

세포검사 결과 여포성 종양으로 진단된 갑상선 결절에서 암의 위험성과 수술 후 소견

울산대학교 의과대학, ¹울산대학교병원 내과, 서울아산병원 내과, ²병리과, ³외과

김은숙¹ · 남궁일성 · 공경엽² · 홍석준³ · 김원배 · 송영기

Postoperative Findings and Risk for Malignancy in Thyroid Nodules with Cytological Diagnosis of the so-called 'Follicular Neoplasm'

Eun Sook Kim, M.D.¹, Il Sung Nam-Goong, M.D., Gyeongyub Gong, M.D.², Suck Joon Hong, M.D.³, Won Bae Kim, M.D. and Young Kee Shong, M.D.

Purpose: To assess the prevalence and the risk of malignancy in thyroid nodules which were cytologically diagnosed as follicular neoplasm by fine-needle aspiration (FNA) cytology.

Methods: All the patients who had undergone surgery with cytological diagnosis of follicular neoplasm from January 1996 through December 2001 in Asan Medical Center were studied retrospectively. Patients' and nodule characteristics were analyzed for factors associated with the presence of cancer.

Results: Two hundreds and fifteen patients (196 females, 19 males) were included and their mean age was 39.4 years (range: 12~76). About half of the patients (102 out of 215, 47.4%) had malignancy with 29 papillary carcinomas, 57 follicular carcinomas, 15 Hürthle cell carcinomas, and 1 medullary carcinoma. Previously suggested factors associated with risk for malignancy such as male gender, large tumor size (>4 cm), or age of patients (>45 years), were not associated with increased risk. Diagnosis of Hürthle cell neoplasia on FNA was also not associated with increased risk. Only the extreme age of the patients (below 20 or above 60 years) was associated with increased risk for malignancy.

Conclusion: By our hands, prevalence of carcinoma in thyroid nodule patients with cytological diagnosis of follicular

neoplasm was much higher than those reported. Clinical characteristics such as male gender, age, and nodule size, are not useful predictors for the presence of malignancy. Thyroid nodules with cytological diagnosis of follicular neoplasm warrant immediate surgery without any further work up. (Korean J Endocrine Surg 2002;2:105-108)

Key Words: Follicular neoplasm, Cytology, Thyroid cancer
중심 단어: 여포성 종양, 세포진, 갑상선암

Departments of Internal Medicine, ²Pathology and ³Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan, ¹Ulsan University Hospital

서론

갑상선 결절이 있는 경우 일차적인 검사로 세침 흡인 세포검사가 시행되며 특징적인 핵의 형태가 나타나고 세포들이 유두상 배열을 하는 경우 유두선암의 진단은 어렵지 않다. 그러나 여포성 병변의 경우 여포선암을 세포학적으로 양성 여포성 병변과 감별하는 일은 쉽지 않다. 만일 여포세포가 거식세포 및 퇴행성 변화를 일으킨 세포들과 함께 관찰되며 교질액이 배경으로 나타나면 결절성 증식(nodular hyperplasia)으로 진단하게 되며 일부는 수술 후 악성으로 판정되기도 하지만 대개의 경우는 양성으로 간주된다. 여포성 종양이라는 진단은 다수의 여포세포가 관찰되는 미세여포를 형성하면서 배경에 교질액이 거의 없는 경우에 사용된다.

여포성 종양의 진단이 내려지는 경우 임상적인 문제는 여포선암의 가능성이 있다는 것인데 여포선암의 진단은 주로 조직학적으로 종양 피막이나 혈관에 암세포의 침윤이 있는 경우이거나 림프절 또는 원격전이가 있는 경우에 가능한 것이다.(1) 그러나 세포학적으로 여포성 종양으로 진단되는 경우는 여포선암뿐만 아니라 여포선종, 결절성 증식, 또는 유두선암의 여포성 변종 등 여러 가지의 병변에서 모두 나타날 수 있다.(2,3) 세포학적으로 여포성 종양이라고 진단되는 경우 각종의 양성 및 악성 질환이 모두

