

갑상선 결절의 수술적 치료에 있어서 세침흡인세포검사의 진단적 유용도

한양대학교 의과대학 외과학교실

김 형 주 · 정 파 중

Diagnostic Value of Fine-Needle Aspiration Cytology in the Operative Management of Thyroid Nodules

Hyoung-Ju Kim, M.D. and Pa Jong Jung, M.D.

Purpose: Fine-needle aspiration cytology (FNA) and Frozen section biopsy (FS) have been used to distinguish benign lesions from malignancies and for deciding the extent of operative procedures to be used in the management of thyroid nodules. We performed this study in order to determine the diagnostic value of FNA, the need for FS in intraoperative procedures, and their value in deciding the extent of surgery.

Methods: The medical records of 365 consecutive patients who had undergone surgery for thyroid nodules at the Department of Surgery, Hanyang University Hospital, between Jan. 1996 and Dec. 1998 were reviewed retrospectively. Both FNA and FS were performed on all patients who underwent thyroid surgery during this period. Among these, 35 patients who were diagnosed as insufficient for diagnosis by FNA were excluded.

Results: Definitive histopathological diagnosis revealed benign lesions in 232 patients and malignancies in 98. A borderline group consisted of patients whose specimens were interpreted as follicular neoplasms by FNA and FS. The overall results for FNA and FS were as follows: sensitivity, 98 versus 100; specificity 97 versus 99; and diagnostic accuracy, 97 versus 99%. Five patients who were diagnosed with benign lesions by FNA were re-diagnosed by FS as having malignant lesions. The final diagnosis was papillary carcinoma. Of the 45 patients who were interpreted borderline by FNA, 7 patients had benign lesions and 38 were borderline by FS. Finally, 34 patients were diagnosed as having benign lesions and 11 as having malignancies.

Conclusion: FNA has a high diagnostic accuracy for the differential diagnosis of thyroid nodules. FS may be unnecessary for patients whose FNA results indicate malignancy, particularly in cases of papillary carcinoma, therefore the routine use of FS for patients who have been diagnosed as having a papillary carcinoma by FNA may be omitted. If FNA results are borderline, FS may be helpful in confirming a follicular neoplasm. If FNA indicates a benign status, FS seems to be necessary to decide the extent of surgery. (*Korean J Endocrine Surg* 2001;1:73-77)

Key Words: Fine-needle aspiration cytology, Frozen section, Thyroid nodules, Thyroid surgery

중심 단어: 세침흡인세포검사, 동결절편조직검사, 갑상선 결절, 갑상선 수술

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

서론

갑상선 결절은 임상이가 가장 흔하게 접하는 내분비 질환의 하나로 성인의 4~7%에서 촉진된다. 이중 약 5%가 악성 결절이라고 알려져 있고 한국인에서 갑상선암의 발생 빈도는 인구 10만명당 1년에 여자는 3.9명, 남자는 0.8명이다.⁽¹⁻³⁾

이러한 갑상선 결절의 치료 원칙은 수술적 절제술이며 이때 결절의 악성 여부를 수술 전에 판단하여 절제 범위를 결정하는 것이 중요하다. 이 악성 여부를 판정하는데 술전 세침흡인세포검사(fine-needle aspiration cytology, FNA)가 높은 진단적 정확도를 가지고 있음이 이미 검증되어 치료 계획을 수립하는 데 큰 역할을 하고 있다. 물론 높은 진단적 정확도를 얻기 위하여는 검체의 채취 기술이 좋아야 하며, 유능한 병리학자의 정확한 진단 능력이 필수적이다. 그러므로 술전 세침흡인세포검사가 진단적 정확도가 높다고 가정한다면 갑상선 결절의 수술적 치료에 있어서 술중 동결절편 조직검사(frozen section biopsy, FS)를 모든 환자에서 일률적으로 시행할 필요 없이 세침흡인세포

책임저자 : 정파중, 서울시 성동구 행당동 17번지

☎ 133-792, 한양대학교병원 외과

Tel: 02-2290-8452, Fax: 02-2281-0224

E-mail: pjung@hmc.hanyang.ac.kr.

