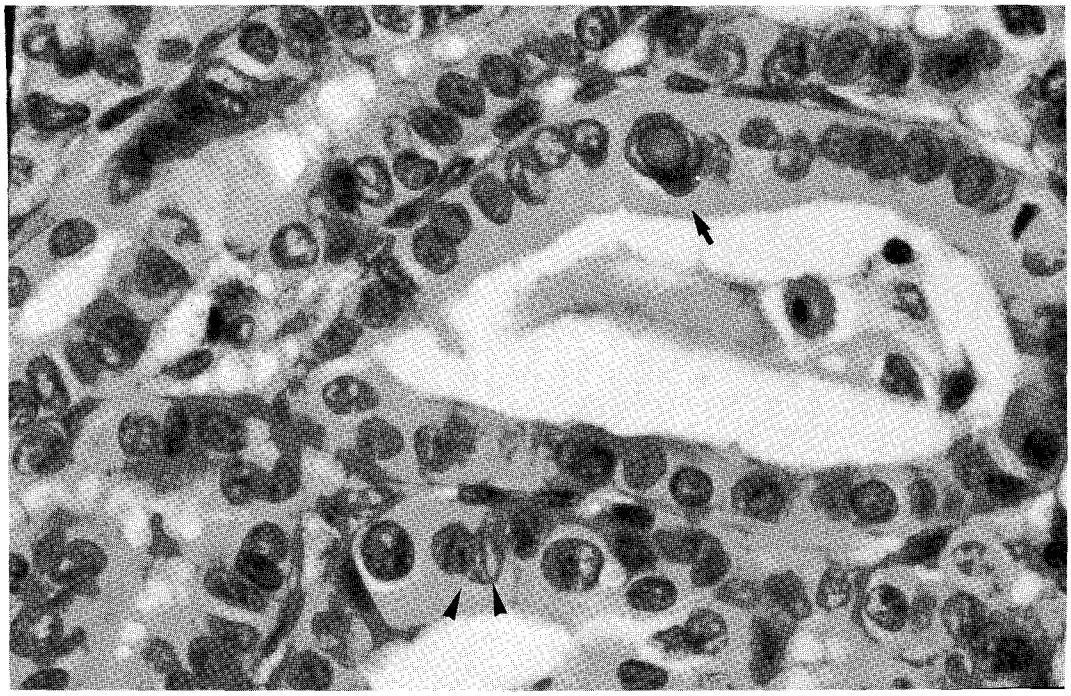

Fig. 2. The complex papillae are lined by a layer of cuboidal to low columnar cells, with irregularly distributed vesicular nuclei showing the typical nuclear features of papillary carcinoma cells, nuclear pseudoinclusion (arrow), and prominent longitudinal grooves(arrow head)(×450).

