



갑상샘 결절에 대한 진단적 접근

Diagnostic Approaches to Patients with Thyroid Nodules

강 호 철 | 전남의대 내과 | Ho-Cheol Kang, MD

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School

E-mail : drkang@chonnam.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(4): 405 - 416

Abstract

Thyroid nodules are epidemic with the rising use of high-resolution thyroid ultrasonography for health screening. The primary aim in investigating a thyroid nodule is to exclude the possibility of malignancy, which occurs in about 5% of nodules. Initial history taking and physical examination should focus on the clinical risk factors associated with thyroid cancer. Measurement of thyroid stimulating hormone (TSH) is the only biochemical test routinely needed to exclude autonomously functioning nodules. Thyroid ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy (US-FNA) is the most accurate standard diagnostic test for most thyroid nodules. Ultrasonographic features of nodules associated with increased risk of thyroid cancers include hypoechogenicity, microcalcification, irregular spiculated margin, taller-than-wide, Doppler signal in the nodules, and suspicious cervical lymphadenopathies. These findings are helpful in risk stratification of the nodules and in deciding which nodule should be sampled in multinodular goiters. The success of the procedure heavily depends on the experience and expertise of the clinicians. Knowledge on basic US-FNA techniques and some tricks is very important to improve overall diagnostic yields. Practically critical issues related to US-FNA are emphasized based on several guidelines and author's experiences.

Keywords: Thyroid nodule; Thyroid cancer; Thyroid ultrasound; Fine-needle aspiration biopsy

핵심용어: 갑상샘결절; 갑상샘암; 갑상샘초음파; 미세침흡인세포검사

서론

고 해상도 초음파를 이용한 건강검진의 증가로 갑상샘 결절 환자가 폭발적으로 증가하고 있으며 그 결과 갑상샘암은 국내 및 미국에서 가장 빠르게 증가하고 있는 암이다(1). 하지만 대부분의 갑상샘결절은 특별한 치료가 필요하지 않은 양성 갑상샘결절이며, 전체 갑상샘결절의 약 5%만이 갑상샘암이다(2, 3).

촉진 여부에 상관 없이 갑상샘결절이란 문제를 가진 환자

에서 가장 중요한 것은 악성결절을 진단하는 것이며 가장 효과적인 방법은 초음파유도 미세침흡인세포검사(ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, US-FNA)이다(4). 기능갑상샘결절(functioning thyroid nodule)로 초래되는 갑상샘항진증은 서양에 비해 동양에서 매우 드물다(5).

최근 여러 학회에서 개정된 갑상샘결절 진료 지침을 발표하였고 이는 새롭게 이루어진 많은 연구 결과를 반영한 것이다. 공통되는 부분과 서로 일치하지 않는 내용이 있어 혼

Table 1. Clinical risk factors for thyroid cancer

Degree of suspicion	High	Moderate	Low
Signs and symptoms	Rapid growth Cervical lymph nodes Fixation to tissue Vocal cord paralysis Hard nodule	Age < 20 or > 60 y Nodule > 4 cm and cystic Male Dubious nodule fixation Head and neck irradiation	No suspicious signs signs and symptoms
Percent of malignancy	71	14	11

란스러운 점이 있으나(6), 갑상샘초음파검사가 강조되는 공통점이 있으며 점차 US-FNA가 갑상샘결절의 표준검사가 되어가는 경향을 보여준다(2, 7~9). 기능갑상샘결절의 빈도가 매우 낮고 갑상샘유두암종(thyroid papillary carcinoma)이 갑상샘암의 대부분을 차지하는 국내의 역학적 현실과 조금 괴리가 있으나 기본적인 접근 논리는 타당하다고 할 수 있다.

필자는 최근 발표된 여러 갑상샘결절 진료 지침에 근거하여 국내 현실과 필자의 경험을 반영하여 실제적인 갑상샘결절의 진단적 접근법을 기술하고자 한다.

갑상샘결절의 진단

1. 병력청취와 신체검사

갑상샘결절의 초기 진단과정에서 병력청취와 신체검사는 중요하다(4, 10). 갑상샘유두암종의 5%는 가족성이며(11), 갑상샘수질암종의 20%는 보통염색체우성소질로 유전되므로 갑상샘암의 가족력을 확인한다(12). 과거 방사선 노출의 과거력은 중요하며 특히 소아 시기에 노출된 경우 갑상샘암의 위험은 매우 증가한다(10). 국내의 경우 체르노빌 원전 사고와 같은 대규모의 방사선 누출 사고는 없으나 과거 두정부 혹은 전신에 방사선치료를 시행했던 소아암 생존자들이 증가하고 있으므로 그러한 병력 확인은 필수적이다(13). 갑상샘결절의 이환 기간 및 성장 속도에 대한 정보는 중요하며, 레보티록신 억제요법에도 급격히 성장하는 결절은 암을 시사하는 소견이다. 삼킴 곤란, 발성 장애, 쉼 소리, 호흡 곤란, 기침과 같은 압박 증상들도 암의 가능성을 높인다(4).

축진되지 않는 작은 갑상샘우연종의 증가로 신체검사의

중요성이 감소하고 있으나 매우 딱딱한 결절, 피부에 고정된 결절 및 경부림프절 비대 소견은 암의 가능성을 매우 높이므로 진찰 시 확인해야 한다(4, 14). Table 1에 나

열된 고위험 소견 중 2개 이상을 가졌다면 실제 갑상샘암의 가능성은 100%라고 한다.

2. 혈액검사

갑상샘결절 환자에서 일상적으로 시행해야 할 혈액검사는 TSH이다(2, 4, 7, 9, 11). TSH가 정상범위보다 낮다면 기능갑상샘결절의 자율성(autonomy)을 확인하기 위해 갑상샘스캔을 시행해야 하며, 그 결과가 온결절 혹은 열결절이라면 악성의 가능성은 매우 낮으므로 미세침흡인세포검사를 시행할 필요가 없다(4). 유리T4와 T3를 추가로 시행하여 갑상샘항진증의 동반 유무에 따라 치료 여부를 결정한다(Figure 1). TSH가 높다면 동반되는 하시모토갑상샘염을 진단하기 위해 항갑상샘과산화효소항체(anti-TPO Ab)를 측정하고 초음파상 결절성 병변이 있다면 미세침흡인세포검사를 시행해야 한다. 대부분의 갑상샘결절 환자의 혈청 TSH는 정상이다. 서양의 경우 전체 갑상샘결절의 10%가 기능성결절이나 요오드섭취가 충분한 일본과 우리나라에서는 흔하지 않으므로(5) 필자의 경우 혈청 TSH와 갑상샘초음파 검사를 동시에 시행하고 있다.

일상적인 칼시토닌(calcitonin) 측정에 대해서는 논란이 많으며 미국갑상샘학회(ATA) 진료 지침은 중립적 태도를 취하고 있다(2). 갑상샘수질암이 드문 국내 현실을 감안하면 일상적인 칼시토닌 측정은 필요하지 않고 갑상샘수질암의 가족력 등 고위험 환자에서만 선별적으로 시행해야 한다고 생각한다. 보통 혈청 칼시토닌이 >100 pg/ml의 경우 갑상샘수질암을 시사한다(2).

