

소포종양이 의심되는 갑상선 결절에서 초음파 검사 소견의 재검토가 진단적 갑상선 절제를 줄일 수 있는가?

충북대학교 의과대학 외과학교실, ¹영상의학교실, ²해부병리학교실

최한림 · 김동주 · 선우영 · 윤효영 · 장이찬 · 최재운 · 이승영¹ · 이옥준² · 박진우

Can Review of Sonographic Findings Spare Diagnostic Thyroidectomy in Patients with Thyroid Nodules Suspicious of Follicular Neoplasm Cytologically?

Han-Lim Choi, M.D., Dong-Ju Kim, M.D., Woo-Young Sun, M.D., Hyo-Young Yun, M.D., Lee-Chan Jang, M.D., Jae-Woon Choi, M.D., Sung-Young Lee, M.D.¹, Ok-Jun Lee, M.D.², Jin-Woo Park, M.D.

Departments of Surgery, ¹Radiology and ²Pathology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: Follicular neoplasms (FNs) such as follicular adenoma and carcinoma (FTC), nodular hyperplasia (NH) and follicular variant of papillary carcinoma (FVPC) share cytological features. In the present study, we investigate whether review of sonographic findings in patients with thyroid nodules suspicious of FN spares diagnostic thyroidectomies (DTs) by excluding benign diseases such as NH or not.

Methods: From June 1999 to May 2007, DTs were performed on 98 patients who had nodules suspicious of FN. High resolution sonographic findings are available for 53 patients. According to the final histologic diagnosis: Group I (23 patients) consisted of 20 FNs (11 FTCs), 1 Hürthle cell adenoma, 2 FVPC; Group II (30 patients) consisted of all others (23 NHs, 4 Hashimoto's thyroiditis, 3 papillary carcinomas (PTCs). Sonographic features were compared between the two groups.

Results: Three differential sonographic findings (DSF) i.e. irregular margin, absence of peripheral halo or marked inhomogeneity were identified more often in Group II than Group I ($P < 0.05$). If we spared DTs for patients who have at least one DSF, 18 patients (34.0%) would have been selected for clinical follow-up whose final diagnoses were 14 NHs and 4 PTCs (including 1 FVPC). Sparing DTs by DSFs shows sensitivity, 56.7%; specificity, 95.7%; positive predictive value, 94.4%; negative predictive value, 62.9%; and accuracy, 73.6%, respectively.

Conclusion: In patients with thyroid nodules suspicious of FN, sonographic findings such as irregular margin, absence of peripheral halo or marked inhomogeneity might spare DTs with the help of other diagnostic modalities such as cytogenetic or immunohistochemical studies. (J Korean Surg Soc 2010;79:86-93)

Key Words: Follicular neoplasm, Nodular hyperplasia, Follicular variant of papillary carcinoma, Sonography, Diagnostic thyroidectomy

중심 단어: 소포종양, 결절성 과증식, 유두상암의 소포변이, 초음파, 진단적 갑상선 절제술

책임저자: 박진우, 충북 청주시 개신동 48
☎ 361-763, 충북대학교병원 외과
Tel: 043-269-6033, Fax: 043-266-6037
E-mail: webjwpark@chungbuk.ac.kr

접수일: 2010년 3월 1일, 게재승인일: 2010년 5월 12일
이 논문은 2009년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

서론

갑상선 결절은 매우 흔한 질환으로 축진을 통해서만 전체 인구의 4~7%에서 발견할 수 있고, 초음파 검사를 이용하면 검사자의 60% 이상에서도 발견할 수 있다.^(1,2) 갑상

선 결절은 TSH의 측정치와 초음파 소견을 바탕으로 한 세침흡인세포검사의 결과에 따라 수술적 치료 여부를 결정한다.(3) 세침흡인세포검사로 대부분 갑상선암 여부를 감별할 수 있으나, 소포종양 또는 휘틀세포종양의 경우에는 양성 과 악성의 세포소견이 유사해 진단적 갑상선절제가 필요하다.(4) 소포종양이 의심되는 경우에는 소포선종이나 소포암 외에도 결절성 과증식(nodular hyperplasia)이나 유두상암의 소포성 변이(follicular variant of papillary carcinoma)가 비슷한 세포 소견을 보여 감별이 어려울 수 있다.(5) 세침흡인세포검사에서 소포종양이 의심되는 환자에서 불필요한 진단적 갑상선절제를 줄이려는 시도는 오래 전부터 있어 왔으나, 기존의 연구들은 임상 소견이나 초음파 검사 소견을 참조하여 소포선종과 소포암을 감별하는 데 역점을 두었다. 이런 연구를 통해 일부 감별점이 제시되기는 했지만, 양성 과 악성 병변이 공유하는 소견이 많아 분명한 구분 기준을 제시하지 못하였다. 어떤 의미에서 불필요한 진단적 갑상선 절제를 줄이는 데는 소포 종양과 구별이 어렵지만 대부분의 경우 수술적 치료가 필요 없는 결절성 과증식, 하시모토염 등을 가려내는 것이 더 도움이 될 수 있다. 실제로 이런 양성 질환이 진단적 갑상선 절제 후 발견되는 경우가 20~30%로 보고된다.(6-8)