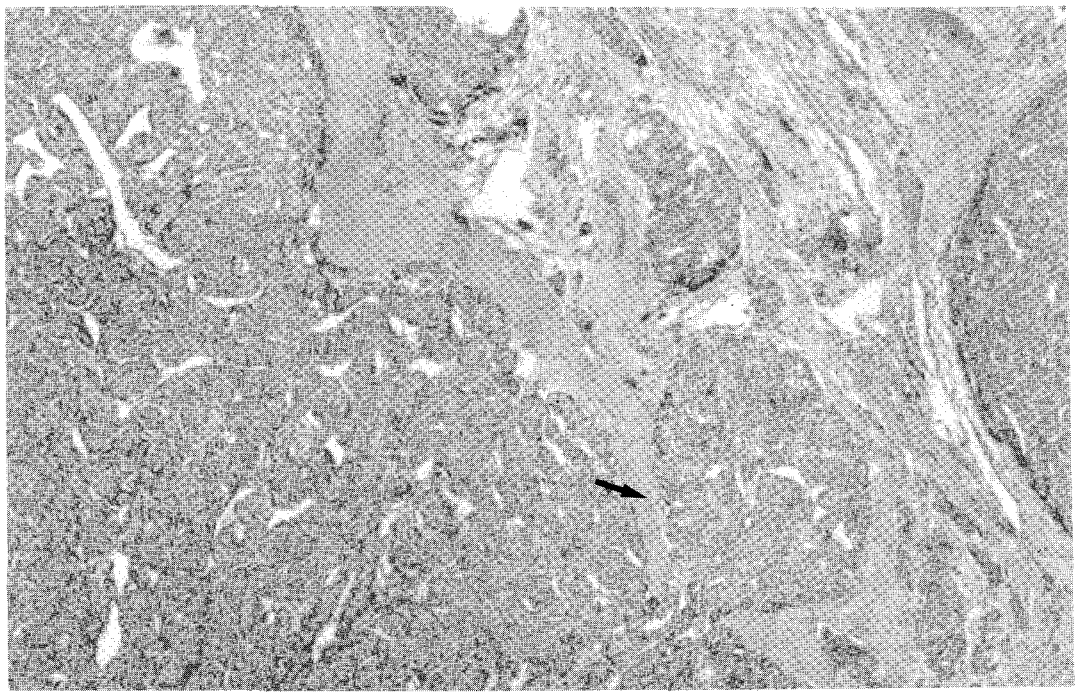

Fig. 3. The tumor is composed of small, closely packed follicles. The follicular neoplasm is surrounded by a thick fibrous capsule and penetrates the capsule(arrow), and the neoplastic nests are infiltrating to surrounding tissue(×10).

Table 1. Preoperative Cytologic & Postoperative histologic diagnosis of thyroid nodules

Histology	Benign			Malignant		
Cytology	Nodular goiter	Adenoma	Thyroiditis	Papillary	Follicular	
Benign						
Nodular goiter	32	2		1	1	36
Follicular lesion	27	39	2	2	5	75
Thyroiditis			1			1
Suspicious cancer		1		6	3	10
Cancer						
Papillary	3	1	1	34		39
Follicular	2			1	8	11
	64	43	4	44	17	172

cancer 3예), nodular goiter 6예, adenoma 8예, cyst 6예였으며 비낭성병변의 경우는 악성종양 2예(papillary cancer), nodular goiter 1예, adenoma 1예, Hashimoto's thyroiditis 1예이었다(Table 3).

고 안

갑상선 결절은 비교적 흔히 볼 수 있는 질환으로 유병율은 전 인구의 2~3%[8)9)]이며 국내의 박[2)]등에 의하면 전 인구의 1.5~2.5%를 차지하는 걸로 알려져 있다. 남여비는 1 : 9로 여성에서 호발한다. 갑상선암은 가장 흔한 내분비계 종양으로 모든 암의 1%[18)26)], 갑상선 결절환자의 5~15%라고 알려져 있으며 국내에서 수술후 병리조직검사로 판명된 갑상선 결절의 악성율은 5.6~24.2%[4)5)6)]로 보고

하고 있다. 그리고 갑상선암의 조직학적 분류에 따른 발생빈도는 전체 갑상선암의 85%가 분화가 잘된 암종으로 그중 70~75%는 유두상암이 차지한다고 하며 여포성암은 전체의 약 15%, 수질암이 4~8%, 미분화암이 7~10%를 차지한다[15)28)]고 하며 연령분포는 유두상암의 경우 30대, 40대에서, 여포성암은 40대, 50대의 중년층에서, 그리고 수질암과 미분화암은 60대 이후의 노년층에서 호발한다[22)30)]고 한다.

갑상선 결절의 술전진단방법으로는 촉진, radioisotope scan, ultrasound, hormone suppressive therapy, FNA등이 있으며 이들의 중요한 의의는 양성과 악성을 구별해내어 앞으로의 치료방향을 결정하는 것이다. 이중 갑상선 주사는 갑상선 결절을 조사하는데 널리 사용되어 왔으며 이중 ^{131}I와 ^{99m}TC이 가장 많이 사용되어지나 그 중에서도 ^{99m}TC이 가장 민감도가 높고 방사선 노출이 적고 1시간만에 결과를 얻을 수 있으며 또한 경제적 장점이 있으므로 screening test로 가장 많이 사용되어 지고있다[3)]. 이 갑상선주사를 이용한 대개의 연구에서 결절의 70%정도가 cold, 20%정도에서 warm, 10%정도에서 hot nodule을 나타낸다[28)]. 이중 hot nodule은 거의 대개 양성이며 cold nodule은 10~15%에서 악성을 나타내므로 cold nodule은 further evaluation이 필요하다. 또한 초음파도 non-invasive technique으로 cystic lesion과 solid lesion의 감별진단에 유용하나 이 둘다 결절의 세포형을 알지는 못한다는 단점이 있다.

