

갑상선 여포증식성 병변의 세침흡인 세포검사

연세대학교 의과대학 병리학교실

홍 순 원

Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Follicular Proliferative Lesions

Soon Won Hong, M.D.

The differential diagnosis of follicular proliferative lesions is sometimes very difficult because these types of lesions share common morphological features. Due to this, even the histological diagnosis of these lesions is also difficult or impossible. Bearing this in mind, some helpful diagnostic methods of fine needle aspiration cytology will be discussed. (Korean J Endocrine Surg 2008;8:159-166)

Key Words: Fine needle aspiration cytology, Follicular proliferative lesion, Thyroid

중심 단어: 세침흡인세포검사, 여포증식성 병변, 갑상선

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

여포증식성 병변(Follicular proliferative lesions)

세포검사에서 갑상선 여포증식성 병변을 언급할 때 다루어야 할 질환은 갑상선 종대(goiter), 여포선종(follicular adenoma, FA), 여포암종(follicular carcinoma, FC)과 유두암종의 여포성 변이(follicular variant of papillary carcinoma) 등이다. 갑상선 종대는 광의로는 악성이든 양성이든 갑상선이 커지는 것을 의미하지만 여기서는 양성으로써 비종양성증식을 의미하며 콜로이드를 함유한다. 여포성 종양(follicular neoplasm)은 여포선종과 암종을 모두 포함한다.

진단적인 고민

여포증식성 병변의 감별진단은 매우 어려움이 많다. 그

책임저자 : 홍순원, 서울시 강남구 언주로 612
☎ 135-720, 강남세브란스병원 병리과
Tel: 02-2019-3543, Fax: 02-3463-2103
E-mail: soonwonh@yuhs.ac

이유는 여러 질환이 많은 부분에서 형태학적으로 비슷한 소견을 공유하고 있기 때문이다. 근본적으로 여포증식성 병변은 종양성이건 비종양성이건, 양성이건, 악성이건, 갑상선 여포로 구성된 어느 정도의 피막을 갖는 결절로 구성된다. 이런 점에서 볼 때 간혹 수술로 검체를 절제하여 면밀히 검사를 해도 감별진단이 어렵거나 불가능하다는 것은 그리 놀랄만한 일도 아니다. 예를 들어 실제적으로 다결절성 갑상선종대가 심하게 커져 있는 중에 여포선종이 하나 생겼다면 진단은 불가능하다. 더욱이 여포선종과 여포암종의 감별진단이 항상 분명하지 않을 수 있다. 비록 여포성 종양에 있어서 피막 침윤이 중요한 진단근거가 된다 하더라도 세포 검사로는 이를 물론 볼 수도 없지만 조직학적으로도 진단에 있어 제한점이 있다. 또한 침윤에 치중하다 보면, 세포학적인 진단기준의 중요성에 대해 간과하기 쉽다. 그러나 비정형의 세포학적인 소견은 보통 침윤하는 소견과 동반되는 경우가 많다.(1,2) 전체 갑상선을 검사한다 해도 정확한 여포암종의 진단이 어려울 수 있다.(3) 여포암종의 3/4 정도가 조직학적으로도 오진이 되는 경우가 있다.(4) 혈관 침윤의 진단도 항상 분명하지 않을 수 있다.(5) 피막에 잘 둘러싸여서 미세 침윤인 여포암종이 원거리 전이와 사망을 초래하는 경우가 있지만,(6,7) 혈관 침윤이 악성을 진단하는데 중요한 소견으로 인정받고 있다.(8) 조직학적으로 침윤성이 없는 선종일지라도 전이한 경우가 있고,(9) 간혹 심한 세포 이형성을 보여도 여전히 양성인 경우가 있다.(10,11) 더욱이 전이된 갑상선암도 “외측에 떨어져 나온 갑상선”으로 오진되는 경우도 있고 반대로 양성갑상선종대의 “떨어져 나간 결절”이 전이로 오진되는 경우도 있다.(2,12,13) 심지어 정상 갑상선 조직도 갑상선피막을 넘는단든지 경부 근육을 침범한다든지 하는 악성 종양에서 흔히 보이는 소견을 보이기도 한다.(14) 마지막으로 병리학자간에 종양이 유두성인지 여포성인지 의견의 일치를 보지 못하기도 한다.(15) 따라서 중요한 진단기준이라는 것이 무용지물이 되는 경우가 많다. 암종이 이배수체이기도 하고, 선종이 비배수체로 포함하기도 하기 때문에(17) DNA ploidy가 진단에 이용되는 것은 별로 성공적이지 못하였다. Morphometry로 선종과 암종을 감별하는 것은 서로 겹치는 결과를 보이거나 잘 안 맞는 결과를 보여서 현재 그 신빙성을 잃고 있

으며 특히 분화 좋은 암종의 진단은 어려움이 많다.(18) 그러나 morphometry와 DNA analysis, 다른 검사 방법 등을 조합하여 진단하려는 노력이 있어왔다.(19)