분화갑상샘암의 종양표지자인 티로글로불린(thyroglobulin, Tg)은 다양한 갑상샘 질환에서 증가하므로 갑상샘결절의 진단에 전혀 도움이 되지 않는다(2).

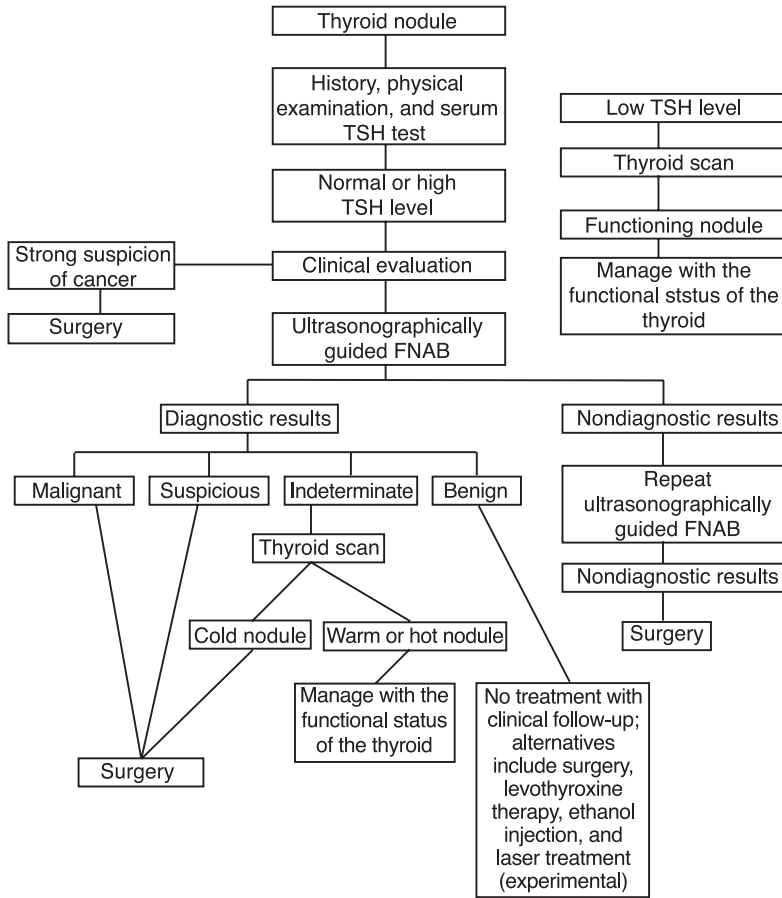


Figure 1. Diagnostic algorithm for thyroid nodules (modified from Ref. 4).

3. 갑상샘스캔(Thyroid Scan, Scintigraphy)

과거 갑상샘결절의 일상적 검사로 이용되던 갑상샘스캔은 최근 그 사용이 급격히 감소하였으며 TSH가 낮아 결절의 자율성을 확인해야 되는 경우, 혹은-세포학적으로 미결정형(indeterminate category) 소견으로 결절의 수술 여부를 결정해야 하는 경우가 아니라면 거의 사용되지 않는다(15). 전술했듯이 기능갑상샘결절은 악성의 가능성이 매우 낮아 미세침흡인세포검사가 필요하지 않고, 세포학적으로 소포종양(follicular neoplasm)과 같이 미결정형 소견을 보이는 경우 갑상샘스캔을 시행하여 냉결절 환자에서만 선택적인 수술을 시행하는데 도움이 된다. 흔히 사용하는 $^{99m}\text{-TcO}_4^-$ 은 갑상샘에 섭취되거나 유기화(organification)되지 않으므로 ^{123}I 을

이용한 스캔이 선호되나 고가이며 검사 시간이 오래 걸린다.

4. 경부 전산화단층촬영술(CT), 자기공명영상(MRI), 양전자방출단층촬영술(PET)

경부 전산화단층촬영술과 자기공명영상은 갑상샘결절의 악성 여부를 진단하는데 크게 도움이 되지 않으며 흉골하갑상샘종(substernal goiter)의 평가 혹은 이미 진단된 갑상샘암의 병기 결정에 이용된다(16). 최근 이용이 증가하고 있는 양전자방출단층촬영술 역시 갑상샘결절의 초기 진단 도구로는 권고되지 않는다. 하지만 양전자방출단층촬영술 결과 갑상샘에 국소적인 ^{18}F -FDG 섭취를 보이는 결절이 있다면 악성의 가능성이 30~50% 정도이므로 반드시 US-FNA를 시행해야 한다(17). 미결정형 갑상샘결절에서 양전자방출단층촬영술은 의사결정 과정에 도움이 되지 않는다(18).

5. 갑상샘초음파검사와 초음파유도 미세침흡인세포검사

고해상도 갑상샘초음파는 갑상샘에 대한 정확한 해부학적 정보를 실시간으로 제공하여 다양한 시술 시 정확한 유도를 가능하게 하는 매우 유용한 검사법으로, 최근 그 이용이 급격히 증가하고 있다(19~22). 모든 갑상샘결절 진료지침은 갑상샘결절의 진단시 갑상샘초음파를 모든 환자에서 시행할 것을 권고하고 있다(2, 8, 9). 이러한 배경에는 촉진만으로 얻어진 결절에 대한 정보가 부정확하며(19), 촉진이 안되는 작은 갑상샘우연종의 문제를 가진 환자가 증가했고(23), 두 개 이상의 결절을 가진 환자가 상당수이며, 초음파 유도를 시행한 경우 보다 적절한 검체를 획득할 가능성이 높기 때문이다(24~26). 미국초음파영상의학협회(The