그리고 환자의 병력이나, 이학적 소견, 갑상선 주사, 초음파에 근거를 둔 갑상선 결절의 암 진단율은 10~20%에 불과하다[14)]. FNA는 채취조직의 양이 적고 조직학적 구조가 파괴된다는 단점이 있으나 안전하고 비싸지 않으며 여러번 반복 시행할 수 있고 cystic lesion의 경우는 그 자체가 치료방법으로 사용가능하다. 또한 방사선 조사나 화학요법에 더 잘반응하는 악성임파종이나 미분화암을 가려내어 불필요한 수술을 줄일 수 있게 해주며 악성과 양성을 감별하는데 가장 정확한 방법으로 받아들여 지고있다. 만일 경험있는 의사가 세침흡입검사를 시행하고 경험많은 세포학자가 그 결과를 판독할때 95~97%의 정확도[14)]가 이루어 질 수 있다고 한다.

또한 초음파를 이용하여 결절의 크기나 물리적 특성을 미리 파악한다든지 초음파유도흡인술을 시행하면 기술적 실패를 훨씬 줄일 수 있으며[18)] FNA가 scan의 필요성을 감소시키지만 scan이 biopsy에 적합한 cold area를 나타내 준다고 믿어진다.

Frable[11)]등에 의하면 위음성율 0.3~6.4%, 위양성율 0.0~2.5%로 저자의 조사에 의한 위음성율 5.2%, 위양성율 4.5%와 유사하였으나 양성예측도는 89~98%, 음성예측도는 93.6~99.3%로 저자의 양성예측도 91.9%보다 다소 높았다.

그는 95%의 감수성과 특이성을 가지며 20%의 유병율(cold nodule에서 종양 유병율)을 보일때 예측도가 82%이상이어야 된다고 주장했으며 따라서 FNA가 갑상선 결절을 증명하는 좋은 screening test라고 하였다.

물론 아직까지 follicular proliferative lesion에 대한 FNA의 신뢰성은 검토할 여지가 있는데 이는 follicular lesion의 경우 악성, 양성의 감별진단이 종양의 capsular, vascular, stromal invasion 유무에 의하기

Table 2. Results of FNA

FN rate	5.2%	FN/total
FP rate	4.5%	FP/total
Sensitivity	85.2%	TP/TP+FN
Specificity	92.7%	TN/TN+FP
Positive PV	86.6%	TP/TP+FP
Negative PV	91.9%	TN/TN+FN
Efficacy	90.1%	TP+TN/TP+FP+TN+FN

FN : false negative　　TN : true negative
FP : false positive　　TP : true positive
PV : predictive value

Table 3. Unsatisfactory specimens

Histology / Cytology	Benign				Malignant	
	Nodular goiter	Adenoma	cyst	Hashimoto's thyroiditis	Papillary	Follicular
Cystic	6	8	6		2	3
Non-cystic	1	1		1	2	

때문이다. Van Herle[31]등은 FNA의 정확도가 50~90%로 다양한데 이는 흡입자와 세포병리학자의 경험에 의한다고 하였다.

결절의 흡인물은 절반에선 bloody, 나머지는 colloid 또는 fluid성을 띠며 colloid성 경우는 대개 adenomatous goiter, fluid성 경우는 종종 유두상암이나 미분화암이며[12)19)21)] 유두상암의 경우 psammoma bodies, papillary epithelial group, Orphan Annie핵이 발견되면 이 질환을 의심할 수 있다고 하였으며 최근 Rupp[23]등은 nuclear groove의 존재가 유두상암의 진단에 있어 중요한 역활을 한다고 하였다. Bloody 경우는 follicular neoplasm과 adenomatous goiter를 감별하는 것이 어렵다고 하며[10)19)27)29)], 이 경우는 cellularity와 세포핵의 양상이 신빙성이 없으므로 조직의 구조학적 검사가 이 들을 식별하는데 필수적이라 할 수 있다[13)20)]. 검사에 적합한 검체율은 70~98%[24]로 Rosen[27] 94%, Miller[23] 85%, 김[1] 등이 96%, 홍[7] 등이 87.1%로 각각 보고하고 있으며 저자의 경우는 85.1%였다.

Rosen[27]등은 unsatisfactory specimen의 경우 반복세침흡입검사의 필요성을 강조하고 있는데 그의 경우는 29명에서 반복검사를 시행하여 3명의 암환자와 10명의 선종환자를 찾아내었다고 한다. 또한 낭성병변의 천자시 낭종액의 도말표본에서는 원인되는 질환을 판단할 세포를 얻을 수 없으며 낭종액을 제거후 남은 결절에서 표본을 채취할 경우 진단율이 높을 것으로 생각된다. 그리고 4cm이하의 낭성병변은 악성율이 2%이하이지만 4cm 이상의 큰 낭성병변은 흡인물의 양성성향에 관계없이 악성의 가능성에 주목해야한다[32].

