

## 갑상선의 세침흡인 세포학적 오진에 대한 세포병리학적 분석

한양대학교 및 성균관대학교\* 의과대학 병리학교실

박 찬 필\* · 금 주 섭\* · 이 원 미 · 박 문 향 · 이 중 달

= Abstract =

### Cytopathologic Analysis on Fine Needle Aspiration Cytologic Misdiagnoses of the Thyroid

Chan Pil Park\*, M.D., Joo Seob Keum\*, M.D., Won Mi Lee, M.D.,  
Moon Hyang Park, M.D., and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,  
Hanyang University and Sungkyunkwan University\*

Fine needle aspiration cytology(FNAC) has been used effectively as the initial modality in evaluating various thyroid lesions. We correlated cytologic and histopathologic features to investigate the diagnostic pitfalls of FNAC of the thyroid. A total of 1,593 FNACs of the thyroid were diagnosed at the Department of Pathology, Hanyang University Hospital, from January 1993 to December 1997. There were 963 cytologically benign cases(60.5%), 97 suspicious cases(6.1%), and 75 malignant cases(4.71%). The remaining 458 cases(28.8%) were unsatisfactory. Subsequent surgical resection was done in 192 cases. Seventy-two cases(37.5%) were cytologically diagnosed as benign, 45 cases(23.4%) suspicious, 56 cases(29.2%) malignant, and 19 cases(9.9%) unsatisfactory. Histopathologically, 101 cases were benign(11 thyroidites, 52 adenomatous hyperplasias, 34 follicular adenomas, and four Hurthle cell adenomas), and 91 cases malignant(72 papillary carcinomas, 16 follicular carcinomas, one medullary carcinoma, one anaplastic carcinoma, and one granular cell tumor). After excluding 19 unsatisfactory cases, 63 were misdiagnosed. They included 17 benign(three thyroidites and 14 adenomatous hyperplasias), 27 suspicious(16 follicular adenomas, four Hurthle cell adenomas, and seven follicular carcinomas), and 19 malignant(16 papillary carcinoma, one medullary carcinoma, one anaplastic carcinoma, and one granular cell tumor) lesions. The accuracy rates in

the benign, suspicious, and malignant categories were 54.9%, 49.8%, & 92.8%, respectively. The cytological pitfalls were as follows: (1) bloody background, (2) crowded follicular cell clusters indistinguishable between follicular neoplasia and adenomatous hyperplasia, (3) papillary structure, irregular nuclear membrane and pleomorphism mimicking those of papillary carcinoma, (4) indistinct eosinophilia in follicular epithelial cells, (5) unusual cellular components not commonly seen in FNACs of the thyroid.

**Key words:** FNAC, Thyroid, Cytopathologic analysis, Misdiagnoses

## 서 론

갑상선 결절은 전체 성인 인구의 약 4~7%에서 발생한다<sup>1)</sup>. 이러한 결절의 대부분은 양성 병변이며 암종의 발생 빈도는 전체 인구의 약 0.1%이고 외과적으로 생검을 시행한 결절에서는 약 20%로 보고되었다<sup>2)</sup>. 세침흡인 세포검사 (fine needle aspiration cytology, FNAC)는 갑상선 결절을 일차적으로 평가하는 간단하고 안전하며 정확도가 높은 검사 방법으로 현재 널리 이용되고 있다. 지금까지 보고된 바에 의하면 갑상선 FNAC의 민감도와 특이도는 평균 83%(43~100%)와 92%(72~100%)로 상당히 높으며 진단의 정확도는 보고에 따라 85~99%이고, 평균 95%에 달한다<sup>3~5)</sup>. 그러나, 위음성을 및 위양성을은 경우에 따라서 각각 12.7%와 14%로 높게 보고하고 있다<sup>6)</sup>. 갑상선 FNAC에서 악성을 의심하거나 불충분한 검체의 비율이 5%를 넘지 않아야 한다고 하지만 보고에 따르면 5~10%정도에 이른다<sup>7, 8)</sup>. 따라서 갑상선 결절을 세포학적으로 정확히 진단하기 위해서는 세침흡인 세포검사를 시행하는 의사의 숙련도가 높아야 하고, 도말, 고정 및 염색 등의 기술적인 부분에 문제가 없어야 하며, 임상적인 정보를 충분히 고려하여야 하고 이를 판독하는 병리 의사의 경험은 무엇보다도 중요하다. 저자들은 병리학적으로 확진한 예에 대한 수술전 세침흡인 세포학적 진단과 수술후

조직학적 진단을 비교하고 특히 불일치된 예를 재검토하여 불일치의 원인을 분석하였다.

## 재료 및 방법

1993년 1월부터 1997년 12월까지 만 5년 동안 한양대학병원에서 세침흡인 세포검사로 진단된 1,593예를 대상으로 하였다. 세침흡인과 도말 및 고정은 모두 임상이가 시행하였다. 도말된 세포 표본은 모두 95% 에탄올에 고정하였으며 Papanicolaou 염색과 hematoxylin-eosin (H-E) 염색을 시행하였다. 천자물의 대부분이 액체인 경우는 주사기와 함께 액체를 보내 원심분리하여 도말 표본과 세포 균집 절편을 만들었다. 세포학적 검사 후 192예에서 수술이 시행되어 조직학적으로 진단을 확인할 수 있었으며 환자병력과 수술 소견등의 기록을 확인하여 세포 및 조직학적 진단의 일치 여부를 검토하였다. 세포학적 진단과 병리조직학적 진단이 서로 일치하지 않았던 증례는 세포와 조직 표본을 재검색하였다.