이에, 본 연구에서는 세침흡인세포검사에서 소포종양이 의심되는 갑상선결절에서 세침흡인세포검사 직전에 시행되었던 초음파검사 소견의 재검토가 양성질환을 얼마나 확실하게 감별하여 불필요한 진단적 갑상선절제를 줄일 수 있는가에 대해 알아보고자 하였다.

방 법

1) 대상

1999년 6월부터 2007년 5월까지 충북대학교병원에서 갑상선 결절에서 시행한 세침흡인세포검사는 4,687회로 총 3,179명의 환자에서 이루어졌다. 이들 중 409명의 환자는 한 번 이상 미결정형 세포진단을 받았고, 이 환자의 40%인 163명에서 진단적 갑상선절제가 시행되었다. 이들 중 소포종양을 의심하여 수술 받은 사람은 모두 98명이었다. 이들 중 수술 전 고해상도 갑상선 초음파 검사 결과를 확인할 수 있었던 53명을 대상으로 연구를 진행하였다.

2) 방법

환자는 최종 조직 검사 결과에 따라 두 군으로 나누었다.

먼저 제1군은 세포진단시 소포종양과 감별이 어려울 수 있고, 초음파 소견이 유사한 것으로 알려져 있는 소포선종, 소포암, 휘틀세포선종, 유두상암의 소포성 변이로 진단된 환자로 구성하였다. 제2군은 제1군에 속하지 않는 나머지 환자들로 구성하였는데, 여기에는 결절성 과증식, 하시모토염, 갑상선 유두상암 환자가 포함되었다. 전형적인 갑상선 유두상암은 소포 종양과 유전적으로나 초음파 소견에서 상이한 소견을 보이며, 세침흡인세포검사와 면역화학염색이나 세포유전학적 검사 등의 보조적인 수단으로 진단율을 높일 수 있어 잠재적으로 소포종양의 감별에서는 제외할 수 있을 것으로 판단하여 제2군에 포함시켰다.

세침흡인세포검사 직전에 시행되었던 갑상선 초음파검사는 한 명의 영상의학과 전문의에 의해 시행되었고, 7~12 MHz의 고주파 선형탐촉자를 사용하였으며 갑상선과 경부 림프절에 대한 종단 및 횡단스캔을 시행하여 영상화하였다. 초음파를 이용하여 결절의 최대 장경, 단면의 모양, 경계, 윤곽, 내부의 초음파 음영 및 균질성, 낭성 부분의 정도, 석회화의 정도를 관찰하였다. 초음파 검사 소견에서 결절의 모양은 횡단면(organoaxial에 수직)에서 전후방 직경에 비해 좌우 직경이 20% 이내의 차이를 보이는 경우를 원형, 20% 이상 큰 경우를 난원형으로 나누었다. 결절의 경계는 매끈하고 명확한 경계와 불명확하거나 불규칙한 경계로 나누었다. 결절 주위로 저에코의 테(halo)는 불완전 또는 완전한 형태로 있는 경우와 없는 경우로 구분하였다. 내부의 초음파 에코는 석회화 및 낭성 변화 부위를 제외한 다른 부위의 에코를 기준으로 주위 정상 갑상선 실질에 비해 에코가 높은지, 비슷한지, 낮은지 구별하였고, 주위의 띠 근육에 비해 에코가 낮은 경우를 매우 낮은 것으로 분류하였다. 결절 내 음영의 불균질성은 대표적 음영이 차지하는 비율이 95% 이상이면 경도(minimal), 75~95%이면 중등도(moderate), 75% 미만이면 고도(severe)로 분류하였는데, 통계적 유의성을 높이기 위해 경도와 중등도를 하나의 범주(minimal to moderate)로 하여 고도의 불균질성을 보이는 경우와 비교하였다(Fig. 1).

