

## 갑상선 결절에 대한 세침흡인 세포검사에서의 비진단적 검체의 특징과 치료 전략

경상대학교 의학전문대학원 외과학교실

김주연 · 정은정 · 정상호 · 주영태 · 정치영 · 이영준 · 홍순찬 · 최상경 · 하우송 · 박순태

### The Characteristics and Strategy of Treatment for Non-diagnostic Thyroid Fine-needle Aspiration Cytology

Ju-Yeon Kim, M.D., Eun-Jung Jung, M.D., Sang-Ho Jeong, M.D., Young-Tae Ju, M.D., Chi-Young Jeong, M.D., Young-Joon Lee, M.D., Soon-Chan Hong, M.D., Sang-Kyeong Choi, M.D., Woo-Song Ha, M.D. and Soon-Tae Park, M.D.

**Purpose:** The management of non-diagnostic fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules has been a dilemma. The purposes of this study were to analyze the characteristics and the results of follow up of non-diagnostic aspirates and to evaluate the management strategy.

**Methods:** A retrospective review was conducted on the patients who underwent fine-needle aspiration of thyroid nodules that were found on a health examination. The patients' records were assessed for the demographics, the ultrasound findings and the pathologic findings.

**Results:** The initial non-diagnostic rate was 35%. The nodule size ( $\leq 10$  mm) and cystic nodule were related to a high rate of non-diagnostic results. The common causes of non-diagnostic results by pathologic description were reduced cellularity (59.3%) and blood (28.2%). Among the 62 initially non-diagnosed patients, 2 patients were confirmed to have malignancy and 32 patients (51.6%) were lost from follow-up. Reaspiration was performed in 18 patients and 6 patients still resulted non-diagnostic aspirates.

**Conclusion:** Nodule size and cystic nodule were associated with a high rate of non-diagnostic results. Non-diagnostic results of thyroid nodules may be associated with a relatively high frequency of follow up loss, and non-diagnostic results may be associated with a probability of malignancy. So, non-diagnostic results should not be considered just be-

nign, and clinicians should recommend a repeat exam for such patients. (Korean J Endocrine Surg 2010;10:245-248)

**Key Words:** Thyroid nodules, Fine-needle aspiration cytology, Non-diagnostic

**중심 단어:** 갑상선 결절, 세침흡인 세포 검사, 비진단적

Department of Surgery, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

### 서론

갑상선 결절은 흔하게 관찰되는 질환으로 보고에 따른 차이는 있지만, 문헌에 의하면 촉진으로 알 수 있는 결절은 4~7% 정도의 유병률을 보이고, 사체의 확인을 통해서 50%까지 보고되고 있다.(1-3) 이런 갑상선 결절의 대부분은 양성 이지만 악성 결절도 5~6%로 보고되고 있어 결절의 악성 유무를 판단하는 것이 중요하다.(1,4) 갑상선 결절의 악성유무는 임상소견, 동위원소를 이용한 갑상선 스캔, 갑상선 초음파, 진산화 단층촬영 등으로 수술 전에 판정을 하거나 진단에 한계가 있다. 1930년 Martin와 Ellis에 의해 갑상선에서 흡인술이 처음 시행된 이래,(5) 세침 흡인 세포 검사는 비교적 덜 침습적인 검사로 안전하고, 간편하며, 경제적이기에 갑상선 결절 진단에 보편적으로 사용되어 갑상선 양성 결절 환자에서 불필요한 수술을 감소 시켜 왔다. 이런 세침 흡인 검사는 결과가 양성, 악성 의증, 혹은 악성으로 나오는 경우는 향후 치료의 방향이 명확하지만, 5~21%의 환자에서는 진단을 내리기에 불충분한 세포 검사가 나와 논란이 생기게 된다.(6-11)

이에 저자들은 본원에서 초음파 유도 하 갑상선 세침 흡인 세포 검사를 시행한 환자 중 비진단적 검체로 나온 경우를 분석하여 그 특징을 알아보고, 그들의 추적경과를 조사하여 향후 치료 전략에 대해 논의해 보고자 한다.