따라서 앞서 언급했지만 여포증식성병변은 서로 섞이는 경향이 있다.(10) 세포 밀도가 겹치기도 하고 콜로이드 양이 겹치기도 하며 구조, 엉김, 세포형, 세포의 모양 등이 모두 겹치는 경향이 있다.(20) 따라서 이들 여포증식성 병변의 세포 진단에 있어서 여포선종과 여포선암종을 100% 진단 정확도를 가지고 감별할 수 없다.(10,21) 특히 세포밀도가 높은 갑상선종대인 경우 내과적인 질환임에도 불구하고, 외과적인 질환인 여포성 종양과의 감별 진단이 쉽지 않은 것이 현실이다.(3,22) 그러나 세침흡인생검으로 여포성 종양이 의심되면, 수술을 하게 되는데 많은 경우가 사실상 수술이 필요 없는 여포선종으로 진단된다는 점이 아쉬운 점이라 할 수 있다. 그러나 조직학적으로도 완벽한 진단을 못할 수 있고, 선종은 양성이어서 제거할 필요가 없을 수 있으나,(23) 분명한 완치라는 점과 선종의 운명에 대해서도 사실상 확실치 않기 때문에 아직은 수술로 제거하는 것을 선호하는 경향이 있다. 분화 암종부터 역형암까지 모든 암종의 일부 암종은 선종에서부터 생기는 경우가 보고되어 있다.(24) 선종의 1/4은 비배수체를 보여 악성의 가능성을 내포하고 있다.(17) 또한 예상치 못한 출혈이나 경색 등의 부작용이 있을 수 있다. 그러므로 진단적인 근거가 잘못되었을 가능성과 예상치 못한 임상경과를 밝을지 모른다는 것을 감안하면 모든 여포성 종양을 수술로 치료하는 것이 가장 안전한 방법이라고 생각한다.

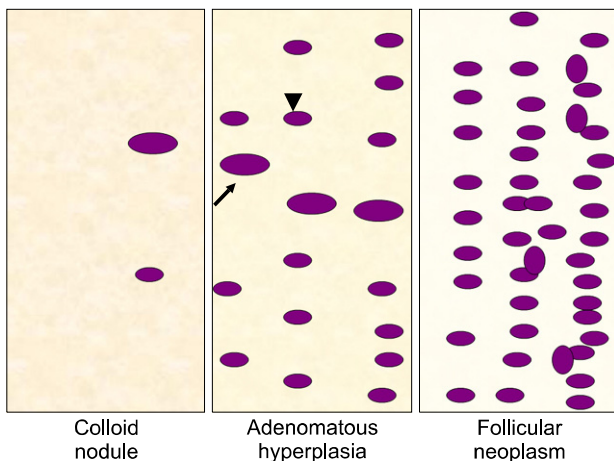


Fig. 1. Left column shows abundant colloid with rare follicular cell clusters which have variable size (arrow = macrofollicle; arrowhead = microfollicle). Right column shows scanty amount of colloid material with hypercellular smear having uniformly microfollicular follicles. In the middle, the amount of colloid is moderate and the cellularity is also moderate with variable follicle size.

FNA Biopsy of Follicular Proliferative Lesions

사실 여포증식성 병변의 진단은 과학적이라고 할 수 없다. 세침흡인세포검사는 진단적인 가능성을 제시하지만 보통 정확한 진단은 제공하지 못한다. 그러나 심지어 이런 부정확한 진단도 적절한 검체를 채취해서 보내는 임상 의사에게나 제공 가능한 것이다. 예를 들어 세포 밀도가 진단의 주요한 요소인데 10명의 임상 의사가 같은 검체를 채취하더라도 10가지 다른 세포밀도로 나타날 것이고 이런 다양성은 진단적인 판독에 어려움을 10배 많아지게 한다. 이론적으로 여포성암종은 여포의 크기와 반비례하는 것으로 알려져 있어서: 대여포는 저위험(~1%), 미세여포는 고위험(~20%-25%)의 여포성암종의 가능성을 말하고 있다. 더 논의 되겠으나, 세침흡인세포검사의 결과로 여포의 크기를 예상할 수 있다. 예를 들어 풍부한 콜로이드, 규칙적인 벌집모양 간격, 커다란 여포는 미세여포 양상이 주로 나올 수 없다.

실제로 콜로이드와 세포에 관한 두 가지 기본적인 원칙이 있는데 이는 여포증식성병변의 세포 진단에 원리라고 할 수 있다. 콜로이드가 많을수록 그 병변은 양성이고, 세포가 많을수록 그 병변은 종양성이라는 것이다.

이런 두 가지 원칙을 바탕으로 다음과 같은 그림을 그릴 수 있다(Fig. 1). 이런 그림을 통해 진단에 있어서 여포증식성병변을 간단히 세 가지 단계로 나누어 생각해 볼 수 있다. 요점은 1단계는 콜로이드와 세포의 정도를 판정해서 3가지(I, II, III)로 분리하여 대충 갑상선종대와 종양으로 나누는 것이다. 2단계는 구조(벌집모양 대 미세여포)와 배경을 평가해서 갑상선종대와 종양의 구분을 더욱 분명히 한다. 다음 3단계에서는 세포학적 소견(세포의 비정형, 핵막)을 평가하여, 양성과 악성종양을 구분하고 유두암의 여포증식성 변이도 감별한다. 다음 표에 이에 대한 요약은 실었다(Table 1).

1) 1단계: 콜로이드와 세포 밀도

여포증식성병변의 진단은 저배율시야에서 콜로이드와 세포밀도를 평가하면서 시작되며 3가지(I, II, III)로 분리되게 된다. I군은 콜로이드가 많고 세포가 없거나 아주 적은

Table 1. Diagnostic strategies of follicular lesions

	Group I	Group II	Group III
1	Abundant colloid Hypocellularity	Intermediate Intermediate	Scanty colloid Hypercellularity
2	More honeycomb	Intermediate	More microfollicle
3	Reactive atypia		Neoplastic atypia
	Point to papillary carcinoma, regardless of group.		

상태로 콜로이드 결절의 형태를 취한다. II군은 세포가 많지만 콜로이드도 분명히 존재하는 상태로 선종성 또는 세포성 결절이라고 한다. III군은 대부분 세포로만 구성되어 있고 콜로이드가 없거나 적은 상태로 양성이든 악성이든 상관없이 여포성 종양을 의미한다.

