

Controversy in Thyroid Tumor – Controversy in NAB

전남대학교 의과대학 의과학교실
윤 정 한

서 론

갑상선 결절에서 NAB는 수술적 치료가 필요한 결절을 감별하고 수술범위를 결정할수 있는 가장 중요한 진단법으로 유용하게 이용되고 있으며 이러한 광범한 활용도 때문에 보다 정확한 결과와 효율성을 판정하기 위한 과정에서 몇가지 controversy가 대두되게 되었다. 즉 과연 모든 갑상선 결절에서 NAB를 시행하여야 하는가? 어떻게 하면 위음성 결과를 최소화 할수 있는가? 결절의 치료결정에 있어 NAB결과는 어떻게 활용되어야 하는가? Follicular neoplasm으로 진단된 경우 합리적 조치는 무엇인가? unsatisfactory NAB 결과시에는 어떻게 하여야 하는가? 등에 대한 문제에 대한 합의가 필요하게 된 것이다.

모든 갑상선 결절이 NAB 적응군이 되어야 하는가?

NAB를 모든 갑상선 결절에서 시행하여야 하는가에 대하여는 아직도 이견이 있다. 물론 주 적응군은 축지성 단일 갑상선 결절이지만 다발성 결절의 경우 임상양상과 초음파검사가 NAB 검사가 필요한 결절을 결정하는데 중요한 역할을 한다. 즉 갑자기 크기가 커지거나, 최근 dominant nodule로 변화된 경우, texture 또는 consistency에 변화가 생긴 결절들은 NAB의 대상이 될 수 있다. Non-nodular thyroid enlargement인 경우도 anaplastic Ca, lymphoma, diffuse sclerosing papillary Ca가 원인이 될 수 있으므로 역시 적응군이 될 수 있다. 최근들어 가장 문제가 되는 것은 초음파검사상 우연히 발견된 1.5cm 이하의 작은 결절들에 대한 NAB 적용이다. Belfiore 등(2001)은 occult ca가 임상적으로 분명해질수 있는 빈도는 0.33%에 불과하므로 NAB를 시행하지 않고 초음파 추적검사만으로도 충분하며 크기 변화 등이 있을때 NAB를 시행하자는 주장을 하고 있다. 그러나 Yokozawa 등(1995)은 1cm 이하의 악성결절의 15.9%에서 피막외침윤을 보고하였고 Mikosch 등(2001)도 1cm 이하의

유두암중 36.4%가 stage pT4임을 보고하고 0.5cm 이상의 결절이 피막 가까이에 위치한 경우에는 NAB를 시행하여야 한다고 주장하였다.

위음성 결과를 어떻게 최소화 할것인가?

1. Conventional NAB/US-guided NAB

촉지하며 시행하는 conventional NAB는 축지성 결절이라 하더라도 낭성결절이나 심부에 위치한 결절, 다른 경부 구조물과 인접하여 존재하는 결절에서는 시행이 어렵다. 또 최근 급증하고 있는 비축지성 결절에 대한 검사는 근본적으로 시행이 불가능하다.

이에 비해 US-guided NAB는 2mm 이상의 결절이라면 검사가 가능하고 보다 유효한 sampling장소를 선택함으로써 검체 획득률을 향상시키고 위음성률을 낮출수 있다.

따라서 모든 갑상선결절에서 축지유무를 불문하고 US-guided NAB를 시행하여야 한다는 주장도 많다.

2. Needle selection

검사에 사용되는 세침은 21G에서 27G에 이르기까지 다양하며 시술자의 선호도, 결절의 위치 및 크기, 결절의 성상 등에 의해 적절한 세침이 사용되고 통상 25G가 많이 사용되지만 Mikosch 등은 21G, Santos 등은 22G를 이용하였다. 특히 낭종의 경우 23G 세침으로 천자한 후 잔존 경성 조직에 대하여는 25G 세침을 이용하여 세포검사를 시행할수 있다. 본원의 경우, 결절의 크기가 적거나 위치가 표재성인 경우에는 25G, 심부에 위치한 중등도 크기 이상의 결절에서는 23G를 사용하고 있다. 물론 침의 굵기가 증가할수록 bloody aspirate의 가능성이 증가하게 된다.