책임저자 : 박순태, 경남 진주시 철암동 90번지  
☎ 660-702, 경상대학교 의학전문대학원 외과학교실  
Tel: 055-750-8096, Fax: 055-750-8732  
E-mail: juyeon5708@naver.com

접수일 : 2010년 7월 20일, 게재승인일 : 2010년 11월 10일

# 방 법

2009년 1월부터 2009년 12월까지 본원에서 종합검진을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 본원 종합 검진 시 경부 초음파를 시행 하였으며 이때 갑상선 결절이 발견된 환자는 ATA guideline을 따라,(12) 필요한 경우 초음파 유도 하 세침 흡인 세포 검사를 권유 하였다. 초음파 유도 하 세침 흡인 세포 검사는 모두 본원 영상의학과 전문의에 의해 시행되었으며 시행자에 따른 결과의 차이는 분석하지 않았다. 초음파는 고주파 선형 탐촉자(11.4 MHz)를 이용하여 시행하였으며 22 G 혹은 23 G의 바늘을 이용하여 세포를 흡인한 후 슬라이드를 만들어 95% 알코올로 고정하여 병리과에 의뢰하였다. 이는 병리학과 전문의에 의해 판독되었으며, 악성(malignancy or suspicious malignancy), 미결정(indeterminate), 양성(benign or probably benign), 그리고 비진단적 결과(non-diagnostic aspirates)로 분류하였다. 이 결과를 진단적 결과 군과 비 진단적 결과 군으로 나누어 이들의 성별, 나이 및 신체 치수를 조사하였으며, 초음파상 결절의 성상도 비교하였다.

일차적으로 비진단적 결과로 나온 경우는 환자의 특성

**Table 1.** Comparison of patients with a diagnostic or non-diagnostic result

	Diagnostic group (n=115)	Non-diagnostic group (n=62)	P
<b>Epidemiologic factors</b>			
Sex (M : F)	46 : 69	23 : 39	0.748
Age (yr)	52.30±11.26	53.05±11.38	0.673
Height (cm)	162.52±8.78	161.95±8.32	0.672
Weight (kg)	64.16±10.81	63.72±9.29	0.787
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.18±2.87	24.23±2.53	0.908
<b>Nodular factors</b>			
Size (mm)	14.43±6.78	12.52±6.93	0.078
≤10 mm	41 (54.7%)	34 (45.3%)	0.017
>10 mm	74 (72.5%)	28 (27.5%)	
<b>Characteristics</b>			
Solid	82 (60.7%)	53 (39.3%)	0.046
Cyst	4 (57.1%)	3 (42.9%)	
Mixed	29 (82.9%)	6 (17.1%)	
<b>US findings</b>			
Benign	27 (69.2%)	12 (30.8%)	0.140
Malignancy	20 (80%)	5 (20%)	
Indeterminate	68 (60.2%)	45 (39.8%)	
<b>Calcification</b>			
No	100 (68%)	47 (32%)	0.091
Yes	15 (50%)	15 (50%)	
<b>Location</b>			
Right : Left	66 : 49	35 : 27	1.000

및 초음파상 결절의 특성을 고려하여, 3~6개월 후의 초음파 추적관찰 혹은 세침흡인 세포검사 재검사를 권유하였으며, 그 추적관찰 결과를 조사 하였다.

통계 분석은 윈도우용 버전 12.0의 SPSS 통계 소프트웨어 패키지(SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)를 사용하였으며 P 값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하게 보았다.

# 결 과

2009년 1월부터 2009년 12월까지 본원에서 종합 검진을 시행한 7,763명 중 경부 초음파상 갑상선 결절에 발견된 환자는 1,603명이었다. 이들 중 초음파 유도 하 갑상선 세침 흡인 검사를 권유한 경우는 341명이었으며 이중 실제로 세침흡인 검사를 시행한 환자는 177명이었다. 갑상선 세침흡인 검사 결과 악성 20명, 미결정 14명, 양성 76명이었으며, 비진단적 결과로 나온 경우는 62명으로 35%였다.

