

갑상선 결절의 진단에서 양전자방출 단층촬영의 유용성

국립경찰병원 외과

서수연 · 김지훈 · 김준영 · 고영택 · 변창규 · 이병찬 · 구민영

The Availability of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Thyroid Nodule

Su Yeoun Seo, Jihoon Kim, June Young Kim, Young Taeg Koh, Chang Gyoo Byun, Byung Chan Lee and Min Young Koo

Department of Surgery, National Police Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Whole body Positron Emission Tomography (PET) was used to evaluate the existence of cancer cells. However, PET had limitations in identifying thyroid cancer cells because of their slow progression, and evidence regarding its accuracy in finding thyroid cancer cells is insufficient. Therefore, we investigated the usefulness of PET for evaluation of patients with thyroid nodules by studying the relationships between PET and thyroid ultrasonography. **Methods:** We evaluated 4,627 patients who had undergone PET from January 2007 to October 2011 and selected 370 patients who had undergone thyroid ultrasonography. We compared and analyzed the amount of thyroid SUVmax of PET, the pattern of glucose uptake, and findings of thyroid ultrasonography based on their size, shape, location, and FNAC. **Results:** Of 370 patients, 197 (53.2%) subjects were found to have thyroid nodules, and 211 (57.0%) subjects had higher sugar metabolism, regardless of having thyroid nodules. No statistical correlations were observed among nodule size, nodule location, and higher sugar metabolism, however, noticeable relationships were observed between the shape of the cells on thyroid ultrasonography and FDG uptake of PET. In cases of papillary thyroid cancer, there was higher FDG uptake, compared to benign lesions in particular, SUVmax of the papillary thyroid cancer showed a significantly elevated level of FDG uptake. **Conclusion:** Despite its limited usefulness in identifying the characteristics of thyroid nodules being benign or malignant, PET is appropriate for evaluation of the malignancy of thyroid cells.

Key Words: Thyroid cancer, Positron emission tomography, Incidentaloma

중심 단어: 갑상선암, 양전자방출 단층촬영, 갑상선 우연종

서 론

갑상선암은 최근 우리나라에서 점차 증가하는 추세이며 여자에서는 전체 암종의 약 16.7%, 남자에서는 2.3%를 차지하고 있다.(1) 갑상선암의 자체 증가 뿐만 아니라 초음파의 발전과 보급으로 만져지지 않는 작은 결절의 암 진단의 증가도 갑상선암 증가의 원인이 되는 것으로 생각된다.(2) 초음파는 가장 유용한 갑상선 단일 이미지 평가도구이다. 측

지되는 갑상선 결절을 평가하는 것뿐만 아니라 갑상선 비대가 의심될 때, 또는 우연히 발견된 갑상선 결절을 평가하는데 유용하다. 갑상선 결절에 관한 선별검사로 사용되며, 결절을 찾아내고 특징짓는 것뿐만 아니라 미세침흡입세포검사(Fine needle aspiration cytology, FNAC)를 시행하는데 있어 적절한 가이드 역할을 수행하기도 한다.(3,4)

최근 암의 조기발견을 위한 건강검진 및 각종 암환자에서 종양의 병기결정 및 추적관찰 등의 목적으로 포도당 유사체인 에프-18 플루오로데옥시글루코스(F-18 fluorodeox-

Correspondence: Jihoon Kim

Department of Surgery, National Police Hospital, 123, Song-i-ro, Songpogu, Seoul 138-708, Korea

Tel: +82-2-3400-1114, Fax: +82-2-3400-1573, E-mail: autogirl90@hanmail.net

Received September 24, 2012, Revised November 1, 2012, Accepted November 1, 2012

Copyright © 2012 Korean Association of Thyroid and Endocrine Surgeons; KATES. All Rights Reserved.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

glucose, FDG)를 이용한 진신 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, PET)의 사용이 증가함에 따라 PET에서 우연히 발견되는 갑상선 종양의 빈도가 증가하고 있다.(5) 최근의 연구에 따르면 PET 검사를 시행 받은 환자의 1.1~4.3%에서 갑상선 종양이 우연히 발견되고 있고, 이중 갑상선암의 빈도는 14~50%로 보고되고 있다.(6-10)

이에 PET 영상 검사를 시행한 대상자 중에서 갑상선 초음파를 시행한 환자를 대상으로 갑상선 결절의 진단에 PET의 유용성을 알아보려고 이 연구를 시행하였다.

