

## 갑상선 수술 환자에서 세침흡인 세포검사와 조직검사와의 연관성

원주기독병원 외과

백종범 · 김성철 · 배금석 · 강성준

### The Correlation between the Fine Needle Aspiration Cytology and Histology of Patients Who Have Undergone Thyroidectomy

Jong Beom Baek, M.D., Sung Chul Kim, M.D., Keum Seok Bae, M.D. and Seong Joon Kang, M.D.

**Purpose:** Fine needle aspiration cytology (FNAC) has become a standard diagnostic tool for thyroid nodules. The purpose of this study is to analyze the correlation between FNAC and the final histology to improve the diagnostic value.

**Methods:** We collected 792 patients who had undergone thyroidectomy, and we selected 549 patients who had undergone preoperative FNAC. The FNAC results were classified as non-diagnostic, malignancy, indeterminate and benign. The final pathologic reports were classified into two categories: malignant or benign. The individual histology was also identified. We retrospectively analyzed the pathologic result, the sensitivity, the specificity and the predictive value of the FNAC.

**Results:** Among 549 patients, their FNACs showed 47 non diagnostic results, 189 malignancies, 136 indeterminate results and 177 benign results. The false positive rate was 1.1% and the false negative rate was 12.9%. The final pathology reports were 262 malignancies and 287 benign lesions. There were 42 (30.9%) malignancies among the 136 indeterminate cases. Adenomatous hyperplasia was the most common benign lesion and papillary carcinoma (containing micropapillary carcinoma) was the most common benign lesion.

**Conclusion:** FNAC is an easy and safe diagnostic tool, but it still has many limitations. It is necessary to reduce the number of non diagnostic results. Technical advances, classification of the advanced categories of cytology and other staining methods can provide more specific results, and this can reduce the rate of performing unnecessary surgery.

(Korean J Endocrine Surg 2009;9:223-227)

**Key Words:** Thyroidectomy, Fine needle aspiration cytology (FNAC), Histology

**중심 단어:** 갑상선 수술, 미세침흡인 세포검사, 조직검사

Department of Surgery, Wonju Christian Hospital, Wonju, Korea

### 서론

갑상선 결절은 흔하게 관찰되는 질환으로 보고에 따른 차이는 있지만, 문헌에 의하면 4~7% 정도의 유병률을 보이고, 남성의 경우 14.1%, 여성의 경우 37.7%의 유병률을 보고한 바 있다.(1-3) 갑상선 결절은 이전에 비해 증가하는 경향이 있는데 사체의 확인을 통해서 50%까지 유병률을 보고하고 있으며, 이는 실제 증가에 의한 것이라기보다는 진단 방법의 발전 및 용이함에 기인한다고 하겠다.(4-6) 갑상선 결절의 발견이 늘어남과 동시에 혈청학적 검사, 초음파, 갑상선 스캔, 컴퓨터 단층 촬영 등의 진단방법 및 진단기준의 개선이 이루어져 왔고, 미세침흡인 세포검사(fine needle aspiration cytology, FNAC) 역시 현재까지 갑상선 결절에 대한 표준 검사로 이용되고 있는 실정이다.(7-11) 다만 미세침흡인 세포검사는 술자의 술기나 결절의 양상, 이를 진단하는 병리학자의 경험, 조직 구조간의 유사성 등의 여러 가지 임상적 요소에 의해 채취의 정도나 진단의 가능 정도가 차이가 생길 것이다.(12-14) 이에 본 연구에서는 단일 기관에서 갑상선 수술을 시행한 환자에서 수술 전 미세침흡인 세포검사 최종 조직 검사의 결과를 비교하고 세포검사 결과의 정확도 및 진단에의 유용성을 확인하고, 이를 타 문헌의 결과와 비교하여 고찰할 것이다. 비 진단적이거나 중간형(non diagnostic, indeterminate) 검체의 개선 가능성에 대해 논의해 보고자 한다. 또한 이러한 연구를 통해 미세침흡인 세포검사의 질적인 향상을 도모하고, 환자의 진단 및 치료시에 도움이 될 만한 요소를 확인할 것이다.