게제승인일 : 2001년 4월 2일

검사 결과만을 토대로 하여 그 수술 범위를 결정할 수 있을 것으로 생각된다.

따라서 저자들은 갑상선 결절의 진단에 있어서 세침흡인세포검사의 진단적 정확도를 확인함과 동시에 이에 따른 갑상선 결절의 수술적 치료에 있어서 동결절편 조직검사의 필요성 여부, 그리고 수술의 범위 결정에 미치는 영향 등을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법

1996년 1월부터 1998년 12월까지 만 3년 동안 한양대학교병원 외과에서 갑상선 결절로 세침흡인세포검사로써 진단받고 수술 중 동결절편 조직검사를 시행받은 환자 365명 중 세침흡인 세포검사상 진단에 부적합(*insufficient for diagnosis*)으로 판정된 35명을 제외한 330명을 대상으로 하였다. 연구 방법은 입원 기록 및 외래 진료 기록을 중심으로 세침흡인세포검사, 동결절편조직검사 및 최종 조직학적 진단의 결과와 임상적 특징 및 수술방법 등을 후향적으로 분석하였다.

세침흡인세포검사는 검사 부위에 국소 마취 없이 70% 알코올로 소독을 시행하였고 23 G 바늘이 달린 10 cc 주사기를 syringe holder에 고정하여 검체를 채취하였다. 검체를 슬라이드 글라스에 올려 놓아 이를 도말한 후 90% 알코올에 고정시켜 조직병리과로 보내져서 일률적으로 헤마톡실린-에오진(hematoxylin-eosin, 이하 H-E)과 파파니콜라우(Papanicolaou) 두 염색법으로 처리, 현미경으로 판독하였다. 결과는 진단에 부적합, 양성(*benign*), 중간군(*borderline*) 및 악성(*malignancy*)으로 판정하였다. 세포검사상 소여포성 구조(*microfollicle*)가 보이고 주위에 콜로이드가 거의 없거나 적게 보일 경우 여포성 종양(*follicular neoplasm*)이나 그 변형으로 판정하여 세포검사 그 자체만으로는 악성 여부의 판정이 어려운 경우 중간군이라고 분류하였다.

동결절편조직검사는 수술 중 얻은 검체를 조직병리과로 옮겨 OTC 용액으로 처리하여 20°C에서 3~4분간 처리하여 급속 동결시킨 다음 절편을 만들어 슬라이드에 놓고 H-E와 메틸렌 블루(*methylene blue*) 두 염색법으로 처리하여 현미경으로 관찰하였다.

각각의 병리학적 소견을 보면 전반적인 슬라이드 상에 콜로이드의 양이 많고 세포가 판상구조를 형성하며 핵질이 균등한 소견을 보일 경우에는 양성 결절, 특히 선종성 증식증(*adenomatous hyperplasia*)에 합당한 소견이라고 하였고, 배경에 콜로이드가 거의 없으면서 소여포를 형성하는 경우에는 여포성 종양으로 판정하였다. 휘르틀 세포종(*Hurthle cell neoplasm*)은 세포질내 oxyphilic material이 보이는 경우 판정할 수 있었다.

각 검사의 진단적 가치를 측정하기 위하여 세침흡인 세

포검사와 동결절편 조직검사 결과를 최종 조직학적 진단 결과와 비교하여 각각의 민감도(*sensitivity*), 특이도(*specificity*), 양성 예측도(*positive predictive value*), 음성 예측도(*negative predictive value*) 및 정확도(*diagnostic accuracy*)를 산출하여 비교하였다. 진양성(*true positive*)은 술전 세침흡인 세포검사나 술중 동결절편 조직검사상 악성으로 판정된 경우에 수술 후 최종 조직학적 검사도 악성으로 진단된 경우, 진음성(*true negative*)은 역시 각각의 검사상 양성으로 판정된 경우에 최종 조직학적 검사상 양성 질환으로 진단된 경우로 하였으며, 위양성(*false positive*)은 술전 혹은 술중 검사상 악성으로 판정되었으나 최종적으로는 양성으로 진단된 경우, 위음성(*false negative*)은 술전 혹은 술 후 검사상 양성으로 판정되었으나 최종적으로 악성으로 진단받은 경우로 정의하였다. 각각의 검사에 대해 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도 및 진단적 정확도를 조사하였는데 민감도는 (진양성)/(진양성+위양성), 특이도는 (진음성)/(진음성+위음성), 진단적 정확도는 (진양성+진음성)/(진양성+위양성+진음성+위음성)으로 계산하여 산출하였다.

