

Diagnostic Value of Preoperative Serum Thyroglobulin Measurement for the Diagnosis of Malignancy in Follicular or Hürthle Cell Neoplasms of the Thyroid Gland

Nam Kyu Kim, Seong Joo Kang, Weon Hyung Lee, Go Eun Yeo, You Jin Han, Bu Kyung Kim, Su Kyoung Kwon, Yo-Han Park, Young Sik Choi

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

여포성 종양 또는 휘틀세포 종양에서 암의 진단에 있어 수술전 혈청 갑상선글로불린의 진단적 가치

김남규·강성주·이원형·여고은·한유진·김부경·권수경·박요한·최영식

고신대학교 의과대학 내과학교실

Objectives: The aim of this retrospective study was whether serum Tg predicts malignancy in follicular or Hürthle-cell neoplasms on fine needle aspiration.

Methods: A chart review of 111 patients (90 females, 21 males; mean age 46.8 ± 11.9 years) with follicular or Hürthle-cell neoplasms on fine needle aspiration, who were surgically treated between Sep. 2001 and Sep. 2011, was performed. Predictive factors for malignancy were identified by the chi-squared test and multivariate logistic regression.

Results: There were no differences between 41 malignant and 70 benign lesions in serum Tg or any of the normalized indexes. Receiver-operator characteristic analysis revealed no cut-off value. Lesions with serum Tg levels greater than 500 g/L had no significant difference. And also there were no independent predictors of malignancy by multivariate logistic regression.

Conclusions: In this study, the author found that serum Tg has poor accuracy for predicting malignancy in follicular or Hürthle cell neoplasms on fine needle aspiration.

Key Words: Follicular neoplasm, Hürthle cell neoplasm, Serum thyroglobulin, Thyroid carcinoma

갑상선 결절은 정상 성인 평균 3-7%에서 촉지되며,^{1,2} 갑상선 초음파검사에서는 약 20-76% 발견될 정도로 흔한 질환으로,^{3,4} 대부분은 양성이며, 악성은 5% 이하이다.³⁻⁵ 갑상선암 중 유두암은 초음파소견과 세침흡인세포검사에서 특징적인 핵 소견이 있어 84-95%까지 수술 전에 진단할 수 있다.^{6,7} 반면 여포성 종양(follicular neoplasm)과 휘틀세포 종양(Hürthle cell neoplasm)은 세침흡인세포검사에서 약 10% 정도만 판독 가능하며, 수술 이후에

병리소견으로 확진할 수 있다. Yim 등⁸의 연구에 의하면 여포종양의 49%, 휘틀세포종양의 44.6%가 악성으로 진단된다. Sorrenti 등⁹의 연구에 의하면 수술 전 세침흡인세포검사에서 여포성 종양이나 휘틀세포 종양으로 진단된 경우, 수술 후 병리소견이 유두암, 여포암, 수질암 등의 악성종양과 증식증, 여포선종, 하시모토 갑상선염 등의 양성종양 소견을 보였다고 한다. 그러므로 세침흡인세포검사에서 여포성 종양이나 휘틀세포 종양으로 나온 경우

Corresponding Author: Young Sik Choi, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 34 Amnam dong, Seo-gu, Busan 602-702, Korea
TEL: +82-51-990-6102 FAX: +82-51-248-5686 E-mail: yschoi@kosinmed.or.kr

Received: June 4, 2013
Revised: August 20, 2013
Accepted: September 9, 2013

수술 전 이들의 악성여부를 알 수 있는 지표가 있으면 임상에서 유용할 것으로 생각한다.

혈청 갑상선글로불린(thyroglobulin, Tg)은 갑상선호르몬 합성에 필수적인 전구 단백질로서 정상인의 혈청 뿐 아니라, 다른 여러 갑상선질환에서도 측정된다. 초기 전향적 연구에 의하면 혈청 Tg치가 양성결절에 비해 악성결절에서 의미 있게 증가되었다고 하며,¹⁰ Petric 등¹¹은 수술 전 혈청 Tg의 측정이 여포성 종양의 악성여부를 평가 하는데 독립적인 예측인자라고 주장하고 있다. 반면 Lin 등¹²은 수술 전 Tg는 분화갑상선암의 감별진단에 도움이 되지 않는다고 하였으며, Suh 등¹³도 세침흡인세포검사에서 진단된 여포성 종양 및 휘틀세포 종양의 진단에 혈청 Tg 측정이 도움이 되지 않는다고 하였다.