대부분의 콜로이드결절(I)군은 colloid 갑상선종대로 나타나지만 일부는 대여포선종일 수 있다. 많은 선종성 결절(II)군은 선종성 갑상선종대로 나타나지만, 간혹 여포성 종양으로 확인된다. 대부분의 여포성 종양(III)군은 여포선종으로 진단되지만 일부는 여포암종으로 진단되어 심지어 비종양성 갑상선종대로 진단되는 경우도 소수 있다. 갑상선종대가 콜로이드성이나 선종성이나도 임상적인 의미가 있지만 중요한 것은 내과적 질환인 갑상선종대와 외과적 질환인 여포성종양을 구분하는 것이다. I, II, III 각 부위에 따라서 종양의 위험도는 저, 중, 고이지만, 암종의 위험도는 최저, 저, 중등도로 나눌 수 있다.

콜로이드결절(I)군은 여포성암종이 생길 확률이 거의 없다고 본다. 이런 군은 90% 내지 95%가 결절성(콜로이드성) 갑상선종대로 진단된다.(25) 극히 드물게 이 군의 병변이 여포선종이 있을 수 있는데[즉, 콜로이드형 선종, 대여포 또는 단순(정상여포성)], 이들은 절대 악성 종양이 될 가능성은 없다.(24) 여포암종은 전이한 곳에서는 대여포 양상을 보일지라도,(26) 실제로 원발부위에서는 미세여포 구조를 보여 fetal, embryonal, trabecular, solid의 구조를 보이며,(2) 이는 III군에 해당한다.

선종성결절(II)군은 I군과 III군의 중간정도의 세포학적 소견을 보인다. 이 군의 소견을 보이는 환자는 종양의 가능성은 중등도이고 암종의 가능성은 낮다. 그러나 바로 이 군이 세포학적으로 진단하기 가장 어려운 군이라고 생각한다.

여포성 종양(III)군은 여포성 종양이 나올 가능성이 상당히 높아서 80%~95% 정도로 생각되나, 여포성암종이 진단될 가능성은 중등도로써 평균 약 20% 내지 25%로 보인다(range, 10%~60+%).(3,10,25-28) 위험도를 평가하는 데에는 임상적인 소견이 많이 중요한데, 예를 들어 환자의 나이; 새로 생기거나, 크거나, 자라나는 결절; 방사선조사 과거력 등이 있을 수 있다. 이런 임상적인 소견이 이 군의 종양이 암종으로 진단되는데 2배 내지 3배 정도의 역할을 한다고 생각한다.

반면 이 군의 세포학적 소견을 보이며 더 이상 위험 요소가 없고 세포학적으로도 비정형이 없다면 악성종양의 가능성은 반으로 감소하고 여포암종은 약 10%정도가 된다. 만약 이런 군에서 악성종양이 있다 해도 분화 좋은 암종일 것이다. 더욱이 잘 둘러싸인 종양인 경우 미세침윤이상일 가능성도 높지 않아서 예후가 좋을 것으로 생각한다.

여포암종의 10% 내지 15%만이 세포학적으로 분명한 악성 소견을 보인다.(25,28,29) 그러나 대부분의 여포암종은

(95%~98%) 보통 미세여포 구조를 갖기 때문에 적어도 여포성 종양으로 인지된다.(10,25,29) 세포형이 뚜렷하여 악성으로 진단되는 경우(여포종양이 아니고 유두암종인 경우)는 악성의 진단은 최소 90% 이상이 진단된다.(10) 세포밀도가 높은 증식성 또는 선종성 갑상선종대와 이형화문유전성 갑상선종대가 비종양성으로 III군에 속할 수 있는 질환들이다.

2) 2단계: 구조와 배경

갑상선 세침흡인세포검사의 가장 어려운 부분은 세포성(선종성) 갑상선종대가 있으면서 콜로이드가 적을 때와 여포성 종양이면서 콜로이드가 좀 있는 경우를 감별해야 하는 2군에 속하는 경우이다. 갑상선종대는 내과적 질환이고 종양은 외과적 질환이다. 세침흡인세포검사의 주요한 목적은 불필요한 수술을 피하는 것이기 때문에 좀 더 다른 관찰점이 이런 구분을 도와줄 거라는 보고가 있다.

갑상선종대 가능성을 시사하는 소견: 임상적으로 단순종대 즉 결절이 없는 미만성결절은 아주 빨리 자랄 때는 악성 임프종의 가능성도 있지만 대부분 종양성일 가능성이 적다. 단순 콜로이드성 종대의 일차적인 감별진단은 Hashimoto's thyroiditis이다. 결절성 종대의 감별은 훨씬 어렵다.

다결절성 갑상선종대는 퇴화와 재생이 빈번히 일어나고 이것이 기본적인 소견이다. 종양도 일부에서 퇴화의 소견을 보이지만 큰 부분을 차지하면 종양보다는 갑상선종대로 보는 것이 합당하다.

임상적으로 통증이 있다는 것은 결절내로 출혈이 일어났을 의미한다. 육안으로도 보이는 적갈색의 물질이 처음 세침흡인 검사에서 확인되면 출혈이 있는 것으로 보아도 된다. 현미경상 포말세포가 많은 경우(50%~80%)에서 발견된다.(21,28,30) 많은 대식세포가 낭성변화를 대변하는 소견이다. 다핵거대세포가 1/3에서 관찰된다.(21) 출혈이 있었던 경우에 대식세포는 RBCs나 hemosiderin을 잡아먹는다. 출혈, 섬유화, 낭성변화 등은 모두 갑상선종대에서 흔히 관찰되는 소견이다. 그러나 여포성 종양에서는 자주 관찰되지 않는다. 사중체(psammoma body)가 아닌 석회화는 갑상선종대의 기질 내에서 자주 관찰된다. 퇴화나 위축되는 변화가 심한 경우에는 퇴화결절이라는 용어를 쓸 수 있을 것이다.

