

세침흡인된 갑상선의 여포상 선종과 여포상 암종의 형태계측학적 연구

인하대학교 인하병원 해부병리과, 병리학교실*

주영채 · 차희정 · 민수기 · 김준미 · 황태숙*

= Abstract =

Morphometric Study on Fine Needle Aspirates from Follicular Adenoma and Follicular Carcinoma of the Thyroid

Young Chae Chu, M.D., Hee Jung Cha, M.D., Soo Kee Min, M.D., Joon Mee Kim, M.D.,
and Tae Sook Hwang, M.D.

Department of Anatomical Pathology, Inha Hospital, Dept. of Pathology*, Inha University

Fine needle aspiration cytology of "cold" nodules of the thyroid has proved to be of great value in their preoperative diagnosis. Most types of thyroid tumors are readily recognizable from characteristic cellular patterns in the smears of needle aspirates. But follicular neoplasms present some problems because the cytomorphology of the adenomas frequently is same as in carcinoma. For differentiation of benign from malignant follicular neoplasms of the thyroid we tested the usefulness of two objective parameters - nuclear area and perimeter - by morphometry. This study was made on fine needle aspirates from 30 cases with cytologic diagnosis of follicular neoplasm of thyroid. The histologic classification was follicular adenoma in 22 cases and follicular carcinoma in 8 cases. As a reference group we used seven cases with nodular hyperplasia. The smears of aspirates were stained by Papanicolaou method. On each slide 200 randomly selected cells with intact nuclei were measured. The mean value of nuclear area are $25.32 \pm 5.50 \mu\text{m}^2$, $34.08 \pm 7.50 \mu\text{m}^2$ and $39.97 \pm 6.63 \mu\text{m}^2$ in nodular hyperplasia, follicular adenoma, and follicular carcinoma, respectively. The mean value of perimeter are $19.48 \pm 2.26 \mu\text{m}$, $22.95 \pm 2.65 \mu\text{m}$ and $24.78 \pm 2.23 \mu\text{m}$ in nodular hyperplasia, follicular adenoma and follicular carcinoma, respectively. The mean nuclear areas and perimeters of cells from follicular adenoma were significantly larger than those from nodular hyperplasia

*이 연구는 1996년도 인하대학교 교수연구비로 이루어졌음.

($p < 0.05$). The mean nuclear areas and perimeters of cells from follicular carcinoma were larger than those from follicular adenoma but the differences are not significant statistically ($p > 0.05$). Therefore, morphometric assessment alone is inadequate to predict malignancy in thyroid aspirates.

Key words: Follicular neoplasm, Fine needle aspiration cytology, Morphometric study

서 론

세침흡인 세포검사는 안전하고 간편한 검사로서 표재성 장기의 병변에서 수술전 진단에 특히 유용하게 이용된다¹⁾.

갑상선 결절은 성인의 약 4% 에서 발견되는 흔한 질환이며 이 중 5~20%만 외과적 치료가 필요하기 때문에 수술전 진단이 아주 중요하다^{2,3)}. 수술로 치료해야할 갑상선 병변에는 여포상 종양, 유두상 암종, 수질암종 및 미분화암종 등 여러 양성 및 악성병변이 있는데 이 중 유두상암종, 수질암종 그리고 미분화암종에 대한 세포학적 진단기준은 잘 확립되어 있으나, 여포상 종양과 Hurthle세포 종양의 양성과 악성의 감별 진단은 불가능하며 또한 유두상암종이라도 매우 작은 병변일 경우 진단의 한계성을 가지고 있다.

특히 갑상선의 세침흡인 세포검사중 거의 대부분을 차지하는 여포상 선종 및 암종과 결절성 선종은 도말된 세포의 형태만으로는 양성과 악성의 감별이 어려운 경우가 많아서 여포상 암종의 약 25%가 세포학적 검사에 의해서 진단이 불가능하다고 한다⁴⁾.