책임저자 : 강성준, 강원도 원주시 일산동 162

☎ 220-701, 원주기독병원 외과

Tel: 033-741-0573, Fax: 033-744-6604

E-mail: mdkang@yonsei.ac.kr

게재승인일 : 2009년 12월 9일

## 방 법

2003년 1월부터 2009년 6월까지 본원에 내원하여 갑상선 수술을 시행받은 갑상선 결절 환자 792예를 조사 대상으로 하였다.

미세침흡인 세포검사의 시행은 영상의학과, 내분비내과, 내분비외과에서 시행하였다. 시행자에 따른 결과의 차이는 분석하지 않았다. 먼저 환자의 목의 신전을 위해 목 뒤에 베개를 받친 후 검사 부위에 0.5% chlorhexidine gluconate로 처치한 후 병변 부위를 확인하고, 21 G needle이 꼽힌 10 cc 주사기를 흡입자에 연결하여 세침 흡인하였다. 2003년부터 2007년까지는 획득한 검체를 유리 슬라이드에 도말하여 95% 알코올로 고정하여 병리과에 의뢰하였고, 2008년 1월부터는 액상 세포 검사를 이용하여 검체 채취 후 시약 병에 검체를 분사하여 병리과에 의뢰하였다. 미세침흡인 세포검사 시행 시에 영상의학과와 내과에서는 10 MHz의 탐지자 초음파 유도 하에 시행하였고 2008년 이전에 외과에서는 결절이 잘 만져지고 크기가 큰 경우에는 초음파 없이 촉진에 의해 시행하였다. 그 외의 경우 영상의학과에 의뢰하였다.

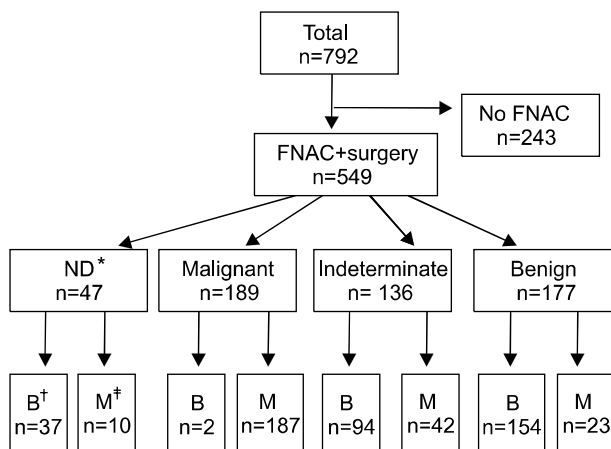
전체 환자에서 환자군의 특성(성별, 연령대)을 확인 하였으며 미세침흡인 세포검사 결과는 본원의 병리학 보고를 이용하여 Cooper 등(7)의 권고안에 따라 각각 비진단적 검체(non diagnostic), 악성(malignancy), 중간형(indeterminate), 양성(benign)으로 분류하였다. 의심(suspicious), 가능성(possibility), 여포성 병변(follicular lesion) 등은 중간형으로 분류하였다. 각각의 기준에 따른 분포를 분석하고 그에 따른 조직학적 결과를 확인하였다. 전체 환자에서 악성과 양성,

조직학적 유형의 분포를 확인하였다. 미세침흡인 세포 검사를 시행하지 않은 군의 악성 빈도를 확인하였다. 세포학적 검사결과와 조직학적 검사결과를 각각 분석하여 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도, 위양성률, 위음성률을 확인하였다.

