

유두상 갑상선암 환자에서 림프절 전이 진단을 위한 미세침세척액의 티로글로불린 측정의 유용성

정경순

고신대학교 의과대학 영상의학교실

Usefulness of Thyroglobulin Measurement in Fine-needle Aspiration Washout for Diagnosis of Lymph Node Metastasis in the Patients with Papillary Thyroid Cancer

Kyung-Soon Jeong

Department of Radiology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: The aim of our study was to evaluate the utility of thyroglobulin(Tg) measurement in fine-needle aspiration(FNA) for detecting cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer(PTC).

Materials and Methods: We performed ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology(FNAC) and Tg-FNA for 49 ultrasonographically suspicious lymph nodes in 42 PTC patients. Twenty eight patients were waiting surgery and the remaining 14 patients had undergone thyroid surgery for papillary thyroid cancer. The final diagnosis were determined based on the results of histological examination(n=49).

Results: Lymph node metastasis were confirmed in 46 lymph nodes. FNAC detected 39 metastatic lymph nodes, and Tg-FNA detected 41 metastatic lymph nodes. Two lymph nodes with a negative results on both methods had metastatic lymph nodes on the results of histological examination. The sensitivities of FNAC, Tg-FNA and combined both methods were 84.7%, 89.1% and 97.8%, respectively.

Conclusion: Ultrasonography with both FNAC examination and Tg measurement in FNA washout is highly sensitive and give important information for detecting lymphnode metastasis in patients with papillary thyroid cancer.

Key words : Thyroid, fine-needle aspiration, thyroglobulin, lymph node metastasis

서론

유두상 갑상선암은 갑상선에서 발생하는 가장 흔한 악성종양으로 비교적 예후는 좋은 것으로 알려져 있다. 그러나 경부 림프절 전이는 비교적 흔하여, 수술 후 경부 림프절로의 전이는 5-13%로 보고되고 있다.¹⁾ 이런 이유로 갑상선 절제술과 함께 경부 림프절 절제술(cervical lymphnode dissection)이 일반적으로 권유된다. 또한 진단 당시 경부 림프절 전이를 동반하는 갑상선 잠재암(occult thyroid cancer)도 전체 갑상선암의 10-20% 정도를 차지

하고 있다.^{2,3)} 그러므로 유두상 갑상선 환자에서 수술 전 또는 수술 후 검사에서 경부 림프절로의 전이 유무의 진단은 매우 중요하다.

경부 초음파 검사는 경부 림프절 전이의 진단에 매우 중요한 검사이다. 그러나 경부 림프절 종대는 전이 이외에도 다양한 질환에서 나타나기 때문에 특이도는 상대적으로 낮다. 또한 미세침흡인생검술은 초음파검사의 특이도를 개선시키나, 비진단적 검체율이 5-10%이고, 가음성률(false negative result)이 6-8%까지 보고되고 있다.^{4,5)} 최근에 유두상 갑상선암 환자에서 미세침흡인생검술 후 미세침세척액에서 티로글로불린을 측정하는 방법이 림프절 전이를 진단하는데 도움이 된다는 보고들이 있었다.^{5,6)} 이에 저자는 본원에서 시행한 유두상 갑상선암 환자에서 수술 전 또는 수술 후 경부 림프절 전이에 미세침

교신저자 : 정 경 순

주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 복음병원 영상의학과
TEL : +82-51-990-6341, FAX:+82-51-255-2764
E-mail : soon0105@hanmail.net

세척액 티로글로불린 측정의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2008년 3월부터 2009년 5월까지 고신대학교 복음병원에서 유두상 갑상선암 환자에서 경부초음파에서 경부 림프절 전이가 의심되었던 49개의 림프절에서 초음파 유도 미세침흡인생검술과 함께 미세침세척액의 티로글로불린 검사를 시행하였다. 대상환자는 총 42명으로 28명은 수술 전 환자이고, 14명은 갑상선 수술 후 추적검사를 시행한 환자였다. 환자들의 나이는 25세에서 68세 사이로 평균 46세였다. 36명은 여자, 6명은 남자 환자였다. 초음파 유도 미세침흡인생검술을 시행하기 전에 경부에 대한 초음파검사를 시행하였다. 초음파 검사에서 전이 림프절의 기준은 1) 단경과 장경의 비가 0.7이상 2)불규칙한 내부 에코 3)내부 석회화 포함 4) 내부 낭성 변화였다. 전이림프절이 의심되는 경우 환자에게 시술의 목적과 부작용을 설명한 후 환자의 동의를 얻은 후 미세침흡인생검술을 시행하였다. 또한 전이 판정을 위한 대조군으로 양성림프절 종대 환자 70명에서 미세침세척액에서 티로글로불린을 측정하였다.