갑상선 질환을 세포학적 진단의 분류를 위해 편의상 세 군으로 나누었다. 즉, 갑상선염과 선종성 과형성은 양성 결절로, 여포상 선종, Hurthle 세포 선종, 여포상 암종, Hurthle 세포 암종, 유두상 암종이라고 진단할 수는 없었으나 의심이 되는 경우, 종양의 분류는 정확히

어려웠으나 악성이 의심되는 예들은 악성 의 심균으로, 그리고 유두상 암종, 수질성 암종, 미분화 암종, 악성 과립 세포종과 같이 암종이 명확한 경우는 악성균으로 분류하였다.

## 결 과

### 1. 세침흡인 세포학적 진단의 분포

갑상선 질환의 FNAC를 시행한 총 1,593예 중 458예(28.8%)에서는 혈액 또는 콜로이드만 흡인되거나 흡인된 세포의 숫자가 너무 적어서 진단이 불가능하였다. 진단이 가능한 예 중 963예가 양성 질환, 75예가 악성 종양, 97예가 악성 의심균이었다. 양성 질환은 선종성 과형성 936예, Hashimoto 갑상선염 15예, 림프구성 갑상선염 3예, 아급성 갑상선염 8예, 특별히 분류할 수 없는 갑상선염이 1예였다. 악성 의심균은 여포상 종양이 86예로 가장 많았으며 Hurthle 세포 종양 3예, 유두상 암종이 의심되는 경우 4예, 악성을 의심하나 분류가 어려웠던 경우가 4예이었다. 악성 종양군은 유두상 암종이 69예로 가장 많았고, 미분화성 암종이 4예, 전이성 선암종이 2예이었다(Table 1).

### 2. 진단의 불일치를 보인 예들의 세포학적 소견

수술을 시행한 192예에서 세포학적 진단과 조직학적 진단을 비교하였다(Table 2). 이 중 71예(37.0%)가 세포학적 검사상 양성 질환으로 진단한 경우이며, 46예(24.0%)는 악성이 의심스러운 균으로, 그리고 56예(29.1%)는 세포학적으로도 악성균으로 진단하였다. 수술한 예중 19예(9.9%)는 세포학적으로 불충분한 재료로 판정하였다(Table 2). 조직학적으로 확진한 각 질환군에 대해 그들의 수술 전에 시행된 세포학적 진

Table 1. The results of 1,593 fine needle aspiration cytology of the thyroid

Cytologic categories	No. of cases (%)
Thyroiditis/benign nodule	
Hashimoto's	15 (0.9)
Lymphocytic	3 (0.1)
Subacute, DeQuervain's	8 (0.6)
Chronic, nonspecific	1 (0.1)
Adenomatous hyperplasia	936 (58.8)
Follicular neoplasia/suspicious	
Follicular neoplasia	86 (5.3)
Hurthle cell neoplasia	3 (0.2)
Papillary carcinoma <sup>‡</sup>	4 (0.3)
Type undetermined*	4 (0.3)
Malignancy	
Papillary carcinoma	69 (4.3)
Anaplastic carcinoma	4 (0.3)
Adenocarcinoma, metastatic	2 (0.1)
Inadequate	458 (28.8)
<b>Total</b>	<b>1,593(100.0)</b>

<sup>‡</sup>Suspicious for papillary carcinoma but not diagnostic

\*Suspicious for malignant tumor but type can not be determined

단과 재검색한 세포학적 소견은 다음과 같다.

#### (1) 갑상선염

조직학적으로 확인된 갑상선염 11예 중 5예는 세포학적으로도 양성으로 진단하였고, 3예는 진단하기에 부적당한 표본으로 판정하였으며, 나머지 3예는 악성이 의심되는 것으로 진단하였다. 위양성으로 진단한 3예 중 2예는 Hashimoto 갑상선염이었으며, 이 중 1예는 세포학적으로 유두상 암종이 의심되는 것으로 진단하였고, 다른 1예는 여포상 종양으로 진단하였다. 나머지 1예는 병리 조직학적으로 아급성 갑상선염이었으나 세포학적으로는 Hurthle 세포 종양으로 진단하였다(Table 2). 유두상 암종으로 진단하였던 1예를 재검색한 결과 혈성 배경에 소수의 세포 군집이 도말되었고, 이들

Table 2. Initial FNAC diagnosis of 192 histologically proven cases of the thyroid

Cytologic diagnoses	Histopathologic diagnoses									Total (%)
	Thyroiditis	Adenomatous hyperplasia	Hurthle cell adenoma	Follicular adenoma	Follicular carcinoma	Papillary carcinoma	Medullary carcinoma	Anaplastic carcinoma	Granular cell tumor	
Benign	5	34	-	15	6	10	1	-	-	71(37.0)
Suspicious	3	13	3	14	6	5	-	1	1	46(24.0)
Malignant	-	1	1	1	1	52	-	-	-	56(29.1)
Inadequate	3	4	0	4	3	5	-	-	-	19( 9.9)
Total	11	52	4	34	16	72	1	1	1	192(100.0)

세포들의 일부에서 핵의 다형성과 핵막에 주름이 관찰되어 유두상 암종에서 관찰되는 핵막의 주름(핵구, nuclear groove)과 유사하였으나 뚜렷한 핵내 세포질 봉입은 관찰되지 않았다.