## 결 과

전체 792명의 환자 중 성비는 남자 109예, 여자 683예로 1 : 6.25의 비율이었다. 연령대 별로는 40대가 27.5%로 가장 많은 비율을 보였다. 이중 243예의 환자는 세침흡인 세포검사를 하지 않았거나 외부 병원에서 시행하였고 이들 중 악성은 91예(37.4%)였다. 본원에서 미세침흡인 세포 검사를 시행하고 수술을 시행한 환자는 549예였다. 이들 중 비진단적 검체(non diagnostic)는 47예(8.6%), 악성(malignancy) 189예(34.4%), 중간형(indeterminate) 136예(24.8%), 양성(benign) 177예(32.2%)로 확인 되었다(Fig. 1). 비 진단적 검체는 세포 부족, 혈액, 건조한 검체, 액체 성분 등의 이유가 있었으며 중간형 검체의 경우는 주로 여포상 병변의 경우가 가장 흔히 보고되었으며 이는 중간형 검체 환자의 54%였다. 그 외에도 중간형 검체에는 의심(suspicious), 악성 가능성 배제 못함(possibility of malignant neoplasm cannot be rule out) 등이 있었다. 이는 핵 내 포함 체(intranuclear inclusion), 핵 고랑(nuclear groove), 유두상 구조(papillary architecture) 등의 양상이 있으나 유두상 암으로 진단이 어려운 경우가 포함되었다.

최종 조직검사결과는 양성 287예, 악성 262예였으며 각각의 질환은 다양하게 관찰되었다(Table 1). 미 세침 흡인세포 검사와 조직검사 결과에 따른 민감도는 89%, 특이도 98.7%, 양성 예측도 98.9%, 음성 예측도 87%였다. 위 양성률은 1.1%, 위 음성률은 12.9%였다(Table 2). 세포검사가 중간형으로 보고된 환자 136예 중 42예(31%)가 조직검사에서



**Fig. 1.** Patients with FNAC and histology flow sheet: Non-diagnostic result 8.6%, Indeterminate result 24.8%, among Indeterminate contain 42 malignancies. \*ND = non diagnostic; †B = benign; ‡M = malignant.

**Table 1.** Histologic feature of thyroidectomy case

			Total
Benign	AH*	386	439
	Follicular adenoma <sup>†</sup>	2	
	Hurthle cell tumor	2	
	Thyroiditis	23	
	Others	6	
Malignant	Papillary	333	333
	Follicular	12	
	Medullary	4	
	Undifferentiated	2	
	Hurthle cell	2	
Total			792

\*AH = adenomatous hyperplasia; †No capsular invasion cases.

**Table 2.** Predictive value for fine needle aspiration cytology (FNAC)

		Pathology		Total
		Malignancy	Benign	
Cytology	Malignancy	187	2	189
	Benign	23	154	177
Total		210	156	

악성이었다.