방 법

국립경찰병원에서 2007년 1월부터 2011년 10월까지 PET를 시행한 4,627명 중 PET 촬영 전후 1개월 안에 갑상선 초음파를 시행한 환자 370명에 대한 의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였다. 환자의 PET상 갑상선의 최대 당 섭취량(maximum standardized uptake value, SUVmax), 갑상선 초음파상의 결절의 크기, 위치, 모양 및 FNAC를 토대로 비교분석하였으며, 당대사 항진을 경우 미만성과 국소성을 구별하지 않았고, 최종진단은 FNAC 혹은 갑상선 절제를 통한 최종 생검 결과를 통해 평가하였다. 갑상선 양성 결절은 선종성 과증식(adenomatous hyperplasia), 결절성 과증식(nodular hyperplasia), 낭성 갑상선종(cystic goiter), 휘틀세포변성(Hurthle cell change), 쇠퇴결절(degenerating nodule)을 범주내에 포함시켰다. 또한 갑상선에서 발생하는 암 중 FNAC로 진단이 가능한 유두상 갑상선암(papillary thyroid cancer, PTC)을 양성 병변에 대한 대조군으로 설정하였으며, 여포성 갑상선암(follicular thyroid cancer, FTC)은 FNAC상 여포성 종양(follicular neoplasm)으로 진단된 19명 중 조직검사상 FTC로 진단된 경우가 없어서 이들은 양성 병변으로 분류하였다.(11)

통계 분석은 연속형 자료의 경우 독립 Student's T-test와 범주형 자료의 경우 chi-square test를 사용하였으며, 모든 통계에서 P value값이 0.05 미만인 경우 유의하다고 보았다. 통계분석 모든 분석은 SPSS (version 18.00, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였다.

결 과

1) 임상적 특징

전체 대상환자 370명 가운데 남자는 253명(68.4%), 여자는 117명(31.6%)이었다. 전체환자의 평균나이는 53.6 ± 9.3 세 이었고, 남자의 평균나이는 53.5 ± 9.1 세이며 여자는 53.7 ± 9.9 세로 남녀의 차이는 없었다. PET을 시행한 이유는 건강검진이 312명(84.3%)으로 가장 많았으며, 다른 암에 이환된 경우에서 추적검사 또는 전이여부 등을 알아보기 위해 시행한 경우가 34명(9.2%)이었으며, 갑상선암, 갑상선염, 갑상

선비대 등 갑상선 질환을 이유로 검사를 시행한 경우가 24명(6.5%)이었다.

2) FNAC 소견과 PET상 당대사 항진

초음파검사와 PET을 모두 시행한 전체 대상환자 370명 가운데 PET상 당대사 항진을 보인 환자가 211명(57%)이었으며, 당대사 항진을 보이지 않은 경우가 159명(43%)이었다. 당대사 항진을 보인 211명 중 149명(70.6%)에서 초음파상 갑상선 결절이 발견되었고, 이중 91명은 크기가 너무 작아 FNAC를 시행하지 않고 추적 관찰하였으며, FNAC를 시행한 58명 중 26명(44.8%)이 PTC로 진단되었고 나머지 32명(55.2%)이 양성 병변으로 판별되었다.

당대사 항진을 보이지 않는 159명 가운데서 초음파 검사상 결절이 확인된 48명(30.2%) 중 FNAC를 통해 11명(6.9%)이 PTC로 진단되었고, 37명(23.3%)이 양성 병변으로 확인되었다.

당대사 항진을 보인 211명 중 70.6% (149명)에서 결절이 발견되어, 당대사 항진을 보이지 않는 159명 중 결절이 발견된 비율 30.2% (48명)에 비해 당대사 항진을 보이는 군에서 결절 발견율이 매우 높았으며 이는 통계적 유의성이 있었다(P value: 0.024). 또한 당대사 항진을 보이는 환자군 중 26명(12.3%)의 PTC가 진단되었고, 당대사 항진을 보이지 않는 환자군에서는 11명(6.9%)의 PTC가 진단되어 당대사 항진을 보이지 않는 군에 비해 당대사 항진을 보이는 군에서 암의 발견율이 높았고 이는 통계적으로 유의성이 있었다(P value: 0.024, Table 1) (Fig. 1).