진단적 결과로 나온 115명과 비진단적 결과로 나온 62명을 환자적인 측면과 결절의 측면으로 나누어 분석하였다 (Table 1). 환자적인 측면에서 성별, 나이, 키, 몸무게, 체질량 지수를 분석하였을 때 두 군에서 유의한 차이를 보이는 인자는 없었다. 결절의 측면에서 분석하였을 경우, 두 군에서 결절의 평균 크기에는 유의한 차이가 없었으나, 결절의 크기가 10 mm 이하인 군보다 10 mm 초과인 군이 유의하게 진단적 결과를 보이는 비율이 높았다(P=0.017). 결절의 성상에서는 양성 결절 7예 중 3예에서 비진단적 결과를 보여 높은 비 진단율을 보였다(P=0.046). 또한 석회화 있는 30예 중에서 15예(50%)에서 비진단적 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(P=0.091).

비진단적 검체로 나온 원인은 세포가 작은 경우가 58.7%로 가장 높았으며 혈액만 채취되는 경우가 28%를 차지하였다(Table 2).

비진단적 결과를 보인 62명중 추적관찰을 권유하였으나 추적이 소실된 경우는 32명으로 51.6%였다. 2명의 환자는 수술을 권유하였으며, 한 명은 결절의 크기가 커서, 한 명은 악성이 강력히 의심이 되는 경우였다. 10명의 환자는 초음파로 추적 검사를 하였으며, 이 중 결절의 크기 변화나, 성상 변화를 보이는 환자는 없었다. 나머지 18명의 환자에서는 다시 세침 흡인 세포검사를 시행하였으며, 결과 악성으로 나와서 수술을 시행한 경우가 1예, 양성 결절로 나온 경우가 11예, 여전히 비진단적 결과로 나온 경우가 6예에서

**Table 2.** Causes of non-diagnostic result

Fewer cellularity	105 (59.3%)
Dry artifact	4 (2.3%)
Only blood	50 (28.2%)
Fluid or colloid only	18 (10.2%)

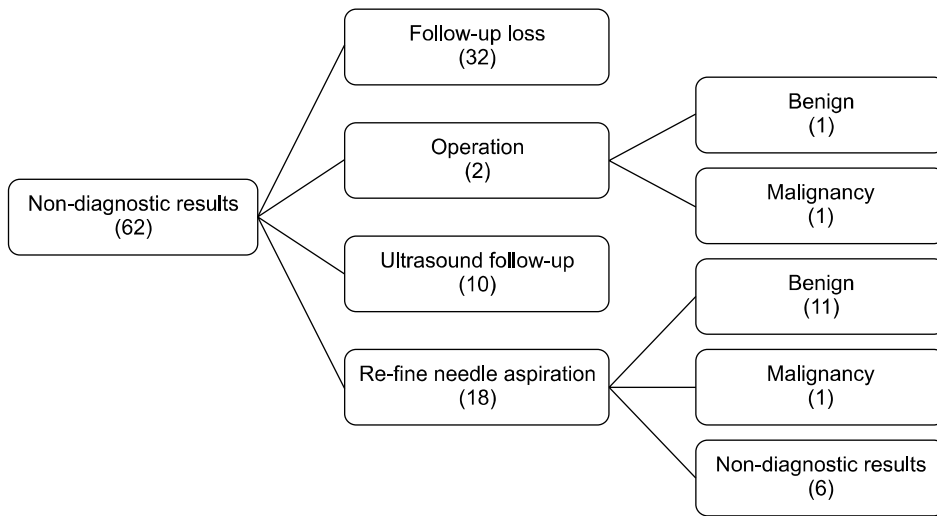


Fig. 1. Follow-up sheet of 62 patients with non-diagnostic fine needle aspiration cytology.

있었다(Fig. 1).