## 고 찰

갑상선 결절은 임상 영역에서 가장 흔하게 관찰할 수 있는 질환 중 하나이다. 대부분은 양성 결절이며 이는 보고에 따른 차이가 있지만 축진으로 4~7% 정도 발견되며, 건강 검진상 우연히 발견되거나 부검 시 발견되는 정도까지 합하면 30~50%까지 알려져 있다.(15,16) 그 중에서도 악성 결절은 5~6%로 보고되며 결절 자체의 유병률은 남성의 경우 14.1%, 여성의 경우 37.7% 정도로 보고된다.(2,3,7,17) 갑상선 결절은 악성이라고 하더라도 분화도가 좋은 경우 환자의 예후가 좋아서 이의 진단 및 치료에 대해 더 나은 정확도가 요구되고 있으며 이에 따라 이에 대한 검사 결과의 판독이나 치료의 결정에 대한 임상 의사의 판단이 조심스러울 것이다. 그러므로, 갑상선 검사 자체의 신뢰도를 높이고 치료 방향을 정립해 나가는 것은 매우 중요한 요소라고 할 수 있다. 문(18)의 보고에서 보듯이 초음파 영상 소견의 발달 및 각종 영상의학 장비의 발달과 함께 갑상선 결절의 진단에서 중요한 검사인 미세침흡인 세포검사는 그러한 면에서 중요한 의미를 갖는다. 대개 갑상선 결절에서 미세침흡인 세포검사의 시행 여부는 다른 검사 소견 즉, 초음파의 악성 소견, 갑상선 스캔에서 찬 결절, 가족력이나 방사선 조사력 등의 위험인자가 있는 경우 임상 의사의 종합적 판단에 따라 시행을 결정한다. 본 연구에서는 갑상선 결절에서 미세침흡인 세포검사의 시행 여부는 위험 인자의 유무에 관계없이 초음파상 악성 결절의 소견 즉, 앞뒤가 좌우보다 긴 소견, 침상의 경계, 현저히 낮은 초음파 음영, 미세 석회화나 거대 석회화 등의 소견 중 한 가지 이상이 있는 경우에 시행하였고 다 결절인 경우에는 상기 소견이 있다면 우선 순위를 기술한 순서에 우위를 두어 시행하였다. 미세침흡인세포 검사는 시술 방법이나 검체 채취 후의 과정에도 변화가 있어 왔는데 본 연구에서는 2007년 12월까지의 미세침흡인 세포검사는 획득한 검체를 유리 슬라이드에 도말하여 95% 알코올로 고정하여 병리과에 의뢰하였으며 2008년 1월부터는 액상 세포 검사를 이용하여 검체 채취 후 시약병에 검체를 분사하여 병리과에 의뢰하였다. 이러한 근

거는 슬라이드 도말법을 이용할 경우에 발생하는 검체의 건조나 검체의 고정 과정의 문제 및 혈액에 의한 비 진단적 결과의 위험요소를 줄이기 위함이고 실제로 최근 본원에서 액상 세포검사를 이용한 후 비진단적인 검체의 결과가 줄고 있는 실정이다. 미세침흡인 세포검사의 결과의 정확도는 결절의 양상이나 위치, 크기 등의 요소도 중요하다고 할 수 있다. 더불어 가장 중요한 부분은 시술의 특성상 시술자의 숙련도나 그에 따른 검체 채취 능력일 것이다. 정확도를 높이는 방법으로 초음파 장비의 사용이 가능해 진 점, 다양한 염색 방법의 적용이 확대되는 것 등의 여러 시도가 있다는 면에서 검체의 정확하고 충분한 채취가 더 용이해 졌다고 할 수 있다.(7,18,19)

검체 채취가 제대로 이루어지지 않은 비 진단적인 검체의 원인에 대해 생각해 보면, Hall 등(20)은 먼저 시행자의 숙련도를 가장 중요한 요소로 생각하며 검체 획득 자체와 세포 병리학자와의 정보 교환이 중요하다고 하였다. AACE/AME 권고안(21)에 따르면 비 진단적 검체를 10~20% 정도로 보고하였으며 최 등(12)은 12.3% 정도의 비 진단적 검체를 보고하였다. 본 연구에서는 8.6%의 비 진단적 검체가 확인되었으며 이전의 문헌과 비교할 때 큰 차이는 없는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 흔한 원인으로 불충분한 세포 채취가 가장 많았으며 그 외에도 건조된 검체, 혈액, 액상 검체 등의 이유가 확인 되었으며 이 역시 다른 보고들에서 밝힌 이유와 유사하다. 본원의 경우 상기 비진단적 검체의 원인 중 건조된 검체의 원인, 혈액, 고정 과정의 문제를 배제하기 위해 액상 세포 검사를 도입하였으며 비진단적 검체의 비율이 2% 가량 줄고 있는 상황이다. 김 등(22)은 그 외에도 병리 진단 자체 즉, 새로이 개발된 시약을 이용한 면역 화학 염색 등의 이용, 초음파를 이용한 세침흡인 검사의 시행, 중심 침 생검 등이 비 진단적 검체의 채취를 줄일 수 있는 것으로 보고하였다. 또한 검체의 양상이 낭성이거나 종양의 위치, 크기가 작은 경우 등이 부적절한 검체 채취를 증가시킬 수 있는 요소들이다.