이 결과를 바탕으로 PET의 PTC에 대한 민감도는 70.3%, 특이도는 44.4%, 음성 예측치는 93.1%였으며, 위양성률은 9.6%였다(Table 1).

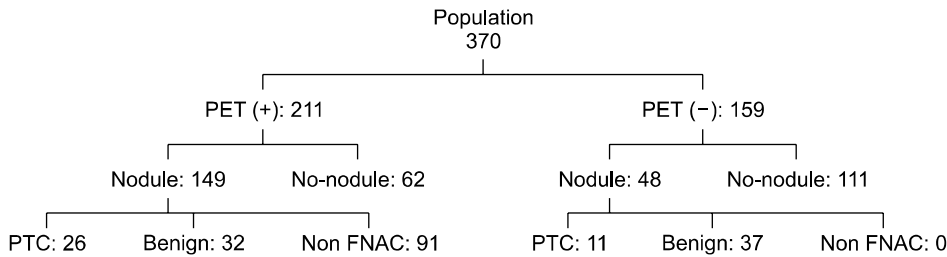
3) FNAC 소견과 PET-CT상 갑상선의 최대당 섭취량(SUVmax)

FNAC를 시행한 환자 중 SUVmax을 조사한 환자는 39명이었으며, 이중 22명의 PTC환자에서 SUVmax 평균값이 7.43 ± 4.97 이었고, 양성 결절을 가진 17명의 환자는 4.61 ± 3.64 의 SUVmax을 보여 PTC 환자들이 높은 SUVmax 값을

Table 1. Classification and statistical measure according to the analysis of the results

| | PTC | Benign |
|---------|-----|--------|
| PET (+) | 26 | 185 |
| PET (-) | 11 | 148 |

Sensitivity 70.27%, Specificity 44.44%, Negative predictive value 93%, False-positive rate 9.6%. PTC = papillary thyroid cancer; PET = positron emission tomography.



PTC (papillary thyroid cancer), PET (positron emission tomography), FNAC (fine needle aspiration cytology)

Fig. 1. Enrollment and study design of population.

Table 2. Maximum standard uptake value of thyroid nodule (n=39)

| | Maximum standard uptake value |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Benign lesion (n=17) | 4.61±3.64 |
| Papillary thyroid cancer (n=22) | 7.43±4.97 |

P value = 0.021, independent Student's t test.

나타냈으며, 이는 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다(P value: 0.021, Table 2).

통상적으로 SUVmax 절단값(cut off value)의 설정을 하는 것이 좋으나 본 연구에서는 상대적으로 적은 대상자수로 인해 절단값을 정하지는 못하였다.

이 밖에 갑상선 결절의 크기와 SUVmax는 상관관계가 없었으며, 갑상선 결절의 위치에 따른 FNAC 결과 및 당대사 항진 또한 상관관계가 없었다(Table 3).

고 찰

갑상선 결절은 상대적으로 흔한 질병으로 성인의 약 4~7%에서 관찰되며, 연령이 증가할수록 증가하며, 여성에게서 호발된다고 알려져 있다. 최근 여러가지 영상기술이 발전하면서 갑상선에 우연히 발견되는 결절이 늘고 있으며 이들에 대한 연구들이 많이 발표되고 있다. 도플러 초음파나 MR영상, CT영상에서 우연히 발견된 갑상선 결절의 악성의 빈도는 보통 4~5%로 보고하고 있으며,(12-14) 대부분의 갑상선암은 예후가 좋아 조기 발견 및 치료시 장기 생존이 가능하기에 갑상선 결절의 악성여부를 정확히 진단하는 것은 매우 중요하다.(15)

Chen 등(16)은 4,803명의 무증상환자에서 시행된 PET 영상에서 60명(1.2%)의 갑상선 우연종이 발견됨을 보고하였다. 이 중 국소적 갑상선 우연종 중 갑상선암의 빈도는 약 14~47%까지 높게 보고 되었으며 이는 이학적 검사(7.4%) 및 초음파 검사(4.0~12.0%)에서 발견된 암의 빈도와 비교하여도 매우 높다는 것을 보여준다. 이 등(17)은 무증상 환자의 건강검진상 PET을 촬영한 군에서 1,327명 중