섬유화는 섬유혈관 결체조직 절편이 있으면 알게된다. 여포는 가끔 결체조직 절편과 붙어 있다. 신생 콜라겐은 Diff-Quik 염색에 metachromatic하게 염색이 된다. 게다가 방추형 섬유모세포, 풍부한 근섬유모세포는 핵이 커지고, 핵막이 불규칙해지며, 핵소체가 두드러진 소견을 보인다(Fig. 2). 여포주변으로 섬유화가 일어나는 특이한 섬유화가 갑상선종대에서 잘 보이는데 오래된 선종에서도 볼 수 있다. 여포주위섬유화는 두껍고 유리질 겹질로 마치 오렌지겹질 같이 정상 여포를 둘러싼다. Papanicolaou염색으로 유리질처

럼 보이거나 Diff-Quik으로는 magenta로 염색이 된다. 간혹 슬라이드를 만드는 동안 여포를 벗겨서 도말배경에 보이는데 터진 풍선 같은 모양을 보인다. 이것은 Diff-Quik에서 잘 보인다.

특징적으로 갑상선종대는 다양한 여포의 크기로 유명하다.(21) 그러나 보통은 중등도내지 커다란 여포를 나타낸다. 미세여포는 있다 해도 수가 적거나 일부에서만 관찰된다. 세포의 절편은 아주 규칙적인 배열을 보여 벌집모양을 잘 보인다. 아주 간혹 겹침이나 뭉침이 있을 수 있다. 벌집모양은 갑상선종대에서는 잘 유지되지만 종양에서는 깨지는 소견이다.(10,31) 핵의 크기는 RBC 크기나 그보다 약간 큰 정도였다.(10) 정상 갑상선세포처럼 핵질은 과립성이며 규칙적이며, 핵소체는 분명치 않다(Fig. 2).

갑상선종대에서는 비록 여포세포가 약간 작거나 중등도의 크기이고 규칙적이지만 간혹 다소 다형성인 경우가 있다.(20,21) 아마도 퇴화와 재생의 소견일 수도 있으나 TSH에 대한 반응의 소견일 수 있다. 사실상 여포성 종양이 갑상선종대 보다 더욱 규칙적이다. 여러 가지 다양한 세포 즉 여포세포, Hürthle cell, flame, foam 등의 세포들이 나타나는 것이 갑상선종대에 합당한 소견이다.(21) 상피 재생이 갑상선종대에서 잘 나타나는데 종양에서는 흔치 않다.

상기의 모든 소견이 여포선종보다는 갑상선종대의 진단에 합당한 소견들이다. 그러나 모든 소견들이 진단적이라기보다는 갑상선종대의 가능성을 말하는 소견일 뿐이다. 예를 들어 갑상선종대를 세침흡인세포검사로 보면, 약 1/3은 세포 밀도가 높고, 15% 내지 20%는 콜로이드가 적고,