책임저자 : 송영기, 서울시 송파구 풍납동 338-1

☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

Tel: 02-3010-3244, Fax: 02-3010-6962

E-mail: ykshong@amc.seoul.kr

게재승인일 : 2002년 10월 30일

포함되게 되므로 환자에게 최적의 치료를 제공하기 위하여는 갑상선 결절로 내원하여 세침흡인 세포검사 결과 여포성 종양으로 진단된 환자에서 악성을 시사하는 어떠한 특성이 있는지를 알아보는 일은 매우 의미 있는 일이 될 것이다. 문헌상에서는 갑상선 결절이 있을 때 악성의 가능성이 20~30% 정도로 알려져 있다.(4-7)

본 연구의 목적은 세포학적으로 여포성 종양의 진단을 받은 갑상선 결절 환자에서 실제 악성의 빈도가 얼마나 되는지를 알아보고 악성의 위험도와 관계되는 인자를 알아보기 위한 것이다.

방 법

대상 환자는 1996년 1월에서 2001년 12월 사이 서울 아산병원에서 세침흡인 세포검사 결과 여포성 종양으로 진단 받고 갑상선 절제술을 시행 받은 환자 전원이었으며 이들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이 시기에 268명의 환자가 세포검사 결과 여포성 종양으로 진단 받았으며 특별한 예외가 없는 이상 전원에게 수술적 치료가 권고되었다. 환자 개인사정 등으로 수술을 거부한 일부 사례를 제외하고 215명(80.2%, 남자 19명, 여자 196명)에서 수술이 시행되었으며 이들이 연구대상이 되었다. 수술 받은 환자의 평균 연령은 39.4세(범위 12~76세)였다.

세침흡인 세포검사는 경험이 풍부한 세포병리의사에 의하여 직접 시행되었고 도말표본은 Papainicolaou 염색 후 최소한 두 명의 세포병리의사에 의하여 각각 독립적으로 판독된 후 다시 의견을 정리하였다. 세포검사 결과 또는 수술 소견에서 악성이 강력히 의심되는 경우는 갑상선 전절제술을 시행하였고 나머지 대부분은 해당엽절제와 협부절제만을 시행한 후 최종 영구적 병리조직검

Table 1. Histologic diagnosis in 215 patients who underwent surgery under the diagnosis of follicular neoplasm on FNA cytology

Histologic diagnosis	Number	Percent of total specimens
Adenoma	81	37.7%
Nodular hyperplasia	30	14.0%
Hashimoto's thyroiditis	2	0.9%
Total benign nodules	113	52.6%
Papillary carcinoma	29	13.5%
Follicular carcinoma	57	26.5%
Hürthle cell carcinoma	15	7.0%
Medullary carcinoma	1	0.5%
Total malignant nodules	102	47.4%

사 결과에 따라 악성으로 판명되는 경우에 반대편 엽절제를 시행하고 이어서 방사성 요드 치료를 시행하였다.

통계분석에는 two-tailed t-test와 chi-square test가 사용되었다. 여포성 종양에서 악성의 위험성은 상대적 위험도(relative risk)로 표시하였으며 상대적 위험도에 대한 95% 신뢰구간(confidence interval)을 계산하였다. P값 0.05 이하를 통계적으로 의미있는 것으로 판정하였다.

결 과

세포검사 결과 여포성 종양으로 진단 받고 수술을 시행 받은 215명 환자에서 최종적인 병리조직학적 검사결과 Table 1에 있는 바와 같다. 102명(47.4%)의 환자에서 악성 종양이 발견되었고 이는 29명(13.5%)에서 유두선암, 57명(26.5%)에서 여포선암, 15명(7%)에서 휘트르레 세포암(Hürthle cell carcinoma), 1명(0.5%)에서 수질암이 발견되었다. 113명(52.6%)의 환자는 각종의 양성 병변을 지니고 있었으며 이들은 81명(37.7%)의 여포선종, 30명(14%)의 결절성 증식, 2명(0.9%)의 하시모토 갑상선염이었다.