(2) 선종성 과형성

조직학적으로 확인한 52예의 선종성 과형성 중 34예는 세포학적으로도 양성 병변으로 진단하였으나(64.7%), 13예는 악성이 의심되는 군으로, 1예는 악성군으로 진단하였으며 나머지 4예는 도말 표본이 진단에 부적당하였다(Table 2). 악성을 의심하였던 13예 중 8예는 세포학적으로 여포상 종양을 의심하는 것으로, 2예는 유두상 암종을 의심하는 것으로 진단하였으며, 이 중 1예는 유두상 암종을 의심하였고 또 다른 1예는 유두상 암종이라고 세포학적으로 진단하였는데, 혈액성 도말 배경 위에 혈관 심지가 없는 3차원적 유두상 구조물을 관찰하였고 다형성이 다소 있으며 핵막이 불규칙한 상피 세포들을 관찰할 수 있었다. 그러나, 핵내 봉입체는 없었고 핵의 염색질도 유두상 암종의 특징인 간유리 모양과는 달리 과립상이었다. 그리고 2예는 Hurthle 세포 종양으로 진단하였고, 나머지 1예는 남성 액체에 단 하나의 비정형 세포 군집이 보여 악성이 의심된다고 진단하였다. 악성군으로 진단한 1예는 유두상 암종으로 잘못 진단하였다. 재검색한 결과 세포학

적으로 작은 선방상 여포 구조가 관찰되어 일견 여포상 종양과 유사하였다. 그러나, 여포상 종양에 비해 세포 밀도가 낮았으며, 핵-세포질 비율이 낮은 여포 세포들로 구성된 크기가 더 큰 단층의 세포 군집이 관찰되거나 혹은 대식 세포를 함께 관찰할 수 있었다.

(3) Hurthle 세포 종양

조직학적으로 Hurthle 세포 선종으로 진단한 4예 중 3예는 세포학적으로 여포상 종양으로 진단하였고, 나머지 1예는 여포상 암종으로 진단하였다(Table 2). 세포 및 병리학적 재검색은 2예에서 가능하였다. 이 중 1예는 작은 선방 구조를 취하는 균질한 여포상 상피 세포를 다수 관찰할 수 있었다. 세포질이 보다 풍부하였으나 H-E 염색상 호산성의 색조나 Papanicolaou 염색 표본에서 과립상의 세포질은 뚜렷하지 않았다. 다른 1예는 도말 표본에 적은 수의 세포가 포함되어 있었는데 핵의 다형성과 핵구를 관찰할 수 있어 유두상 암종을 의심하였다.

(4) 여포상 선종

병리 조직학적으로 여포상 선종으로 확인된 34예 중 15예에서 세포학적으로 양성 여포성 병변으로 진단하였으며, 14예는 여포상 종양으로 진단하였고, 4예는 표본이 진단에 부적합하였으며(Table 2) 나머지 1예는 악성으로 진단하였다. 위음성 15예 중 세포학적 표본의 재검색

은 6예에서 가능하였다. 도말 배경은 혈성 액체만 있거나 혈액 성분과 콜로이드가 섞여 있었으며, 작은 선방상의 여포 세포 군집이 있었으나 그 수가 적었다. 그리고 도말 과정에서 나핵이 다수 출현한 경우도 있었다. 악성으로 진단한 1예는 세포학적으로 수질성 암종 내지는 육주상 암종의 가능성이 있다고 진단하였다. 재검색시 세포 밀도가 높고 서로 겹쳐져 있어 3차원적 구조처럼 보였다.

(5) 여포상 암종

병리 조직학적으로 여포상 암종으로 진단한 16예 중 6예는 세포학적으로 양성 질환으로 진단하였고, 6예는 악성을 의심한다고 진단하였으며, 1예는 다른 악성 종양이라고 진단하였고, 3예는 검체가 진단에 부적절하였다. 세포학적으로 양성 질환으로 진단하였던 6예는 위음성으로 분류하였으며, 이 중 재검색이 가능한 경우는 5예였다. 이 5예 중 3예는 여포상 종양 부위가 제대로 흡인되지 못하고 혈액과 콜로이드성 액체, 혹은 낭성 변화를 의심할 수 있는 대식세포 등이 흡인되었으며, 1예에서는 비교적 많은 선방 구조의 여포 세포 군집이 있었으나 선종성 과형성으로 하향 진단하였다. 나머지 1예에서는 세포학적으로 유두상 암종으로 진단하였는데 재검색시 도말에서 유두상 구조는 드물었으나 미세 선방 구조를 관찰할 수 있었으며 비록 소수이지만 핵구가 관찰되어 유두상 암종으로 오진한 예였다. 위음성 6예 중 재검색을 시행하지 못한 나머지 1예는 보고서에 다핵 거대세포와 섬유모세포가 도말된 소견으로 기술한 것으로 미루어 병변을 정확히 천자하지 못한 것으로 생각하였다.

악성 의심군에 포함하였던 6예는 모두 여포상 종양으로 진단하였고 이는 정확하게 진단한 것으로 생각하였다. 다른 형태의 악성 종양으로 진단하였던 1예는 Hurthle 세포 암종이라고 진단하였던 경우였다.

(6) 유두상 암종

병리 조직학적으로 유두상 암종으로 진단한 72예 중 10예를 세포학적으로는 양성으로 진단하였고, 5예는 악성을 의심한다고 진단하였으며, 52예는 유두상 암종으로 진단하였고, 5예는 표본이 진단하기에 부적당하였다(Table 2). 따라서 총 72예 중 15예를 세포학적으로 악성보다 낮게 진단하였고, 이 중 재검색은 11예에서 가능하였다. 양성 질환(위음성)으로 진단된 10예 중 재검색이 가능하였던 6예는 세포학적으로 종양 세포가 소수 있거나 여포 세포만 도말되어 있었다. 악성을 의심하였으나 유두상 암종으로는 진단하지 못하였던 5예 중 4예에서 세포학적 소견을 재검색할 수 있었다. 방추상 혹은 다각형 모양의 세포로 구성되어 있는 경우가 각 1예씩 있었다. 나머지 1예는 포말성 세포질을 갖는 세포들이 관찰되어 피부 부속기 종양이 의심되는 것으로 진단하였으나, 중등도의 세포 밀도를 갖는 유두상 구조가 다수 있었다.