결 과

330예의 환자 중 최종 조직학적 검사에서 양성으로 진단된 군은 232예, 악성으로 진단된 군은 98예였다(Table 1). 양성 결절 중 선종성 증식증으로 진단된 경우가 186예로 가장 많았고 여포성 선종(*follicular adenoma*)이 28예, 하시모토 갑상선염(*Hashimoto's thyroiditis*)이 9예, 휘르틀 세포선종(*Hurthle cell adenoma*)이 7예, 독성 결절성 갑상선 비대(*toxic nodular goiter*)가 2예였다. 악성 결절의 경우에는 유두상암(*papillary carcinoma*)으로 진단된 경우가 87예로 가장 많았으며 여포성암(*follicular carcinoma*)이 8예, 휘르틀 세포암(*Hurthle cell carcinoma*)이 3예였다(Table 1). 이

Table 1. Final Diagnosis of 330 patients with thyroid nodules

Benign	232	
Adenomatous hyperplasia		186
Follicular adenoma		28
Hurthle cell adenoma		7
Hashimoto's thyroiditis		9
Toxic nodular goiter		2
Malignancy	98	
Papillary carcinoma		87
Follicular carcinoma		8
Hurthle cell carcinoma		3
Total	330	

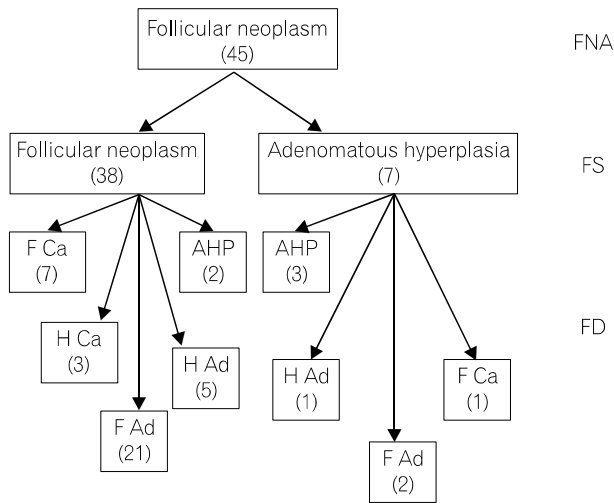


Fig. 1. Patients with FNA Diagnosis of Follicular Neoplasm and their FS Evaluation and Final Diagnosis. F Ca = follicular carcinoma; H Ca = Hurthle cell carcinoma; F Ad = follicular adenoma; H Ad = Hurthle cell adenoma; AHP = adenomatous hyperplasia; FNA = fine-needle aspiration cytology; FS = frozen section biopsy; FD = final diagnosis.

기간 중 수술받은 환자 중에서 퇴행성암(anaplastic carcinoma)이나 수질성암(medullary carcinoma)의 예는 없었다.

세침흡인세포검사, 동결절편 조직검사 결과와 최종 조직학적 진단 결과를 비교하여 보면, 세침흡인 세포검사상 양성이었던 201예 중 5예의 경우는 동결절편 조직검사상 악성으로 판정되어 최종 조직학적 진단으로도 악성 종양-유두상암-으로 진단되었다. 세침흡인세포검사상 중간군인 45예 중 동결절편 조직검사상 역시 중간군으로 판정된 경우가 38예, 선종성 증식증으로 판정된 경우가 7예였으며 최종 조직학적 진단에서 각각 여포성암 7, 휘르틀 세포암 3, 여포선종 21, 휘르틀 세포선종 5, 선종성 증식증 2예로 진단되었다(Fig. 1). 동결절편조직검사상 선종성 증식증으로 판정된 7예의 경우에는 3예에서 역시 최종적으로 선종성 증식증으로 진단된 것을 비롯하여 여포선종 2예, 휘르틀 세포선종 1예, 여포성암 1예로 진단되었다(Table 2).