저자들은 과거에 세침흡인 검사로서 도말된 갑상선 결절을 검토해 본 결과 단지 핵의 크기가 양성과 악성의 감별점이 아니라 거대 핵소체의 존재, 불규칙한 핵막의 모양, 거친 염색질의 유무 및 핵의 농염성 등 여러가지 변수를 고려해야 되고 이중 또렷한 핵소체가 악성을 시사한다는 결론을 얻었다. 그러나 그

당시 연구는 광학현미경에 의한 주관적인 방법이였기 때문에 저자들은 좀 더 객관적인 방법인 컴퓨터 영상 분석기(image analyzer)를 이용한 형태계측학적인 방법으로 핵의 면적, 핵의 둘레, 세포질의 크기와 핵과 세포질의 비율 측정하여 이 변수들이 양성과 악성의 감별에 도움이 되는지 여부를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재료

본 연구에 이용된 재료는 인하대학교 인하병원에서 세침흡인 세포검사로서 갑상선 여포상 종양으로 진단되고 그 후 수술로 절제되어 병리적 진단이 이루어진 30예를 대상으로 하였다.

조직학적 분류는 WHO 진단 기준에 의해서 22예는 갑상선 여포상 선종이었고 8예는 갑상선 여포상 암종이었다. 암종은 피막을 국소적으로 침입한 암종이 7예, 주위 갑상선조직으로 침입한 암종이 1예 이었다.

Hurthle세포 종양은 본 연구에서 제외하였고 대조군으로서 7예의 결절성 갑상선종을 포함시켰다. 갑상선 여포상 선종과 암종의 평균 연령은 43.2세(22~69세)와 33.5세(15~48세)였으며 모두 여성이었다.

2. 방법

1) 염색

갑상선 세침흡인 세포검사로서 얻어진 도말 표본은 Papanicolaou 염색을 시행하였다.

2) 관찰 방법

세포학적, 조직학적 진단을 모르는 1명의 병리의사와 1명의 병리사가 컴퓨터 영상분석기(K2400 model, Zeiss)를 이용하여 유리 슬라이드 1장당 형태가 잘 유지된 200개의 세포의 핵을 무작위로 지정하였다. 지정된 200개의 세포들은 X400 배율하에서 핵의 면적과 둘레를 계산하였다.

세포질 및 핵과 세포질의 비는 명확한 세포질 경계가 관찰되지 않아 측정할 수 없었다.

3) 통계학적 분석

갑상선 여포상 선종 및 여포상 암종과 대조군인 결절성 선종의 평균 핵의 면적과 핵의 둘레에 대해 chi-square 검정을 실시하였다.

값은 $22.95 \pm 2.65 \mu\text{m}$ 였다. 여포상 암종의 핵둘레에 대한 최소값과 최대값은 $21.89 \mu\text{m}$ 와 $28.91 \mu\text{m}$ 였고 평균값은 $24.78 \pm 2.23 \mu\text{m}$ 였다(Table 1). 따라서 여포상 선종은 결절성 선종에 비하여 핵의 면적과 둘레가 통계적으로 유의하게 큰값을 나타내었다($p < 0.05$).

그러나 여포상 암종은 여포상 선종에 비해 핵의 면적과 둘레가 큰 값을 나타내었으나 통계학적 유의성은 없었는데 핵의 면적은 $p = 0.06$ 으로 낮은 p value를 나타내었다. 또한 각 질환의 핵모양의 등근정도 및 불규칙성을 비교하기 위해 각 예에서 핵면적과 핵둘레의 관계에 원에 대비하여 그 차이를 측정하였고, 또한 부동성을 비교하기 위해 각 예에서 핵면적이 가장 작은 핵과 가장 큰 핵의 차이를 구해 질환별로 평균을 구해 비교해 본 결과 여포상 암종은 여포상 선종보다, 여포상 선종은 결절성 선종보다 핵의 등근정도가 감소되었고 불규칙성은 증가하였으며 부동성은 더 심하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

결 과

결절성 선종의 핵면적에 대한 최소값과 최대값은 $17.92 \mu\text{m}^2$ 와 $33.20 \mu\text{m}^2$ 였고 평균값은 $25.32 \pm 5.50 \mu\text{m}^2$ 였다. 갑상선 여포상 선종의 핵면적에 대한 최소값과 최대값은 $23.18 \mu\text{m}^2$ 과 $48.47 \mu\text{m}^2$ 였고 평균값은 $34.08 \pm 7.50 \mu\text{m}^2$ 였다. 그리고 여포상 암종의 핵면적에 대한 최소값과 최대값은 $30.65 \mu\text{m}^2$ 와 $51.52 \mu\text{m}^2$ 였고 평균값은 $39.97 \pm 7.50 \mu\text{m}^2$ 였다. 또한 결절성 선종의 핵둘레에 대한 최소값과 최대값은 $16.48 \mu\text{m}$ 와 $23.03 \mu\text{m}$ 였고 평균값은 $19.48 \pm 2.26 \mu\text{m}$ 였다.