본 연구는 세침흡인세포검사에서 여포성 종양과 휘틀세포 종양으로 진단된 결절에서 악성여부를 감별하는데 있어 수술 전 측정된 혈청 Tg가 도움이 되는지 알아보고자 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 9월부터 2011년 9월까지 고신대학교 복음병원 내분비외과에서 수술한 환자 2,773명 중 수술 전 세침흡인세포검사에서 여포성 종양(follicular neoplasm)이나 휘틀세포 종양(Hürthle cell neoplasm)으로 진단된 132명의 환자 중 항티로글로불린 양성인 21명을 제외한 111명을 대상으로 후향적으로 연구를 시행하였다.

2. 연구방법

1) 세침흡인세포검사

세침흡인세포검사는 검사는 숙련된 내분비내과 의사에 의해서 시행되었으며, 25 gauge 바늘이 달린 10 mL 주사기를 사용해서 1-3회 천자하여 세포를 얻어 Papanicolaou 염색을 하여 세포병리학자들이 결과를 확인하였다. 여포성 종양은 유두상 암종의 특징이 없이 높은 세포 충실성과 소량의 콜로이드를 동반한 미세여포를 보이는

경우, 휘틀세포 종양은 유두상 암종의 특징이 없이 대다수(70% 이상)가 휘틀세포로 이루어진 높은 세포 충실성과 소량의 콜로이드를 동반한 경우로 정의하였다. 세침흡인세포검사의 판독 시 분류는 Bethesda 기준¹⁴을 이용하였다.

2) Tg 측정

혈청 Tg는 상업적 효소면역분석 kit(Cobas Core EIA, Roche, Basel, Switzerland)를 이용하여 측정하였다.

3. 통계처리 및 분석

결과는 평균 ± 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 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특성

대상자의 18.9%(21명)가 남자, 81.1%(90명)가 여자였고, 평균연령은 46.8 ± 11.9세였다. 총 111명 환자 중 98예(88.2%)는 술전 세침흡인세포검사에서 여포성 종양이었고, 13예(11.8%)는 휘틀세포 종양이었다. 여포성 종양과 휘틀세포 종양 사이에 혈청 TSH, Tg, 결절의 크기는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 대상군의 병리조직학적 소견

총 111예 중 양성 결절은 70예(63.0%), 악성결절은 41예(37.0%)였다. 세침흡인세포검사에서 여포성 종양으로 진단된 98예 중 양성결절은 63예(64.2%)였으며, 악성결절은 35예(35.8%)였고, 휘틀세포 종양 13예 중 7예(53.8%)는 양성결절, 6예(46.2%)는 악성결절이었다. 양성결절 중

Table 1. Clinical characteristics of study subjects

	Total	FNA cytology		P-value
		Follicular neoplasm	Hürthle cell neoplasm	
Number of subjects (%)	111	98 (88.2%)	13 (11.8%)	
Age (year)	46.8 ± 11.9	46.2 ± 12.0	50.9 ± 10.7	0.162
Sex ratio, female/male	90/21	79/19	11/2	
TSH (mIU/L)	1.75 ± 1.52	1.59 ± 1.17	2.96 ± 2.86	0.112
Tg (µg/L)	166.2 ± 467.0	173.8 ± 494.1	110.4 ± 166.9	0.458
Nodule size (mm)	18.9 ± 15.7	19.5 ± 16.1	14.5 ± 12.4	0.277

Data were mean±SD, TSH, thyroid stimulating hormone; Tg, thyroglobulin.

Table 2. Histologic diagnosis of study samples

	FNA diagnosis	
	Follicular neoplasm n (%)	Hürthle cell neoplasm n (%)
Malignant	35 (100)	6 (100)
Papillary carcinoma	15 (42.9)	3 (50.0)
Follicular carcinoma	12 (34.3)	2 (33.3)
Medullary carcinoma	2 (5.7)	1 (16.7)
FV PC	2 (5.7)	0
PC with FC	4 (11.4)	0
Benign	63 (100)	7 (100)
Nodular hyperplasia(benign)	32 (50.8)	5 (71.4)
Follicular adenoma	27 (42.9)	1 (14.3)
Hürthle cell adenoma	1 (1.6)	1 (14.3)
Hashimoto's thyroiditis	2 (3.2)	0

FNA, fine needle aspiration; PC, papillary carcinoma; FC, follicular carcinoma; FV PC, follicular variant papillary carcinoma.

