

갑상선 세침흡인세포검사 2023년 베데스다 시스템, 3판의 하이라이트

송동은

울산대학교 서울아산병원 병리과

Highlights of the 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 3rd Edition

Dong Eun Song, MD, PhD

Department of Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) is crucial for cytopathologists to use a standardized, category-based reporting system for thyroid fine needle aspirations and is effective for clear communication with the referring physicians. The new Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, the third edition in 2023, provides several key updates. The most important update is the assignment of only single name for each of the six diagnostic categories: (I) nondiagnostic; (II) benign; (III) atypia of undetermined significance; (IV) follicular neoplasm; (V) suspicious for malignancy; and (VI) malignant. An implied risk of malignancy (ROM) for each of six categories has been updated based on extensively published data since the second edition of TBSRTC in 2017 and offers both an average ROM for each category and the expected range of cancer risk. Estimated final ROM after excluding “Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary Like Nuclear Features (NIFTP)” for each of six categories has been updated based on the reported mean decreases in the ROM if excluding NIFTP. For atypia of undetermined significance (AUS) category, the subcategorization is simplified and more formalized into 2 subgroups, AUS-nuclear atypia or AUS-other, based on the implied ROM and molecular profiling. For the pediatric thyroid disease, pediatric ROMs and management algorithms are newly added for the same six reporting categories for this age group. New or revised disease nomenclatures including high-grade follicular-derived carcinoma has been updated according to the recently published 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Neoplasms. Brand new two chapters are added including clinical perspectives and imaging studies (Chap. 13) and the use of molecular and other ancillary tests (Chap. 14). The atlas is updated with new images to illustrate more effectively for new disease entity and diagnostic criteria.

Key Words : Bethesda · Cytopathology · Fine-needle aspiration · Terminology · Thyroid

서론

비교적 흔한 질환인 갑상선 결절에 대한 선별 검사인 초음파 유도를 이용한 세침흡인세포검사는 수술적 갑상

선 제거가 필요한 환자들을 효과적으로 선택하기 위한 경제적이면서 안전한 검사방법이다. 다학제 간에 다양한 갑상선 결절을 가지고 있는 환자들에 대해 효과적인 의견 교환과 환자를 위한 최선의 치료방법을 선택하기 위한 수술 전 선별 검사에 대한 병리진단용어의 표준화와 통일화된 세분화는 필수적인 전제조건이다. 표준화된 선별 검사에 대한 진단 용어 시스템은 국내와 국외의 여러 다기관 사이에 환자들의 데이터를 효과적으로 주고 받고, 상호 협력적인 연구와 분석을 수행하는 데 유용한 필수불가결의 전제조건이 된다.

환자에게 첫번째 실시하는 선별검사로서 이용되어 온

Received: May 9, 2024
Revised: May 30, 2024
Accepted: May 30, 2024

+Corresponding author: Dong Eun Song, MD, PhD
Department of Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-5998, Fax: +82-2-472-7898
E-mail: desong@amc.seoul.kr

세침흡인세포검사의 국제적으로 표준화된 병리진단분류법은 계층적 진단 분류를 기본 골격으로 하는 미국의 베데스다 보고 시스템이 대표적이며,¹⁻⁵⁾ 특징적으로 각 범주화된 진단 항목별 많은 문헌의 검토를 통하여 예측되는 악성의 위험도를 제시함으로써 다양한 갑상선 결절들에 대한 병리 선별 진단 결과에 대해 환자들에게 효과적으로 설명하고 또한 임상 의들이 가장 적합한 환자 치료전략을 수립 하는데 큰 도움을 주고 있다. 갑상선 세침흡인 베데스다 보고 시스템의 역사를 살펴보면 첫번째 베데스다 시스템은 2007년 미국의 NCI (National Cancer Institute)가 주관하여 크게 6개의 범주들, 즉 I) 비진단적 (Nondiagnostic or Unsatisfactory), II) 양성, III) 비정형 (AUS (Atypia of undetermined significance)와 FLUS (Follicular lesion of undetermined significance)), IV) 소포 종양 의심 혹은 소포 종양, V) 악성 의심, VI) 악성을 기본골격으로 제시하였다.¹⁻³⁾ 이후 2017년에 두번째 베데스다 시스템은 총 기본 6개 범주화된 진단 카테고리인 2007년 첫번째 시스템과 동일하게 유지하고, 각 진단 카테고리별로 악성도를 최신 문헌의 고찰과 병리 진단의 변화, 특히 NIFTP (Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) 도입과 관련하여 최종 암의 진단에서 NIFTP를 포함하는 경우와 배제하는 경우, 두가지 경우들로 재해석하였다.⁴⁻⁵⁾ 2023년 세번째 베데스다 시스템은 총 18개 다양한 나라의 64명의 저자들이 참여하였고, 2017년 236쪽의 분량에서 2023년 세번째 시스템은 총 290쪽 분량으로 증가되었다. 현재까지 갑상선 베데스다 시스템은 총 7개의 언어로 번역되어 총 26개의 다양한 국가별 조직에서 사용되어지고 있다.