Table 3. The result of fine needle aspiration cytology and 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake regard of thyroid nodule site

| | Benign* (n=69) | PTC (n=37) | FDG-positive (n=101) | FDG-negative (n=156) |
|---------|----------------|------------|----------------------|----------------------|
| Right | 18 | 12 | 42 | 29 |
| Left | 8 | 12 | 16 | 18 |
| Both | 43 | 9 | 41 | 46 |
| Isthmus | 0 | 4 | 2 | 63 |

*Benign lesion: adenomatous hyperplasia, nodular hyperplasia, cystic goiter, Hurthle cell change, degenerating nodule. PTC = papillary thyroid cancer; PET = positron emission tomography.

11명(0.8%)이 갑상선암으로 발견되었다. 따라서, PET 검사로 발견된 우연종에서 갑상선암의 높은 진단율을 얻을 수 있다는 가능성을 보여주었다. 본 연구에서는 4,627명의 PET 검사자 중 갑상선 초음파를 시행한 370명 대상자 중에서 갑상선 결절이 발견된 경우가 197명(4.3%)으로 비교적 높은 우연종 발견율을 보였고, 우연히 발견된 갑상선 결절 중에서 PTC가 발견된 환자가 37명(18.8%)으로 다른 연구와 대등한 결과를 보였다. 즉 본 연구에서도 PET 검사가 우연종의 발견과 암의 예측에 비침습적 검사로 가지는 의미는 충분한 것으로 보인다.

김 등(9)의 연구에서는 SUVmax의 값이 결절의 크기와 통계적으로 유의하게 연관성을 가진다고 보고하였다. 또한 Kresnik 등(18)의 연구에서도 부피의 영향으로 인해 작은 크기의 PTC가 가장 낮은 SUVmax 값을 가진다고 보고하였다. 본 연구에서는 SUVmax의 값이 결절의 크기 및 조직학적 특징과 별다른 연관성을 보이지 않았으며, 이는 상대적으로 적은 모집단의 제한으로 의미있는 결과를 보이지 못한 것으로 생각된다. 그러나 FNAC를 시행한 환자 중 SUVmax를 조사한 39명 가운데 PTC 환자 22명의 평균 SUVmax 값이 7.43±4.97로 양성 결절 환자 17명의 평균 SUVmax 값인 4.61±3.64보다 높았다. SUVmax 값 단독으로 갑상선암을 진단하기에는 부족하지만 높은 SUVmax 값을 가지는 결절에 대해서는 악성의 가능성이 높기 때문에 반드시 향후 이에

대한 추가적 검사와 조사가 필요할 것으로 보인다.

PET이 비용효과 측면에서 갑상선 종양의 검진 목적으로 사용되기는 어렵지만, PET 검사상 우연히 갑상선의 국소적인 당대사 항진을 보이는 경우는 갑상선 초음파, 갑상선 스캔 등의 추가적인 검사를 시행되어야 한다. 본 연구에서의 PET의 민감도와 특이도가 각각 70.3%와 44.4%로 비교적 높은 민감도를 가지고 있고 특히, 음성 예측치와 위양성률이 93.1%와 9.6%로 매우 좋은 결과를 보이고 있어 PET 검사상의 악성종양의 배제율이 매우 높은 것으로 생각된다. 이는 제한적이기는 하나 반드시 악성을 배제해야 하는 조건의 환자에게서 침습적인 검사를 시행하지 않고 암을 배제할 수 있는 비침습적 검사로서의 가능성을 매우 높게 시사하는 결과로 생각되며 향후 이러한 제한적인 조건의 환자에게 적용이 가능할 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적 연구를 통해 연속되는 환자군을 수집하여 PET 검사결과에 대하여 심화검사를 통일적으로 시행하지 못하였고, FNAC 또는 갑상선 절제를 통한 확진 조직검사가 필요하였으나 추적 손실을 통하여 통계에서 제외된 환자가 다수 있었다. 진단에서 여포성 갑상선암(Follicular thyroid cancer), 역형성 암(Anaplastic cancer) 등의 다른 암종이 포함되지 못한 한계도 있다. 이는 상대적으로 적은 여성의 숫자와도 관련이 있는 것으로 생각된다. 또한 갑상선 절제를 통한 확진 조직검사가 아닌 FNAC를 통한 연구를 시행한 것이 본 연구의 한계점이나, 갑상선 수술환자에서 FNAC와 조직검사와의 연관성을 연구한 백 등(19)에 연구에 의하면 FNAC와 조직검사 결과에 따른 민감도와 특이도가 각각 98.9%, 98.9%이었다. 따라서 FNAC로 확진 검사를 대신하여 연구를 시행한 본 논문의 결과에 의미가 있으며, 향후 추적 검사와 부분군(subgroup) 분석을 통한 관찰이 필요할 것으로 보인다.