Table 3. Comparison of malignant and benign histology groups

	Benign	Malignant	P-value
Number of subjects	70	41	
Age (year)	47.0 ± 12.6	46.4 ± 10.9	0.797
TSH (mIU/L)	1.80 ± 1.67	1.67 ± 1.20	0.659
Tg (µg/L)	202.8 ± 571.1	101.3 ± 153.9	0.280
Nodule size (mm)	20.2 ± 14.1	16.7 ± 18.1	0.262
FNA results			
Follicular neoplasm, n (%)	63 (64.3)	35 (35.7)	0.545
Hürthle cell adenoma, n (%)	7 (53.8)	6 (46.2)	

37예(52.8%)는 결절성 증식증이었으며, 28예(40.0%)는 여포선종이었다. 악성결절 41예 중 유두암 18예(43.9%), 여포암 14예(34.1%), 휘틀세포암 6예(14.7%), 수질암 3예(7.3%)였다(Table 2).

3. Tg와 악성종양과의 관계

병리조직상 양성종양과 악성종양 사이에 연령, TSH, 결절의 크기는 유의한 차이가 없었다. 혈청 Tg는 양성종양

에서 202.8 ± 571.1 µg/L로 악성종양 101.3 ± 153.9 µg/L보다 높았으나 유의하지는 않았다($P = 0.280$) (Table 3) (Fig 1). 또한 악성과 양성을 판별하는 Tg치에 대한 ROC(receiver operating characteristic) 분석에서 cut-off 값을 구할 수 없었으며, Tg치가 500 µg/L을 기준으로 나누어 비교한 결과 Tg치가 500 µg/L이상인 13예 중에서 3예에서 악성을 보였고, 500 µg/L 미만인 98예 중 36예에서 악성을 보여 Tg치 500 µg/L는 악성여부를 감별하는데

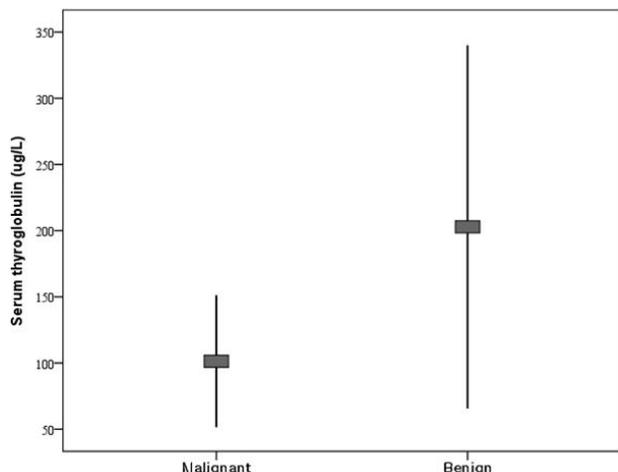


Fig. 1. Box plot comparison of serum thyroglobulin values between benign and malignant neoplasms with follicular or Hürthle cell neoplasm on fine needle aspiration.

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

	Relative risk	95% CI	P-value
Male gender	1.070	0.398-2.876	0.893
Tumor size (≥ 4 cm)	0.834	0.241-2.887	0.774
Age ≥60	1.479	0.476-4.590	0.499

유의하지 않았다.

4. 악성 종양을 예측하는 임상적 변수

Tg 이외에 악성 종양을 예측할 수 있는 독립 인자를 밝히기 위해 남성, 종양의 크기가 4 cm 이상, 나이 60세 이상 등의 변수를 이용하여 다변량 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과 유의한 변수가 없었다(Table 4).

고찰

세침흡인세포검사는 비교적 시술하기 쉽고 안전하며, 민감도와 특이도가 높아 갑상선 결절의 감별진단에 널리 이용되고 있으나,^{15,16} 부적절한 검체로 재검사를 하는 경우와 세침흡인세포검사에서는 양성이었으나 수술 후 악성으로 진단되는 위음성인 경우, 여포성종양과 휘틀세포 종양 같이 세침흡인세포검사로는 감별진단이 되지 않는 등의 제한점이 있다. 결과의 판독이 검사기관마다 다르다

는 것이 또 하나의 제한점이었으나, 이를 보완하기 위해 Bethesda 분류가 도입되었다. 그 결과 이전에는 세포검사에서 진단불가(indeterminate)로 분류되었던 결절들이 여포성 종양과 휘틀세포 종양, 비전형적 여포병변(atypical follicular lesion of undetermined significance)으로 분류되고 있다. 본 연구도 세침흡인세포검사 결과를 Bethesda 기준을 사용하였다.