3. Sampling method : Aspiration/Non-aspiration

통상적인 세침흡인검사는 syringe 및 syringe holder를 이용한 흡인술에 의해 이루어져 왔으나 Santos 등(1987)에 의해 22G의 세침을 이용한 Non-aspiration FNC가 소개됨으로 최근 그 활용도가 높아지고 있으며 각 방법에 대한 장, 단점이 비교되고 있다.

	Aspiration	Non-aspiration
장 점	Fibrous, calcified, low cellularity 낭성 결절에서 유용	More concentrated cellular material Less traumatized Simpler Syringe holder(-) Enhanced appreciation of nodule consistency
단 점	Bloody aspiration risk	Diagnostic material 감소

4. Sampling site and number

sampling 장소는 결절이 큰 경우 일수록 중심부의 degeneration이 많기 때문에 결절의 중앙보다는 변연부가 적절하다. 흡인 횟수에 대하여도 이견이 있으나 적절한 sampling 여부를 즉석에서 확인할수 있는나에 따라 횟수의 결정(2~6회)이 이루어질수 있다.

5. Fixation & staining

검사 표본 준비에는 May-Grunwald-Giemsa 염색을 위한 공기건조법과 Papanicolaou 또는 H&E 염색을 위해 95% alcohol에 즉시 고정하는 2가지 방법이 있다. 각각의 장단점이 있으므로 2가지 모두를 준비해야 한다는 요구도 있지만 익숙하고 만족스러운 결과가 지속되었다면 한가지 방법만을 계속하여도 무방하다는 연구자도 많다.

	Air-dried Giemsa stain	Wet-fixed Pap stain
장 점	세포질내 미세구조 관찰용이 Stromal component 관찰용이	도말기술의 의존도 높지 않음 개개의 세포 관찰이 용이 핵 미세구조 관찰 용이
단 점	미세 핵구조가 잘 안보임 도말기술의 의존도가 높음 조직이 두껍게 염색되어 세포가 잘 안보임	세포질 미세구조 관찰 불량 stromal components 관찰 불량

6. Effective specimen for exam

표본의 적절성에 대한 판정은 검사기관마다 다를수 있다. 즉 어떤 기관에서는 follicular epithelial cells의 존재만을 요구하기도 하지만 어떤 경우에는 잘 관찰되는 10개 이상의 follicular epithelial cells의 5~6개군이 필요하다고 하며 또 어떤 경우에는 1군락에 최소 20개의 세포를 가진 10개의 군락을 요구하기도 한다. 그리고 6번의 흡인물중 적어도 2군데에서 적어도 10~15개의 세포들을 가지는 6개군 이상 존재하여야 위음성률을 1%까지 줄일수 있다는 주장(Hamburger, 1988)도 있다.

결절의 치료결정에 있어 NAB결과가 어떻게 활용될수 있는가?

NAB는 수술적 치료가 필요한 결절을 감별하고 시행할 적절한 수술방법을 결정하는데 도움을 줄수 있다. 즉 불필

요한 수술을 피하고 관찰만으로도 안전한 결절을 확인하는데 활용되어진다는 것이다. 물론 NAB만으로 이러한 결정을 하는데 충분한지 또는 술중 동결절편검사를 일률적으로 시행하며 다시 확인하는 과정이 필요한지에 대하여 이견이 있다. 그러나 악성이 의심되는 갑상선 결절의 진단과 여포성 종양의 진단에 있어 동결절편검사의 결과가 NAB의 결과에 비해 결코 더 우수하지 않다는 견해가 많다(Hamburger, 1994).

따라서 수술범위를 결정함에 있어서 NAB 결과는 충분히 신뢰할 수 있으며 술중 동결절편검사는 술전 NAB 결과가 unsatisfactory였거나 술중 처음 발견된 결절에 한하여 필요할수 있다.

Follicular Neoplasm으로 진단된 경우 합리적 조치는 무엇인가?

세포학적으로 indeterminate nodule의 보고빈도는 3~51%로 다양하며 이에 따른 악성 판정의 빈도 역시 다변하므로 치료지침에 대한 이견이 많다.