결 론

갑상선 양성 결절 환자의 경우 PET상 당대사 항진이 없는 경우가 더 많았으며, PTC의 경우 당대사 항진이 있는 경우가 더 많았다. PET상에서 발견된 당대사 항진의 경우 우연종의 발견율이 매우 높으며 또한 이 중 악성의 비율도 비교적 높다. 이에 대한 추가적인 확진 검사가 반드시 따라야 할 것이다. 또한 SUVmax 값이 높은 환자의 경우 악성일 가능성이 높기 때문에 추가적인 검사와 추적관찰이 반드시 뒤따라야 할 것이다. 하지만 갑상선 결절의 크기와 위치에 따른 최대당 섭취량, FNAC상에서 나타난 조직학적 특징은 상관 관계가 없었다.

PET은 양성 결절과 PTC를 구별하는데 유용하지만, 갑상선 결절의 크기나 개수 및 결절이 발견된 위치를 진단하는데는 유용하지 않다. 갑상선 결절의 악성과 양성을 구분함에 있어 PET은 선별검사로는 적합하지 않으나 높은 음성

예측치와 낮은 위양성률을 가지고 있어 침습적 검사를 시행하기 어려운 경우에 악성배제에 있어서 매우 유용한 검사라 할 수 있겠다.

REFERENCES

- 1) The Korean Society of Pathologists. Textbook of pathology. Endocrine disease. 7th ed. Seoul: Gomoonsa; 2010.
- 2) Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon JH, Kwak JY. Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol* 2011;18:1916-23.
- 3) Sheth S. Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:239-55.
- 4) Bae JS, Chae BJ, Park WC, Kim JS, Kim SH, Jung SS, et al. Incidental thyroid lesions detected by 18F-FDG PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *World J Surg Oncol* 2009;7:63.
- 5) Hahm JR. Clinical meaning of incidental thyroid uptake on F-18 FDG PET-CT. *Korean J Med* 2011;81:592-4.
- 6) Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130:941-6.
- 7) Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. 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;88:4100-4.
- 8) Chen YK, Ding HJ, Chen KT, Chen YL, Liao AC, Shen YY, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. *Anti-cancer Res* 2005;25:1421-6.
- 9) Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005;115:1074-8.
- 10) Chu QD, Connor MS, Lilien DL, Johnson LW, Turnage RH, Li BD. Positron emission tomography (PET) positive thyroid incidentaloma: the risk of malignancy observed in a tertiary referral center. *Am Surg* 2006;72:272-5.
- 11) Lee MJ. Prognostic significance of minimal extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinomas. *Korean J Endocrine Surg* 2012;12:102-6.
- 12) Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428-36.
- 13) Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005;

- 15:708-17.
- 14) Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. J Nucl Med 1999;40:1706-16.
- 15) Song HJ, Chung WY, Park JS. A case of detection of thyroidal cancer by PET Scan. Korean J Endocrine Surg 2002;2: 53-4.
- 16) Chen YK, Ding HJ, Chen KT, Chen YL, Liao AC, Shen YY, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. Anti-cancer Res 2005;25:1421-6.
- 17) Lee KY, Koh K, Kim SK, Koh JC, Kim HS, Choi SY, et al. Characteristics and detection rate of thyroidal incidentaloma using F-FDG PET-CT. Korean J Endocrine Surg 2008; 8:38-42.
- 18) Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. Surgery 2003;133:294-9.
- 19) Baek JB, Kim SC, Bae KS, Kang SJ. The correlation between the fine needle aspiration cytology and histology of patients who have undergone thyroidectomy. Korean J Endocrine Surg 2009;9:223-7.