세침흡인세포검사와 술중 동결절편 조직검사의 민감도는 각각 98%, 100%, 특이도는 97%, 99%였으며 또한 진단적 정확도는 97%와 99%였다(Table 3). 또한 양성 예측도는 세침흡인세포검사와 동결절편 조직검사상에서 각각 94%와 98%, 음성 예측도는 99%와 100%였다.

세침흡인세포검사상 악성으로 판정되었으나 양성으로 최종 진단된 경우가 2예 있었으나 1예는 하시모토 갑상선염의 과거력으로 외래 추적 관찰을 해오던 중 갑상선내에 결절성 병변이 발견되어 세침흡인세포검사를 시행한 결과 유두상암이 의심되어 수술을 시행하였으나 수술 시야에서 육안으로도 전형적인 하시모토 갑상선염의 모습을

Table 2. Comparison in results of FNA, FS and final diagnosis

		FS		Final diagnosis	
				Benign	Malignancy
FNA	Benign	Benign	186	0	
	(n=201)	Borderline	10	0	
		Malignancy	0	5	
	Borderline	Benign	6	1	
	(n=45)	Borderline	28	10	
		Malignancy	0	0	
	Malignancy	Benign	1	0	
	(n=84)	Borderline	1	0	
		Malignancy	0	82	
Total			232	98	

FNA = fine-needle aspiration cytology; FS = frozen section biopsy.

Table 3. Comparison in diagnostic value between FNA and FS

	FNA	FS
Sensitivity (%)	98	100
Specificity (%)	97	99
(+)predictive value (%)	94	98
(-)predictive value (%)	99	100
Accuracy (%)	97.5	99.6

FNA = fine-needle aspiration cytology; FS = frozen section biopsy.

보였으며 최종 조직학적 진단에서도 하시모토 갑상선염으로 확인되었다. 또 다른 1예의 경우에는 술전 세침흡인 세포검사상 유두상암으로 판정되었으나 술중 동결절편 조직검사상 휘르틀 세포종으로 판정되었으며 최종적으로 휘르틀 세포선종으로 진단되었다. 이 경우에는 세침흡인세포검사 소견상 핵내 불합체가 있는 세포들이 보이고 이소핵부동의 소견을 보여 유두상 암으로 판정되었으나, 수술 후 검체를 영구 처리하여 검사한 결과 결절 주위의 갑상선조직이 일부 피사되어 악성과 유사한 소견을 보이고 있어서 다시 세포검사 슬라이드를 재판독한 결과 처음 판정에서 오류가 있었음이 판명되었다. 이런 경우에는 병리학자의 주의깊은 판독으로 바른 진단이 가능하였을 것으로 생각된다.

고 찰

갑상선 결절의 치료에 있어서 양성과 악성의 감별이 무엇보다도 중요한데 이는 적절한 범위의 수술의 시행과 이

로 인한 환자의 예후, 그리고 수술 후 정기적인 추적 관찰과 갑상선 호르몬 제제 투여 여부의 결정 등에 영향을 미치기 때문이다.

갑상선 결절의 양성-악성의 감별 진단에서 가족력, 성, 연령, 방사선 조사나 다른 질환의 과거력, 연하곤란이나 호흡 곤란 등의 압박 증상의 유무 및 결절의 크기 증가 여부 등의 문진 결과와 이학적 검사 소견 등이 매우 중요하다. 그러나 이러한 임상 양상을 뒷받침하며 악성 여부를 감별할 수 있는 유용한 진단적 검사는 거의 없다. 방사선학적 검사나 갑상선 스캔 등은 결절의 크기, 양성 변화, 주위 조직과의 관계를 보고자 할 때에는 도움이 되나 악성 결절의 감별에 있어서는 그 유용성이 떨어진다.(3,4)