Prinz[25]등은 부적합검체 31예중 나중에 암으로 진단된 경우가 2예있었다고 하며 저자의 경우는 30예중 7예였다.

FNA의 합병증으로는 출혈, 동통, 일시적인 후두신경마비, 흡입통로를 통한 암세포의 전이, 기관지천공 등이 있을 수 있으나 이로 인해서 심각한 경우를 유발한 예는 보고된 바가 없다.

Hawkins[17]등은 FNA로 갑상선 수술율을 61%에서 14%로 낮출 수 있었다고 하며 Hamberger[16]등은 갑상선 수술율을 67%에서 43%로 낮출 수 있었고 대신 암 발견율을 14%에서 29%로 올렸다고 하며 Suen[29]등은 외과적으로 절제한 결절중 암 발견율을 14%에서 47%로 올릴 수 있었다고 한다. 저자의 경우는 갑상선 적응질환중 악성종양의 비율이 35.5%였다.

또한 FNA는 불필요한 갑상선 수술을 줄일 수 있게 해준다. 그러나 FNA는 다소의 위양성 및 위음성율이 있으므로 악성종양의 진단에 있어서 세침흡입검체의 채취, 판독에 정밀을 도모함은 물론 환자의 병력, 촉진 및 기타의 다른 진단방법 등을 병용하여 술전 악성종양의 진단율을 높임과 동시에 향후의 환자치료에 대한 계획을 세워야 하겠다.

결 론

1990년 7월부터 1993년 12월까지 만 3년 6개월 동안 본원 외과학 교실에서 갑상선 결절에 대하여 시행한 수술전 세침흡입검사의 판정과 갑상선 절제술후 병리조직학적으로 진단된 202예를 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 202예중 세포학적 진단에 부적합하였던 경우는 30예(14.9%)로 세포학적 진단에 적합한 검체율은 85.1%였다.

2) 부적합검체 30예는 낭성병변 25예, 비낭성병변 5예였으며 이들의 조직학적 진단은 악성종양 7예(papillary cancer 4예, follicular cancer 3예), adenoma 9예 nodular goiter 7예, cyst 6예, Hashimoto's thyroiditis 1예 등이었다.

3) 세포학적 진단과 조직학적 진단의 결과를 비교할 수 있었던 172예에서 세포학적 진단상 양성으로 판정된 경우는 112예(follicular lesion 75예, nodular goiter 36예, 갑상선염 1예)였고 악성의 의심은 10예, 악성은 51예로 papillary cancer 40예, follicular cancer 11예였다.

4) 172예의 수술후 병리학적 진단은 악성종양 61예(papillary cancer 44예, follicular cancer 17예), 양성종양 43예, nodular goiter 64예, 갑상선염 4예였다.

5) 세포학적 진단상 follicular lesion 75예 중 조직학적 진단상의 악성종양은 7예, 양성종양 39예, nodular goiter 27예, 갑상선염 2예였다.

6) 악성종양의 진단에 있어 세포학적 진단과 조직학적 진단을 비교한 결과, 세포학적 진단의 sensitivity는 85.2%였으며 specificity 92.7%, false ne-

gative rate 5.2%, false positive rate 4.5%였다. 또 악성종양 진단의 양성예측치는 86.6%, 음성예측치는 91.9%였고, 전체적 정확도는 90.1%였다.

7) 세포흡입검사 판정에 부적합하였던 경우, 조직검사에서 악성종양으로 진단된 경우는 7예로 이들은 cystic cancer 4예, occult cancer 1예, 검체부족 2예였다.

따라서 세침흡입검사로써 갑상선 결절에 대한 절제술의 적응질환 중 악성종양의 비율을 35.5%로 높힐 수 있었으며, 양성 follicular lesion으로 판정된 경우 조직학적으로 악성인 경우는 7예(6.7%)이었으므로 악성종양의 진단율을 높이기 위하여 세침흡입검체의 채취, 판독에 정밀을 도모함은 물론 임상의로서 세침흡입검사의 판정을 해석함에 있어 신중을 기하여야 하며 기타 진단방법을 병용하여 수술전 악성종양의 진단율을 높여야 할 것으로 사료된다.