세포학적으로는 악성군으로 분류하였던 52예 가운데 유두상 암종과 편평 상피 암종이 혼재하였던 경우가 1예가 있었으며 이의 세포학적 재검색에서 편평 상피 암종의 소견을 보이는 세포들을 관찰하였다. 따라서 세포학적으로 정확히 분류된 유두상 암종은 51예였으며 진단이 부정확한 것은 16예였다(Table 3).

(7) 수질성 암종

병리 조직학적으로 수질성 암종으로 진단한 1예는 세포학적으로는 양성군인 선종성 과형성으로 보고하였으나 표본의 재검색이 불가능하였다.

(8) 미분화 암종

미분화 암종으로 진단한 1예는 도말 표본에 비정형의 핵을 갖는 방추상 세포가 소수 있었

Table 3. Cytopathologic correlation of 192 FNAC cases of the thyroid

Cytologic diagnosis	Benign(%)		Suspicious(%)			Malignant(%)				Total	
	TH	AH	HCA	FA	FC	PC	MC	AC	GCT		SCC
Correct	5( 45.4)	34( 65.4)	0	14( 41.2)	6( 37.5)	51( 71.8)	0	0	0	0	110( 57.3)
Incorrect	3( 27.3)	14( 26.9)	4	16( 47.1)	7( 43.8)	15( 21.1)	1	1	1	1	63( 32.8)
Inadequate	3( 27.3)	4( 7.7)	0	4( 11.8)	3( 18.8)	5( 7.1)	0	0	0	0	19( 9.9)
Total	11(100.0)	52(100.0)	4	34(100.0)	16(100.0)	71(100.0)	1	1	1	1	192(100.0)

TH; thyroiditis, AH; Adenomatous hyperplasia, HCA; Hurthle cell adenoma, FA; Follicular adenoma, FC; Follicular carcinoma, PC; Papillary carcinoma, MC; Medullary carcinoma, AC; Anaplastic carcinoma, GCT; Granular cell tumor, SCC; Squamous cell carcinoma cf. Follicular lesions(AH+HCA+FA+FC); Correct cytologic diagnosis=50.9%(54/106), Incorrect cytologic diagnosis=38.7%(41/106)

다. 진단 당시 도말 배경에 콜로이드 성분이 없었고 임상적으로 병변의 위치가 갑상선보다는 경부의 연부조직의 종괴로 생각하여 악성이 의심되는 간엽성 기원의 비정형성 방추상 세포 병변으로 진단하였다.

(9) 악성 과립 세포종

병리 조직학적으로 악성 과립 세포종으로 진단한 1예는 세포학적으로는 Hurthle 세포 종양으로 진단하였는데 H-E염색상 호산성 과립상의 풍부한 세포질을 가진 세포로 구성되어 있었기 때문이다.

3. 각 질환별 오진율의 비교

조직학적으로 진단을 확인하였던 총 192예 중 세포학적으로 부적절한 검체 19예를 제외하면, 173예 중 110예(63.6%)를 정확하게 진단하였다. 진단이 불일치했던 63예(36.8%)를 재검토한 결과 양성 질환이 37예(58.7%)였고 악성 종양이 26예(41.3%)였다(Table 3). 오진된 악성 종양 중 유두상 암종이 15예(57.7%)로서 여포상 암종 7예(26.9%)보다 더 높은 비율을 보였다. 그외 수질성 암종, 미분화 암종, 악성 과립 세포종, 편평 상피 암종이 각각 1예(1.6%)가 있

었다. 양성 질환인 37예는 여포상 선종과 선종성 과형성이 각각 16예(43.2%)와 14예(37.8%)를 차지하여 가장 많았고, Hurthle 세포 종양과 갑상선염이 각각 4예(10.8%)와 3예(8.1%)가 있었다.

오진율을 비교하여 보았을 때 Hurthle 세포 종양이 4예 중 4예(100%)로 가장 높았고, 여포상 선종과 여포상 암종이 각각 47.1%(16/34)와 43.8%(7/16)로 그 다음으로 높았다. 양성질환인 선종성 과형성과 갑상선염이 각각 26.9%(14/52)와 27.3%(3/11)였으며, 유두상 암종도 21.1%(15/71)로 오진율이 비교적 높았다. 유두상 암종은 Hurthle 세포 종양 및 여포상 선종에 비해 오진율이 유의하게 낮았다(p=0.004 및 p=0.042). 그러나, 다른 질환군들 사이에는 오진율이 유의한 차이를 보이지 않았다. 이에 비해 여포 세포 병변은 38.7%(41/106)로 오진율이 매우 높았다.