통계적 유의성은 SPSS 12.0KP for Windows (Apache software Foundation)를 이용하여 χ^2 검정법을 이용하였고, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 새로 제시한 감별 기준의 유용성은 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도를 구하여 알아보았다.

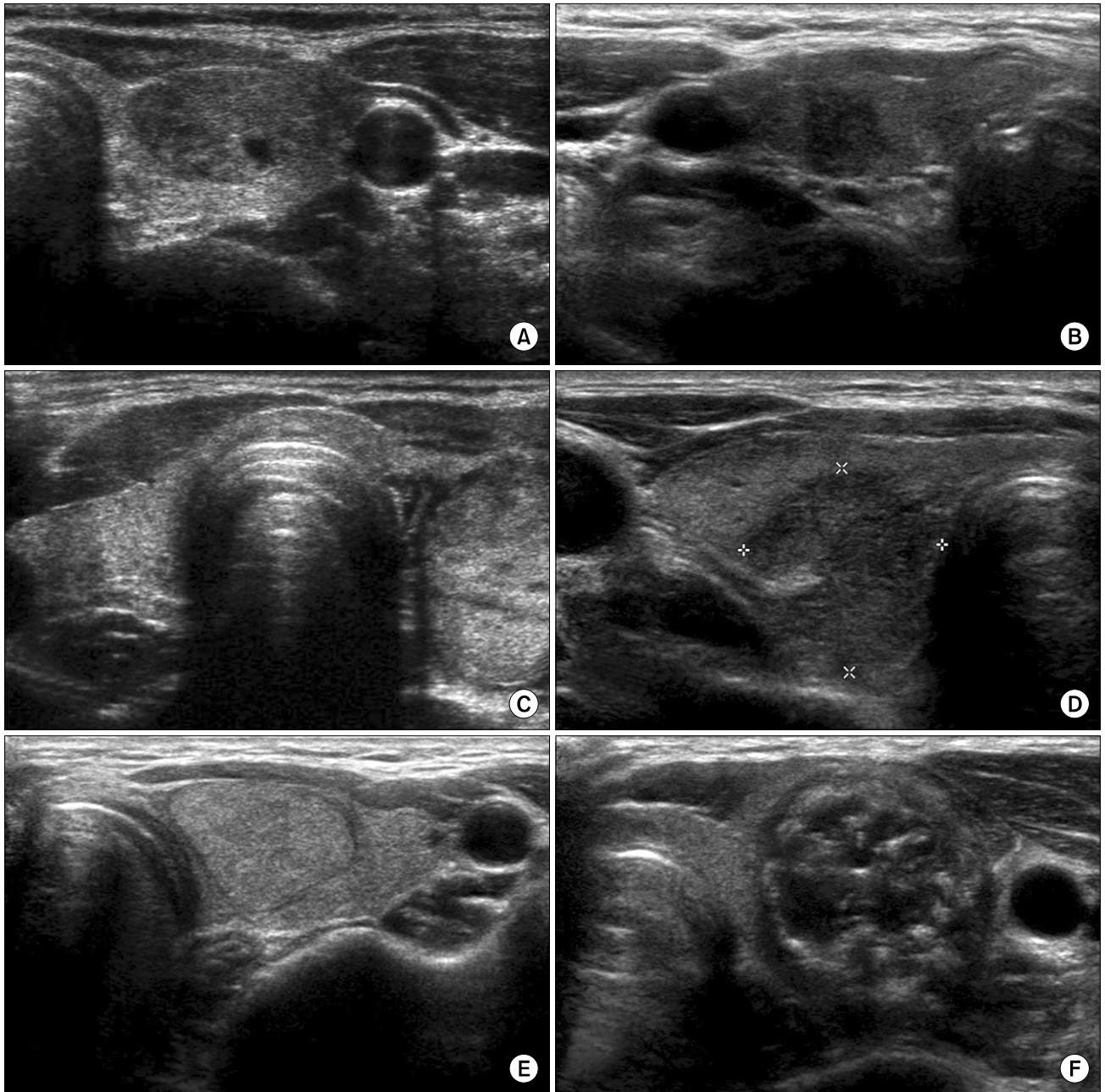


Fig. 1. Ultrasonographic feature and characteristics of thyroid nodules. Demarcation, smooth (A) versus irregular (B); peripheral low echogenic rim (halo), present (C) versus absent (D); degree of inhomogeneity, mild to moderate (E) versus marked (F).