## 고 찰

갑상선의 결절에서 비 진단적인 세침 흡인 검사는 임상적으로 주요한 논란의 대상 중 하나이다. 갑상선 결절의 적어도 두 번의 흡인으로 나온 최소 6개의 여포 세포 그룹이 각각 10~15개의 세포를 보이는 조건을 충족하지 않을 때 비진단적 검체로 정의되며 불충분한 검체, 부적절한 검체 등 여러 가지 표현으로 사용되어 왔다.(12,13)

본 연구에서 처음의 세침 흡인 검사에서 비 진단적 검체로 나온 경우는 35%로 다른 연구들에 비해 비교적 높게 나왔다. 그 원인은 진단 기준에 맞는 세포의 수가 적은 경우가 가장 많았다. 이렇게 비진단적 검체의 비율이 비교적 높은 이유는, 우선 이전에 이런 결과에 대한 시술자와 병리학자, 그리고 임상 의사 간에 의사 소통을 통한 문제 인식이 되지 않았던 것이 가장 큰 문제로 여겨진다. 또한 세침흡인 검체에 대한 도말 방법도 문제가 될 수 있다. 본원에서는 기존의 고식적인 도말법을 사용하고 있는데 이럴 경우 세포의 채집 정도가 불량하고, 판독에 방해가 되는 혈액, 염증 세포, 피사 파편 등으로 진단율이 낮아 질 수 있다. 실제 본원에서는 비진단적 검체의 높은 비율에 대하여 인식하고 관련된 부서의 집담회를 주관하였으며, 도말법도 액상세포검사로 바꾸어 시행하게 되었다. 이후 실제로 세침흡인 검사의 진단율이 높아지는 경향을 보이고 있다. 이렇듯 비진단적 검체의 결과에 영향을 줄 수 있는 요소들은 여러 가지로 보고되고 있다. 첫째, 세침흡인 세포검사 시행자의 기술의 적절함이나 시행방법이다. Danese 등(8)의 연구에서는 초음파 유도 세침 흡인 검사가 촉진에 의한 검사보다 비 진단적 검체의 비율이 낮았다고 보고 하였으며(3.5% vs. 8.7%), 이등(14)의 연구에서도 유사한 결과를 보고하였다. 또한 Hall

등(15)은 잘 훈련된 검사자가 시행할 경우 가장 낮은 빈도의 비 진단적 검체를 보인다고 하였다. 둘째, 종양자체의 특징으로 인한 경우가 있을 수 있다. Alexander 등(11)의 연구에 의하면 결절의 낭종성의 정도가 통계적으로 유의하게 비진단적 검체를 예측할 수 있는 인자라고 하였으며, 비진단적 검체의 경우 결절의 75% 이상이 낭종성인 경우가 고형 결절인 경우보다 유의하게 높았다(36% vs. 8%  $P < 0.001$ ). 하지만 최 등(16)의 연구에서는 임상적 특징, 즉 병변의 크기, 초음파 소견에 근거한 악성여부, 석회화 유무 등에 따른 비 진단적 검체율을 비교 하였으나 차이를 보이지는 않았다. 셋째, 세침 흡인 검체의 도발 방법이 영향을 줄 수 있다. 1991년 비 부인과 영역의 세포검사법으로 액상세포검사가 FDA 공인을 받은 이후 많은 연구들이 그 효용성에 대하여 발표되고 있다.(17-19) 김 등(17)이 갑상선과 유방에서 액상 세포검사에 대하여 연구 한 것을 보면 특히 갑상선 유두상 암종의 진단에 가장 용이하게 진단할 수 있을 것으로 보고 하였다. 넷째, 세침 흡인 세포검사의 병리학적 진단에 관한 것이 있을 수 있다. Carpi 등(20)은 Galectin-3를 이용하여 진단적 가치를 높였다고 보고 하였으며, 그 외에도 telomerase, HBME-1, CD44 등의 면역화학염색(Immunocytochemistry)을 적용하는 것이 연구 중이다.

