

## 갑상선암의 경부 림프절 전이 진단을 위한 미세침세척액 티로글로불린 측정법

원광대학교 의과대학교 원광대병원 핵의학과  
고희영 · 김승수 · 이춘호

### Thyroglobulin Measurement in Fine Needle Aspirates for Diagnosing Cervical Lymphnode Metastasis from Differentiated Thyroid Malignancy

Hee Young Ko, Seung Su Kim and Chun Ho Lee

Department of Nuclear Medicine, Wonkwang University Hospital, Iksan, Korea

**Purpose:** Several studies report that detection of thyroglobulin (Tg) in fine-needle aspiration (FNA) biopsy washout fluid from lymph nodes identifies recurrences or metastases of differentiated papillary thyroid cancer (DPTC) in the neck with higher sensitivity and specificity than fine-needle aspiration cytology (FNAC). We evaluate the diagnostic efficacy and usefulness of Tg measurement in FNA washout fluid (FNA-Tg) and compare with FNAC. **Materials and Methods:** Forty-eight FNA samples of 37 patients who undergone ultrasonography to detect cervical lymph node metastasis of DPTC, were included for this study. Lymph node metastasis was confirmed by histopathologic examination or long-term imaging follow-up. Sensitivity, specificity and accuracy of FNA-Tg and FNAC were calculated. In 34 patients, we evaluated diagnostic accuracy of FNA-Tg according to the presence or absence of Tg antibody. **Results:** Sensitivity, specificity and accuracy of FNAC were 75.0%, 97.2% and 91.7%, respectively, and those of FNA-Tg were 100%, 88.9% and 91.7%, respectively. The presence of Tg antibody was not relevant to the diagnostic accuracy of FNA-Tg. **Conclusion:** FNA-Tg is as accurate as FNAC with higher sensitivity. FNA-Tg and FNAC are complement techniques for diagnosing lymph node metastasis of DPTC. (*Korean J Nucl Med Technol* 2010;14(2):181-185)

**Key Words :** Differentiated papillary thyroid cancer; Fine-needle aspiration; Thyroglobulin; Washout fluid

## 서 론

경부초음파검사는 갑상선암의 진단뿐 아니라 수술 전 또는 수술 후 추적검사에서 경부림프절 전이의 발견에 민감한 검사이나 특이도는 상대적으로 낮다.<sup>1)</sup> 따라서 경부림프절에서 재발이 의심될 경우에 초음파유도 미세침흡인생검술(fine needle aspiration biopsy; FNAB)이 함께 시행된다. 그러나

FNAB 검체를 이용한 세포검사는 특이도는 높지만 상대적으로 민감도가 낮은 것으로 보고되었다.<sup>2)</sup> 티로글로불린(thyroglobulin; Tg)은 갑상선세포에서 만들어지는 물질로 갑상선호르몬과 결합하여 갑상선 호르몬을 안정화시키는 역할을 한다. Tg는 정상 갑상선세포뿐 아니라 분화된 갑상선암세포에서도 만들어져 분비될 수 있으므로, 갑상선암절제술 후 추적기간 동안 혈청 Tg를 측정하여 암 재발을 조기에 발견하거나 예측할 수 있다.<sup>3)</sup> 최근 갑상선암환자에서 림프절 전이를 진단하기 위해, FNAB 시행 후 미세침세척액에서 Tg를 측정하는 방법이 연구되어 왔다.<sup>4-5)</sup> 본 연구에서는 분화갑상선암의 경부림프절 전이가 의심되어 FNAB를 시행한 환자들을 대상으로 세포검사결과(fine needle aspiration cytology; FNAC)와 FNAB-Tg 검사를 비교하여 FNAB-Tg 측