갑상선 여포상 선종의 핵둘레에 대한 최소값과 최대값은 $18.84 \mu\text{m}$ 와 $27.44 \mu\text{m}$ 였고 평균

고 찰

갑상선 결절의 빈도는 조사된 연령층과 발견된 방법에 따라 다르나 전체인구의 약 4% 정도를 차지하고 있다. 이러한 결절 중 대부분은 양성 병변으로서 수술적 치료가 필요하지 않으며 악성 병변이 차지하는 비율은 매우 낮다. 갑상선 결절에 대한 세침흡인 세포검사는 간단하고 안전하며 신뢰도가 높아서 수술전 검사방법으로 유용하다^{5,6}. 그러나 여포성 병변의 경우에는 악성 여부를 결정하기 어려우며 위음성이나 위양성이 있을 수 있고 검체 채취가 부적절한 경우 진단적인 표본을 얻을 수 없는 등 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 여포상 종양의 진단의 문제점은 크게 두가지로 나눌 수 있다. 첫째는 결절성 선종이나 하시모토

Table 1. Nuclear measurements of Papanicolaou stained thyroid aspirates grouped by subsequent histologic diagnosis.

| Histologic diagnosis | Case No. | N.* area (μm^2) | N.* perimeter (μm) |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Nodular hyperplasia | 1 | 17.92 | 16.65 |
| | 2 | 33.20 | 24.02 |
| | 3 | 23.74 | 18.90 |
| | 4 | 23.22 | 18.56 |
| | 5 | 27.94 | 20.13 |
| | 6 | 20.58 | 17.46 |
| | 7 | 30.67 | 21.61 |
| | mean \pm SD | 25.32 \pm 5.50 μm^2 | 19.48 \pm 2.26 μm |
| Follicular adenoma | 1 | 23.18 | 18.83 |
| | 2 | 48.47 | 27.44 |
| | 3 | 33.56 | 22.78 |
| | 4 | 26.25 | 19.87 |
| | 5 | 27.06 | 20.13 |
| | 6 | 32.74 | 22.55 |
| | 7 | 25.25 | 19.59 |
| | 8 | 26.75 | 20.22 |
| | 9 | 34.40 | 22.82 |
| | 10 | 30.55 | 22.31 |
| | 11 | 30.28 | 23.45 |
| | 12 | 27.93 | 20.82 |
| | 13 | 30.28 | 21.60 |
| | 14 | 31.16 | 21.40 |
| | 15 | 33.70 | 23.36 |
| | 16 | 32.36 | 22.72 |
| | 17 | 39.08 | 24.86 |
| | 18 | 42.12 | 25.10 |
| | 19 | 36.61 | 23.52 |
| | 20 | 45.37 | 28.07 |
| | 21 | 45.75 | 26.79 |
| | 22 | 46.79 | 26.83 |
| mean \pm SD | 34.08 \pm 7.50 μm^2 | 22.95 \pm 2.65 μm | |
| Follicular carcinoma | 1 | 32.66 | 22.54 |
| | 2 | 42.88 | 25.63 |
| | 3 | 44.35 | 25.69 |
| | 4 | 40.29 | 24.90 |
| | 5 | 37.34 | 24.36 |
| | 6 | 30.65 | 21.85 |
| | 7 | 40.10 | 25.35 |
| | 8 | 51.52 | 28.92 |
| mean \pm SD | 39.97 \pm 6.63 μm^2 | 24.78 \pm 2.23 μm | |