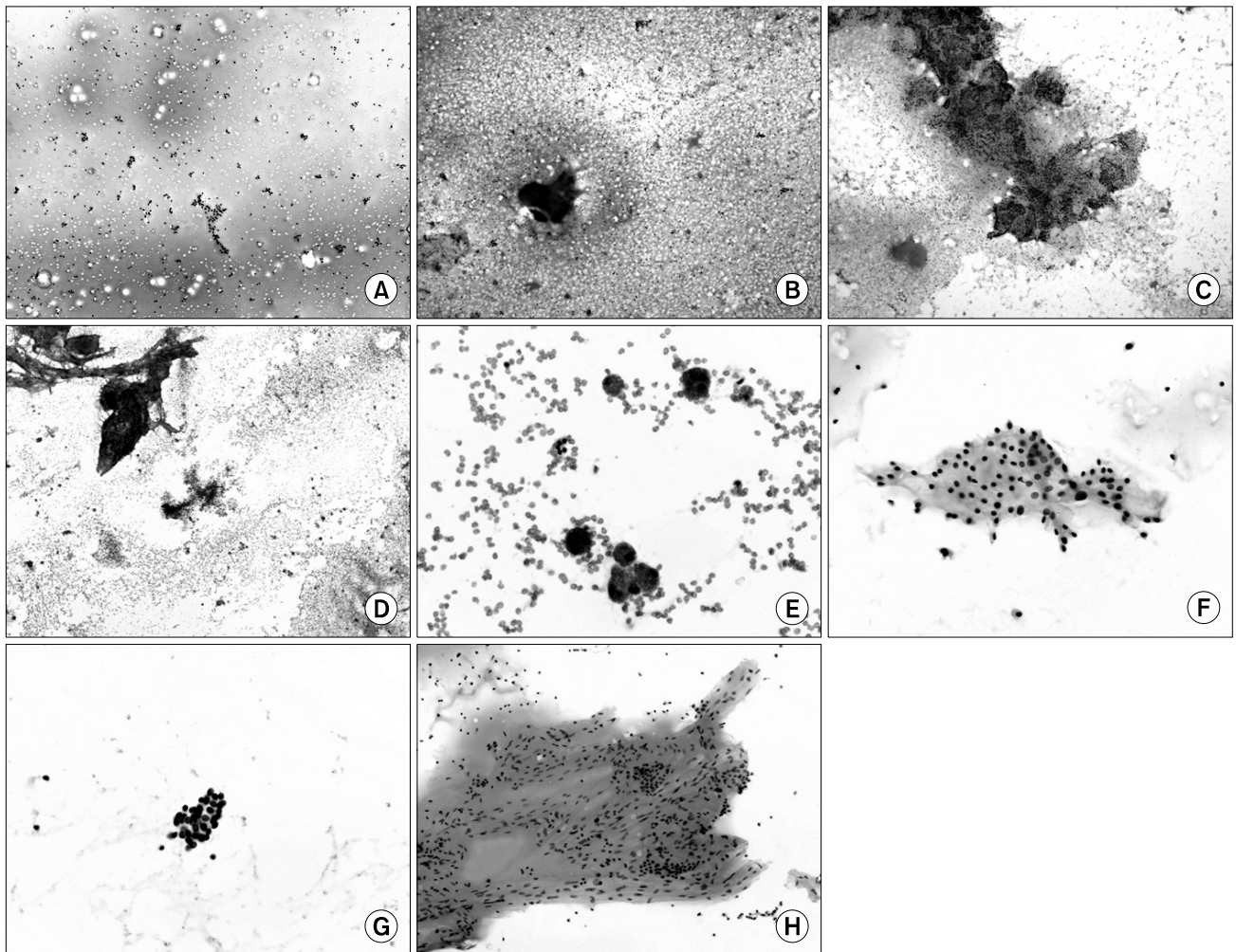


Fig. 2. FNA cytology of adenomatous hyperplasia. There is a variable cellularity and colloid amount. (A) The smear shows abundant colloid material with rare follicular cells. (B) It contains intermediate amount of cellularity and colloid. (C) It shows a large clusters of cellular aggregates with moderate amount of colloid (A~C, Papanicolaou stain $\times 100$). (D) Adenomatous goiter reveals frequent hemorrhage (Papanicolaou stain $\times 40$). (E) It shows many hemosiderin laden macrophages (Papanicolaou stain $\times 400$). The goiter contains a honeycomb pattern cellular sheet with variable cell size (F, $\times 400$), cellular overlapping (G, $\times 400$), and a fibrovascular fragment (H, $\times 200$).

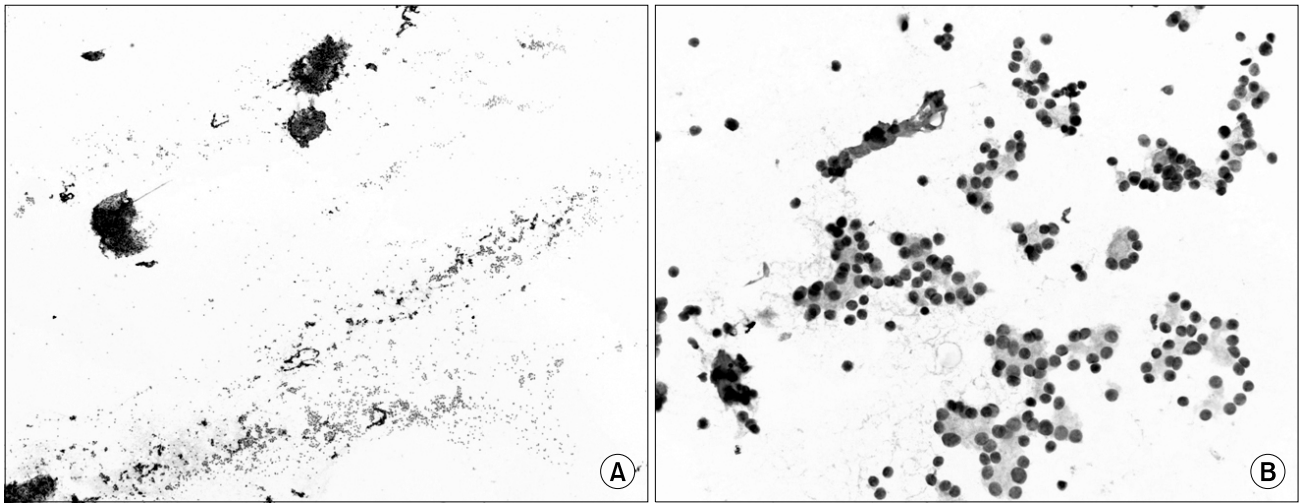


Fig. 3. FNA cytology of follicular neoplasm. (A) The smear shows relatively cellular smear with scattered single cells (Papanicolaou stain, $\times 40$). (B) The smear is composed of many relatively uniform and regular microfollicular cell clusters (Papanicolaou stain, $\times 400$).

5% 내지 10%는 미세여포 양상을 보인다.(21,30) 비록 퇴화가 갑상선종대에서 많이 나타나지만 종양에서도 크기가 크면 퇴화가 나타날 수 있다. 그러므로 낭성변화와 대식세포가 여포종양의 1/3에서 관찰된다(Fig. 2).(28) Hürthle cell이나 flame cells도 여포성 종양에서도 나타날 수도 있다. 그러나 투명세포는 암종을 의미한다.(25,29)

갑상선종대의 진단에 있어서 함정은 퇴화와 재생에 의한 비정형, 퇴화성, 화생 변화가 있어서 악성으로 오진할 가능성이 있다.(3,21) 세포분열과 괴사 등이 갑상선종대가 경색을 일으킬 때 나타날 수 있어 위양성의 결과를 낼 수 있다.(28) 편평화생은 많은 양성 종양에서 관찰될 수 있어,(25) 편평상피암종이나 유두암으로 오진 될 수 있다. 섬유모세포의 증식이 비정형의 길거나, 둥근, 괴상한 세포로 나타나고 간혹 세포질 내 색소를 보일 수 있다. Hürthle cells 또한 진단적인 문제를 야기한다. 여포세포가 흩어져서 존재하면서 핵은 커지고, 뚜렷한 핵소체를 보이면 여포 종양을 의미한다. 비정형 재생은 분화 나쁜 암종과 감별해야 한다. 사실 비정형 여포세포는 비종양성 갑상선종대와 연관이 많다.(26)