반면 세침흡인세포검사는 1930년 Martin과 Ellis에 의해 처음으로 도입된 이래 시행이 간편하고 안전하며 진단적 특이도가 높아 술전 검사로서는 유일하게 악성 감별이 가능하므로 수술의 필요성 여부를 결정하기 위하여 임상에서 일차 선별 검사로 많이 활용되고 있다. 이 검사법의 민감도, 특이도 그리고 정확도는 대체로 64~94%, 53~100%, 58~89%로 보고되고 있다.(1,5,6)

Hamburger등(7)은 술중 동결절편 조직검사는 첫째, 술전 세침흡인세포검사를 시행하지 못한 경우, 둘째, 술전에 발견되지 않았다가 술중 발견된 결절의 진단시, 셋째, 경부 림프절 전이가 의심되는 경우에 한해서 제한적으로만 중요한 역할을 한다고 하였다. 또한 Rodriguez등(6)은 세침흡인 세포검사의 정확도는 양성군에서는 98%, 악성군에서는 100%이며 이에 비해 술중 동결절편 조직검사는 각각 97%, 76%를 보여 세침흡인세포검사상 악성으로 진단된 군에서는 더 이상 추가 정보를 제공하지 못하며 양성으로 진단된 경우에 그 유용성이 제한된다고 하였다. 또한 육등(9)도 악성군에서는 수술 전 세침흡인세포검사가 더 좋은 결과를 보였으며 양성 질환군에서도 역시 두 검사간에 유사한 결과를 보였다고 보고하였다.

본 연구에서는 세침흡인세포검사상 악성으로 판정된 84예 중 최종 악성 질환으로 진단된 예가 82예로 94%의 높은 양성 예측도를 보이고 있다. 세침흡인세포검사상 위양성의 경우는 중간군을 제외한다면 1% 내외로 보고되고 있으나(5) 술전 검사 결과상 중간군이 차지하는 비율(34%)이 높기 때문에 수술 범위를 결정함에 있어서 어려움이 따른다. 세침흡인세포검사상 위양성인 경우 그 원인으로 여포성 선종이나 만성 갑상선염 등에서 핵내봉입체나 세포질구, 이소핵부동 등의 소견을 보여 실제로 유두상암과의 감별이 어렵기 때문이다. 그러나 임상적으로 악성 결절의 소견을 보이고 세침흡인세포검사에서도 악성으로 판정된 경우, 특히 유두상암의 경우에는 높은 진단학적 정확도를 보이므로 술중 동결절편 조직검사를 시행할 필요 없이 술전 시행한 검사 소견만으로도 완치를 위한 수술 범위를 결정할 수 있을 것으로 생각된다.

술전 검사상 중간군으로 판정되어 수술을 시행한 45예를 보면 술중 동결절편 조직검사의 경우에도 중간군이라고 판정된 38예 중 10예에서 악성으로 최종 진단되었으며 술중 검사상 양성으로 진단된 7예 중에서도 1예의 경우 최종적으로 여포성암으로 진단되었다. 특히 여포성 종양으로 판정받은 경우 피막 침윤(capsular invasion)이나 혈관 침윤(angioinvasion) 등의 소견이 동결절편 조직검사에서 감별이 어렵기 때문에 악성 여부의 결정이 더욱 힘들다. 특히 숙련되고 경험이 풍부한 병리학자인 경우에는 술중 동결절편 조직검사를 통하여 일부에서 여포성 종양의 악성 여부를 판정할 수 있으나 그렇지 못한 경우에는 술중 동결절편 조직검사만으로는 결절의 조직학적 특성만을 파악할 수 있을 따름이다. Chen등(10)은 여포성 종양으로 진단받고 수술을 시행한 환자 중 87%에서는 술중 동결절편 조직검사가 아무런 유용한 정보를 주지 못했으며 오직 3.3%에서만 수술 범위를 결정하는데 기여했다고 보고하면서 여포성 종양에서의 술중 동결절편 조직검사는 진단적 가치가 없으며 수술을 지연시키고 잘못 인도된 술기를 유발할 뿐이므로 관례적인 동결절편 조직검사의 시행은 피해야 한다고 하였다. 술후 최종 진단 결과와 환자의 임상 증상 그리고 수술 당시의 육안 소견 등을 종합하여 추가적인 치료 계획을 설정하여야 할 것으로 생각된다.(13) 그러므로 술전 검사상 중간군으로 판정된 경우에도 술중 동결절편 조직검사를 시행하는 목적은 그 조직학적 특징을 다시 확인하여 3~4일 내로 최종 진단 결과가 나올 수 있도록 병리학자를 재촉하여 그 결과를 토대로 악성 결절인 경우 완료적 갑상선 절제술(completion thyroidectomy) 등 근치적인 치료가 빨리 이루어질 수 있도록 해야 한다고 생각한다.