반면 진단율은 유두상 암종이 71.8%(51/71)로 가장 높았고, 그 다음은 선종성 과형성과 갑상선염으로 각각 65.4%(34/52)와 45.4%(5/11)에서 정확하게 진단하였다. 여포상 선종과 여포상 암종은 41.2%(14/34)와 37.5%(6/16)로 진단 정확도가 비교적 낮았다. Hurthle 세포 종양은 갑상선염이나 선종성 과형성보다는 오진율

Table 4. Diagnostic accuracy of 173 FNAC cases with sampling adequacy

Cytologic diagnosis	Histological diagnosis			Total
	Benign	Suspicious	Malignant	
Benign	39	21	11	71
Suspicious	16	23	7	46
Malignant	1	3	52	56
Total	56(32.4%)	47(27.1%)	70(40.5%)	173(100.0%)

Sensitivity: Benign;  $(39/56) \times 100=69.6\%$ , Suspicious;  $(23/47) \times 100=48.9\%$ , Malignant;  $(52/70) \times 100=74.3\%$

Specificity: Benign;  $(85/117) \times 100=72.6\%$ , Suspicious;  $(103/126) \times 100=81.7\%$ , Malignant;  $(99/103) \times 100=96.1\%$

False positivity: Benign;  $(32/117) \times 100=27.4\%$ , Suspicious;  $(23/126) \times 100=18.3\%$ , Malignant;  $(4/103) \times 100=3.9\%$

False negativity: Benign;  $(17/56) \times 100=30.4\%$ , Suspicious;  $(24/47) \times 100=51.1\%$ , Malignant;  $(18/70) \times 100=25.7\%$

Diagnostic accuracy: Benign; 54.9%, Suspicious; 49.8%, Malignant; 92.8%

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{Prevalence rate} \times \text{Sensitivity}}{\text{Prevalence rate} \times \text{Sensitivity} + (1 - \text{Prevalence rate}) \times \text{False positivity}} \times 100 (\%)$$

이 통계학적으로 유의하게 높았으나( $p=0.04$  및  $p=0.004$ ), 그 외 다른 질환과는 유의한 차이가 없었다. 부적절한 도말의 비율은 갑상선염이 27.3%(3/11)로 가장 높았으며, 여포상 선암종과 여포상 선종이 18.8%(3/16)와 11.8%(4/34)로 그 다음을 차지하였다. 선종성 과형성과 유두상 암종은 7.7%(4/52)와 7.1%(5/71)로 비교적 낮았다. 그러나 부적절한 도말의 빈도는 갑상선염과 유두상 암종 사이에서만 통계학적으로 유의하였고( $p=0.037$ ), 다른 질환군 사이에서는 유의한 차이가 없었다.

#### 4. 각 군별 FNAC의 민감도, 특이도, 및 정확도

조직학적으로 진단을 확인하였던 192예중 부적절한 검체 19예를 제외한 173예에 대해 각 군 별로 진단의 민감도, 특이도 및 정확도를 조사하였다(Table 4). 갑상선 FNAC의 특성상 여포상 선종, Hurthle 세포 선종, 여포상 선암종의 경우에는 세포학적인 소견만으로는 선종과 선암종을 감별할 수 없기 때문에 부득이 여포 세포 종양으로 진단할 수 밖에 없다. 따

적으로 작은 선방상 여포 구조가 관찰되어 일 후 민감도, 특이도, 위양성율, 위음성율, 및 정확도를 평가할 때 양성군, 악성 의심군, 악성군으로 나누어서 조사하였다. 민감도와 특이도는 FNAC에서 악성이라고 진단하였을 때 가장 높았으며 각각 74.3%와 96.1%였다. 위양성율은 FNAC에서 양성이라고 진단하였을 때 가장 높아 27.4%였다. 위음성율은 FNAC에서 음성이라고 진단하였을 때 가장 높아 51.1%였다. FNAC에서 악성이라고 진단하였을 때는 위양성율은 3.9%로 가장 낮았으며, 위음성율도 25.7%로 위음성율에 비해 높았으나, 양성군 및 악성 의심군으로 진단하였을 때보다는 낮았다. FNAC 진단의 정확도는 양성군, 악성 의심군, 악성군에서 각각 54.9%, 49.8%, 92.8%였다.

## 고 찰

갑상선의 세침흡인 세포학적 검사는 갑상선에 생긴 결절성 병변을 가진 환자들 가운데 수술적 치료가 필요한 사람들의 선별에 쉽게 이용되는 필수적인 검사 방법이다. 갑상선 결

절은 대략 전 인구의 약 4~7% 정도를 차지한다고 하지만 악성 병변이 차지하는 비율은 약 0.1%에 불과하다<sup>1, 2)</sup>. 지금까지 보고된 바에 의하면 FNAC는 갑상선 결절의 진단에 있어서 매우 경제적이고, 합병증이 거의 없어 안전하며, 갑상선암의 진단에 가장 민감하면서 또한 특이도가 높은 검사 방법이다<sup>6)</sup>. 즉, 위음성 및 위양성 결과가 각각 평균 약 5% 미만과 약 1%에 불과하다. 그리고 민감도와 특이도는 각각 83%(43~100%)와 92%(72~100%)에 달하여 진단의 정확도는 평균 95% 이상(84~99%)으로 알려져 있다<sup>3~5)</sup>. 그러나, 갑상선 FNAC의 민감도, 특이도, 정확도는 악성 의심군인 여포 세포 종양을 양성군 혹은 악성군 중 어느 군에 포함하는가에 따라 크게 달라질 수 있다. 본 연구에서는 악성 의심군을 양성군이나 악성군과 따로 분리하여 민감도, 특이도, 정확도를 조사하였다. 그 결과 FNAC는 갑상선의 악성 종양의 경우 92.8%의 정확도를 보였다. 그러나, FNAC에서 양성군이나 악성 의심군으로 진단할 경우에는 정확도가 54.9% 및 49.8%로 낮았다. 따라서, 갑상선의 FNAC상 양성군이나 악성 의심군으로 진단할 경우 검사실 소견, 방사선 촬영 소견, 임상 소견을 참고하여 보다 주의를 기울여야 할 것이다.