본 연구에서 비진단적 검체 중 최종적으로 악성으로 확인 된 경우는 2예로 3.2%였다. 비진단적 검체의 악성화 비율은 7%에서 많게는 12% 정도로 보고되고 있다.(9,21,22) Chow 등(9)은 세침흡인 세포검사상 비 진단적 검체 결과를 양성으로 고려 하여서는 안되고 좀 더 적극적인 추적 관리가 필요하다고 하였다. 또한 2009년 발표된 American Thyroid Association (ATA)의 권고안에 의하면 처음 비 진단적 검체로 보고된 경우 초음파 유도 하 재검사를 시행하면 고형 결절의 경우 75%에서, 낭종성 결절의 경우 50%에서 진단적인 검체를 얻을 수 있다고 하였다.(12) 따라서 비 진단

적인 검체에 대해서는 초음파 유도하의 재검사를 시행하는 것을 권고 하고 있다. 하지만 재검사에서조차 여전히 비 진단적으로 나오는 경우가 7%에서 많게는 38%지도 보고 되고 있으며,(9,23) 이런 경우 진단 및 치료 결정에 큰 혼란이 생겨서 의사와 환자간의 신뢰도가 깨어지거나 추적 소실이 되는 예가 많다. 실제로 본 연구에도 비진단적 검체로 확인된 이후 추적관찰을 권유하였으나 51.6%에서 추적이 소실되었으며 이 중에는 초음파 소견상 악성이 의심되는 경우가 3예나 있었다.

## 결 론

갑상선 결절의 환자에서 초음파 유도 하 갑상선 세침흡인 세포 검사는 임상외과의 의사 결정에 영향을 주는 중요한 진단 검사이다. 하지만 일부에서 비진단적 검체로 나오는 경우가 있어 문제가 되고 있다. 이런 비 진단 검체의 결과는 결절의 크기가 10 mm 이하이거나, 남성 결절의 경우 빈도가 높은 것을 연구 되었다. 이런 비 진단 검체로 나오는 경우에도 악성의 가능성이 있으므로 이를 양성으로 해석하는 것은 위험하며 초음파 소견 등을 고려하여 적절한 추적관찰을 권유하여야 한다, 또한 비 진단 검체 자체는 의사와 환자와의 관계형성에도 영향을 주게 되며 악성 결절을 가진 환자를 놓치는 결과를 낼 수 도 있다. 따라서 세침 흡인 검사의 진단율을 높이려는 노력과 환자에게도 충분하게 그 의미를 설명하려는 노력이 필요하다.

## REFERENCES

- 1) Yim CH, Oh HJ, Chung HY, Han KO, Jang HC, Yoon HK, et al. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in womens attending health check-ups. *J Korean Soc Endocrinol* 2002;17:183-8.
- 2) 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. *Annals of Internal Medicine* 1968;69:537.
- 3) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553.
- 4) 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.
- 5) Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930;92:169-81.
- 6) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995;1:410-7.
- 7) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
- 8) Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
- 9) Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Non-diagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001;11:1147-51.
- 10) Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8:283-9.
- 11) Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4924-7.
- 12) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- 13) Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 2004;292:2632-42.
- 14) Lee HJ, Rha SY, Kwon KH, Lee JC, Kim KS, Jo YS, et al. The adequacy of ultrasound guided fine needle aspiration in thyroid nodules. *Korean J Endocrine Surg* 2005;20:6.
- 15) Hall TL, Layfield LJ, Phillippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989;63:8.
- 16) 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.
- 17) Kim J. Liquid-based cytology in fine-needle aspirates of the thyroid and breast. *Korean J Pathol* 2009; 43:99-106.
- 18) Kim D, Kim M, Chae S, Lee K, Han E, Kang S, et al. The usefulness of SurePath (TM) liquid-based smear in sonoguided thyroid fine needle aspiration; a comparison of a conventional smear and SurePath (TM) liquid-based cytology. *Korean J Pathol* 2007;18:143-52.
- 19) Jung C, Lee A, Jung E, Choi Y, Jung S, Lee K. Split sample comparison of a liquid-based method and conventional smears in thyroid fine needle aspiration. *Acta Cytologica* 2008;52: 313-9.
- 20) Carpi A, Rossi G, Coscio GD, Iervasi G, Nicolini A, Carpi F, et al. Galectin-3 detection on large-needle aspiration biopsy improves preoperative selection of thyroid nodules: A prospective cohort study. *Annals of Medicine* 2009;1-9.
- 21) McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993;59:415-9.
- 22) MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol* 1996;40:423-8.
- 23) Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004;14:207-15.