• Received: August 27, 2010. Accepted: September 13, 2010.  
• Corresponding author: **Chun Ho Lee**  
Department of Nuclear Medicine, Wonkwang University Hospital 344-2  
Shinyong-Dong, Iksan, Jeollabuk-do, 570-711, Republic of Korea  
Tel: +82-63-859-1826, Fax: +82-63-852-1310  
E-mail: chlee1667@hanmail.net

정법의 진단 성능과 유용성을 평가하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 대상 검체

2009년 4월에서 12월까지 9개월간 갑상선 분화암으로 수술 후 추적검사 중이거나 병기 설정 중에 경부림프절 전이가 의심되어 초음파유도 FNAB를 시행한 총 37명(여자 35명, 남자 5명) 환자의 48개 검체를 대상으로 하였다. 환자의 나이는 27세에서 74세 사이로 평균 52±15세였다. 모든 검체를 대상으로 FNAC와 FNAB-Tg 검사를 시행하였다. Tg-항체의 존재 여부가 FNAB-Tg 검사에 미치는 영향을 확인하고자 후향적으로 Tg-항체 검사 결과를 조사하였고, 34명의 환자에서 Tg-항체 존재 유무를 확인할 수 있었다.

### 2. FNAB-Tg 검체 획득방법

FNAB는 전이가 의심되는 림프절을 대상으로 초음파 (LOGIQ 9, GE Healthcare, USA)관찰 하에 22 게이지 바늘이 장착된 2 mL 주사기(2 mL, Becton Dickinson)를 이용하여 시행되었다. 생검된 흡입액을 유리 슬라이드에 도포하여 FNAC를 위한 검체를 얻은 후 그 미세침을 0.5 mL의 식염수 (0.9% NaCl; Normal Saline, 중외제약)로 세척하여 시험관 (5mL, Sewon medical)에 옮겨 담아 FNAB-Tg 검사를 위한 검체로 사용하였다. 림프절이 낭포성인 경우는 식염수를 추가하지 않고 흡입한 액체에서 Tg를 측정하였다. 모든 검체는 FNAB-Tg 측정 전까지 냉장 보관하였다. 유리 슬라이드에 도포된 FNAC 검체는 건조 후 May-Grunwald 염색법으로 염색한 후 경험이 풍부한 두 명의 진단병리전문가가 판독하여, 양성, 음성 그리고 비진단적검체로 분류하였다.

### 3. FNAB-Tg 측정법

FNAB-Tg 검체는 검사 전에 혼합기(C-VI, Chang shin scientific, Korea)를 이용하여 혼합한 후, 면역방사계수측정법(Immunoradiometric assay; IRMA, Thyroglobuline IRMA, CIS bio international, France)을 이용하여 측정하였다. 방법을 간략히 기술하면 단클론 항티로글로불린항체가 코팅된 시험관에 각각 100 µL의 표준액, 대조액, 검체를 넣고 400 µL의 방사 표지된 항체를 첨가한 후 잘 혼합하여 실온(18~2

5°C)에서 16~20시간 동안 반응시킨다. 반응시간이 끝나면 시험관에 포함된 액체를 흡입기를 이용하여 가능하면 완전하게 흡입한 후 시험관에 2 mL씩 세척액을 넣고 2회 세척한 후 남은 액체를 흡입하였다. 결합된 방사능량을 감마선 계측기를 이용하여 1분간 측정하였다. FNAB-Tg 결과 판정은 혈청 Tg 검사의 참고치인 0-50 ng/mL를 그대로 사용하였다. Tg-항체 존재 여부도 IRMA 방법(Thyroglobuline antibody direct, RSR, United Kingdom)을 이용하여 측정하였고 참고치는 0~0.3 U/mL이었다.