저자는 본론에서 2023년도 3번째 갑상선 베데스다 시스템에서 크게 변경된 내용들을 이전 2017년도 두번째 시스템과 비교하여 강조하고,⁶⁾ 다양한 갑상선 결절에 대한 최신 세포선별검사 검체의 병리 판독 기준에 대한 전반적인 이해도를 높이고자 한다.

본론

2023년도 3번째 갑상선 베데스다 시스템에서 2017년도 두번째 시스템과 비교하여 크게 변경된 내용들은 다음의 총 8가지가 있으며 이들에 대해 간단하게 요약 설명하면 다음과 같다.

베데스다 진단 카테고리를 한가지 용어로 단일화

2023년 베데스다 시스템에서는 총 3개의 카테고리에서 진단 용어를 다음의 한 개의 용어로 단일화 하였다

(I. Nondiagnostic, III. Atypia of undetermined significance 그리고 IV. Follicular neoplasm). 따라서 기존의 Unsatisfactory, Follicular lesion of undetermined significance 그리고 소포 종양 의심 등의 용어의 사용은 더 이상 권장되지 않는다. Unsatisfactory 용어는 구체적인 진단적 정보를 주지 않고 샘플의 병리 판독 적합성을 주로 의미하는 다소 주관적인 용어라는 점에서 배제되었다. Follicular lesion of undetermined significance 용어는 실제로 갑상선 여포세포에서 기원한 병변만을 대상으로 하는 한계가 있고, 따라서 이외에 드물지만 부갑상선 증식성 병변, parafollicular C-cells 에서 유래하는 갑상선 수질암, 그리고 악성 림프종 등의 증례들을 모두 포괄할 수 있는 Atypia of undetermined significance 용어가 최종적으로 가장 부합하다는 결론에 의해 배제되었다. 각 진단 카테고리별 2017년과 2023년 베데스다 시스템들의 진단 카테고리의 비교는 Table 1에 비교 정리하였다.

소아 환자에 대한 진단 카테고리별로 악성 위험도를 최초로 제시

기존의 악성 위험도는 대부분 성인 환자를 대상으로 제시하였는데, 2023년 베데스다 시스템에서 최초로 소아 환자에 대한 각 진단 카테고리별로 악성 위험도를 제시하였고, 성인보다 상대적으로 높은 악성 위험도가 제시되었다. 2023년 베데스다 시스템의 성인과 소아 환자에 대한 각 진단 카테고리별 악성 위험도는 Table 2에 비교 정리하였다. 소아에서도 성인과 마찬가지로 갑상선 여포세포에서 핵의 이형성이 함께 있을 때 높은 악성 위험도가 동반되기 때문에 성인과 마찬가지로 Atypia of undetermined significance 진단 카테고리의 추가적인 세부진단 분류화 작업과 가능하다면 추가적인 분자 검사의 시행이 향후 소아 환자의 예후와 적절한 수술 범위를 결정하는데 중요한 것으로 생각된다.

각 진단 카테고리별로 악성 위험도 업데이트와 평균값을 제시

최신 문헌의 고찰을 통해 각 진단 카테고리별로 악성 위험도를 2023년도 세번째 베데스다 시스템에서 업데이트 하였다. 2010년, 2017년, 그리고 2023년 베데스다 진단시스템들의 악성위험도는 Table 3에 비교 정리하였다. 2010년과 2017년 베데스다 시스템들에서는 악성 위험도를 범위로 제시하였지만, 2023년도 세번째 시스템에서는 최초로 각 진단 카테고리별로 평균 악성위험도를 범위와 함께 제시하였다. 그리고 경계성 종양인 NIFTP (Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like

Table 1. The 2017 and 2023 Bethesda systems for reporting thyroid cytopathology: Recommended diagnostic categories