다른 장기에서와 마찬가지로 갑상선의 FNAC의 정확도는 흡인 시술자와 도말 표본 판독자의 숙련도가 중요하며, 도말 표본의 고정과 염색에 관여하는 병리사의 기술적 숙련도에 의해서도 크게 달라질 수 있다. 본 연구에서 병리 조직학적으로 확인한 192예의 결절성 질환 중 19예(10%)에서 도말 표본이 진단에 부적절하였다. 이는 다른 연구자가 보고한 5~10%의 부적절한 표본의 비율과 비슷하다<sup>4, 5)</sup>. 그러나, 조직학적으로 확인하지 않은 증례들까지 합치면 부적절한 표본의 비율은 5년간 총 1,593예 중 458예로 28.8%에 달한다. 이렇게 부적절한 표본의 비율이 높은 이유의 일부는 흡인을 병

리 의사가 직접 시행하지 않았기 때문에 즉시 검체의 적절성을 확인하여 재흡인을 시도하지 않았기 때문이다.

병리조직학적 진단에 의해 확인된 192예만 생각할 때 부적절한 도말 표본의 비율은 갑상선염에서 27.3%로 가장 높았다. 갑상선염은 조직의 세포 충실도가 선종성 과형성이나 종양 병변에 비해 낮기 때문에 실질 세포가 세침으로 흡인되는 비율이 더 낮을 것이라고 한다<sup>9)</sup>. 이는 세침 흡인시 충분한 재료를 얻기가 어려운 것에 대한 하나의 설명이 될 수 있다. 그러나, 갑상선염이 유두상 암종 이외의 다른 질환들과는 부적절 표본 발생 비율에 있어서 통계학적으로 유의한 차이가 없었기 때문에 질환 자체가 갖는 병리 조직학적 특성 뿐만 아니라 FNAC를 시행하는 시술자의 숙련도가 또한 중요한 요인이 될 것으로 생각한다.

Hurthle 세포 종양 4예는 모두 정확하게 진단하지 못하였다. 이 중 3예는 세포학적으로 여포상 종양으로 진단하였다. 도말 표본의 재검색은 1예에서만 가능하였는데, 종양 세포들의 과립상 혹은 호산성 색조가 약하여 세포학적으로는 Hurthle 세포 종양으로 진단하지 못한 것으로 생각하였다. Hurthle 세포는 미세 과립상의 비교적 풍부한 세포질을 갖기 때문에 비교적 인지가 잘 되나<sup>10)</sup>, 세포 도말의 고정이나 염색등의 기술상의 문제가 있을 경우 정확한 진단이 어려울 수 있다. 만일 Giemsa 염색을 같이 시행한다면 과립상의 세포질을 쉽게 확인할 수 있을 것으로 생각한다. 여포상 종양의 한 유형인 Hurthle 세포 종양은 여포상 선종이나 여포상 암종과 마찬가지로 양성과 악성의 구분이 세포 형태학적 소견만으로는 불가능하고 단지 세포질의 색조 차이만 있다고 하기때문에<sup>11)</sup> 본 연구에서의 4예가 반드시 오진이라고 하기는 어려우리라 생각한다.

여러 문헌에서 여포상 병변의 FNAC 진단시 어려움을 지적하고 있다<sup>12, 13)</sup>. 본 연구에서도



여포상 선종과 여포상 암종의 오진율이 Hurthle 세포 종양을 제외하면 48.5%와 43.8%로 높았고, 선종성 과형성 오진율도 또한 27.3%로 비교적 높게 나타났다. 박 등<sup>13)</sup>은 153예의 갑상선 FNAC에 대해 조직 일치도를 조사하였는데, 불일치를 보인 25예 가운데 11예인 44%가 여포상 병변이라고 하였다. 본 연구에서도 63예 중 41예가 여포상 병변으로 총 불일치 예의 65%를 차지하여 매우 높은 빈도를 보였다. 특히 여포상 선종과 Hurthle 세포 종양의 경우에는 통계학적으로도 유두상 암종에 비해 높은 오진율을 보였다( $p=0.042$  및  $p=0.004$ ).

본 연구에서 여포상 병변의 오진율이 높은 것은 주로 선종성 과형성과 여포상 종양의 감별이 어려웠기 때문이라 생각한다. 이 두 병변의 감별은 조직 진단시에도 가끔 직면하게 된다. 본 연구에서 여포상 선종의 오진 16예 중 15예와 여포상 암종의 오진 7예 중 6예를 선종성 과형성으로 진단하였다. 반대로 선종성 과형성의 오진 14예 중 10예를 여포상 종양 혹은 Hurthle 세포 종양으로 진단하였다. 그리고 갑상선염, 특히 Hashimoto 갑상선염의 경우 호산성 세포가 흡인될 수 있고, 이때 주변의 림프구가 단지 소수만 흡인 도말될 경우에도 호산성 여포 세포 병변의 소견을 보일 수 있기 때문에 Hurthle 세포 종양으로 오진할 수 있다고 한다<sup>12)</sup>. 그러나, 임상적인 소견과 함께 Hurthle 세포 종양은 여포상 종양과 유사한 세포학적 소견을 보이면서 호산성 세포로 구성되어 있다는 보고<sup>15)</sup>를 고려하면 이 두 질환의 세포 병리학적 감별이 가능하리라 생각한다.