Cooper 등(5)의 보고에서 중간형 검체의 최종 조직검사 결과의 악성률은 25~50% 정도이기 때문에 중간형 결절에서의 임상 의사의 판단의 중요성을 기술하였는데 본 연구의 경우에서도 중간형 검체가 30.9%의 악성률을 보였다. Baloch 등(23)에 따르면 중간형 검체로 판단할 수 있는 세포학적 유형으로는 비전형적 세포유형, 비전형적인 여포성 병변 및 다세포 여포 병변 등의 확정 불가한 여포 성 종양(5~10%), 여포 성 종양의 의심이나 허탈 세포 종양의 의심 등의 범주를 포함(20~30%)하면서 이들 각각의 악성 위험도를 각각 확률적으로 제시한 바 있다. 이러한 예에서 확인할 수 있듯 같은 중간형 검체라고 하더라도 세포학적 형태에 따라 악성의 위험도에 차이가 있다고 하는 것은 중간형 결절의 세포학적 특성에 따른 세분화된 분류의 넓은 적용이 필요함을 시사한다고 하겠다. 현재 많은 임상 의사들은

미세침흡인 세포검사에서 중간형 검체를 얻은 경우 환자에서 수술을 권유하는 것이 사실이다. 이러한 경우는 수치적으로도 50~75%의 불필요한 수술의 가능성을 포함하기 때문에 위험도에 따른 중간형 결절의 세분화된 범위의 폭넓은 적용이 필요할 것이다. 특히 중간형 검체는 세포검사의 특성상 악성의 감별이 어렵기 때문에 이전부터 중간형 검체의 진단적 정확도를 높이기 위해 galectin-3, telomerase, HBME-1, CD 44 등의 이용에 대한 보고들이 있다.(22)

이 등(24)에 의한 보고에는 미세침흡인 세포검사의 위양성률과 위음성률을 각각 11.6%와 6%로 보고하고 있는데 본 연구에서는 위양성률과 위음성률이 각각 1.1%, 12.9%로 확인되었다. 이 보고의 저자들은 위양성률은 세포 검사에서 유두상암이 갑상선염, 결절성 증식 증, 여포 선종, 허틀 세포 선종 등과 형태학적으로 핵 내 포함 체, 핵 고랑, 유두상 구조, 검체에 콜로이드의 부재 등의 소견이 있음에 기인한다고 기술하였고, 또한 이 저자들은 위 음성률의 원인으로 여포 변이 유두암이나 미세 유두상암 같은 상황에서 세포 채취 부위에 의한 것들이 영향을 줄 것이라고 하였다. 결국 갑상선 결절에서 세침흡인 검사는 분명히 불필요한 수술을 줄이고 그로 인해 환자들의 어려움을 줄일 수 있으며 임상외과의 판단에도 도움을 줄 수 있는 중요한 역할을 한다고 하겠다. 본 연구에서도 병리학적 진단에서 유사한 소견으로 위 양성으로 나타난 경우가 확인 되었다. 이러한 이유로 이상적인 술기의 소개나 중심 침 생 검과 같은 방법의 적절한 적용, 기구의 개발, 세포학적 진단의 세분화나 염색 기법의 발달, 시약의 발달 등이 세침흡인 검사의 신뢰도를 높이는 요소가 될 것이다. 또한 임상외과는 정확한 술기를 익힘으로써 이러한 진단 방법 및 기구의 발달을 활용할 수 있어야 할 것이며 이 역시 중요한 요소이다.

본 연구에서는 미세침흡인 세포검사를 시행한 환자 중 수술을 시행한 환자만을 대상으로 조사한 것이므로 악성 검체를 제외한 비 진단적 검체의 비율, 중간형 검체, 양성 검체의 비율에서 제외되는 부분이 많을 것이므로 미세침흡인 세포검사 자체의 신뢰도나 정확도를 예측하는 데는 오차의 가능성이 있다. 특히 중간형 검체의 경우에는 의사의 권고에 따르지 않은 환자의 경우 갑상선 수술을 시행하지 않았을 것이므로 이 역시 현재 대상군에서 악성률을 확인하는 것에는 제한 점이 있을 것이다.