Miller 등(2004)에 의하면 세포학적으로 indeterminate nodule로서 수술을 시행한 경우 악성의 빈도가 42%에 이른다고 하였다. indeterminate follicular neoplasm에서 악성 가능성을 가지는 임상적 인자로서 남성, 고령(50세 이상), 결절의 크기 3cm 이상, 경부 방사선 치료력 등이 중요하다는 의견과 의미가 없다는 의견이 공존하고 있다.

또한 nuclear atypia, hypercellularity, lack of colloid 등의 세포학적 특성이 악성과 관련되어진다는 의견과 의의가 없다는 의견도 상충하고 있다. 최근들어 분자학적 표지자로서 proliferation marker와 argyrophilic nucleolar organizer regions를 활용하여 양성 및 악성을 감별하고자 하는 시도가 이루어지고 있으며 thyroid peroxidase나 galectin-3, CD68등을 이용한 면역조직화학적 염색법도 감별진단을 위해 연구되고 있다.

cellular follicular thyroid lesion중 악성의 저위험군으로 판정할 수 있는 경우로는 soft or cystic lesion, hot nodule on radioisotope scan, thyroxine suppression으로 regression되는 lesion 등이 해당되며 이때는 follow-up monitoring이 요구된다.

그러나 고령(60세 이상), 남성, 4cm 이상의 크기, 성장의 신속성, 결절의 rock-hard texture, 성대마비, 방사선 치료력, 갑상선 수양암의 가족력, 적절한 thyroxine 억제요법 동안의 크기 증가등이 있으면 악성의 고위험군으로 판단하고 수술적 처치를 시행하여야 한다는 주장은 합리적이다.

본 병원에서 최근 6년간 시행한 세침검사서 Follicular

Table 1. Final results of patients underwent operation under cytologic diagnosis of Follicular neoplasm (CNUH experience, 76 patients)

Bx	Adenomatous goiter	Follicular adenoma	Follicular carcinoma	Hurthle cell ca.	Medullary carcinoma	Nodular hyperplasia	Papillary carcinoma
Number	9	40	10	1	1	9	6

Table 2. Repeat NAB results in 31 cases diagnosed into follicular neoplasm at original NAB examination

FNA	Adenomatous goiter	Follicular neoplasm	Hashimoto's thyroiditis	Hurthle cell neoplasm
Number	25	3	1	2

Table 3. Incidence of unsatisfactory results in CNUH

	1999년	2000년	2001년	2002년	2003년	2004년	Total
Total	962	1243	1592	2077	2158	2146	10178
Unsatisfactory	55	74	52	2	5	2	190
	3.4%	6.0%	3.3%	0.1%	0.2%	0.09%	1.9%

neoplasm으로 진단받은 환자로 수술 및 3년 이상의 장기 추적이 가능하였던 175명(남 : 21, 여 : 154) 중 수술을 시행한 75명을 분석한 결과 악성종양이 18예(23.7%) 였다 (Table 1).

그리고 반복 검사를 시행하였던 31예의 결과도 흥미롭다 (Table 2).

Unsatisfactory NAB 결과시에는 어떻게 하여야 하는가?

초회 세침검사서서 non-diagnostic 또는 indeterminate 로 판정된 경우 반복 NAB의 의미에 대한 중요성이 강조되고 있다. 즉 반복 검사로서 적절한 진단 표본의 획득률이 50~88%에서 이루어진다고 보고되고 있으며 Baloch 등(2003)은 3년 추적기간중 반복적인 세침검사를 시행한 결과 그 대부분에서 분명한 결과를 얻을수 있었고 그중 악성의 빈도가 49% 였다고 하였다. 반복검사는 시기는 첫 번째 검사때 발생한 갑상선내 출혈과 부종등이 개선된 다음(통상 1주일 후)에 시행하는 것이 좋고 검사 당시 표본의 유효성을 판정하기 위해 Diff-Quick stain(Baxter Scientific Products, McGraw Park, IL)를 시행한다면 불만족스러운 검체 획득률을 분명하게 개선할수 있다. 본 병원에서는 2002년도부터 이러한 방법을 도입하였었다(Table 3).