여포 세포 병변의 FNAC 진단시 여포 세포의 군집의 특성과 도말 배경의 상태를 보다 자세히 관찰하여야 보다 정확한 진단이 가능하리라 생각한다. 즉, 여포 세포 군집을 구성하는 세포들의 핵-세포질 비율이 높고, 염색질이 진하게 염색되며 핵막이 불규칙하여 다형

성을 보일 경우 여포상 선종이나 여포상 선암종과 같은 종양성 병변일 가능성이 크다고 한다<sup>16, 17)</sup>. 그리고 미세 선방 구조를 보이면서 크기가 작은 군집이 많이 도말된 경우에도 여포상 종양의 가능성이 더 크다. 반면에 여포 세포의 군집이 핵-세포질 비율이 낮아서 세포 사이의 간격이 크고 배열이 성글어 벌집 모양을 보이는 단층 구조일 경우에는 선종성 과형성을 시사하는 소견이라고 한다<sup>18, 19)</sup>. 본 연구의 예중 조직 소견상 선종성 과형성을 보이는 다수의 결절들 가운데 단 하나의 결절에서 여포상 선종의 소견을 보인 1예가 있었고, 여포상 선종의 조직학적 소견을 보이면서 국소적으로 출혈성 낭성 변화를 보인 1예가 있었으며 이들 2예는 모두 세포학적 진단에서 선종성 과형성으로 진단하였다. 어느 결절에서 도말되었느냐에 따라 진단이 다를 수 있으므로 이러한 예들로 미루어 여포 세포 병변을 세포학적으로 진단할 때는 방사선 동위원소 검사의 소견을 포함한 임상 정보를 반드시 확인하는 것이 필요하리라 생각한다.

유두상 암종은 여포 세포 병변들에 비해 오진율은 낮았고(21.1% 대 38.7%,  $p=0.006$ ), 진단의 일치율은 더 높았다(71.8% 대 50.9%,  $p=0.006$ ). 유두상 암종의 경우 병리 조직학적 소견과 일치하지 않은 15예 중 10예를 세포학적으로 양성 병변으로 진단하였으며, 나머지 5예에서는 악성을 의심한다고 진단하였는데, 15예 중 재검색이 가능하였던 11예 가운데 6예(55.0%)는 병변을 제대로 천자하지 못하였거나 아주 소수의 세포만이 흡인 도말되었다. 즉, 유두상 암종의 세포학적 특징이 비교적 뚜렷하여 재료의 채취만 잘 된다면 진단이 용이하여 높은 확진율을 보이는 다른 보고<sup>20, 21)</sup>와 일치하는 결과이다. 잘못 진단한 예의 도말 표본에서 세포학적으로 방추상 세포의 모양을 보였으나 병리 조직학적으로 장형 유두상 암

## 결론

종이었던 1예와 선종성 과형성에서 보는 것과 유사하게 크기가 큰 벌집 모양의 단층의 층판상 군집을 보이는 경우가 1예 있었다. 이들을 재검색 하여보니 종양 세포의 핵은 통상의 유두상 암종과 같이 수포상이었으며, 핵막이 불규칙하고 주름이 관찰되거나 다형성의 소견을 보였다. 따라서, 비록 세포질이 형태학적으로 통상의 유두상 암종 세포와 상이하여도 핵의 형태학적 소견이 유두상 암종의 소견과 일치할 경우 유두상 암종일 가능성이 높다고 하므로<sup>22, 23)</sup>, 이를 우선적으로 고려하여야 할 것이다.

유두상 암종에서 기술된 특징중 핵이 수포상이거나 핵막에 주름을 형성하는 경우는 여포세포 병변에서도 관찰될 수 있고 한다<sup>24, 25)</sup>. 본 연구에서는 오진한 선종성 과형성 14예 중 3예와 여포상 선암종 1예에서 세포학적으로 유두상 암종의 가능성을 의심하였거나 혹은 유두상 암종으로 진단하였다. 그러나 이들의 재검색시 일부의 세포에서 핵막의 주름이나 핵내 봉입체를 관찰하였으며, 간혹 수포상 핵이 보였으나 소수에 불과하였고 뚜렷한 핵내 봉입체는 관찰되지 않았다. 따라서 유두상 암종인 경우는 뚜렷한 유두상 구조의 군집과 함께 핵구, 핵내 봉입체의 출현을 흔히 관찰할 수 있으므로 드문 수포상 핵, 핵구 또는 핵내 봉입체만으로 유두상 암종을 진단하는 것은 위험하다.

미분화 암종은 염증 세포가 주로 도말되거나 악성 세포 성분이 적게 도말될 수 있으나 세포학적으로 분명한 악성 소견을 갖는 방추상세포 또는 불규칙한 세포 모양과 핵을 관찰할 수 있다. 또한, 본 연구에서는 1예의 악성 과립 세포종이 포함되었는데 이 증례의 병리학적 소견은 이미 보고되었으며<sup>26)</sup>, 이는 아주 드문 경우로 갑상선에서 세포질이 과립상인 경우 과립 세포종을 고려하기보다는 우선 Hurthle 세포 종양을 생각하여야 한다.

저자들은 갑상선 절제술을 시행한 192예의 갑상선병변의 FNAC에 대하여 병리 조직학적 소견과 비교하여 진단의 일치 여부를 조사하였다. 이중 63예의 불일치 예들 중 여포상 세포 병변이 65%로 대다수를 차지하였고, Hurthle 세포 종양, 여포상 선종, 여포상 선암종, 및 선종성 과형성 순으로 불일치율이 높았으며, 이는 여포 세포 병변 상호간에 세포학적 감별이 어려운데 그 원인이 있었다. 유두상 암종의 오진율은 21.1%로 여포 세포 병변의 38.7%에 비하여 오진율이 유의하게 낮았다. 진단의 일치율은 유두상 암종이 71.8%로 가장 높았고, 선종성 과형성, 갑상선염, 여포상 선종, 여포상 암종의 순이었다. 그리고 모든 병변의 세포학적 진단을 양성군, 악성 의심군, 악성군으로 분류하였을때 정확도는 각각 54.9%, 49.8%, 92.8%였다.