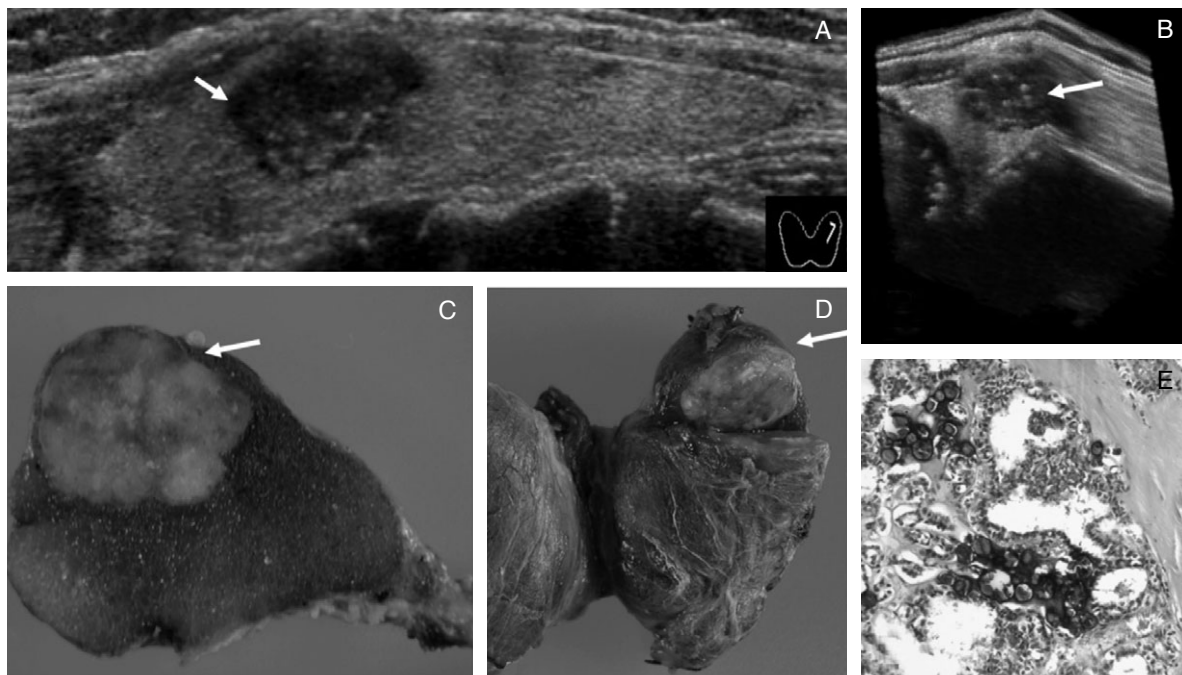


Figure 2. (A) A hypoechoic nodule has multiple internal microcalcifications, which is typical for thyroid papillary carcinoma, (B) 3D-recondtion US image shows solid hypoechoic nature of the tumor with multiple microcalcifications, (C, D) Surgical specimen shows a whitish to yellowish lobular nodule with multiple internal calcifications, (E) Pathologic examination confirms the diagnosis of thyroid papillary carcinoma with multiple microcalcifications. The tumor has high cellularity and multiple psammoma bodies.

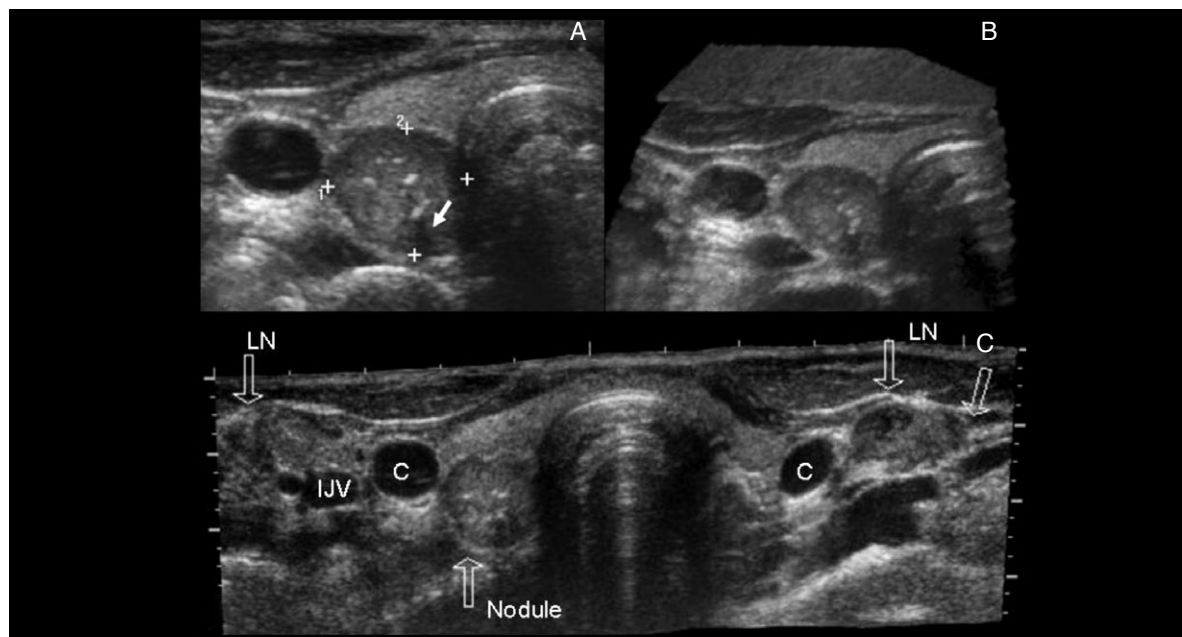


Figure 3. (A) A hypoechoic nodule containing multiple internal microcalcifications is shown in right lobe of the thyroid, (B) 3D-image showing the microcalcifications in the nodule, (C) Multiple bilateral lymphadenopathies(LN) are evident in both internal jugular chains.

Table 2. Ultrasound features associated with thyroid cancer (modified from Ref. 8)

US features	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Hypoechoogenicity	26.5~87.1	43.4~94.3	11.4~68.4	73.5~93.8
Microcalcification	26.1~59.1	85.8~95.0	24.3~70.7	41.8~94.2
Irregular margins or no halo	17.4~77.5	38.9~85.0	9.3~60.0	38.9~97.8
Taller-than-wide	32.7	92.5	66.7	74.8
Solid	69.0~75.0	52.5~55.9	15.6~27.0	88.0~92.1
Doppler signal in the nodule	54.3~74.2	78.6~80.8	24.0~41.9	85.7~97.4

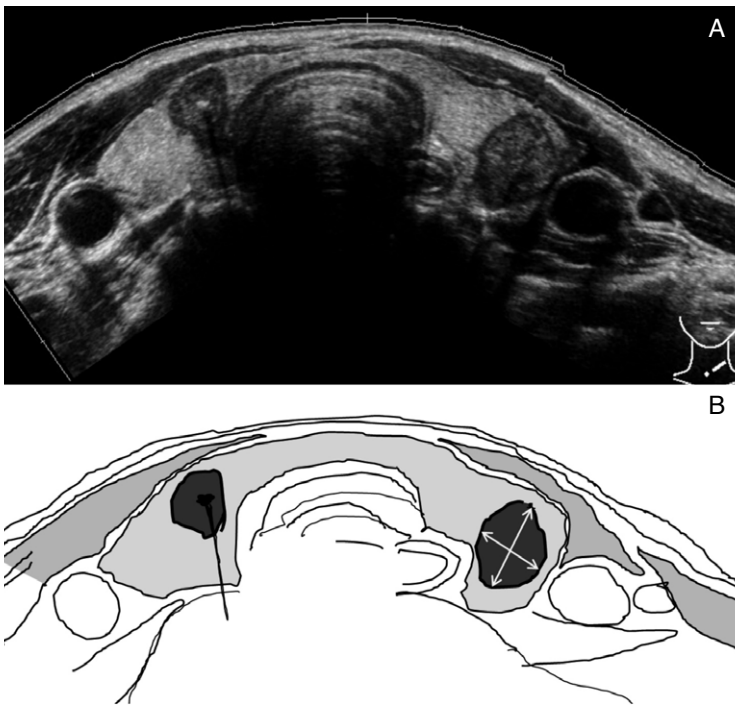


Figure 4. (A) A panoramic thyroid US view of multifocal papillary carcinoma. A hypoechoic nodule is seen in each lobe of the thyroid. Right lobe nodule has central dense calcification and anechoic shadowing. Both nodules are taller-than-wide and hypoechoic. (B) Schematic drawing of the US clearly shows the taller-than-wide nature of the nodules.