미결정 갑상선 종양에 대한 Sorrenti 등⁹의 연구에 의하면 총 603예 중 463예(76.8%)가 여포성 종양이었고, 휘틀세포종양은 140예(23.2%)였다. 국내에서 임 등¹⁷의 경우 총 327예 중 253예(77.3%)에서 여포성 종양이, 74예(22.7%)가 휘틀세포 종양이었고, 본 연구 결과 111예 중 여포성 종양은 98예(88.2%), 휘틀세포 종양 13예(11.8%)로 여포성 종양의 빈도가 휘틀세포 종양보다 높았다. 또한 Sorrenti 등⁹의 연구에서 악성결절이 106예(17.6%), 양성결절은 497예(82.4%)였으나, 임 등¹⁷의 경우 악성결절이 157예(48.0%), 본 연구는 41예(37.0%)로 Sorrenti 등의 연구보다 악성결절의 비율이 높았다. Sorrenti 등⁹의 연구에서 악성결절 106예 중에는 유두암이 70예(66.0%), 여포암은 20예(18.8%)였고, 임 등¹⁷의 연구에서는 유두암은 57예(36.3%), 여포암은 69예(43.9%)였으며, 본 연구에서는 악성결절 41예 중 유두암 18예(43.9%), 여포암 14예(34.1%)였다. 이는 세침흡인세포검사에서 여포성 종양이나 휘틀세포 종양을 보일 경우 여포선종이나 여포암만을 의미하는 것이 아니라, 이 경우에도 유두암의 빈도가 높을 수 있다는 것을 시사해준다.

혈청 Tg의 농도는 분화된 갑상선 조직의 양, 갑상선 조직의 손상 또는 염증에 따른 Tg 반출량과 TSH와 TSH 수용체 항체 등에 의한 TSH 수용체 자극 등에 의하여 결정된다. 그러므로 혈청 Tg의 증가는 그 자체만으로는 특정 갑상선 질환을 진단하는 데 도움이 되지 않으나, 갑상선전절제술 및 방사성 요오드 치료 후 갑상선 분화암의 추적 관찰 중의 종양표식자로서 매우 유용하게 사용되고 있다.^{18,19}

그러나 수술 전의 혈청 Tg가 갑상선 결절의 악성 여부를 평가하는데 도움이 되는지에 대해서는 현재까지 여러

보고들에서 통일된 결론이 없는 상태이다. Thoresen 등¹⁰은 갑상선암 환자에서 혈청 Tg가 증가됨을 보고하였으며, Hrafnkelsson 등²⁰은 혈청 Tg가 30 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우 15년 후 갑상선암의 odds 비가 7이었으며, 갑상선암의 44%에서 혈청 Tg가 증가되어 있음을 보고하였다. Hocevar 등²¹은 여포암과 휘틀세포암의 혈청 Tg의 중앙값을 각각 2,895 $\mu\text{g/L}$ 와 638.5 $\mu\text{g/L}$ 로 높은 것으로 보고하였다. 또한 혈청 Tg가 500 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우 여포암에 대한 민감도와 특이도가 각각 71.8%와 80.4%로, 휘틀세포암에 대한 민감도와 특이도가 55.6%와 83.8%임을 보고하였다. Okamoto 등²²은 여포암에 대한 혈청 Tg의 cut-off치를 1,000 $\mu\text{g/L}$ 로 보고하였으며, 여포암에 대한 민감도와 특이도를 각각 57%, 86%로 보고하고 있다. Petric 등¹¹은 혈청 Tg가 400 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우 odds ratio가 2.36으로, Nikola 등²³은 혈청 Tg가 300 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우 odds ratio가 1.93으로 여포성 종양 환자에서 수술 전 혈청 Tg가 암에 대한 독립적인 예측인자라고 보고하였다. 비슷한 국내연구에서도²⁴ 세침흡인세포검사서 여포성 종양으로 진단된 환자에서 Tg가 70 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우의 odds ratio가 3.24로 갑상선암에 대한 유용한 예측인자로 보고하였다. 반면 Suh 등¹³은 혈청 Tg는 갑상선암을 감별하는 데 도움이 되지 않으며, ROC 분석에 의한 cut-off 값을 구할 수 없다고 하였다. 본 연구에서도 악성과 양성을 판별하는 Tg치에 대한 ROC 분석에서 cut-off 값을 구할 수 없었으며, Tg가 500 $\mu\text{g/L}$ 이상인 13예 중에서 10예에서 양성을 보였고, 500 $\mu\text{g/L}$ 미만인 98예 중 36예에서 악성을 보여 Tg치 500 $\mu\text{g/L}$ 는 악성과 양성을 감별하는 데 유의하지 않았다. 또한 Petric 등¹³은 혈청 Tg 이외에 나이와 단일결절인 경우의 odds ratio를 각각 1.88, 1.72로 보고하였으나, 본 연구에서는 여포종양과 휘틀종양에서 나이나 종양 크기도 악성을 감별하는데 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 성별, 결절크기 나이와 같은 임상조건 및 세포학적 특징이 악성 예측 인자로서의 가치는 낮다는 대한갑상선학회의 진료권고안의