수술 후 병리조직 검사 결과에 따라 악성과 양성으로 확인된 환자들의 임상적인 특성은 Table 2에 기술되어 있다. 악성 종양을 지닌 환자의 연령은 39.4 ± 11.6 세(12~66세)로 양성종양을 지닌 환자에서의 연령 39.5 ± 14.3 세와 다르지 않았다. 악성종양은 여자 196명 중 91명에서 진단되어 남자 19명 중 11명에서와 차이가 없었다. 악성 종양의 크기는 3.2 ± 1.3 cm (0.7~8.1 cm)로 양성종양에서의 3.2 ± 1.5 cm (0.8~8.0 cm)와 차이가 없었다. 세침흡인 세포검사서 휘트르레 세포가 다수 관찰되는 휘트르레 세포종은 전체 215명의 대상환자 중 42명(19.5%)에서 발견되었으며 이 중 악성의 빈도는 15명(35.7%)으로 여타의 경우에 비하여 악성의 빈도에는 차이가 없었다.

악성의 가능성을 시사하는 위험인자를 찾기 위하여 다변량 분석이 시행되었다. 그 결과 지금까지 악성의 위험성이 증가된다고 알려져 있던 남성(상대위험도 1.49, 95%

Table 2. Clinical features of patients with benign and malignant nodules confirmed by surgery

	Benign (n=113)	Malignancy (n=102)	P
Sex (male : female)	8 : 105	11 : 91	NS
Age (years)	39.4 ± 11.6	39.5 ± 14.3	NS
Size of lesion (cm)	3.2 ± 1.3	3.2 ± 1.5	NS
Hürthle cell neoplasia on FNA (n=42)	27 (23.9%)	15 (14.7%)	NS

*NS = not significant.

Table 3. Relative risk for malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm in FNA cytology according to the patients' characteristics

	Relative risk	95% confidence interval
Male gender	1.49	0.56~3.96
Age ≥ 45 years	1.03	0.57~1.83
Age ≥ 60 years	3.98	1.25~12.6
Age < 20 years	3.98	1.07~14.9
Size of lesion ≥ 4 cm	1.28	0.70~2.33

신뢰구간 0.56~3.96), 종양의 크기가 4 cm 이상인 경우(상대위험도 1.28, 95% 신뢰구간 0.70~2.33), 45세 이상의 연령(상대위험도 1.03, 95% 신뢰구간 0.57~1.83) 등은 악성의 위험성을 증가시키지 않았다(Table 3). 그러나 60세 이상의 연령(상대 위험도 3.98, 95% 신뢰구간 1.25~12.6)이나 20세 이하의 연령(상대 위험도 3.98, 95% 신뢰구간 1.07~14.9)에서는 악성의 위험성이 현저하게 증가되었다. 60세 이상의 연령에서는 악성의 가능성이 76.5% (13/17)로서 60세 이하에서의 44.9% (89/198)에 비하여 현저히 높았고 20세 이하의 연령에서는 악성의 위험도가 76.9% (10/13)로서 20세 이상에서의 45.5% (92/202)보다 유의하게 높았다.

고 찰

저자들은 세침흡인 세포검사 결과 세포학적으로 여포성 종양의 진단을 받고 갑상선 절제술을 받은 215명의 환자를 대상으로 수술 후 소견을 검토한 결과 이 중 102명 (47.4%)에서 악성 종양이 발견되어 기존의 보고에 비하여 (4-7) 악성의 비율이 현저하게 높음을 발견하였다. 이는 아마도 저자들이 근무하는 기관에서 여포성 종양에 대한 세포병리의사의 진단기준이 매우 엄격하기 때문일 것으로 생각된다.

세포검사만으로 여포선암을 진단하는 것은 근본적으로 불가능하며 여포선암의 진단은 종양을 외과적으로 적출한 후 영구절편을 연속적으로 검사하여야 가능하다. 세침흡인 세포검사의 정확성은 실제 천자 도말하는 수기와도 연관되며 판독하는 세포병리의사의 경험에 많이 의존하나 대체로 세포학적으로 여포성 종양의 진단이 내려지는 경우 20~30% 정도에서는 악성으로 판명되는 것으로 알려져 있다. 그러나 본 연구에서는 거의 반수의 환자가 악성으로 판명되었다. 여포성 종양으로 진단 받은 환자 중 악성의 빈도가 이렇게 높은 이유는 분명하지 않다. 본원에서 여포성 종양으로 진단된 환자의 거의 모두에게 수술이 권고되었고 이들 중 약 80%가 실제 수술을 받은 점을 고려하면 수술 환