Society of Radiologists in Ultrasound, SRU)의 갑상샘결절 진료지침은 결절의 초음파검사상 위험 소견에 근거하여 US-FNA를 시행해야할 결절의 크기를 규정하고 있으나(위험이 증가할수록 작은 결절에서 US-FNA시행한다), 1 cm 이하의 작은 갑상샘미세유두암종이 흔한 국내 현실에 그대로 적용하기는 힘들다. 미국갑상샘학회(American Thyroid

Association, ATA)와 미국임상내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)에서는 1 cm 이하의 결절이더라도 초음파상 위험소견이 있거나 임상적인 위험요인(과거 방사선 노출, 갑상샘암의 가족력)이 있는 경우에는 US-FNA를 시행할 것을 권하고 있다(2, 7). 국내에서 시행된 크기가 1.5 cm 이하인 갑상샘 우연종 환자를 대상으로 시행된 한 연구 결과를 보면 US-FNA결과 12%에서 갑상샘유두암종이 발견되었고 수술결과 69%에서 이미 갑상샘피막침범 혹은 림프절전이와 같은 갑상샘외 확대(extrathyroidal extension)가 관찰되었으며 39%에서 다발성암이었다고 하므로 결절의 크기가 작다는 이유만으로 무시해서는 안된다(27). 1 cm 미만의 작은 결절 중에서 그 크기가 5 mm 이상인 의심스러운 결절에서만 선택적인 US-FNA를 권고하는 이론도 있는데, 이는 작은 결절에서는 초음파 소견이 정확하지 않고 US-FNA 결과 적절한 검체 획득의 가

능성이 낮으며 5 mm 미만의 갑상샘미세유두암종의 경우 공격적인 임상상을 보이지 않기 때문이라한다(28, 29).

암을 시사하는 초음파 소견을 아는 것은 매우 중요하며, 저음영결절(hypoechoogenicity, Figure 2~4), 미세석회화(microcalcification, Figure 2, 3, 5), 불규칙한 변연(irregular or spiculated margin, Figure 2), 둥글지 않고

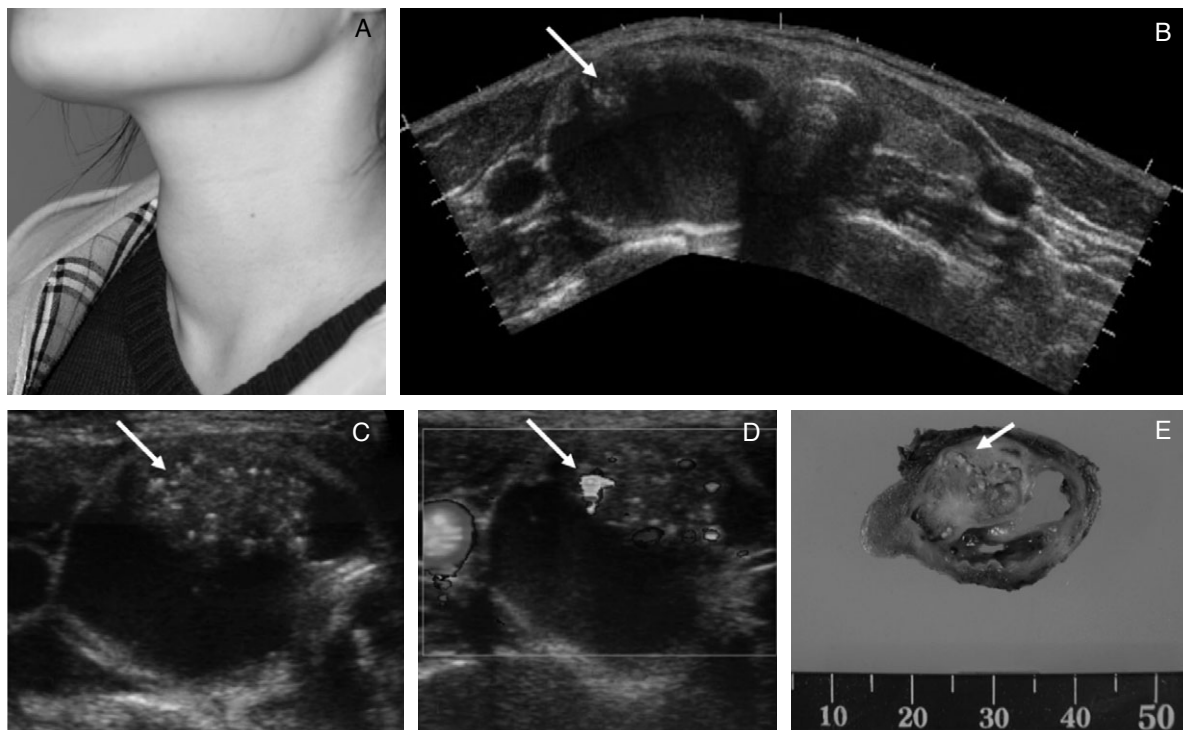


Figure 5. A case of mixed solid and cystic nodule with multiple risky US features in solid portion. (A) A lump in right side of the neck, (B) A mixed solid-cystic nodule is seen in right lobe of the thyroid. (C) Typical multiple microcalcifications are observed in solid portion of the nodule. (D) Vascular signals are evident in solid portion of the nodule. US-FNA was performed in the solid portion using capillary technique. (E) Cross sectioned specimen of resected mass shows the similar findings between US image and real mass. Cystic papillary was confirmed on pathologic examination.

긴 결절(taller-than-wide shape, Figure 4), 고형결절(solid, Figure 2~4), 굵고 거친 석회화(dense or coarse calcification, Figure 9), 결절 내의 도플러 신호(doppler signal in the nodule, Figure 5), 동반되는 경부 림프절 비대(Figure 6) 등을 들 수 있다(4, 8, 30~33). Table 2를 보면 이러한 초음파 소견만으로는 암을 명확히 배제할 수는 없다는 사실을 알 수 있다. 한 결절에서 동시에 여러가지 위험 소견들이 함께 보인다면 암의 가능성이 더욱 증가한다고 알려져 있으나, 초음파 소견만으로 암을 진단할 수 없으므로 보완적인 US-FNA가 필요하다. 초음파 소견에 근거하여 US-FNA가 필요한 고위험 갑상샘결절만을 선별하려는 연구자들의 노력들이 진행되고 있으며(31, 32), 새로운 초음파 위험소견들이 보고되고 있으므로 더욱 더 선택적인 US-FNA가 가능해질 것으로 기대된다(34, 35).