결 과

1) 환자군의 일반적 특성

환자는 최종 조직 검사 결과에 따라 두 군으로 나누었다. 제1군에는 모두 23명의 환자가 속했는데, 최종 진단은 소포선종 9예, 소포암 11예, 휘틀세포선종 1예, 유두상암의 소포

성 변이 2예였다. 제2군에는 모두 30명의 환자가 속했는데, 최종 진단은 결절성 과증식 23예, 하시모토염 4예, 갑상선 유두상암 3예였다. 제1군과 제2군에서 환자의 평균연령은 각각 46.9 ± 12.0 세와 45.1 ± 14.1 세였고, 성비는 남자 : 여자가 각각 4 : 19과 3 : 27로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Comparisons of demographic and sonographic findings according to patients groups

	Group I (n=23)	Group II (n=30)	P-value
Age (yr)	46.9±12.0	45.1±14.1	NS*
Sex (M : F)	4 : 19	3 : 27	NS
Sonographic features			NS
Nodule size (cm)	2.53±1.55	2.04±0.97	
Shape			NS
Ovoid	19	22	
Round	4	8	
Demarcation [†]			0.0082
Irregular/ill-defined	0	7	
Smooth/well-defined	23	23	
Peripheral halo [†]			0.0017
Absent	0	9	
Present	23	21	
Echogenicity			NS
High	0	2	
Normal	10	15	
Low	11	11	
Extremely low	2	2	
Heterogeneity [†]			0.0013
Minimal to moderate	22	19	
Marked	1	11	
Cystic portion			NS
< 10%	13	23	
10 ~ 50%	8	6	
> 50%	2	1	
Calcification			NS
Lumped	1	1	
Micro	1	2	
None	21	27	

*NS = not significant; [†]P<0.05.

2) 초음파 소견의 비교

결절의 최대 장경은 제1군과 제2군에서 각각 2.53±1.55 cm와 2.04±0.97 cm였고, 결절의 모양이 난원형이었던 경우는 각각 19명과 22명, 원형인 경우는 4명과 8명이었다. 결절의 경계가 매끈하고 명확하였던 경우는 각 군에 23명이 있었고, 불명확하거나 불규칙한 경계를 보인 경우는 제2군의 7명에서만 있었다(P<0.01). 결절 주위의 저에코 테는 각각 23명, 21명에서 있었고, 제2군의 9명에서만 없었다(P<0.01). 내부의 초음파 에코는 각각 10명과 15명에서 주위 정상조직과 비슷했으며, 각 군의 11명에서는 약간 낮았다. 제1군의 2명에서만 주위보다 높은 에코를 보였고, 각 군의 2명에서 매우 낮은 에코가 관찰되었다. 결절내 음영의 불균질성은 대표적 음영이 차지하는 비율이 75% 이상인 경우

Table 2. Selection of Group 2 patients by differential sonographic findings

No. of DSF*	Group 1 (n=23)	Group 2 (n=30)	Subtotal
DSF [†] ≥ 1	1 [‡]	17 [‡]	18 (34%)
DSF (-)	22	13	35 (66%)

*DSF = differential sonographic findings (an irregular margin, absence of peripheral halo, and marked inhomogeneity); [†]A case of papillary thyroid carcinoma of a follicular variant; [‡]Three cases of papillary thyroid carcinoma, 2 of them are suspected malignancy by sonographic findings. Sensitivity = 56.7%, specificity = 95.7%, positive predictive value = 94.4%, negative predictive value = 62.9%, accuracy = 73.6%, odd ratio = 28.8, relative risk = 2.5.

(경도-중등도)와 미만인 경우(고도)로 분류하였을 때, 고도 불균질성을 보인 경우가 각각 1예, 11예로 제2군에서 현저히 많았다(P<0.01). 결절내 낭성 병변이 차지하는 정도는 각각 13명, 23명에서 10% 미만이었고, 50% 이상을 차지하는 경우는 각각 2명, 1명에서 관찰되었다. 결절내 석회화 음영은 관찰되지 않는 경우가 21명, 27명으로 대부분을 차지했다(Table 1).