미세침흡인생검술은 초음파 유도하에 시행하였으며 22게이지 바늘이 장착된 10cc 주사기를 사용하여 손기법(free hand technique)으로 시행하였다. 생검된 흡인액을 슬라이드에 뿌려 세포검사를 위한 검사물을 얻은 후 그 주사기로 1cc 생리식염수를 흡인하여 검사를 위한 튜브에 담아 티로글로불린 검사를 시행하였다. 양성 림프절의 경우 먼저 흡인하여 흡인한 액체를 생리식염수로 희석시키지 않고 티로글로불린 검사물로 사용하였고, 이후 찌그러진 림프절벽에서 미세침흡인생검술을 시행하여 세포검사를 위한 검사물을 얻었다. 티로글로불린값은 면역방사선법(Radioimmuno assay)을 이용하여 측정하였고 값이 0.1ng/mL미만으로 나오면 0.1ng/mL로, 5000ng/mL이상으로 나오면 5000ng/mL으로 정하였다.

미세침세척액에서 티로글로불린은 대조군의 평균보다 2배의 표준편차보다 높은 동시에, 자신의 혈청 티로글로불린 값보다 높은 경우에 전이가 있는 것으로 판단하였다. 대조군으로 양성림프절종대에서 시행한 미세침세척액의 티로글로불린값은 5.9 ± 2.1 ng/mL였다. 따라서 미세침세척액에서 티로글로불린 값이 자신의 혈청 티로글

로불린 값과 10.1 ng/mL 보다 모두 높은 경우에 양성으로 판단하였다.

최종 진단은 42명 모두 수술로 확진하였다.

결 과

미세침흡인생검술을 시행한 경부림프절의 크기는 평균 11mm로 최저 6mm, 최고 32.8mm 였다.

림프절 전이로 최종진단된 경우는 46례이며, 3례는 림프절 전이가 아닌것으로 최종진단하였다. 림프절 전이로 최종 진단된 림프절의 크기는 11.2 ± 5.4 mm이었고, 양성 림프절로 최종 진단한 림프절의 크기는 10.2 ± 3.3 mm로 유의한 차이는 없었다.

양성 림프절로 최종 진단한 3례는 미세침흡인생검술과 미세침세척액 티로글로불린 측정법 모두에서 음성으로 판단되었다.

총 46례의 림프절 전이 중에서 39례에서 미세침흡인생검술에서 림프절 전이로 판단되었다. 나머지 7례중 5례는 미세침흡인 세포검사에서는 림프절 전이가 없는 것으로 판단되었고, 2례는 낭성변화로만 기술되었다.

미세침세척액 티로글로불린 검사에서는 림프절 전이로 확진된 46례중 41례는 미세침흡인세척액 티로글루블린 값이 자신의 혈청 티로글로불린 값과 10.1 ng/mL 보다 모두 높아 양성으로 판단하였다. 그 외 5례는 음성으로 판단하였다(Table 1).

Table 1. FNAC, Tg-FNA, FNAC/Tg-FNA, and final results for 49 cervical lymph nodes

Final Result	FNAC		Tg-FNA		Combined FNAC/Tg-FNA	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Metastasis(-)	3	0	3	0	3	0
Metastasis(+)	7	39	5	41	1	45

FNAC: fine needle aspiration cytology, Tg: thyroglobulin, FNA: fine needle aspiration

두 검사에서 모두 전이가 없다고 판정되었던 1례는 림프절절제에서 림프절 전이로 판정되었다. 미세침세척액 티로글로불린 값은 9.45ng/mL(혈청 티로글로불린 값 79.31ng/mL) 였으며, 미세침흡인생검술에서는 림프절 전이가 없는 것으로 보고되었다.

림프절 전이의 발견에 있어서 미세흡인생검술의 민감도와 특이도는 각각 84.7%(39/46)와 100%(3/3)였다. 미세침세척액 티로글로불린 측정법의 민감도와 특이도는

각각 89.1%(41/46)와 100%(3/3)였다. 두 방법을 함께 적용하여 미세침흡인생검술 혹은 미세침세척액 티로글로불린 측정법 중 어느 한 쪽에서라도 양성인 경우 양성으로 판정할 때 민감도와 특이도는 각각 97.8%(45/46)와 100%(3/3)였다.

고 찰

유두상 갑상선암은 갑상선에서 가장 흔한 악성 종양으로 최근에 건강검진으로 인해 그 빈도는 더욱 증가하고 있다. 유두상 갑상선암은 예후가 다른 종양에 비해 좋은 것으로 알려져 있다. 그러나 경부 림프절 전이는 비교적 흔하여, 수술 전 경부 림프절로의 전이 유무를 발견하는 것이 매우 중요하다.¹⁾ 경부 초음파는 유두상 갑상선암 환자에서 경부 림프절로의 전이 유무를 판별하는 가장 기본적인 검사로써 시행되고 있다. 그러나 검사자에 의존적인 검사이고, 경부림프절 종대가 여러 다양한 원인에 의해 나타나기 때문에 특이도는 떨어진다. 초음파 유도하 미세침흡인생검술은 매우 유용한 검사이나, 비진단적 검체율이 높아 상대적인 민감도가 떨어진다.^{4,5)}