저음영결절은 갑상샘암의 경우 세포밀도가 높고 갑상샘 소포 구조가 없어 초음파 투과를 잘하기 때문에 보이는 소견으로 갑상샘 전면의 띠근육(strap muscle) 음영보다 더 낮다면 악성의 가능성이 증가한다고 한다(Figure 2)(31). 갑상샘의 음영이 감소되어 있는 하시모토갑상샘염 혹은 그 레이브스병에 동반된 결절들의 경우 주변 갑상샘 음영의 변화로 실제 저음영결절이더라도 동일음영(isoechoic)으로 관찰될 수 있으므로 주의해야 한다. 그레이브스병 혹은 하시모토갑상샘염 환자에서도 특별히 갑상샘암의 빈도가 높지는 않으나 결절성 병변이 흔히 발견되므로 초음파 소견에 근거하여 US-FNA를 시행해야 한다(36).

초음파 검사에서 보이는 미세석회화는 조직학적으로 갑상샘유두암종에서 보이는 사중체(psammomma body)가 그 본체로 특이도가 높은 소견이다. 초음파상 음영이 높은

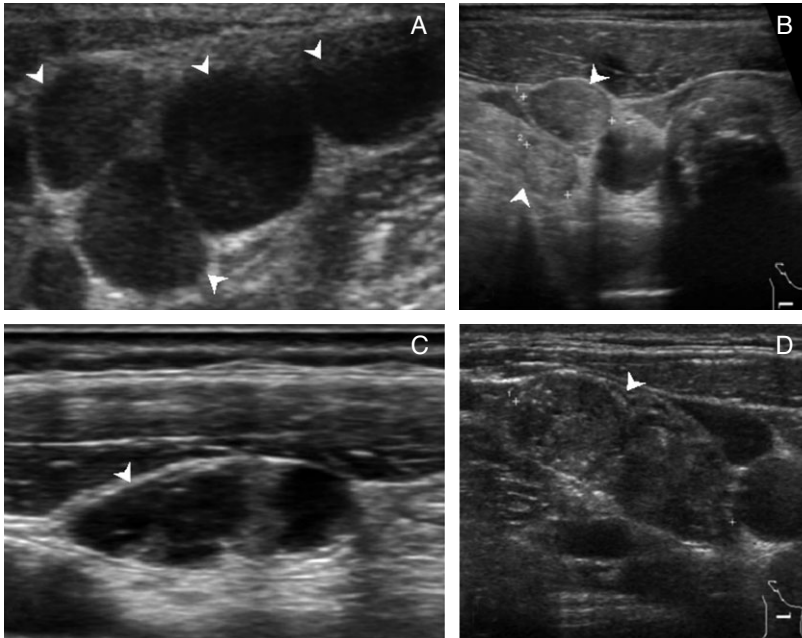


Figure 6. Examples of suspicious lymphadenopathies (LAP) suggesting metastases. (A) Round multiple LAP, (B) Round LAP with internal hyperechogenicity, (C) LAP with cystic change, (D) LAP with multiple microcalcifications.

점처럼(punctate) 보이며 대개 소그림자(acoustic shadow)를 동반하지 않는다. 콜로이드낭(colloid cyst)에서 보이는 혜성꼬리허상(comet tail artifact)을 미세석회화로 오인하는 경우가 있으므로 주의한다(37, 38).

결절의 주변부에 저음영의 테(halo)가 보이지 않고 불규칙한 가장자리(irregular margin)를 보이는 소견은 많은 갑상샘유두암종이 피막을 형성하지 않고 침윤성 성장을 하므로 발생하는 소견이지만 특이성이 떨어진다(30).

결절의 모양이 둥글지 않고 긴 소견은 암의 경우 원심성(centrifugal) 성장을 하지만 모든 방향으로 그 성장이 균일하게 이루어지지 않기 때문이며, 암의 진단에 특이도가 높다(30, 31).

의심스러운 경부 림프절병증의 소견들로는 림프절 음영이 높음, 크기 ≥ 8 mm, 둥근 모양(short-to-long axis ≥ 0.5), 점석회화 혹은 미세석회화, 림프절문이 관찰되지 않음, 양성 변화 및 컬러도플러 검사상 전반적인 혈류증가 소견을 들 수 있다(Figure 6). 흔하게 볼 수 있는 반응성 림프절병증은 저음영의 타원형이며 중심부에 림프절문(hilum)이 선모양의 고음영으로 관찰된다.

US-FNA는 갑상샘결절에 대한 가장 명확한 해답을 주는 검사법으로 과거 촉진에 의한 FNA를 빠르게 대체해가고 있다(4, 26). 비용이 더 증가할 수 있으나 갑상샘초음파 검사

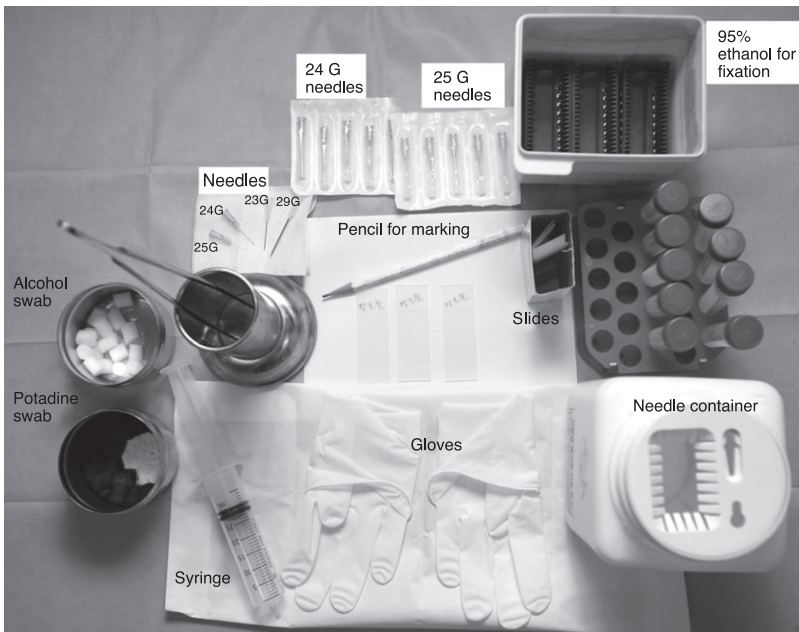


Figure 7. US-FNA equipment is simple and inexpensive. Small needles (25~27 G) are critically important to improve diagnostic yield and to decrease the pain.