내용과 일치한다.²⁵

이번 연구의 결과에서는 세침흡인세포검사서 여포성 종양이나 휘틀세포 종양으로 진단된 결절에서 수술 전 혈청 Tg가 악성여부를 감별하는데 도움이 되지 않았다. 그러나 여포성 종양과 휘틀세포 종양으로 진단된 결절의 악성여부를 감별하는 것에 대한 Tg의 유용성 여부와, cut-off 값은 연구마다 다른 결과가 나오고 있다. 따라서 향후 Tg의 수치에 영향을 주는 다른 인자들을 고려한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69:537-40.
2. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
4. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-40.
5. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
6. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-9.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
8. Jung KW, Won YJ, Park S, Kong HJ, Sung J, Shin HR, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality and survival in 2005. *J Korean Med Sci* 2009;23:995-1003.
9. 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 Hürthle cell neoplasm. *Thyroid* 2009;19:355-60.
10. Thoresen SO, Myking O, Glatte E, Rootwelt A, Foss OP. Serum thyroglobulin as a preclinical tumour marker in subgroups of

- thyroid cancer. *Br J Cancer* 1988;57:105-8.
11. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol* 2012;105:351-6.
 12. Lin JD. Thyroglobulin and human thyroid cancer. *Clin Chim Acta* 2008;388:15-21.
 13. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh QY, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 2010;200:41-6.
 14. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
 15. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-36.
 16. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29-35.
 17. Yim JH, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Gong G, Hong SJ, et al. Postoperative Findings of the Cytological Diagnosis of Follicular Neoplasm or Hurthle Cell Neoplasm and the Risk of Malignancy. *Endocrinol Metab* 2010;25:316-20.
 18. Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1975;56:272-7.
 19. Black EG, Cassoni A, Gimlette TM, Harmer CL, Maisey MN, Oates GD, et al. Serum thyroglobulin in thyroid cancer. *Lancet* 1981;29:443-5.
 20. Hrafnkelsson J, Tulinius H, Kjeld M, Sigvaldason H, Jónasson JG. Serum thyroglobulin as a risk factor for thyroid carcinoma. *Acta Oncol* 2000;39:973-7.
 21. Hocevar M, Auersperg M. Role of serum thyroglobulin in the pre-operative evaluation of follicular thyroid tumours. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:553-7.
 22. Okamoto T, Kanbe M, Iihara M, Yamazaki K, Okamoto J, Yamashita T, et al. Measuring serum thyroglobulin in patients with follicular thyroid nodule: its diagnostic implications. *Endocr J* 1997;44:187-93.
 23. Nikola Besic, Manja Sesek, Barbara Peric, Janez Zgajnar, Marko Hocevar. Predictive factors of carcinoma in 327 patients with follicular neoplasm of the thyroid. *Med Sci Monit* 2008;14:459-67.
 24. Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci* 2012;27:1014-8.
 25. Ka Hee Yi, Young Joo Park, Sung-Soo Koong, Jung-Han Kim, Dong Gyu Na, Jin-Sook Ryu, et al. Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2011;54:8-36.