자 선택에 따르는 문제는 없을 것으로 생각된다. 아마도 본원에서 판독하는 세포병리의사의 판정기준이 매우 높은 때문으로 생각되지만 본 연구가 행해진 기관은 삼차 의뢰기관이어서 임상적이나 세포병리학적으로 악성의 가능성이 높은 환자들이 집중되었을 가능성도 배제하기 어렵다. 따라서 갑상선 수술이 많은 기관에서는 자체의 성적을 한 번 정리할 필요가 있을 것으로 생각된다.

종양의 크기와 악성의 가능성 간의 연관성이 종전에 제시되었으나 본 연구 결과로는 별다른 관계가 없어 4 cm 이 넘는 크기라고 하여도 악성의 가능성이 증가되지는 않는 것으로 나타났다. 일부 저자들은(7,8) 본 연구와 흡사한 결과를 보고하였지만 다른 연구(9)에 따르면 남성, 종양의 크기가 4 cm 이상인 경우와 촉진 시 단일결절에서는 악성의 빈도가 크게 증가된다 하였으며 Schlinkert등(10)의 보고에서는 4 cm 이상 크기인 결절의 20%가 악성이었던 반면에 그보다 작은 크기의 결절에서는 6%에서만 악성이었다고 하여 결절의 크기와 악성의 위험성이 밀접한 관계가 있다 하였다.

20세 이하의 연령과 70세 이상의 고령에서는 악성의 가능성이 가장 큰 것으로 알려지고 있다.(11) 반면 Schlinkert등(10)은 악성의 가능성은 환자의 연령에 따라 달라지며 연령이 10세 증가할 때마다 악성의 위험성이 0.7배 감소한다고 하였다. 다른 연구들에서는 세포검사에서 여포성 종양으로 진단된 경우 연령의 증가는 악성의 위험성을 증가시키는 위험인자가 될 수 있음을 시사하고 있다. 50세 이상의 연령인 경우 악성의 위험성이 현저히 증가된다는 보고도 있지만(12) 저자들의 연구에서는 양성과 악성 결절에서 경우 평균 연령은 흡사하였으나 20세 이하의 연령대(10/13, 76.9%)나 60세 이상의 고령자에서(13/17, 76.5%) 악성의 가능성이 현저하게 높았다.

일반적으로 갑상선 결절을 지닌 남성의 경우 여성에 비하여 악성의 가능성이 높다고 생각되고 있다. 갑상선의 냉결절에서 악성의 위험성은 남자에서 여자보다 높고 특히 나이가 많아질수록 높다는 보고가 있다.(11) 그러나 저자들의 연구에서는 성별에 따른 악성도의 차이는 관찰되지 않았고 다른 연구자에 의하여도 같은 결과가 보고되고 있다.(7)

저자들의 사례들 중 악성으로 판명된 102예에서는 57예 (55.8%)가 여포선암이었고 15예(14.7%)의 휘트트레 선암과 29예(28.4%)의 유두선암이 있었다. 수술 전 세포학적 여포성 종양으로 진단되었던 악성 종양 중 여포선암의 비율은 기왕의 일부 발표(6)와는 흡사하지만 또 다른 보고보다는 높다.(13,14) 이러한 사실은 세포학적으로 여포성 종양으로 진단받는 환자들은 처음부터 여포선암의 비율이 높은 특정 그룹의 환자들이기 때문이다. 일반적으로 갑상선암 중 여포선암은 식이 중 요오드 섭취가 많으면 줄어드는 것으로 알려져 있어 충분한 요오드 섭취를 하는 지역에서는 전체 갑상선암의 10% 정도만이 여포선암으로

알려져 있으며(13) 한국인에서의 경우 전체 갑상선암의 15% 정도가 여포선암으로 보고되어 있다.(15)