3) 초음파 소견을 이용한 진단적 갑상선절제의 결정

두 군 간에 유의한 차이를 보인 초음파 소견은 결절의 경계가 명확한지 여부(P=0.0082), 저에코 테두리의 유무(P=0.0017), 내부 에코의 불균질 정도가 고도인지 여부(P=0.0013)였다. 두 군 간에 유의한 차이를 보인 이상의 3가지 초음파 소견 중 하나라도 보였던 환자는 18명(수술 환자의 34.0%)으로, 최종 조직 진단은 14명에서 결절성 과증식 혹은 염증성 질환이었고, 4명은 갑상선 유두상암(소포성 변종 1명 포함)이었는데, 이 중 전형적인 갑상선암 2명에서는 결절의 경계가 불규칙하고, 현저한 저에코와 미세석회화 침착 등의 소견을 보여 초음파 진단에서 유두상암이 의심되는 환자였다.

초음파 소견을 이용하여 제2군을 감별해 낼 때, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도가 각각 56.7%, 95.7%, 94.4%, 62.9%, 73.6%이었고, odd ratio (OR)는 28.8, relative risk (RR)는 2.5였다(Table 2).

고 찰

갑상선 결절에 대한 세침흡인세포검사가 민감도와 특이도가 매우 높아 양성결절에 대한 불필요한 수술을 현저히

감소시켰지만, 소포종양에서는 여전히 진단적 갑상선 절제가 필요하다.(3,9,10) 여러 보고에서 소포종양으로 진단적 갑상선 절제술을 시행하면 수술 환자의 약 20~30%에서 소포암을 포함한 악성종양으로 진단되고, 나머지 대부분의 환자에서는 소포선종이나 결절성 증식 또는 선종성 결절로 진단된다.(4,7,8,11) 소포종양으로 진단된 환자에서 불필요한 진단적 갑상선절제술을 줄이기 위해서는 수술이 꼭 필요한 악성종양을 감별해내거나, 분명한 양성질환을 감별해내는 두 가지 방법이 있겠다. 전자의 경우에는 이미 여러 연구를 통해 실현에 어려움이 많다는 점이 밝혀진 상황이나, 아직 후자의 경우에는 검증이 되지 않은 상황이다. 본 연구에서는 대상 환자가 적어 제한이 있지만, 세포진단이 소포종양인 환자에서 초음파 검사소견에서 결절의 경계가 불명확하거나, 저에코 테두리가 없거나, 내부 에코에 고도의 비균질성을 보이는 중 하나라도 보이면 이 결절은 소포선종, 소포암 또는 이와 감별이 어려운 유두상암의 소포변이일 가능성이 낮을 수 있다는 것을 보여주었다. 이 경우 대부분은 수술이 불필요한 결절성 증식이나 염증성 병변이었으나 진단적 갑상선 절제를 피하기 위해서는 광범위침윤형 소포암이나 유두상암의 가능성을 배제하기 위한 추가의 세포 유전학적 검사나 면역화학염색이 필요하겠다.

소포종양은 세침흡인물에서 비교적 균일한 미세소포로 구성된 세포집단이 보이고, 배경의 콜로이드가 적을 때 진단할 수 있는데, 미세소포는 15개 미만의 세포로 구성된 소포를 말한다.(5) 소포선종과 소포암은 수술을 통해 얻은 조직에서 피막이나 혈관 침윤 여부를 보고 감별할 수 있다.(6,8) 소포선종과 소포암의 유전적 변이는 선종-암 연계를 추정하게 할 정도로 많은 공통점을 가지며, 일반적으로 소포암에서 유전자 변이가 더 많아지기는 하나 반드시 그렇지는 않다.(12) 따라서 조직학적 기준 외에 이들을 감별하기는 거의 불가능하다. 이 외에도 갑상선 유두상암의 소포변이, 하시모토염, 선종성 과증식에서도 세포학적 소견으로는 소포종양과 감별이 어려울 수 있다. 세침흡인세포검사 결과에 대한 비교적 대규모 연구에서 보면, 검체의 10~20%에서 미결정 세포진단이 내려지고 이들 중 약 반수에서 소포종양이 의심된다.(7,8)

여러 가지 이유로 미결정 세포진단의 약 반수에서만 검사 받은 병원에서 수술이 이루어지는데, Yang 등(8)은 소포종양의 약 63.1%가 같은 병원에서 수술을 시행 받았다고 보고하였다. 소포종양으로 수술 받은 환자의 최종 조직 진단은 다양하게 나타나는데, 약 20~30%에서 소포암, 휘틀

세포암, 유두상암의 소포성 변이 등의 악성종양이 차지하며 특히 유두상암의 소포성 변이가 차지하는 비중이 커지는 경향이다. 양성질환으로는 소포선종이나 휘틀세포선종이 35~50% 정도를 차지하며, 선종성 과증식과 하시모토염 등이 20~30%를 차지한다.(7,8)