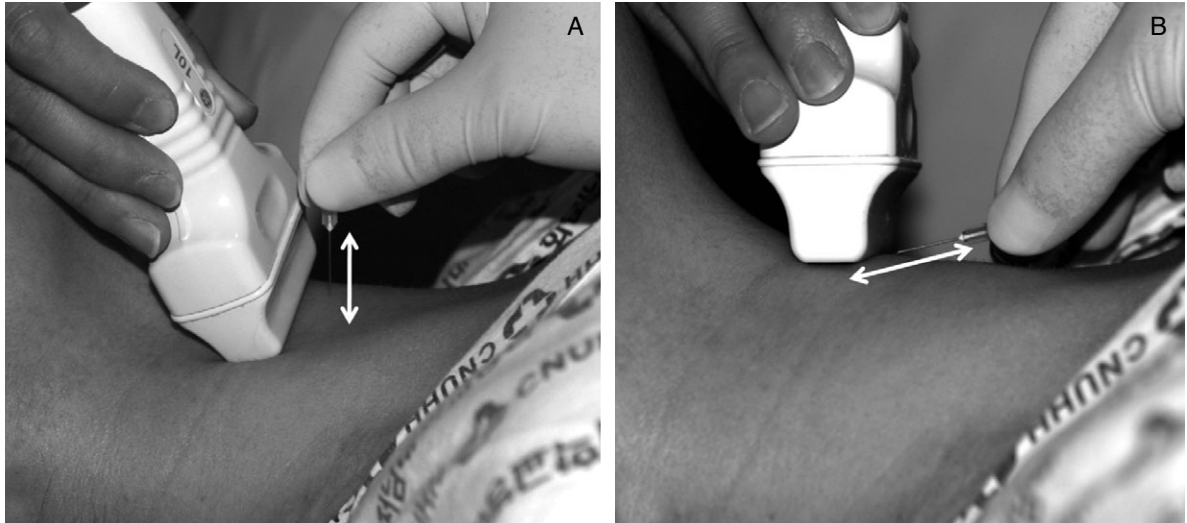


Figure 8. Non-aspiration US-FNA with 25- or 27-G needle. Angle correction is shown based on the location of the nodule.
 (A) A more-vertical angle is used for a deep nodule.
 (B) A less-vertical, more-obtuse angle is used for biopsy of a more superficial nodule.

와 같이 시행한다면 초음파유도 비용을 절약할 수 있다. 특징적인 세포학적 소견을 가진 갑상샘유두암종이 절대적으로 많은 국내 상황에서는 보다 효과적인 검사법이며, 소포성종양(follicular neoplasm)과 같은 미결정형으로 인한 고민보다는 부적절한 검체로 인한 문제가 더 흔하다. US-FNA가 특히 효과적인 경우는 일부 양성 성분을 포함하고 있는 결절로 고형부분에서 선택적인 검체획득을 가능하게 한다(2, 39). 축진이 되지 않는 작은 결절, 2개 이상의 결절을 보이는 다결절성 갑상샘종, 갑상샘 뒤쪽에 위치한 결절, 혈관이 매우 풍부한 결절, 심한 석회화를 동반한 결절들에서도 US-FNA가 더 유용할 수 있다(25).

갑상샘질환에 유능한 세포병리학자의 판독은 결정적이며 쉽게 의사소통할 수 있는 체제를 만드는 것은 중요하다. 세포병리학자의 판독결과는 다양할 수 있는데 가능하다면 ① 부적절한 검체(inadequate), ② 양성결절(benign), ③ 미결정형(indeterminate), ④ 의심스러운 소견(suspicious), ⑤ 악성(malignant)이란 5가지 범주로 표준화하면 임상가들의 의사결정에 혼란을 줄일 수 있다(40). 소포성종양으로 대표되는 미결정형의 경우 약 20~30%에서 갑상샘소포암종 혹은 갑상샘유두암종의 소포아형과 같은 악성이므로 수

술적 절제를 해야하나, 세포학적 소견을 보다 세분하고 임상적 위험요인(크기 > 2.5 cm)을 고려해서 선택적 절제를 시행해야 한다는 의견도 있다(41, 42). 갑상샘스캔을 시행하여 악성의 가능성이 낮은 기능성결절을 배제하는 것도 좋은 방법이다. 의심스러운 소견과 악성 소견을 보이는 경우는 수술적 절제를 시행한다.

US-FNA를 시행하는 방법에는 흡인법과 비흡인법(non-aspiration technique)이 있으며 필자가 선호하는 검사법은 비흡인법이다. 무엇이든 시술자가 익숙한 검사법이 최선이겠으나 비흡인법이 배우기 쉽고 덜 침습적이며 작은 결절의 검사에 유리하다(41, 43, 44). 전술하였듯이 갑상샘미세침흡인검사법의 가장 큰 문제점은 부적절한 검체로 인한 것이며 대부분 혈액의 흡인으로 초래되는 문제이다(4, 45). 23~27 G의 바늘이 이용되며 필자는 25 G 바늘을 가장 선호한다. 환자에게 시술 과정을 자세히 설명하면 대부분 국소마취 없이 시술이 가능하나 불안감이 심한 환자와 검사 과정에서 어려움이 예견되는 경우(여러 번 시술해야 하는 경우)에는 국소마취를 시행하는 것이 좋다. 리도카인 주사 시 공기방울을 잘 제거하고 주사해야 초음파 유도를 정확히 할 수 있다. 아스피린과 항응고제를 복용하고 있는 환자에

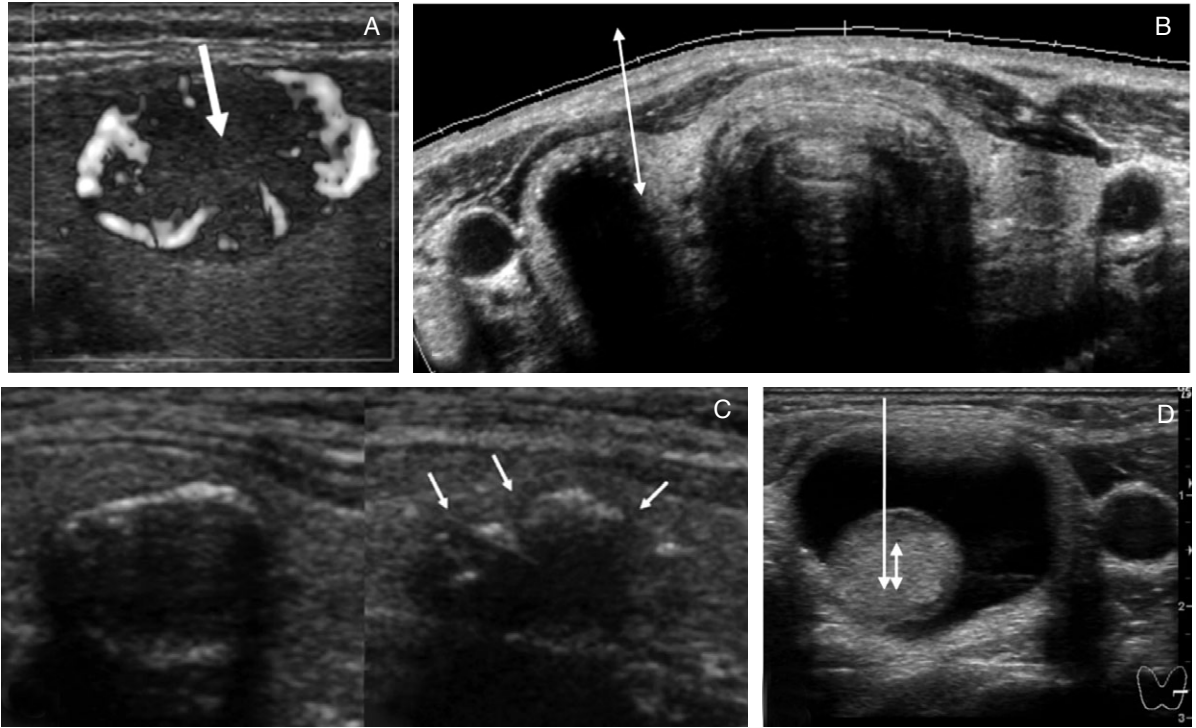


Figure 9. Some tricks for difficult US-FNA.