휘트르레 세포종양의 악성도에 관하여는 아직 분명하지 않으며 문헌상으로도 여러 의견이 있다. 일부의 저자들(16)은 휘트르레 세포종양은 일반적으로 양성의 병변이며 악성으로 발전하지 않는다고 보고하였으며 종양의 크기 자체도 악성의 위험성과는 관련이 없다고 보고하였다.(17) 그러나 대부분의 휘트르레 세포종양은 5 cm 이상의 크기를 가지며 이수성의 DNA는 흔히 재발과 연관된다. 따라서 이러한 소견으로 보아 크기가 큰 휘트르레 세포 종양의 경우 일차적으로 수술이 필요하다는 의견도 제시되고 있다.(7,17) 세포 검사만으로는 분명한 한계를 보이는 여포성 종양의 진단율을 높이기 위하여 최근에는 악성 종양의 존재를 예측하는 방법으로서 유세포 핵 DNA 분석,(18) galectin-3 등의 면역조직화학적 검색,(19) 전산화된 세포형태학적 분석 등(20)의 다양한 생화학적, 세포학적 방법들이 시도되고 있지만 아직 임상적으로 어떠한 방법이 얼마나 유용할지는 분명하지 않다.

결 론

저자들은 세포학적으로 여포성 종양으로 진단받은 갑상선 결절 환자에서 수술 후 병리조직검사 소견을 분석하여 보았고 이 결과 악성의 가능성이 거의 반수에 달하며 이는 기존의 보고에 비하여 매우 높았다. 악성의 위험성이 높은 것으로 알려진 기존의 인자들인 남성, 결절의 크기 등은 악성의 위험성과 관계되지 않았다. 그러나 20세 이하의 연령이나 60세 이상의 연령에서는 악성의 가능성이 현저히 높았다. 저자들은 세침흡인 세포검사로 여포성 종양으로 진단되는 경우는 임상 양상에 관계없이 수술을 받는 것이 좋을 것으로 생각하며 특히 20세 이하이거나 60세 이상의 연령에서는 즉시 수술이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Rosai J, Caracangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. In Atlas of tumor pathology (3rd ed.), Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC; 1992. p.31-50.
- 2) Lowhagen T, Spencer E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. Acta Cytol 1974;18:192-7.
- 3) Kini SR. Follicular adenoma and carcinoma. In Guides to clinical aspiration biopsy: Thyroid (ed. Kini SR) Igaku-Shoin, New York; 1987. p.57-95.
- 4) Miller JM, Kini SR, Hamburger JI. The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy. Cancer 1985;55:2812-7.
- 5) Gardner HAR, Ducatman BS, Wang HH. Predictive value of fine needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. Cancer 1993;71:2598-603.
- 6) Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid: does frozen section evaluation alter operative management? Ann Surg 1995;222:101-10.
- 7) McHenry CR, Thomas SR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Follicular or Hürthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy. Surgery 1999;126:798-804.
- 8) Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. Thyroid 2000;10:709-12.
- 9) Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. Thyroid 1998;8:377-83.
- 10) Schlunkert RT, Heerden JA, Goeliner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is suspicious for follicular neoplasm. Mayo Clin Proc 1997;72:913-6.
- 11) Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med 1992;93:363-9.
- 12) Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminant fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: Identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. Surgery 1994;116:1054-106.
- 13) Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg 2002;235:656-64.
- 14) Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. Ann Surg 2001;233:716-22.
- 15) Hong EK, Lee JD. A national study on biopsy-confirmed thyroid disease among Koreans: an analysis of 7758 cases. J Kor Med Sci 1990;5:1-12.
- 16) Bondeson L, Bondeson A, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid: Follow up of 42 cases. Ann Surg 1981;194:677-80.
- 17) McCleod MK, Thompson NW. Hürthle cell neoplasms. Otolaryngol Clin North Am 1990;23:441-52.
- 18) Komatsu M, Kuroda T. Flow cytometric nuclear DNA analysis of follicular thyroid nodules. Res Surg 1995;7:36-41.
- 19) Saggiorato E, Cappia S, Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker in minimally invasive follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5152-8.
- 20) Frassoldati A, Flora M, Pesenti M, Caroggio A, Valcavi R. Computer-assisted cell morphometry and ploidy analysis in the assessment of thyroid follicular neoplasms. Thyroid 2001;11:941-6.