세포진단이 소포종양인 환자에서 불필요한 진단적 갑상선절제술을 줄이기 위한 기존의 시도는 주로 수술이 꼭 필요한 악성 종양을 감별하는데 집중되어 있었다. 임상 소견을 이용한 경우는 Banks 등(7)이 악성을 감별하는 기준으로 환자의 연령(50세 초과)과 결절의 크기(장경 2.5 cm 초과)를 제시하였다. 그러나 소포선종과 소포암이 전체적으로 연령이나 결절의 크기 분포에서 유의한 차이를 보이더라도 중복되는 부분이 있어 개인의 수술을 결정하는데 도움을 주기는 어려운 것이 사실이다. 갑상선초음파에서 결절이 유두상암임을 시사하는 소견으로는 불규칙한 경계, 폭보다 높이가 더 큰 형태, 내부의 저에코, 미세석회화 침착, 저에코의 테두리가 없는 경우, 주위 조직으로의 침윤, 결절내부의 혈행이 증가된 경우, 갑상선 주위의 림프절이 커져있는 경우 등이 있다.(1,13) 실제로 Kim 등(1)이 제안한 단순화한 초음파 진단 기준은 민감도 90%, 특이도 70%, 정확도 80% 정도로 갑상선 유두상암을 감별해낼 수 있다고 보고된다.(14) 그러나 소포종양의 경우에는 유두상암과 현저히 다른 소견을 보여준다. 소포종양의 특징적인 초음파 소견은 고형종으로 내부 에코가 불균질하며, 결절주위로 저에코의 테두리가 보이고, 드물게 결절의 경계가 불규칙하게 보이거나 내부에 석회화를 보일 수 있다. 그러나 세포진단과 마찬가지로 소포선종과 소포암의 감별점은 뚜렷하지 않다.(15-17) 매우 진행된 소포암에서는 유두상암과 마찬가지로 불분명한 경계나 주위 조직으로의 침윤 등의 소견이 보이고 결절내부의 혈행이 현저히 증가되어 어느 정도 감별이 가능하지만, 미세침습 소포암은 소포선종과의 감별이 거의 불가능하다. Galectin-3, HBME-1, CK19, BRAF, RET/PTC, PAX8-PPARgamma, hTERT, telomerase, miRNA 등 다양한 분자 표지자들이 갑상선 결절의 감별진단을 위해 시도되고 있고 일부에서 좋은 결과를 보고하고 있지만, 어느 하나의 표지자가 절대적인 기준이 되지는 못한다. 이를 보완하기 위해 microarray나 multigene assays와 같은 여러 종류의 분자 표지자를 동시에 살펴보고 그 발현 유형에 따라 진단하는 방법이 고안되어 시도되고 있지만 아직까지는 명확한 기준을 제시하지 못하고 있다.(18) 최근 암환자를 대상으로 적용이 확대되고 있는 양전자단층촬영(PET/CT)의

경우에도 미결정 세포 소견을 보이는 갑상선 결절의 감별에는 크게 도움이 되지 못한다.(19)

이렇게 기존의 연구들이 뚜렷한 방향을 제시하지 못하는 데는 우리가 감별해 내고자 하는 소포선종과 소포암, 유두상암의 소포변이가 근본적으로 유전자 수준에서부터 유사성을 가지고 있기 때문이다. 따라서 진단적 갑상선 절제술을 줄이기 위해서는 이들과 세포학적 소견은 유사할 수 있지만 유전적으로는 상이하면서 수술이 불필요한 결절성 과증식이나 하시모토염 등을 감별하는 것이 좋은 대안이 되겠다. 실제로 세침흡인세포검사상 소포종양이 의심되는 경우에 최종 조직검사상 결절성 증식 또는 선종성 결절, 하시모토염 등과 같은 양성질환으로 진단되는 경우가 20~30%로 보고된다.(6-8)