## 결 론

갑상선 결절 환자에서 미세침흡인 세포검사는 임상외과의 의사 결정에 영향을 주는 중요한 진단 검사라고 할 수 있겠다. 따라서 미세침흡인 생검의 정확도, 신뢰도를 높이는 것이 대단히 중요하다. 따라서 비진단적 검체나 중간형 검체의 위험도에 따른 세분화된 구획 설정이 중요할 것이고 같은 분류의 세포학적 결과라고 하더라도 위험 요소에

따라 그 판단이 다를 수 있다. Galectin-3 같은 염색 시약의 활용과 다른 특이도 높은 약물의 개발이 필요하다고 하겠다. 이러한 발달을 통해서 갑상선 결절 환자들에 대해 임상외과의 주관적, 경험적 근거와 함께 접근할 때 불필요한 수술을 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

## 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) Kim JH, Park SJ, Kim SE, Lee KH, Cho IK, Jang SI, et al. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in adult men attending health check-ups. *J Korean Soc Endocrinol* 2007;22:112-7.
- 3) Yim CH, Oh HJ, Chung HY, Han KO, Jang HC, Yoon HK, et al. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in women attending health check-ups. *J Korean Soc Endocrinol* 2002;17:183-8.
- 4) Horlocker TT, Hay JE, James EM, Reading CC, Charboneau JW. Prevalence of Incidental Nodular Thyroid Disease Detected by High-resolution Parathyroid Ultrasonography. vol 2. *Frontiers in thyroidology*: New York: Plenum Medical; 1985.
- 5) Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973~2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
- 6) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
- 7) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- 8) Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6:1-17.
- 9) Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM, Dwarakanathan S, Prinz RA. Use of fine needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. *Surgery* 1997;122:1021-6.
- 10) Lee YD, Cho HJ. The role of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the operative management of thyroid nodule. *Korean J Endocrine Surg* 2001;1:78-82.
- 11) 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 Cytopathology* 2007;111;5:306-15.
- 12) Choi YG, Yoon CS, Ko SS, Hur MH, Kang SS, Lee JH, et al. The effect of tumor characteristics on the repeated non-

- diagnostic fine-needle aspiration biopsy results in thyroid nodules. *Korean J Endocrine Surg* 2006;6:6-11.
- 13) Oh BH, Park YS, Sung CH, Kim CS. Diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology by an endocrine surgeon. *Korean J Endocrine Surg* 2008;8:189-93.
- 14) Hong SW. Fine needle aspiration cytology of thyroid follicular proliferative lesions. *Korean J Endocrine Surg* 2008;8:159-66.
- 15) Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:365-9.
- 16) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
- 17) Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol* 1997;50:1005-9.
- 18) Moon WJ. Ultrasonography of thyroid nodules. *J Korean Thyroid Assoc* 2008;1:11-6.
- 19) Renshaw AA, Pinnar N. Comparison of thyroid fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Am J Clin Pathol* 2007;128:370-4.
- 20) Hall TL, Layfield JL, Phillippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989;63:718-25.
- 21) American Association of Clinical Endocrinologists and Association Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
- 22) Kim HS, Cho CH, Jung ED, Yoon HD, Bae JY, Shon HS. Diagnostic utility of galectin-3 in the US-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *J Korean Thyroid Assoc* 2008;1:123-8.
- 23) Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, 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. *Diagnostic Cytopathology* 2008;36:425-34.
- 24) Lee YH, Lee NJ, Kim JH, Suh SI, Kim TK, Song JJ. Sonographically guided fine needle aspiration of thyroid nodule: discrepancies between cytologic and Histopathologic Findings. *J Clin Ultrasound* 2008;36:6-11.