### 4. 전이 여부 판정

FNAB을 시행한 환자들 중 FNAC 또는 FNAB-Tg 검사에서 전이가 의심되는 환자들은 해당 림프절을 수술적으로 제거하여 조직검사를 시행하여 전이여부를 확인하였다. 수술 후 림프절 조직은 10% 포르말린과 파라핀으로 고정한 후 4 µm 두께의 절편을 얻어 hematoxylin-eosin-safran으로 염색하여 두 명의 진단병리전문가가 판독하였다. 반면, 전이가 의심되는 소견이 없는 환자들은 최소 1년 이상 주기적인 영상 추적검사를 시행하여 전이 여부를 확인하였다. 이상의 조직검사나 추적검사 결과를 기준으로 FNAC와 FNAB-Tg 검사의 특이도, 민감도 및 정확도를 각각 계산하였다.

### 5. 통계분석

연속 변수는 가능한 경우 평균± 표준편차로 표기하였다. 변수들은 기술 통계를 사용하여 분석하였고, 이분 분수 분석에는 Chi-square 검증을 사용하였다. 연속 변수의 분석에는 비모수적인 방법인 Mann-Whitney U 검증을, 모수적인 방법으로는 Independent-Samples T 검증을 사용하였다. 검증 후  $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

FNAC는 전이 음성인 36개 검체 중 35개 검체에서 음성

**Table 1.** The diagnostic performances of fine needle aspiration cytology (FNAC) and thyroglobulin in needle wash-out (FNAB-Tg)

|         | Sensitivity(%) | Specificity(%) | Accuracy(%) |
|---------|----------------|----------------|-------------|
| FNAC    | 75.0           | 97.2           | 91.7        |
| FNAB-Tg | 100.0          | 88.9           | 91.7        |

을 보였고, 전이 양성인 12개 검체 중 9개 검체에서 양성을 보였다. FNAB-Tg 검사의 경우 전이 음성인 36개의 검체 중 32개의 검체에서 음성을 보였고, 전이 양성인 12개의 검체 중 12개 검체 모두 양성을 보였다. 결과적으로 FNAC의 민감도와 특이도는 각각 75.0% (9/12)와 97.2% (35/36)였고 위음성이 25% (3/12)였다. FNAB-Tg검사의 민감도와 특이도는 각각 100% (12/12)와 88.9% (32/36)였고, 위양성이 11.1% (4/36)였다. 정확도는 두 검사 모두 91.7% (44/48)였다(Table 1).

전이 음성인 경우 FNAB-Tg 값은 평균 36.6±106.7 ng/mL (최대값; 418.9, 최소값; 0.1)였고, 전이 양성인 경우는 541.8±178.6 ng/mL (최대값; 890.1, 최소값; 241.3)로써 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1).

그리고, FNAB-Tg 검사는 Tg-항체가 음성인 환자군에 비해 양성인 환자군에서 민감도, 특이도 및 정확도가 높게 분석 되었으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

## 고찰

초음파검사에서 전이가 의심되는 림프절의 초음파유도 FNAC는 매우 유용한 검사로서 갑상선암의 진단뿐 아니라 수술 전후 경부림프절 전이를 확인하기 위해 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 그러나 초음파유도 FNAC는 특이도가 매우 높으나 검체가 적절하게 얻어지지 않는 경우 정확한 세포학적 진단이

불가능하여 민감도가 감소된다.<sup>2)</sup> FNAB 시행 후 그 미세침을 미량의 식염수로 세척하여 Tg 값을 측정했을 때 전이 림프절에서 전이가 없는 림프절보다 통계적으로 의미 있게 높은 값을 나타내어 전이림프절 진단에서 FNAB에 추가적인 진단적 도움을 얻을 수 있다는 보고들이 있었다.<sup>4,6)</sup> 이에 본 연구에서는 37명의 환자의 48개의 림프절에서 FNAB 시행 후 의뢰받은 미세침세척액 검체를 가지고 FNAB-Tg검사를 시행하였고 FNAB 검체를 이용한 FNAC 검사와 비교하였다. FNAC 검사의 민감도와 특이도는 각각 75.0% (9/12)와 97.2% (35/36)였고 위음성이 25% (3/12)였다. FNAB-Tg 검사의 민감도와 특이도는 각각 100% (12/12)와 88.9% (32/36)였고, 위양성이 11.1% (4/36)였다. 정확도는 두 검사 모두 91.7% (44/48)였다.