2017 TBSRTC	2023 TBSRTC
I . Nondiagnostic or Unsatisfactory Cyst fluid only Virtually acellular specimen Other (obscuring blood, clotting artifact etc.)	I . Nondiagnostic Cyst fluid only Virtually acellular specimen Other (obscuring blood, clotting artifact, drying artifact, etc.)
II . Benign Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule etc.)	II . Benign Consistent with follicular nodular disease (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.) Consistent with chronic lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis Other
III . Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	III . Atypia of Undetermined Significance (AUS) Specify if AUS-nuclear atypia or AUS-other
IV . Follicular Neoplasm or Suspicious for a follicular neoplasm Specify if Hurthle cell (oncocytic) type	IV . Follicular Neoplasm Specify if oncocytic (Hürthle cell) type
V . Suspicious for Malignancy Suspicious for papillary carcinoma Suspicious for medullary carcinoma Suspicious for metastatic carcinoma Suspicious of lymphoma Other	V . Suspicious for Malignancy Suspicious for Papillary thyroid carcinoma Suspicious for Medullary thyroid carcinoma Suspicious for metastatic carcinoma Other
VI . Malignant Papillary thyroid carcinoma Poorly differentiated carcinoma Medullary thyroid carcinoma Carcinoma with mixed features (specify) Non-Hodgkin lymphoma Other	VI . Malignant Papillary thyroid carcinoma High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma Medullary thyroid carcinoma Undifferentiated (anaplastic) carcinoma Squamous cell carcinoma Carcinoma with mixed features (specify) Metastatic malignancy Non-Hodgkin lymphoma Other

Table 2. Comparison of risk of malignancy (ROM) of the 2023 TBSRTC diagnoses in pediatric and adults patients

2023 TBSRTC Diagnostic categories	ROM, Mean% (range)	
	Pediatric patients	Adults patients
Non-diagnostic	14 (0-33)	13 (5-20)
Benign	6 (0-27)	4 (2-7)
Atypia of Undetermined Significance	28 (11-54)	22 (13-30)
Follicular Neoplasm	50 (28-100)	30 (23-34)
Suspicious for Malignancy	81 (40-100)	74 (67-83)
Malignant	98 (86-100)	97 (97-100)

Table 3. Comparison of risk of malignancy (ROM) of the 2010, 2017 and 2023 Bethesda systems for reporting thyroid cytopathology with expected ranges based on surgical specimens

TBSRTC Diagnostic categories	ROM, Mean% (range)		
	2010	2017	2023
Nondiagnostic	(1-4)	(5-10)	13 (5-20)
Benign	(0-3)	(0-3)	4 (2-7)
Atypia of Undetermined Significance	(~5-15)	(~10-30)	22 (13-30)
Follicular neoplasm	(15-30)	(25-40)	30 (23-34)
Suspicious for Malignancy	(60-75)	(50-75)	74 (67-83)
Malignant	(97-99)	(97-99)	97 (97-100)

Table 4. Comparison of estimated final risk of malignancy (ROM) Of TBSRTC diagnostic categories if excluding diagnoses of "Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features (NIFTP)

2023 TBSRTC Diagnostic category	Estimated final ROM if excluding NIFTP	
	2017 (range%)	2023 (mean%)
Nondiagnostic	5-10	12
Benign	0-3	2
Atypia of Undermined Significance	6-18	16
Follicular Neoplasm	10-40	23
Suspicious for Malignancy	45-60	65
Malignant	94-96	94

nuclear features) 진단 도입과 관련하여 최종 암의 진단에서 NIFTP를 포함하는 경우와 배제하는 경우, 두가지 경우들에 대한 각 진단 카테고리별 2023년 베데스다 시스템의 악성위험도의 평균값을 업데이트 하였고, 2017년도 악성 위험도 범위와 2023년도 악성 위험도 평균값은 Table 4에 비교 정리하였다. NIFTP를 배제하는 경우의 2023년 베데스다 시스템의 악성위험도의 평균값은 Nondiagnostic (12%)과 Suspicious for malignancy (65%) 카테고리들을 제외하면 나머지 진단 카테고리들은 2017년 시스템에서 제시한 범위 내로 제시되었다.

Atypia of undetermined significance (AUS) 진단 범주의 악성 위험도에 근거한 두가지 세부 카테고리로 진단을 세분화

악성위험도가 갑상선 여포세포에서 핵의 이상을 동반했을 때 큰 차이에 근거하여 AUS with nuclear atypia와 AUS-other의 두가지 세부 카테고리 중에서 한 개를 되도록이면 필수적으로 선택하도록 제시하였다. 2017년 베데스다 시스템에서는 다음의 6가지, 즉 a) 세포학적 비정형 b) 구조학적 비정형 c) 세포학적 그리고 구조학적 비정형 d) Hürthle 세포 비정형 e) 비분류 비정형 f) 비정형 림프계 세포등으로 세분화하였다.⁴⁾ 2023년과 2017년도 베데스다 시스템들의 AUS 카테고리를 서로 비교해보면, 기존 2017년 시스템의 세포학적 비정형과 세포학적 그리고 구조학적 비정형은 2023년도 AUS with nuclear atypia 세부 카테고리에 해당하고, 2017년 시스템의 나머지 세부 항목들인 구조학적 비정형, Hürthle 세포 비정형, 비분류 비정형 그리고 비정형 림프계 세포등은 2023년도 AUS-other의 세부 카테고리로 분류된다. 그리고 Hürthle 세포 비정형의 용어의 경우 2023년 베데스다 시스템에서는 2022 WHO 갑상선 종양 분류에서 호산성 여포세포 증식성 병변에는 oncocytic의 용어로 통일화하고 더 이상 Hürthle 용어를 사용하지 않기로 결정하였기 때문에, 2022 WHO 업데이트를 반영하여 oncocytic/oncocyte atypia 용어로

최종 교체하였다.