- (A) A highly vascular nodule. Doppler vascular mapping is helpful to avoid the puncture of vessels.
- (B) A densely calcified nodule. When the calcified nodule cannot be penetrated with the needle, obtain the sample from the interface between the nodule and normal thyroid parenchyme.
- (C) A nodule with thin eggshell calcification. Multiple breaks were seen after the US-FNA.
- (D) A mixed solid-cystic nodule. FNA should be done in solid portion.

서도 US-FNA는 금기가 아니며(4), 가능한 27 G와 같은 가는 바늘을 사용하는 것이 좋다. 바늘을 연필 잡듯이 엄지와 검지로 잡고 초음파 탐색자(probe)의 중앙에 결절이 위치하도록 초음파 유도를 하고 탐색자의 중앙부위의 피부를 통해 수직으로 바늘을 진입시키면 바늘의 끝이 결절로 진입하는 것을 실시간으로 확인할 수 있다(Figure 8)(41). 이때 바늘의 사단(bevel)이 위를 향하도록 해야 초음파 관찰이 유리하다. 초음파를 보면서 결절의 다양한 부위에서 바늘의 빠른 전후운동과 회전운동을 통해 검체를 얻어야 하며 결절의 중심부보다는 결절의 주변부가 검체획득에 유리하다. 모세관현상으로 바늘의 허부(hub)에 검체가 올라오면 바늘을 즉시 제거해야 혈액으로 인한 희석을 감소시킬 수 있다. 주사기를 이용하여 바늘로부터 검체를 슬라이드로 단번에 밀

어내고 즉시 다른 슬라이드를 이용하여 얇게 바른(smear) 다음 즉시 95% 에탄올에 고정한다. 이 과정에서 너무 지체하는 경우 건조인공물(dry artifact)로 인해 판독이 어려워진다. May-Grunwald-Giemsa 염색을 하는 경우 공기중에서 슬라이드를 건조시키지만 세포핵의 특징을 잘 보여주는 Papanicolaou 염색법이 국내의 현실에 유리하므로 에탄올에 즉시 고정하는 것이 좋다. 한 결절에서 적어도 2~4회 이러한 과정을 반복해야 하는데 지나치게 많이 얻어진 검체는 대부분 혈액이다. 초음파 유도법으로 깊숙히 위치한 결절의 검사에 유리한 평행법(parallel approach)도 있으며 탐색자의 끝 부분에서 초음파빔과 평행하게 바늘을 진입시켜 바늘의 전장을 관찰할 수 있는 장점이 있으나 굵고 긴 바늘(6~9 cm)이 필요하므로 보다 침습적이다(46). 섬유화가

심한 결절에서와 같이 비흡인법으로 검체가 얻어지지 않는 경우 흡인법을 병용하는 것도 좋은 방법이다.

어려운 US-FNA 시행 시 도움이 되는 몇 가지 요령을 아는 것은 중요하다(Figure 9). 혈관이 매우 풍부한 결절에서는 검체 획득이 어려운데, 도플러초음파를 시행하여 결절 주변 및 내부에 혈관 분포를 파악(vascular mapping)하고(Figure 9A) 혈관이 없는 부위에서 시행하면 적절한 검체를 얻는 가능성이 높아진다(47). 갑상샘협부(isthmus)와 같이 피부에 너무 근접한 결절은 수직으로 바늘을 진입시키면 검체를 얻기 곤란할 뿐만 아니라 기관을 천자할 위험이 높다. 바늘을 피부와 거의 수평으로 눕혀서 진입시키면 바늘이 잘 고정되어 수술이 용이하다(Figure 8B). 반대로 깊은 부위의 결절은 바늘을 거의 수직으로 세워서 진입시켜야 한다. 낭종성 변화를 동반한 혼합음영(mixed echoic) 결절에서는 고형부위에서 US-FNA를 시행해야 하며(Figure 9D), 반복적인 낭액흡인으로 적절한 검체를 얻기가 힘들다면 낭액을 제거 후 남은 고형 부위에서 시행한다. 낭성결절은 부적절한 검체를 초래하는 대표적인 원인이다(48). 난각석회화(eggshell calcification)와 같이 심한 석회화를 동반하고 있는 결절에서도 적절한 검체를 얻기 어렵다. 석회화가 얇다면 석회화를 뚫고 바늘의 진입이 가능하나(Figure 9C) 그렇지 않은 경우가 더 흔하다. 석회화된 결절과 정상 갑상샘의 경계 부위에서 결절의 벽을 굵듯이 시행하면 적절한 검체를 얻는 경우도 있으므로 시도해 본다(Figure 9B). 두개 이상의 결절을 보이는 다결절성갑상샘종에서는 어느 결절에서 US-FNA를 시행해야 하는지 혼란이 초래될 수 있는데, 결절의 크기보다는 초음파 특징을 고려하여 가장 악성의 위험이 높은 결절에서 시행하고, 초음파 소견이 모두 동일하다면 가장 큰 결절에서 시행한다(2, 22). 한 개 이상의 결절에서 US-FNA를 시행한다면 위음성의 가능성을 감소시킬 수 있다(7).

6. 면역조직화학염색과 분자생물학적 표지자의 이용

세포학적 소견에서 미결정형을 보이는 경우 악성결절을 진단하기 위해 galectin-3, HBME-1과 같은 면역염색법의 유용성이 다수의 연구자에 의해 보고되었으나 일치되는 의

견은 없으며, 미세침흡인세포검사 검체에서 BRAF 유전자 돌연변이와 같은 다양한 유전자 이상을 검사하여 갑상샘암의 진단 및 생물학적 행동 양상을 예측하려는 다양한 시도들이 있으나 아직 일상적 진단 과정에 적용시키기는 어렵다(2, 14, 42, 49).

결론

갑상샘결절 환자에서 가장 중요한 것은 갑상샘암을 진단하는 것이며 그 방법은 US-FNA이다. 병력청취와 신체검사를 통해 악성결절의 위험도를 판단하고 TSH 검사를 시행하여 기능갑상샘결절을 배제한 후 결절에서 갑상샘초음파 검사와 US-FNA를 시행한다. 갑상샘초음파는 매우 자세한 결절의 해부학적 정보를 제공하며 갑상샘암을 시사하는 소견들로 저음영결절, 미세석회화, 불분명한 경계, 등글지 않은 결절, 결절내 석회화, 의심되는 림프절 비대와 같은 초음파 소견들을 들 수 있다. US-FNA는 전통적인 미세침흡인세포 검사에 비해 부적절한 검체를 줄일 수 있는 방법으로 갑상샘결절의 진단에 결정적인 역할을 한다. US-FNA는 수술자의 의존적인 검사법으로 부적절한 검체 획득의 문제점은 몇 가지의 술기와 경험의 축적을 통해 해결할 수 있으며, 세포학적 미결정형의 문제는 진보하고 있는 분자생물학적 표지자들이 장차 해결해 줄 수 있을 것으로 기대한다. 실제적인 측면에서 기술한 본 특집을 통해 평소의 의문점이 해소되고 갑상샘결절의 결정적인 진단법인 US-FNA에 친숙해지는 동료들이 늘어나기를 기대해 본다.