FNAC 검사에서 위음성이 나온 3건의 검체는 세포학적 진단에 불충분한 경우였으며 이에 민감도가 낮게 나오게 되었다. FNAB-Tg 검사에서 위양성은 4건으로 FNAB을 시행하던 중 잔여 갑상선 조직에 의해 바늘이 오염되어 림프절과 무관한 Tg이 측정된 것으로 사료된다.<sup>7)</sup> FNAB 시행시에 세침이 정상 갑상선 조직에 의해 오염되면 림프절의 전이 상태와는 무관하게 FNAB-Tg 검사가 양성으로 판정되어 위양성을 일으킨다. 따라서 FNAB 시행시에 세침이 정상 갑상선 조직에 오염되지 않도록 주의하여야 FNAB-Tg의 진단 성능을 향상시킬 수 있다.

혈청 Tg 값은 혈청 내 Tg-항체의 영향을 받아 혈청 Tg의 진단적 성능을 감소시킨다는 보고가 있었다.<sup>8)</sup> 본 연구에서는 FNAB-Tg 검사에 대한 Tg-항체의 영향을 분석해 보았으나, Tg-항체의 존재 유무는 FNAB-Tg 검사 성능에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 Baskin 등의 연구 결과와 일치하였다.<sup>9)</sup> 세침을 식염수로 세척하는 것은 FNAB-Tg 검체를 쉽게 얻을 수 있는 방법일 뿐만 아니라 세침에 묻은 혈액을 50~200배 정도 희석하는 효과를 가지고 있다. 따라서 세침에 묻은 혈액의 Tg에 의해 FNAB-Tg 검사가 위양성을 일으키는 것을 방지하는 효과가 있다.<sup>10)</sup>

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, FNAC와 FNAB-Tg의 검사 성능을 비교하기에 대상 검체 수가 충분하

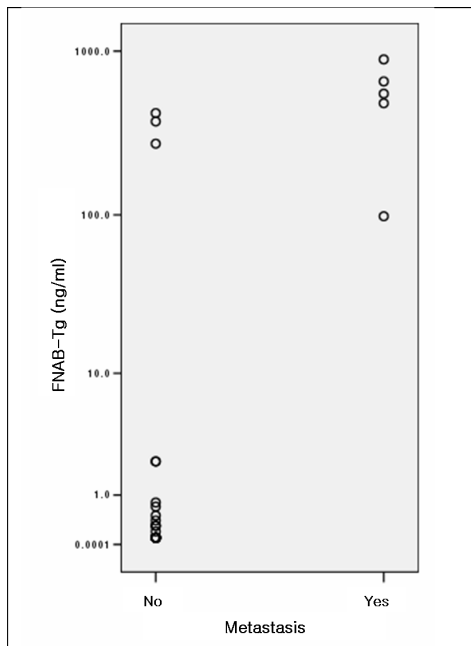


Fig. 1. Dot scatter plot shows thyroglobulin levels of fine needle aspiration biopsy (FNAB-Tg) according to the presence of metastasis.

Table 2. The diagnostic performance of thyroglobulin in fine needle wash-out according to the presence of thyroglobulin-antibody (Tg-Ab)

| Tg-Ab           | Sensitivity(%) | Specificity(%) | Accuracy(%) |
|-----------------|----------------|----------------|-------------|
| Positive (n=11) | 100.0          | 100.0          | 100.0       |
| Negative (n=23) | 100.0          | 73.3           | 82.6        |