본 연구에서 미결정 세포진단의 비율이나, 진단적 갑상선절제술의 시행 빈도, 소포종양이 의심된 경우 최종 조직진단이 악성인 빈도와 그 종류 등은 다른 보고와 비슷하였다.(7,8) 환자군은 유전적 변이가 유사한 소포선종과 소포암, 유두상암의 소포변이를 제1군으로 삼고, 나머지를 제2군으로 하였다. 두 군 간에 초음파 소견을 비교한 결과 유의한 차이를 보인 것은 불규칙한 결절의 경계, 저에코 테두리가 없는 것과 결절 내부의 에코가 매우 불균질한 것이었다. 이 3가지 소견 중에 하나라도 보였던 환자의 경우는 연구대상 수술 환자 53명 중 18명으로 34.0%를 차지하였다. 이들의 최종 조직 진단은 12명에서 결절성 과증식, 2명에서 하시모토염이었고, 4명은 갑상선 유두상암(소포변이 1명 포함)이었다. 결과적으로 갑상선 유두상암의 소포변이 1예를 제외하면 17예에서 목표했던 제1군을 감별할 수 있었다. 이렇게 진단적 갑상선절제술이 반드시 필요한 제1군을 제외시키는 방법은 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확도가 각각 56.7%, 95.7%, 94.4%, 62.9%, 73.6%이었고, OR은 28.8, RR은 2.5였다. 다시 말하면 제1군 즉 소포선종, 소포암 또는 유두상암의 소포변이인 환자군에서 3가지 초음파 소견 중 하나도 없을 가능성이 95.7%이며, 3가지 초음파 소견 중 하나만 있어도 제1군이 아닐 가능성이 94.4%이고, 제2군이 제1군에 비해 3가지 초음파 소견 중 하나라도 가질 가능성이 28.8배 높으며, 3가지 초음파 소견 중 하나라도 있으면 제2군일 가능성이 2.5배 증가한다는 것이다. 초음파 검사 소견 중 두 군에서 유의한 차이를 보인 소견들은 소포종양의 일반적인 특징과 거리가 먼 소견들로 결절성 증식이나 하시모토염에서 관찰할 수 있는 소견들이다.

그러나 이러한 결과를 일반화하기에는 몇 가지 제한점이

있다. 먼저 본 연구에 포함된 소포암 환자 11명 중 9명이 최소침윤형 이었고, 2명이 광범위침윤형이었다. 최소침윤형 암의 크기는 2 cm 이하(T1)가 4명, 2 cm 초과 4 cm이하(T2)가 3명, 4 cm 초과가 2명이었고, 광범위침윤형은 각각 0.9 cm와 6.3 cm였다. 포함된 광범위침윤형이 적어 이들의 특성이 충분히 반영되지 못한 것은 본 연구의 제한점이 될 수 있겠다. 따라서 상기의 초음파 소견을 보이더라도 여전히 광범위침윤형 소포암의 가능성은 배제하기 어려우며, 이를 감별하기 위해서는 추가의 PAX8-PPARgamma, hTERT, microarray, multigene assays 등의 유전학적 검사나 galectin-3와 같은 면역조직화학 염색 등의 검사가 필요하겠다.(18) 이 경우 소포선종과 소포암을 감별하기 위한 것이 아니라 소포종양임을 감별하여 진단적 갑상선 절제를 결정하는데 도움을 줄 수 있다는 점에서 기존의 연구와 달리 이들 표지자들이 유용성을 가질 수 있겠다.

또한 상기의 초음파 소견이 유두상암에서 관찰될 가능성을 배제할 수 없는데, 실제로 제1군의 유두상암의 소포변이 1예와 제2군의 유두상암 3예에서 이런 소견을 보였다. 그러나 제2군의 유두상암 3예 중 2예에서는 초음파 진단에서 결절의 경계가 불규칙하고, 현저한 저에코와 미세석회화 침착 등의 소견을 보여 유두상암이 의심되는 환자였다. 대부분의 환자에서 유두상암의 감별은 진술한 바와 같이 초음파와 검사 소견과 세포진단에 의해 이루어질 수 있지만, 소포종양과의 감별 시 몇 가지 제한점을 염두에 둘 필요가 있다. 우선 유두상암에서도 양성 초음파 소견을 보일 수 있으며, 세침흡인세포검사에서도 5% 정도의 위음성 결과를 나타낼 수 있어,(20,21) 의심되는 경우에는 세침흡인세포 검사의 반복이나, 면역조직화학염색이나, 세포유전학적 검사 등의 추가적인 검사가 도움이 될 수 있다.(22) 조직 진단이 이루어진다고 하여도 소포종양의 감별은 몇 가지 문제를 안고 있다. Widder 등(23)이 보고한 바에 의하면 소포선종이나 소포암으로 진단된 경우에 대하여 조직학적 재검토를 시행했을 때 약 25%에서 진단이 바뀌었는데, 유두상암의 소포변이나 미세침습 소포암으로 새로 진단되는 경우가 많았다. 특히 유두상암의 소포변이는 전문가들 사이에서도 이견이 있어 관찰자간 편차가 큰 편이다.(24,25) 본 연구에서 세포 진단과 조직 진단의 재검토가 이루어지기는 하였으나, 처음 진단을 내렸던 한 사람의 병리의사에 의해 이루어져 관찰자간 편차를 알기는 어려웠다. 소포종양의 감별에서 유두상암을 감별해내기 위해서는 유두상암 특징적인 유전자 변이 즉 BRAF 돌연변이, RET 염색체 재배열 등을 살펴보거나,