참고문헌

1. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 295: 2164-2167.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 109-142.
3. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008; 22: 901-911.

4. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-71.
5. Fukada S. Toxic multinodular goiter. *Nippon Rinsho* 2006; 64: 2227-2232.
6. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 493-505.
7. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical Practice for the Diagnosis and Management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2006; 12: 63-102.
8. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
9. Kim WB, Kim TW, Kwon HS, Moon WJ, Lee JB, Choi YS, Kim SK, Kim SW, Chung KW, Baek JH, Kim BI, Park DJ, Na DG, Choe JH, Chung JH, Jung HS, Kim JH, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Hong SW, Hong SJ, Lee JH, Yi KH, Jo YS, Kang HC, Song M, Park JW, Yoon JH, Kang SJ, Lee KW. Management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *J Korean Endocr Soc* 2007; 22: 157-187.
10. Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559.
11. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 2004; 292: 2632-2642.
12. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
13. Brignardello E, Corrias A, Isolato G, Palestini N, Cordero di Montezemolo L, Fagioli F, Boccuzzi G. Ultrasound Screening for Thyroid Carcinoma in Childhood Cancer Survivors: A Case Series. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4840-4843.
14. Bui A, Mazzaferri E. CME New Paradigms in the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *The Endocrinologist* 2007; 17: 35.
15. Cases JA, Surks MI. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. *Seminars in Nuclear Medicine* 2000; 30: 81-87.
16. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102-132.
17. Kang KW, Kim S-K, Kang H-S, Lee ES, Sim JS, Lee IG, Jeong S-Y, Kim SW. Prevalence and Risk of Cancer of Focal Thyroid Incidentaloma Identified by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Metastasis Evaluation and Cancer Screening in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4100-4104.
18. Kim JM, Ryu J-S, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, Moon DH, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Does Not Predict Malignancy in Thyroid Nodules Cytologically Diagnosed as Follicular Neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1630-1634.
19. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 696-700.
20. Levine RA. Something old and something new: a brief history of thyroid ultrasound technology. *Endocr Pract* 2004; 10: 227-233.
21. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004; 10: 246-252.
22. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11: 2411-2424.
23. Ross DS. Nonpalpable Thyroid Nodules-Managing an Epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1938-1940.
24. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 707-735, vi.
25. Baskin HJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules and multinodular goiters. *Endocr Pract* 2004; 10: 242-245.
26. Can AS, Peker K. Comparison of palpation-versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies in the evaluation of thyroid nodules. *BMC Res Notes* 2008; 1: 12.
27. Il Seong Nam-Goong HYK, Gyungyub Gong, Ho Kyu Lee, Suck Joon Hong, Won Bae Kim, Young Kee Shong. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clinical Endocrinology* 2004; 60: 21-28.
28. Andreas Machens H-JgH, Henning Dralle,. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2269-2273.
29. Mazzaferri EL, Sipos J. Should All Patients with Sub-centimeter Thyroid Nodules Undergo Fine-Needle Aspiration Biopsy and Preoperative Neck Ultrasonography to Define the Extent of Tumor Invasion? *Thyroid* 2008; 18: 597-602.
30. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007; 27: 847-860; discussion 861-865.
31. Kim E-K, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New Sonographic Criteria for Recommending Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid. *Am. J. Roentgenol* 2002; 178: 687-691.

32. Moon W-J, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek J-H, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH, For the Thyroid Study Group KSON-. Head, Neck Radiology. Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation-Multicenter Retrospective Study. Radiology 2008; 247: 762-770.
33. Hegedus L. Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 339-360, viii-ix.
34. Brunese L, Romeo A, Iorio S, Napolitano G, Fucili S, Zeppa P, Vallone G, Lombardi G, Bellastella A, Biondi B, Sodano A. Thyroid B-flow twinkling sign: a new feature of papillary cancer. Eur J Endocrinol 2008; 159: 447-451.
35. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New Developments in Ultrasound for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2917-2922.
36. Won Bae Kim S-MH, Tae Yong Kim, Il Seong Nam-Goong, Gyungyub Gong, Ho Kyu Lee, Suck Joon Hong, Young Kee Shong,. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. Clinical Endocrinology 2004; 60: 719-725.
37. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. J Clin Ultrasound 1996; 24: 129-133.
38. Kang HC, Kim HK. Comet-tail artifact. J Korean Thyroid Assoc 2008; 1: 78-79.
39. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Diagnosis of Complex Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4089-4091.
40. D. N. Poller EBS, C. Yiangou,. Thyroid FNAC cytology: can we do it better? Cytopathology 2008; 19: 4-10.
41. Suen KC. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. CMAJ 2002; 167: 491-495.
42. Alexander EK. Approach to the Patient with a Cytologically Indeterminate Thyroid Nodule. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4175-4182.
43. Tublin ME, Martin JA, Rollin LJ, Pealer K, Kurs-Lasky M, Ohori NP. Ultrasound-guided fine-needle aspiration versus fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: does technique matter? J Ultrasound Med 2007; 26: 1697-1701.
44. Degirmenci B, Haktanir A, Albayrak R, Acar M, Sahin DA, Sahin O, Yucel A, Caliskan G. Sonographically guided fine-needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. Clinical Radiology 2007; 62: 798-803.
45. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 361-400.
46. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. Endocr Pract 2003; 9: 128-136.
47. Rausch P, Nowels K, Jeffrey RB, Jr. Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique. J Ultrasound Med 2001; 20: 79-85.
48. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, De Crea C, Rossi ED, Fadda G. Management of Cystic or Predominantly Cystic Thyroid Nodules: The Role of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy. Thyroid 2004; 14: 43-47.
49. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: past, present, and future. Endocr Pract 2004; 10: 234-241.



Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 임상에서 가장 흔히 접하는 문제 중에 하나인 갑상샘 결절에 대한 진단 방법을 설명한 것이다. 최근 갑상샘 결절은 폭발적이라 할 정도로 증가하고 있으며, 이중 약 5% 정도는 갑상샘 암이다. 이러한 갑상샘 암을 진단하기 위해서는 진찰과 혈액검사를 실시하며, 경부 전산화단층촬영 등의 영상 진단과 세포 검사 등이 필요할 것이다. 필자는 여기에서 초음파유도 미세침흡인세포검사가 정확한 해부학적 정보를 제공하는 유용한 검사임을 소개하면서 여러 진료 지침에서 반드시 시행할 것을 권고하고 있음을 지적하고 있다. 이와 함께 이 검사법을 시행하는 실제적인 방법에 대해서도 자세한 소개를 하고 있다. 이러한 접근이 갑상샘 암을 비롯한 결절의 진단에 큰 도움이 되고 있으나 갑상샘 여포암에 대해서는 그 발전이 미흡하다. 이와 더불어 갑상샘 결절의 진단 및 치료에 대해 국내 실정에 맞는 가이드라인에 대해 향후 논의가 필요할 것이다.

[정리: 편집위원회]