종양의 가능성이 있는 경우: 어떤 소견은 갑상선종대 보다는 종양의 진단에 합당하다. 세포밀도가 높은 것과 미세여포 양상을 조합하면 여포성 종양(80%~85%)의 예상율이 높아진다.(30) 세포밀도가 높은 것은 여포 종양의 85%에서 나타난다. 뚜렷한 미세여포 양상이 여포성 종양의 특징이고(25,27) 종양의 80% 내지 90%에서 발견된다.(29,30) 미세여포 병변은 종양성일 가능성이 높다. 실제로 많은 미세여포 구조가 반복적으로 보일 때 여포성 종양을 강하게 의심한다(보통 75%는 진단적이다).(30) 미세여포는 6내지 12개의 세포가 반지모양, 꽃모양으로 배열하고 내부에 콜로이

드가 있을 수도 있고 없을 수도 있다. 꽃모양 미세여포는 날개모로 나타날 수도 있고 세포군집 내에 반복적으로 보일 수도 있다(Fig. 3). 미세여포가 삼차원적으로 뭉치거나 겹칠 수 있고, 합포체 모양의 군집을 이루는 것이 여포성 종양의 특징이다.(3,10) 비록 대부분은 양성이지만, 종양이라는 것은 악성의 위험을 내포하고 있다. 여포성 종양의 핵이 미만성으로 커질 수 있으나 보통은 한 가지 세포로 구성되어 있다. 핵질은 굵고 핵소체는 보일 수 있으나 흔치 않다.(10) 정상 내지 커다란 여포 구조를 보이는 여포성 종양은 종양성이라고 알아보기 힘들지만, 악성일 가능성은 적다.

모든 여포성 종양이 세포 밀도가 높은 것이 아니다. 대여포선종 같은 경우 콜로이드가 많아서 세포 밀도가 낮게 나올 수 있고 검체채취를 잘 못해서 적게 나올 수 있다. 또한 일부 여포성 종양은 혈관이 풍부하여 검체채취 시 혈액이 많고 세포는 적게 검출되는 경우가 있는 데 이때도 역시 미세여포가 소수나마 관찰된다.

3) 3단계: 세포학적 평가

다음 단계로 양성과 악성을 나누는 것이다. 불행히도 이 단계는 매우 어렵고 일부에서는 불가능하기도 하다. 문제는 보이는 모습과 일치하지 않는다는데 있다. 악성처럼 보이지만 양성인 비정형 선종이 있고 양성처럼 보이지만 악성인 분화좋은 여포암종이 있기 때문이다. 세포진단이 어려운 것은 조직 진단의 기준점이 믿을 만하지 못하고 재현이 잘 되지 않는다는 점이 한 몫 한다.

비정형 선종(상피내암종으로 알려져 있기도 함)은 세포의 비정형이 심하고 세포분열도 있으나 조직학적으로 침윤이나 전이의 증거가 없는 것이다. 그 예후는 양성이다. 비정형 선종이라는 것은 세포학적인 진단이 아니다. 이것은 세

포학적으로는 악성으로 진단되기 쉽다.

가장 흔한 오진이 저등도의 미세침윤 여포암종으로 이는 주로 양성 여포선종으로 진단된다. 다행히도 대부분 양성으로 보이는 것은 양성으로 악성으로 보이는 것은 악성으로 진단된다. 그래서 “선종에 가능성이 있다” 또는 “악성의 가능성이 있다” 등으로 한 마디를 붙일 수 있다.

분화 좋은 여포암종은 세포학적으로 여포선종과 감별이 안될 수 있다. 둘 다 많은 수의 양성처럼 보이는 한 가지 세포로 구성되어 있고 미세여포 형태가 주로 나오고 콜로이드는 거의 나오지 않는다. 그러나 앞에서도 언급하였으나 분명히 악성 병변은 미세여포 형태를 취하고 그러므로 3군에 속하게 되며 적어도 비종양성 갑상선종대와 감별 가능하다.(10) 위양성의 결과가 나올지라도 위음성의 결과는 비교적 적을 것이다(적절한 검체를 받았을 경우에 한함).

암종의 가능성이 있는 경우: 여포암종의 경우 보통 아주 세포밀도가 높고 날개로 흩어지는 경우가 많고(27) 콜로이드가 매우 적다. 여포 구조가 많이 깨지는 모습이 여포암종을 시사한다. 심하게 뭉치고, 삼차원으로 무질서한 여포세포의 군집을 이루거나(합포체를 보는 듯한 모습, 즉 부인과 Pap smear에서 상피내암종에서 잘 나타나는 소견) 심한 불규칙한 여포구조를 보일 때 이는 여포암종의 특징이다.(10,32)

핵의 크기는 비록 선종과 암종사이에 겹치는 부위가 있지만 진단적으로 중요하다.(1,10,31) 일반적으로 커진 핵이 암종일 가능성이 높다. 그러나 일부 크고 비정형의 핵을 갑상선종대와 선종에서도 발견할 수 있고 핵이 정상 크기라고 암종을 배제할 수 있는 것도 아니다.(31) 마찬가지로 핵소체가 갑상선종대에서는 잘 보이지 않지만 선종에서는 다양

하게 한 개 나타나고 암종에서는 뚜렷하고 여러 개 나타날 수 있다. 뚜렷하고 여러 개의 핵소체는 선암종을 의심할 수 있으나 핵소체가 없다고 해서 악성을 배제할 수는 없다.(31) 또한 핵질은 정상적일 수도 있고 정상적이지 않을 수 있어서 정상적이지 않은 경우는 굵고 불규칙하게 나타난다. 분화 좋은 암종의 핵막은 비교적 매끈하다. 괴사물은 선종에 비해 암종에 많다. 종합적으로 암종의 진단에 도움이 되는 것은 높은 세포 밀도, 심하게 많이 모여 있는 미세여포, 크고 다형성의 핵(정상의 3~4배), 비정상핵질, 뚜렷한 핵소체 등이다.(10)