Reference

1) 김영복 · 김현종 · 정성광 : *Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy cytology in thyroid nodules.* 외과학회지 *25 : 884, 1983*
2) 박규일 · 윤정한 · 제갈영종 : 재발성 갑상선암. 대한두경부종양 학술지 *8 : 72, 1992*
3) 박현진 · 문상은 : 외과적 갑상선 결절에 대한 임상적 고찰. 외과학회지 *45 : 920, 1993*
4) 전현주 · 문 철 · 허경발 : 갑상선 종류에 대한 임상적 고찰. 외과학회지 *32 : 159, 1987*
5) 정수일 · 조백환 : 갑상선 결절에 대한 임상적 고찰. 외과학회지 *34 : 521, 1988*
6) 정연학 · 이광만 · 정용철 · 채권묵 : 외과적 갑상선 질환의 임상적 고찰. 외과학회지 *35 : 123, 1988*
7) 홍기석 · 유명희 · 정준기 : *Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy cytology in thyroid nodules.* 대한의학협회지 *25 : 258, 1982*
8) Akerman M, Tennvall J, Biorklund A, Martensson H, Molle T : *Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. Acta Cytol 29 : 850-855, 1985*
9) Astwood EB, Cassidy CE, Aurbach GD : *Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. JAMA 174 : 459, 1960*
10) Block MA, Dally GE, Robb JA : *Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. Am J Surg 146 : 72-78, 1983*
11) Frable MAS, Frable WJ : *Fine needle aspiration biopsy revisited. Laryngoscope 92 : 1414-1418, 1982*
12) Friedman M, Shimaoka K, Getaz P : *Needle aspiration of 310 thyroid lesions. Acta Cytol 23 : 194-203, 1979*
13) Gharib H, Goellner JR, Zinsmeiter 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*
14) Goellner JR, Gharib H, Grant CS, et al : *Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980-1986. Acta Cytol 31 : 587, 1987*
15) Haff RC, Schecter BC, Armstrong RG and Evans WE : *Factors increasing the probability of malignancy in thyroid nodules. Am J Surg 131 : 707, 1976*
16) Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, Goellner JR, Zinsmeister AR : *Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. Am J Med 73 : 381-384, 1982*
17) Hawkins F, et al : *Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. Cancer 59 : 1206-1209, 1987*
18) Holm HH, Pedersen JF, Kristensen JK, Rasmussen SN, Hancke S, Jensen F : *Ultrasonically guided percutaneous puncture. Radilo Clin North Am 13 : 493-503, 1975*
19) Kung ITM, Yuen RWS : *Fine needle aspiration of the thyroid : Distinction between colloid nodules and follicular neoplasms using cell block and 21 gauge needles. Acta Cytol 33 : 53-60, 1989*
20) Lo Gerfo P, Starker P, Weber C, Moore D, Feind C : *Incidence of cancer in surgically treated thyroid nodules based on method of selection. Surgery 98 : 1197-1201, 1985*
21) Lowhagen T, et al : *Aspiration biopsy cytology in nodules of thyroid gland suspected to be malignant. Surg Clin North Am 59 : 3-18, 1979*
22) Miller JM : *Evaluation of thyroid nodules : Accent on needle biopsy. Med Clin North Am 69 : 1063-1077, 1985*
23) Miller TR, Abele JS and Greenspan FS : *Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Western J Med 134 : 198, 1981*
24) Nathan AR, Raines KB, Lee YTM, Sakas EL, Ribbing JM : *Fine needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules. Cancer 62 : 1337-1342, 1988*

25) Prinz RA, O'Morchle PJ, Barbato AL, et al : *Fine needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg 198 : 70-73, 1983*

26) Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu EW, Barsky SH, Brennan MF, Robbins J : *Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Arch Ubterb Ned 144 : 1169-1173, 1984*

27) Rosen IB, Wallace C, Strawbridge HG, Walfish G : *Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 90 : 747-756, 1981*

28) Sedgwick CE and Buckwalter JR : *Surgery of the thyroid gland. MPCS 15 : 39, 1974*

29) Suen KC, Quenville NF : *Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland : A study of 304 cases. J Clin Pathol 2 : 90-100, 1985*

30) Tollefsen HR, Shah JP and Hujvos AG : *Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. Am J Surg 124 : 468, 1972*

31) Van Herle AJ, Rich P, Ljung BME, Ashcraft MW, Solomon DH, Keeler EB : *The thyroid nodules. Ann Intern Med 96 : 221-232, 1982*

32) Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HTG, Miskin M, Rosen IB : *Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofuctioning thyroid nodule. Ann Intern Med 87 : 270-274, 1977*