* N. : Nucléar

갑상선염에서의 여포성 결절과 여포상 종양의 감별이고 둘째는 여포상 선종과 여포상 암종, 그리고 유두상 암종의 여포성 아형과의 감별

이다. 특히 여포상 선종과 암종은 광학현미경에 의한 관찰만으로는 감별이 어려워 여러 저자들이 세포학적으로 진단할 때는 단지 여포

상 종양이라고만 하고 더 이상 감별진단할 수 없다고 하였다⁷⁾. 그러나 Kini 등⁸⁾은 갑상선 여포상 암종이 선종보다 도말에서 핵의 겹침정도가 더 심하고 핵이 더 크고 핵소체가 뚜렷하고 크다고 하였고, 이런 소견들을 기준으로 갑상선 여포상 암종을 70~82%까지 진단할 수 있다고 하였다. 저자들이 비교한 바로는 여포상 암종이 선종에 비해 도말에서 핵의 겹침정도가 증가하였고, 불규칙한 모양의 핵이 간혹 존재하며 핵의 부동성과 과염색성이 심하고 핵이 더 크며 염색질이 거칠고 뚜렷한 핵소체를 보였다. 이에 반해 여포상 선종은 핵의 모양과 크기가 비교적 균일하며 핵크기가 좀 더 작고 염색질이 미세하며 핵소체가 불분명하고 있더라도 작았다. 그러나 암종에서 관찰되는 세포학적 소견중 하나라도 선종에서 관찰되는 경우는 선종 22예중 9예였고, 암종에서 선종의 소견이 하나라도 관찰되는 경우는 암종 8예중 3예였다. 또 이 세포학적 소견을 종합적으로 적용하여도 선종과 암종 각각 1예가 맞지 않았으며 주관적인 판단이 개입될 여지가 있었다.

따라서 좀 더 객관적으로 여포상 종양을 감별하기 위한 다양한 방법들이 시도 되었는데⁹⁾ Sprenger 등¹⁰⁾은 세포 DNA 측광법(cytophotometric DNA determination)이 여포상 선종과 암종을 감별하는데 도움이 된다고 하였다. 그러나 이 방법은 유용하지만 표본수의 제한을 받고⁹⁾ 도말된 표본에서의 감별은 신뢰성이 떨어진다고 한다¹¹⁾. 최근에는 핵의 크기, 세포질의 크기와 핵과 세포질의 비 등이 여포상 종양을 감별하는 형태 계측학적인 변수로서 많이 이용되고 있다. Boon 등⁹⁾은 세침흡인 검사로서 얻어진 21예의 여포상 선종, 13예의 여포상 암종과 7예의 결절성 선종에서 핵과 세포질의 면적을 측정하였고 핵과 세포질의 비를 계산하였다. 그들은 유리슬라이드 1장당 핵을 가지고 있는 50개의 세포를 측정하였고 핵의 면적

이 $90\mu\text{m}^2$ 보다 큰 경우는 여포상 암종이라 하였다. 그러나 Luck 등¹²⁾은 유리슬라이드 1장당 핵을 가지고 있는 25개의 세포를 무작위로 추출해 측정하였는데 여포상 선종은 $10\mu\text{m}^2$ 에서 $125\mu\text{m}^2$ 이고 여포상 암종은 $20\mu\text{m}^2$ 에서 $140\mu\text{m}^2$ 의 넓은 범위의 측정값을 나타내어 유의성이 없다고 하였다. 저자들이 컴퓨터 영상 분석기를 이용하여 측정한 결과를 보면 여포상 선종의 평균 핵면적과 둘레는 결절성 선종에 비하여 통계적으로 유의하게 컸다. 그러나 여포상 선종은 암종에 비해 핵의 면적과 둘레가 작았으나 통계학적으로 유의성이 없었는데 그중 핵크기와 둘레가 여포상 암종보다 큰 경우는 22예 중 7예로, 이를 검토하여 보니 이 7예는 모두 염색질이 미세한 과립형태로 분포하고 있었고 그 중 3예는 핵소체가 안 보였고 2예는 작은 핵소체를 보였으며 2예만이 뚜렷한 큰 핵소체를 보였다. 핵의 과염색성을 보인 예는 1예였다. 또 여포상 암종에서 핵크기와 둘레가 여포상 선종보다 작은 경우가 8예 중 2예였는데 이 2예는 모두 뚜렷한 큰 핵소체를 보이고 핵이 과염색성이며 염색질이 거칠었다. 이 중 1예는 핵막이 아주 불규칙한 소견을 보였다. 따라서 여포상 선종과 여포상 암종 30예 중 21예(70%)는 형태계측학적으로 감별이 가능했으며, 나머지 9예는 형태계측학적 기준만으로는 감별이 불가능하나 뚜렷한 큰 핵소체의 유무, 핵의 과염색성, 염색질 양상, 불규칙한 핵막, 및 도말에서 핵의 겹침정도를 종합적으로 적용하면 9예 중 7예는 감별이 가능했고 여포상 선종 중 2예는 핵이 크면서 핵소체가 뚜렷하고 단지 염색질이 미세한 소견을 보여 끝까지 감별하기 어려운 예로 구분해야 했다. Rosai와 Carcangiu¹³⁾는 여포상 암종은 반드시 핵의 이형성을 보인다고 하였고, Lang 등⁴⁾은 여포상 암종에서 도말형태와 핵의 크기만을 기준으로 해도 약 70~75%는 정확히 진단할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 여포상 암종