술전 검사상 양성으로 판정된 군에서는 세침흡인세포검사와 동결절편 조직검사가 모두 높은 진단적 정확도를 보이고 있다. 그러나 세침흡인세포검사상 양성으로 판정되었으나 동결절편 조직검사상 악성으로 판정된 5예의 경우에는 최종적으로 모두 악성으로 진단되었다. 세침흡인 세포검사상의 양성 예측도는 시술자의 기술과 경험 그리고 검체가 판독되는 방법 등에 의해 좌우된다.(1) 이러한 위음성의 경우를 낮추기 위해서는 좀더 숙달된 시술자에 의해 시행되는 것이 무엇보다도 필요하다고 하겠다. 그리고 세침흡인세포검사와 동결절편조직검사의 결과가 다른 경우 특히 술전에는 양성으로 판정되었으나 술중 검사상 악성으로 판정된 경우에는 동결절편조직검사의 결과에 따라 근치적 수술을 시행하는 것이 필요하다.

결 론

세침흡인세포검사는 진단적 정확도가 높고 갑상선 결절의 악성 여부를 술전에 판정하는 데 매우 유용한 검사

이다. 세침흡인세포검사상 양성으로 나온 경우에는 수술 중 동결조직절편검사를 시행하고 그 결과에 따라 수술 범위를 결정하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 세침흡인세포검사상 중간군이라고 판정된 경우에는 역시 동결절편 조직검사를 시행하여 그 조직형을 재확인한 다음 최소범위의 수술을 시행하고 빠른 판독을 독촉하여 최종 조직검사 결과를 확인하여 필요한 경우 추가 수술의 필요성과 범위를 빨리 결정하여야 한다. 그리고 세침흡인세포검사상 악성으로 판정된 경우, 특히 유두상암으로 나온 경우에는 동결조직 절편검사를 시행할 필요 없이 처음부터 근치적 수술을 시행하여도 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) 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;122:1021-7.
- 3) 이도상, 문인성, 김준기, 박우배, 전정수. 외과적으로 처치한 갑상선 결절 470예에 대한 임상적 고찰. *대한외과학회지* 1991; 41(6):707-16
- 4) 정해성, 이영돈, 이태훈. 갑상선 결절의 악성 감별에 있어서 진단적 의의. *대한외과학회지* 1992;42(2):156.
- 5) Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Jaffe BM. Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery* 1990;108:964.
- 6) Rodriguez JM, Parrilla P, Sola J, Bas A, Aguilar J, Moreno A, et al. Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Br J Surg* 1994;81:1151.
- 7) Hamburger JI, Hamburger SW. Declining role of Frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery* 1985;98: 307-12.
- 8) 윤봉호, 이영하. 갑상선 결절에서 세침흡인세포검사. *대한외과학회지* 1994;47(3):345-51.
- 9) 육정환, 박진우, 윤호영, 송영진. 갑상선 결절에서 수술 전 세침흡인세포진단법과 수술 중 동결절편조직검사법의 진단적 의의. *대한외과학회지* 1996;50(6):780-6.
- 10) Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid-Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg* 1995;222:101.
- 11) Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM, Songun I, Fleuren GJ, van de Velde CJH. Role of fine needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg* 1998;22:575-80.
- 12) Chow TL, Venu V, Kwok SPY. Use of fine needle aspiration cytology and frozen section examination in diagnosis of thyroid nodules. *Aust N Z J Surg* 1999;69:131-3.
- 13) Davoudi MM, Yeh KA, Wei JP. Utility of fine-needle aspiration cytology and frozen section examination in the operative management of thyroid nodules. *Am Surgeon* 1997;63:1084-90.