최신 2022 WHO 갑상선 종양 진단 용어의 반영

악성 진단 카테고리의 경우 cribriform morular thyroid carcinoma 그리고 high-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma 등의 2022 WHO에 제시된 새로운 진단 용어를 반영하였고, papillary thyroid carcinoma의 아형들은 기존의 variant 용어 대신 subtype 용어를 통일적으로 사용하였다.

High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma 용어 도입

기존의 Turin's criteria 에 의해 진단하는 poorly differentiated thyroid carcinoma 진단 용어와 2022 WHO에서 새롭게 제시된 differentiated high-grade thyroid carcinoma 모두를 포함하는 high-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma 라는 포괄적인 진단 용어를 도입하였고, 이는 2023년 베데스다 시스템의 10번째 chapter의 제목으로 반영되었다.

2023 세번째 시스템에서 새로운 두개 chapters 추가

2017년 베데스다 시스템에서는 총 12개의 chapters로 구성되었는데, chapter 13. Clinical perspectives and image studies 그리고 chapter 14. Molecular and other ancillary tests가 새롭게 추가되어 2023년 베데스다 시스템은 총 14개의 chapters로 구성되었다. 13장에서는 다양한 다학제 간에 효과적인 환자 접근을 위한 "Thyroidology", "Thyroidologists" 등의 용어가 제시되었고, 다양한 방사선학적 갑상선 결절의 진단 기준을 제시하였다(TI-RADS, Thyroid imaging reporting and data system, The European - TI-RADS 그리고 Korean-TI-RADS). 14장에서는 현재 주로 북미에서 실시되고 있는 ThyroSeq v3 Genomic Classifier, Afirma Genomic Sequencing Classifier (GSC) and Xpression Atlas, 그리고 ThyGeNEXT and ThyraMIR 등의 다양한

분자검사들을 종류별로 포함하고 있는 바이오 마커들과 효용성에 대해 비교 정리하였다. 이들 세가지 분자 검사 방법의 민감도는 91-94%, 특이도는 62-82%, 음성 예측도는 95-97%, 양성 예측도는 47-66% 정도로 보고되었고, ThyroSeq v3 Genomic Classifier의 성적이 가장 우수하였다. 하지만 갑상선 세포진단은 위의 다양한 분자검사들의 결과와는 독립적으로 진단되어야 한다고 강조하였고, 다만 환자에게 적합한 치료방법을 결정하거나 임상적 예후를 설명하는 용도로 활용할 수 있다고 설명하였다.

2017 두번째 시스템의 사진 이미지를 변경하거나 새롭게 업데이트

각 진단 카테고리별로 새로운 이미지로 최대한 교체하였고, 특히 새롭게 반영된 WHO 진단의 경우 각 질환에 대한 새로운 이미지 사진을 첨부하였다. 갑상선 유두암에서는 NTRK 유전자 융합 양성인 증례와, 갑상선 유두암의 아형에서 배제된 cribriform morular thyroid carcinoma 증례 그리고 differentiated high-grade thyroid carcinoma 증례의 사진들이 새롭게 추가되었다.

결론 및 요약

다양한 갑상선 결절들에 대한 선별검사 검체의 병리 진단은 임상과의 효과적인 의사소통과 최적의 환자 진료 방침을 결정하기 위해 임상들이 이해하기 어려운

구체적인 병리 소견의 기술 대신 통일화된 체계적인 진단 양식의 사용을 통해 이루어 질 수 있고, 따라서 갑상선 베데스다 시스템의 사용은 필수적으로 요구된다. 갑상선 결절에 대한 효과적인 접근은 다학제 간의 유기적이고 포괄적인 접근에 의해 가능하며, 추후에도 갑상선 세침흡인세포검사 검체들에 대한 베데스다 진단 시스템의 각 진단 카테고리 별로 일관성 있는 진단 기준 확립을 위한 표준화 작업과 다양한 병리 의사들 간에 진단의 일치율을 높이기 위한 훈련이 요구된다고 사료된다.

References

- 1) Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2009;19:1159-1165.*
- 2) Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009;132:658-665.*
- 3) Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Definitions, criteria and explanatory notes. 1st ed. New York: Springer; 2009.*
- 4) Ali S, Cibas E. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. Cham (Switzerland): Springer; 2018.*
- 5) Cibas ES, Ali SZ. *The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2017;27:1341-1346.*
- 6) Ali S, VanderLaan P. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd ed. Cham (Switzerland): Springer; 2023.*