오진을 초래하는 세포학적 소견은 (1) 혈액과 콜로이드의 도말을 낭성 액체로 오인한 경우, (2) 여포세포 군집의 모양이 여포상 종양과 선종성 과형성의 특징을 뚜렷하게 나타내지 않은 경우, (3) 유두상 구조의 세포 군집이 관찰되며 핵막에 불규칙한 주름과 핵의 다형성이 관찰되어 유두상 암종을 완전히 배제하기 어려운 경우, (4) 여포 세포에서 호산성 색조의 여부가 불명확한 경우, (5) 갑상선 FNAC에서 흔히 관찰되지 않는 형태를 가진 세포들이 출현하는 경우 등이었다.

따라서, 갑상선 결절의 진단을 위한 FNAC는 도말 세포들이 유두상 병변보다는 여포세포 병변일 때가 진단하기가 더 어렵고, 정확한 감별진단을 위해서는 갑상선에서 흔히 진단되는 질환의 FNAC 소견에 대하여 잘 알고 있어야 하며, 특히 여포 세포 병변 상호간에 발생할

수 있는 오진 가능성을 염두에 두고 엄격한 기준에 의해 감별 진단을 시행하는 것이 필요 하리라 생각한다. 그리고 충분한 재료를 얻고 기술적으로 문제가 없는 표본을 제작하기 위해서는 병리 의사가 직접 FNAC를 시행하는 것이 바람직하다고 생각한다.

### 참 고 문 헌

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 69:537-540, 1968
2. Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto RGW, Manez S: Role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 39:898-904, 1995
3. Bisi H, Camargo RY, Filho AL: Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: review of experience with 1,925 cases. *Diagn Cytopathol* 8:504-510, 1992
4. Gharib H, Goeller JR: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 118:282-289, 1993
5. Gharib H: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitation, and effect. *Mayo Clin Proc* 69:44-49, 1994
6. DeMay RM: The art and science of cytopathology, Chicago, ASCP Press. 1996, pp703-713
7. Ashcraft MW, Van Herle AJ: Management of thyroid nodules. II: scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 3:297-322, 1981
8. Nathan AR, Raines KB, Lee YT, Sakas EL, Ribbing JM: Fine-needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules. *Cancer* 62:1337-1342, 1988
9. Garcia Solano J, Gimenez Bascunana A, Sola Perez J, et al.: Fine-needle aspiration of subacute granulomatous thyroiditis(DeQuervain's thyroiditis): a clinicocytologic review of 36 cases. *Diagn Cytopathol* 16:214-220, 1997
10. 김봉희, 강명숙, 박재훈 등: Hurthle 세포선종의 세침흡인 세포학적 소견 -1에 보고- 대한병리학회지 6:193-198, 1995
11. Kaur A, Jayaram G. Thyroid tumors: cytomorphology of Hurthle cell tumors, including an uncommon papillary variant. *Diagn Cytopathol* 9:135-137, 1993
12. Harach HR, Zusman SB, Saravia DE: Nodular goiter: a histo-cytopathological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 8:409-419, 1992
13. Gardner HAR, Ducatman BS, Wang HM: Predictive value of fine needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. *Cancer* 71:2598-2603, 1993
14. 박경미, 고일향: 갑상선 질환의 진단에 있어서 세침 흡인 세포학적 검사의 중요성-조직학적으로 확인된 153예에 대한 연구- 대한세포병리학회지 7:122-133, 1996
15. Vodanovic S, Crepinro I, Smoje J: Morphologic diagnosis of Hurthle cell tumor of the thyroid gland. *Acta Cytol* 37:317-322, 1993
16. Harach HR: Usefulness of the thyroid in an endemic goiter lesion. *Acta Cytol* 33:31-35, 1989
17. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI: Cytopathology of follicular lesions of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 1:123-132, 1985
18. Jayaram G: Fine needle aspiration cytologic study of solitary nodule. Profile of 308 cases with histologic correlation. *Acta Cytol* 33:53-60, 1985
19. Kendal CH: Fine needle aspiration of thyroid nodules: three years experience. *J Clin Pathol* 42: 23-27, 1989
20. Kaur A, Jayaram G: Thyroid tumors: Cytomorphology of papillary carcinoma. *Diagn Cytopathol* 7:462-468, 1991
21. Leung CS, Hartwick RW, Bedard YC: Correlation of cytologic and histologic features in variants of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 37: 645-650, 1993
22. Miller JM, Hamburger JI, Kini S: Dignosis of thyroid nodules: Use of fine-needle aspiration and needle biopsy. *JAMA* 241:481-84, 1979
23. Mowschenson PM, Hodin RA, Wang HH, Upton M, Sielen W: Fine-needle aspiration of normal thyroid tissue may result in the misdignosis of microfollicular lesions. *Surgery* 116:1006-1009, 1994
24. Gould E, Watzak L, Chamizo W, Albores-Savedra J: Nuclear grooves in cytologic preparations. A study of the utility of this feature in the diagnosis of papillary carcinoma. *Acta Cytol* 33: 16-20, 1989

25. Scopa CD, Melachrou M, Saradopolou C, Merino MJ: The significance of the grooved nucleus in the thyroid lesions. *Mod Pathol* 6:691-694, 1993
26. 강행지, 홍은경, 박문향: 갑상선에 발생한 과립상 세포 종양 1예 보고. *대한병리학회지* 32:63-67, 1988