결 론

NAB에서의 controversy를 해결하기 위해서는 갑상선 절절에 대한 체계적인 진단지침을 결정하고 검사시에는 초음파 유도하에, 가능한한 비흡인성 천자를 시행하며 염색방법의 일관성과 함께 세포병리학자와의 긴밀한 협조관계를 유

지함이 중요하다. 또한 indeterminate 또는 unsatisfactory nodule에 대하여는 반복적 검사와 분자학적 표지자 및 면역조직화학염색법을 추가함으로써 진단의 정확성을 향상시킬수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK: Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology*. 2002;26 (1):41-44
- 2) Baloch Z, Livolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, Langer JE, Gupta PK: Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagnostic cytopathology*. 2003;29 (4):203-206
- 3) Belfiore A, Rosa GLL: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: Assessment of thyroid function and disease. *Endocrinology & Metabolism Clinics od North America*. 2001;30:361-400
- 4) Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, Crea CD, Rossi ED, Fadda G: Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid*. 2004;14 (1):43-47
- 5) Caraci P, Aversa S, Mussa A, Pancani G, Ondolo C, Conticello S: Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *British journal of surgery*. 2002;89:797-801
- 6) Davis NL, Gordon M, Germann E, Robins RE, Mcgregor GI: Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasms. *The american journal of surgery*. 1991;161:567-569
- 7) Furlan JC, Bedard YC, Rosen LB: Single versus sequential fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodular disease. *J can chir*. 2005;48 (1):12-18
- 8) Hamburger JI, F.A.C.P, Husain M: Semiquantitative criteria for fine-needle biopsy diagnosis: reduced false-negative diagnoses. *Diagnostic cytopathology*. 1988;4 (1):14-17

- 9) Hamburger JI: *Extensive personal experience diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1994;79 (2):335-339
- 10) Hawasli A, Rizzo P, Khoury H, McCaffrey JL: *Can fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule help in determining the extent of surgery in follicular and hurthle cell neoplasm at a community teaching institution?. The american surgeon.* 2002;68: 907-910
- 11) Logani S, Gupta PK, Livolsi VA, Mandel S, Baloch ZW: *Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. Diagnostic cytopathology.* 2000;23 (6):380-385
- 12) Mikosch P, Wartner U, Kresnik E, Gallowitsch HJ, Heinisch M, Dinges HP, Lind P: *Results of preoperative ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of solitary thyroid nodules as compared with the histology. Nuklearmedizin.* 2001;40:148-154
- 13) Miller B, Burkey S, Lindberg G, William H. Snyder III, Nwariaku FE: *Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. The american journal of surgery.* 2004; 188:459-462
- 14) Nguyen GK, Husain M, Akin MRM: *Cytodiagnosis of benign and malignant hurthle cell lesions of the thyroid by fine-needle aspiration biopsy. Diagnostic cytopathology.* 1999;20 (5):261-265
- 15) Orell SR, Sterrett GF, Walters MN-I, Whitaker D: *Manual and atlas of fine needle aspiration cytology 3rd Ed, p10-27*
- 16) Pelizzo MR, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Bernardi C, Pagetta C: *Preoperative assessment of thyroid nodules: the surgeon's point of view. Biomed & Pharmacother.* 2000;54:327-329
- 17) Roach JC, Heller KS, Dubner S, Szynter LA: *The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology. Arch otolaryngol neck surg.* 2002;128:263-267
- 18) Santos Jose EC, Leiman G: *Nonaspiration fine needle cytology application of a new technique to nodular thyroid disease. Acta cytologica.* 1988;32 (3):353-356
- 19) Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S: *The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. Thyroid.* 2000;10 (3):235-241
- 20) The papanicolaou society of cytopathology task force on standards of practice: *Guidelines of the papanicolaou society of cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. Modern pathology.* 1996;9 (6): 710-715
- 21) Yang CH, Liebeskind D, Messina AV: *Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by ultrafast papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up. Thyroid.* 2001;11 (6):581-589
- 22) Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M: *Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules by modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. Thyroid.* 1995;5:141-145