지 않았다. 따라서 저자들은 더 많은 환자와 검체를 대상으로 하는 연구를 진행하고 있다. 둘째, 일부 검체에 대해 조직 검사가 아닌 영상 추적 검사를 통해 전이 여부를 판정하였다. 그러나 FNAC와 FNAB-Tg 검사 모두에서 음성이 나온 림프절을 절제하여 조직 검사를 시행하는 것은 매우 침습적이고 불필요한 검사이다.<sup>11-12)</sup>

## 결 론

갑상선암 환자에서 경부 림프절의 전이를 진단하는데 있어서 FNAC와 FNAB-Tg 검사 모두 우수한 것으로 판단되며, FNAC는 특이도가 높고 FNAB-Tg 검사는 민감도가 높은 검사이다. 따라서 림프절 전이가 의심되는 갑상선암환자에서 FNAC와 FNAB-Tg 검사는 함께 시행되어야 하는 상호보완적인 검사이다.

## 요 약

갑상선암 환자의 경부 림프절에서 미세침흡인생검술(fine needle aspiration biopsy, FNAB)을 시행하며 얻은 미세침세척액의 티로글로불린(thyroglobulin, Tg)측정법의 진단적 성격과 유용성을 알아보기 위하여 FNAB 세포검사의 결과와 비교하였다. 갑상선암의 경부림프절 전이가 의심되어 초음파 시행한 총 37명의 환자 48개의 FNAB 검체를 대상으로 하였고, 수술 후 조직검사결과 또는 장기간 영상 추적검사를 기준으로 하여 세포검사와 미세침세척액 티로글로불린(FNAB-Tg) 측정법을 비교하여, 각 검사의 특이도, 민감도 및 정확도를 평가하였다. 추가적으로 Tg-항체가 양성일때 FNAB-Tg 검사에는 어떠한 영향을 미치는지 Tg-항체 검사를 같이 시행한 34명을 대상으로 분석하여 보았다. FNAB 검체의 세포검사에서 전이 음성인 36개 검체 중 35개 검체에서 음성을 보였고, 전이 양성인 12개 검체 중 9개 검체에서 양성을 보였다. FNAB-Tg측정법의 경우 전이 음성인 36개의 검체 중 32개의 검체에서 음성을 보였고, 전이 양성인 12개의 검체 중 12개 검체 모두 양성을 보였다. 따라서 세포검사의 민감도와 특이도는 각각 75.0% (9/12)와 97.2% (35/36)였고, 위음성이 25% (3/12)였다. 반면에 FNAB-Tg 측정법의 민감도와 특이도는 각각 100% (12/12)와 88.9% (32/36)였고, 위양성이 11.1% (4/36)였다. 정확도는 두 검사 모두 91.7% (44/48)였다. Tg-항체에 대한 검사 결과를 얻을 수 있는 34명을 따로 분석한 결과, Tg-항체의 존재 유무가 FNAB-Tg 측정법의 진단

능에 영향을 주지 않음을 확인할 수 있었다. FNAB 검체를 이용한 세포검사는 특이도가 높고 반면, FNAB-Tg 측정법은 민감도가 높은 검사임을 확인할 수 있었다. 따라서 림프절 전이가 의심되는 갑상선환자에서 FNAB를 시행할 때 세포검사와 FNAB-Tg 측정법은 동시에 시행되어야 할 상호보완적인 검사들이다.

## REFERENCES

1. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:3590-3594
2. Lee MJ, Ross DS, Mueller PR, et al. Fine-needle biopsy of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a prospective comparison of cytopathologic and tissue marker analysis. *Radiology* 1993;187:851-854
3. Degroot LJ, Kaplan EL, McCormick M et al. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990;71:414-424
4. Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, et al. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003;13:1163-1167
5. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;74:1401-1404
6. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9:105-111
7. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2007;157:101-107
8. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European Journal of Endocrinology* 2004;150:105-112
9. Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 2004;14:959-963
10. Boi F, Baghino G, Atzeni F, et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:1364-1369
11. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid

- carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006;154:787-803
12. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:4278-4281