8예 중 6예는 핵의 크기로 여포상 선종과 구분되어 75%의 정확도가 있었다.

본 연구에서 측정된 갑상선 여포상 종양의 핵의 면적과 둘레의 값이 문헌보고들과 차이가 있었는데 그 원인을 생각해보면 첫째, 세침흡인된 세포들의 도말된 양상과 염색 방법이 문헌보고와 저자들간에 차이가 있다는 점, 둘째, 유리슬라이드 1장당 측정된 세포의 수가 저자들의 경우 200개로 훨씬 많았다는 점, 셋째, Luck 등¹²⁾이 그들의 고찰에서 지적하였듯이 핵의 면적과 둘레의 계산은 컴퓨터가 하지만 컴퓨터 커서를 움직여서 그리는 핵의 경계가 관찰자마다 다르다는 점이다. 넷째, 저자들의 경우 여포상 암종 8예 중 7예가 피막을 국소적으로 침입한 암종으로 조직학적으로 분화가 좋은 암종이었다. 따라서 세포학적으로 갑상선 여포상 종양의 선종과 암종의 구분은 형태계측학적인 기준만으로는 한계가 있으며 이와 함께 세포학적인 여러 소견들을 고려하면 좀더 정확한 진단에 도달할 수 있으리라 생각된다. 즉 커진 핵과 함께 뚜렷한 큰 핵소체를 보이고 도말에서 핵의 겹침정도가 증가하면 여포상 암종을 강하게 시사하는 소견이라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Silverman JF, Finley JL, O'Brien KF, et al.: Diagnostic accuracy and role of immediate interpretation of fine needle aspiration biopsy specimens from needle aspiration biopsy specimens from various sites. *Acta Cytol* 33:791-796, 1989
2. Clark OH, Duh QY: Thyroid cancer. *Med Clin North Am* 75:211-234, 1991
3. Shimaoka K, Badillo J, Sokai JE, et al.: Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. *JAMA* 181:179-185, 1962
4. Lang W, Atay Z, Georgi A: The cytologic classification of follicular tumors in the thyroid gland. *Virchows Arch* 378:199-211, 1978
5. Einbom J, Frazen S: Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. *Acta Radiol Stockholm* 58:321-325, 1962
6. Lowhagen T: Aspiration biopsy cytology. *Clin Cytol* 4:77-81, 1974
7. Lowhagen T, Sprenger E : Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. *Acta Cytol* 18:192-197, 1974
8. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Purslow MJ : Cytopathology of follicular lesions of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 1:123-132, 1985
9. Boon ME, Lowhagen T, Williams JS : Planimetric studies on fine needle aspirates from follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 24:145-148, 1980
10. Sprenger E, Lowhagen T, Vogt-Schaden M : Differential diagnosis between follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid by nuclear DNA determination. *Acta Cytol* 21: 528-530, 1977
11. Wright R, Castles H, Mortimer R: Morphometric analysis of thyroid cell aspirates. *J Clin Pathol* 40:443-445, 1987
12. Luck JB, Mumaw VR, Frable WJ: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid-differential diagnosis by video image analysis. *Acta Cytol* 26:793-6, 1982
13. Rosai J, Carcangiu ML: Pathology of thyroid tumors, some recent and old questions. *Hum Pathol* 15:1008-1012, 1984