이미 언급했듯이 여포병변 내에 핵이나 세포의 크기가 많이 서로 겹쳐있다.(26,30) 커진 핵은 갑상선종대나 thyroiditis에서 간혹 일부에서 관찰되고 선종에서는 흔하다(82%).(29) 역설적으로 핵의 다양성이 암종보다 선종에서 더 많다.(33) 합포체형의 군집도 갑상선종대에서 볼 수 있다.(20) 세포분열은 암종과 관련이 있는 소견이지만 비정형 세포분열이 아닌 한 진단에 있어서 그다지 도움이 되지 않는다. 따라서 핵의 비정형, 커짐, 다형성 등은 선종과 암종을 감별하는데 그다지 도움이 되지 않고,(30) 최종진단은 조직학적으로 침윤을 확인하여야 한다.

여포암종은 보통이 비교적 분화가 좋다: 이런 소견이 선종과의 진단을 어렵게 하는 점이다. 분화가 나쁜 암종은 비교적 쉽게 악성으로 진단이 된다. 그러나 세침흡인 세포검사에서 분명히 악성으로 보인다면 오히려 전이암이나 역형암을 의심해야한다.

여포증식성 병변의 진단 시 마지막으로 고려해야 할 것이 유두암의 여포성변이를 제외시키는 것이다. 만약 많은 부분의 대부분의 세포의 핵막이 심하게 불규칙하고 깊게 주름이 있으며, 핵내세포질봉입체가 하나라도 있다면 유두

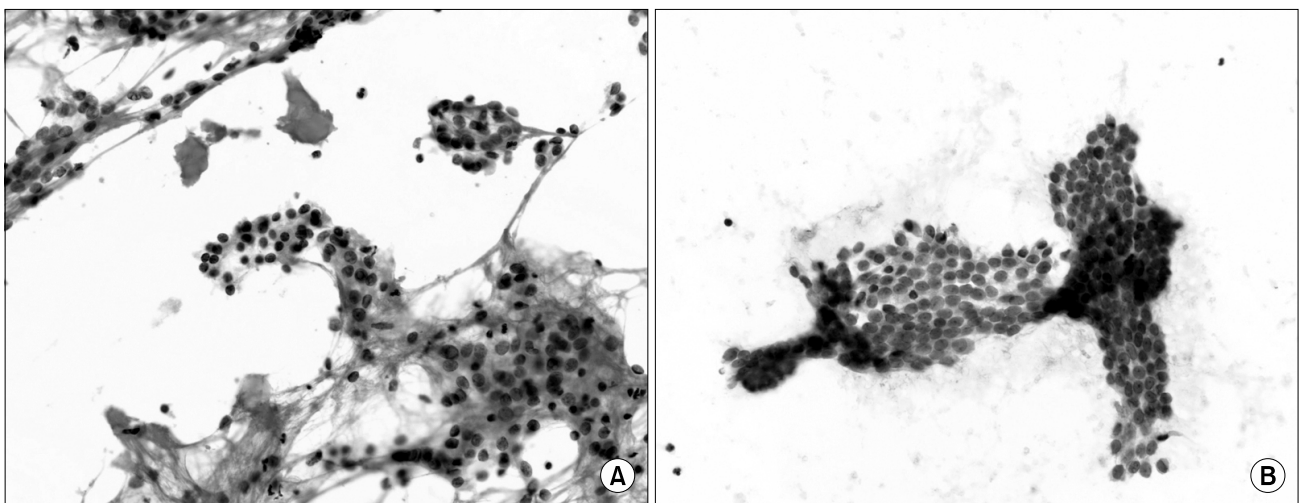


Fig. 4. FNA cytology of follicular variant of papillary carcinoma. (A) Regardless of cellularity, relatively uniform cellular clusters show occasional intranuclear pseudoinclusions. (B) The sheet is composed of uniform nucleus showing powdery fine chromatin and tiny nucleoli on the nuclear membrane (Papanicolaou stain, $\times 400$).

암의 여포성변이일 가능성이 높다(Fig. 4).⁽¹⁰⁾ 이는 세포도 말상이 어떤 군에 속하든 상관이 없다. 다른 여포병변에 비해 유두암의 핵질은 분말성으로 세밀하고 핵소체는 작으며 핵막에 연해 있는 경향이 있다(Fig. 4B). 다른 유두암의 특징들도 나올 수 있다.

방사선스캔에서 이런 세포밀도가 높은 경우의 1/3은 온결절일 경우가 있고 이는 암종일 가능성이 낮아서 관찰만 추적 관찰을 할 수 있다. 냉결절이 악성일 확률이 좀 더 높긴 하지만 대부분은 양성이다. 냉결절이면서 세포밀도가 높으면 갑상선 억제치료나 수술 등을 고려할 수 있으나 다른 임상적인 소견(나이, 성별, 병변의 촉진)을 참고해야 한다. 억제 치료에도 반응을 하지 않으면 재검사가 정기적으로 있을 수 있다. 세번의 재검사에서 세포가 충분히 나왔음에도 불구하고 양성으로 나오고 억제치료에 크기가 줄면 악성일 확률이 많이 낮아진다.⁽³⁴⁾

부갑상선종은 본질적으로 갑상선 여포병변과의 감별이 어렵다. 특히 세포밀도가 높고 미세여포이 나오고 콜로이드가 적은 경우와 감별이 어렵다. 또한 부갑상선종은 핵내 주름을 보여서 유두암과의 감별이 어려울 수 있다.