galectin-3, CK19, HBME1, Ret oncoprotein에 대한 면역조직 화학 염색 등이 도움을 줄 수 있겠다.(26-29)

본 연구는 적은 표본 수와 세포 진단 및 조직 진단에 대한 재검증이 이루어지지 않았다는 점, 전체 미결정 진단 중 일부에서만 조직 진단과 초음파 소견의 검토가 가능했다는 점 등의 제한이 있었지만, 세포 진단이 소포종양인 환자에서 기존의 시도와는 달리 결절성 과증식이나 하시모토염 등의 양성 병변을 초음파검사 소견의 재검토를 통해 감별함으로써 진단적 갑상선 절제술을 재고할 수 있음을 보여주었다는 데 의의가 있겠다. 그러나 이 경우에 유두상암을 감별하는 보조적인 방법이 필요하겠다.

결 론

본 연구의 결과는 보다 많은 환자를 대상으로 검정하여야 하겠지만, 세포 진단이 소포종양인 환자에서 갑상선 초음파검사 소견을 재검토하여 결절의 경계가 불규칙적인 경우, 저에코 테두리가 없는 경우, 결절 내부의 에코가 매우 불균질한 경우에 진단적 갑상선 절제술을 재고해 볼 수 있음을 보여주었다. 그러나 진단적 갑상선 절제를 배제하기 위해서는 광범위침윤형 소포암이나 유두상암의 가능성을 배제하기 위한 추가의 검사가 필요하겠다.

REFERENCES

- Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-91.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
- Kim WB, Kim TY, Kwon HS, Moon WJ, Lee JB, Choi YS, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *J Korean Endocr Soc* 2007;22:157-87.
- Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-4.
- 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. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425-37.
- Sidawy MK, Del Vecchio DM, Knoll SM. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer* 1997;81:253-9.
- Banks ND, Kowalski J, Tsai HL, Somervell H, Tufano R, Dackiw AP, et al. A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid* 2008;18:933-41.
- 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* 2007;111:306-15.
- Silverman JF, West RL, Larkin EW, Park HK, Finley JL, Swanson MS, et al. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986;57:1164-70.
- Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-9.
- 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.
- Roque L, Rodrigues R, Pinto A, Moura-Nunes V, Soares J. Chromosome imbalances in thyroid follicular neoplasms: a comparison between follicular adenomas and carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36:292-302.
- Chan BK, Dessler TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-90.
- Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17:461-6.
- Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2005. p.735-70.
- Fukunari N, Nagahama M, Sugino K, Mimura T, Ito K. Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. *World J Surg* 2004;28:1261-5.
- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al.; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-70.
- Kato MA, Fahey TJ 3rd. Molecular markers in thyroid cancer diagnostics. *Surg Clin North Am* 2009;89:1139-55.
- Hales NW, Kreml GA, Medina JE. Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am J Otolaryngol* 2008;29:113-8.
- Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Hong SW, Choi SH, Son EJ, et al. The role of ultrasound in thyroid nodules with a cytology reading of "suspicious for papillary thyroid carcinoma". *Thyroid*

- 2008;18:517-22.
- 21) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
- 22) Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid* 2007;17:1061-6.
- 23) Widder S, Guggisberg K, Khalil M, Pasiaka JL. A pathologic re-review of follicular thyroid neoplasms: the impact of changing the threshold for the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144:80-5.
- 24) Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1336-40.
- 25) Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1508-14.
- 26) Di Cristofaro J, Marcy M, Vasko V, Sebag F, Fakhry N, Wynford-Thomas D, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol* 2006;37:824-30.
- 27) Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245-62.
- 28) Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Pathol* 2010;5:9.
- 29) Eom TI, Choi JW, Min SK, Lee MJ, Park CY, Park SW, et al. Diagnostic feasibility of galectin-3 for suspicious malignant thyroid nodule in preoperative fine-needle aspiration cytology. *J Korean Surg Soc* 2004;66:462-6.