또한 수질암의 여포성변이, Hürthle 세포 종양 등의 감별이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Kini SR. Needle aspiration biopsy of the thyroid: revisited. *Diagn Cytopathol* 1993;9:249-51.
- 2) Rosai J, Carcangiu ML. Pitfalls in the diagnosis of thyroid neoplasms. *Pathol Res Pract* 1987;182:169-79.
- 3) Block MA, Dailey GE, Robb JA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *Am J Surg* 1983;146:72-8.
- 4) Saxen E, Franssila K, Bjarnason O, Normann T, Ringertz N. Observer variation in histologic classification of thyroid cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1978;86A:483-6.
- 5) Watne AL, Starke J, McQuitty D, Sohrabi A. Follicular carcinoma of the thyroid. *Semin Surg Oncol* 1991;7:87-91.
- 6) Kahn NF, Perzin KH. Follicular carcinoma of the thyroid: an evaluation of the histologic criteria used for diagnosis. *Pathol Annu* 1983;18 Pt 1:221-53.
- 7) Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis. *Cancer* 1984;54:535-40.
- 8) Rosai J, Carcangiu ML. Pathology of thyroid tumors: some recent and old questions. *Hum Pathol* 1984;15:1008-12.
- 9) Hruban RH, Huvo AG, Traganos F, Reuter V, Lieberman PH, Melamed MR. Follicular neoplasms of the thyroid in men older than 50 years of age. A DNA flow cytometric study. *Am J Clin Pathol* 1990;94:527-32.
- 10) Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith-Purslow MJ. Cytopathology of follicular lesions of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 1985;1:123-32.
- 11) Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980;385:125-41.
- 12) Meyer JS, Steinberg LS. Microscopically benign thyroid follicles in cervical lymph nodes. Serial section study of lymph node inclusions and entire thyroid gland in 5 cases. *Cancer* 1969;24:302-11.
- 13) Sisson JC, Schmidt RW, Beierwaltes WH. Sequestered nodular goiter. *N Engl J Med* 1964;270:927-32.
- 14) Hanson GA, Komorowski RA, Cerletty JM, Wilson SD. Thyroid gland morphology in young adults: normal subjects versus those with prior low-dose neck irradiation in childhood. *Surgery* 1983;94:984-8.
- 15) Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989;63:718-25.
- 16) Harlow SP, Duda RB, Bauer KD. Diagnostic utility of DNA content flow cytometry in follicular neoplasms of the thyroid. *J Surg Oncol* 1992;50:1-6.
- 17) Hostetter AL, Hrafnkelsson J, Wingren SO, Enestrom S, Nordenskjold B. A comparative study of DNA cytometry methods for benign and malignant thyroid tissue. *Am J Clin Pathol* 1988;89:760-3.
- 18) Salmon I, Gasperin P, Pasteels JL, Heimann R, Kiss R. Relationship between histopathologic typing and morphonuclear assessments of 238 thyroid lesions. Digital cell image analysis performed on Feulgen-stained nuclei from formalin-fixed, paraffin-embedded materials. *Am J Clin Pathol* 1992;97:776-86.
- 19) Kashyap V, Kaushik N, Bhambhani S, Das DK, Luthra UK. Supportive role of image analysis and DNA ploidy pattern in the diagnosis of thyroid tumors. *Diagn Cytopathol* 1992;8:228-30.
- 20) Ravinsky E, Safneck JR. Fine needle aspirates of follicular lesions of the thyroid gland. The intermediate-type smear. *Acta Cytol* 1990;34:813-20.
- 21) Harach HR, Zusman SB, Saravia Day E. Nodular goiter: a histo-cytological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1992;8:409-19.
- 22) Akerman M, Tennvall J, Biorklund A, Martensson H, Moller T. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytol* 1985;29:850-5.
- 23) Blum M. The diagnosis of the thyroid nodule using aspiration biopsy and cytology. *Arch Intern Med* 1984;144:1140-2.
- 24) Mazzaferri EL, de los Santos ET, Rofagha-Keyhani S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1988;72:1177-211.
- 25) Jayaram G. Fine needle aspiration cytologic study of the

- solitary thyroid nodule. Profile of 308 cases with histologic correlation. *Acta Cytol* 1985;29:967-73.
- 26) Atkinson B, Ernst CS, LiVolsi VA. Cytologic diagnoses of follicular tumors of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 1986;2:1-3.
 - 27) Aggarwal SK, Jayaram G, Kakar A, Goel GD, Prakash R, Pant CS. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of the solitary cold thyroid nodule. Comparison with ultrasonography, radio-nuclide perfusion study and xeroradiography. *Acta Cytol* 1989;33:41-7.
 - 28) Hsu C, Boey J. Diagnostic pitfalls in the fine needle aspiration of thyroid nodules. A study of 555 cases in Chinese patients. *Acta Cytol* 1987;31:699-704.
 - 29) Kaur A, Jayaram G. Thyroid tumors: cytomorphology of follicular neoplasms. *Diagn Cytopathol* 1991;7:469-72.
 - 30) Basu D, Jayaram G. A logistic model for thyroid lesions. *Diagn Cytopathol* 1992;8:23-7.
 - 31) Suen KC. How does one separate cellular follicular lesions of the thyroid by fine-needle aspiration biopsy? *Diagn Cytopathol* 1988;4:78-81.
 - 32) Faroux MJ, Pluot M, Delisle MJ, Coninx P. Evaluation of morphological criteria in the cytological diagnosis of thyroid cold nodules. A preliminary study. *Pathol Res Pract* 1990; 186:330-5.
 - 33) Backdahl M, Wallin G, Lowhagen T, Auer G, Granberg PO. Fine-needle biopsy cytology and DNA analysis. Their place in the evaluation and treatment of patients with thyroid neoplasms. *Surg Clin North Am* 1987;67:197-211.
 - 34) Shapiro MJ, Batang ES. Needle aspiration biopsy of the thyroid and parathyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23: 217-29.
-