티로글로불린은 갑상선 세포에서 만들어지는 물질로, 정상 갑상선 세포뿐 아니라 갑상선암세포에서도 만들어져 분비된다. 따라서 갑상선암으로 수술을 시행한 이후 재발의 지표로 혈청 티로글로불린값을 측정하여 이용하고 있다.⁷⁾ 최근에 림프절 종대에서 미세침세척액 티로글로불린 검사를 통해 림프절 전이를 진단하는 여러 연구가 있었다. 미세침세척액에서 티로글로불린 측정법은 1992년 Pacini 등⁶⁾에 의해 처음으로 보고되었다. 그 연구에 따르면 미세침흡인생검술의 민감도가 85%였으나 미세침세척액 티로글로불린 검사법의 경우 민감도가 100%로 훨씬 우수했다. 본 연구에서도 림프절 전이의 진단에 있어서 미세침흡인생검술이 민감도는 84.7%였으나 미세침세척액 티로글로불린 측정법의 민감도는 89.1%로 미세침세척액 티로글로불린 검사가 진단에 더 도움을 주었다.

경부에서 양성변화를 보이는 전이림프절은 유두상 갑상선암 림프절 전이에서 흔하게 보고되고 있다. 이러한 양성 림프절 전이의 경우 미세침흡인생검술에서 부적절한 검체로 보고되거나, 양성양성질환으로 판정되어 진단을 지연시키기도 한다.⁸⁾ 이런 양성 림프절 전이에서 미세침세척액 티로글로불린 측정이 특히 도움이 된다. 본

연구에서도 양성변화를 동반한 림프절의 경우(n=7) 미세침흡인생검술은 4례에서 양성으로 판정하였으나 미세침세척액 티로글로불린 검사에서는 7례 모두 양성으로 판정하였다(Fig. 1). 이러한 결과는 이전의 보고와도 잘 일치한다.⁹⁾

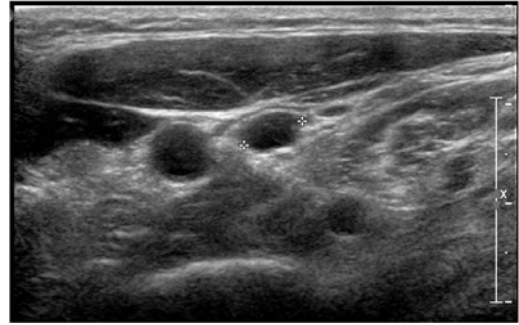


Fig. 1. 47-year-old women with metastatic lymph node. Ultrasonography shows internal cystic change of lymph node in left lateral neck(level IV). Result of fine-needle aspiration cytology was suboptimal(limited cell), but measured thyroglobulin from aspirate of node was greater than 5000 ng/mL.

종합해보면 미세침세척액 티로글로불린은 검사법은 시술자 능력도에 덜 영향받으며, 양성변화를 보이는 림프절의 진단에 특히 도움이 된다. 이와 반대로 미세침흡인생검술은 유두상 갑상선 암 이외의 림프절 전이나 림프절 종대를 일으키는 다른 양성질환을 진단할 수 있다.

최근에 미세침세척액에서 티로글로불린 측정법이 진단에 도움을 준다는 보고에서 여러 다양한 기준값(cut-off value)을 제시하였다. Frasoldati 등⁵⁾에 의하면 기준값을 갑상선 수술전 환자는 39.3ng/mL, 갑상선 제거후 환자는 1.1ng/mL로 정하였을 때 민감도와 특이도는 각각 84%, 95.4%였다. Snozek 등¹⁰⁾은 갑상선 수술을 받은 환자를 대상으로 기준값을 1ng/mL로 정하였을 때 민감도, 특이도, 양성 예측도(positive predictive value)는 각각 100%, 96.2%, 97.2%였다. 다른 연구들에 따르면 미세침세척액 티로글로불린검사법에서 림프절 전이를 판단하는 기준으로 대조군의 미세침세척액 티로글로불린값의 평균에서 2배 표준편차보다 높은 경우에 전이로 판단하였다.^{6,11)} 그러나 미세침흡인생검 과정에서 피에 의한 오염시 혈청 티로글로불린에 의해 미세침세척액 티로글로불린 값이 상승할 가능성이 있으므로, 미세침세척액의 티로글로불린 값이 혈청 티로글로불린 값보다 높은 경우에 전이로 판정한 보고도 있다.¹²⁾ 본 연구에서는 대조군의 미세침세척액 티로글로불린값의 평균에서 2배 표준편차보다 높은

경우와 환자의 혈청 티로글로불린 값보다 모두 높은 경우에 전이로 판단하였다. 이런 기준을 적용했을 때 가음성이 5례에서 있었고(Table 2), 미세침세척액의 티로글로불린 값의 기준값에 대한 연구는 더 많은 수의 환자에서 추가적인 검증이 필요할 것이다.

Table 2. Individual data of false negative cases of Tg-FNA

Patients	Age (yr)	Gender	Thyroid presence	Serum Tg (ng/mL)	Tg-FNA (ng/mL)	Cytology	Histology
1	62	F	-	<0.1	7.05	metastasis	metastasis
2	35	F	+	<0.1	<0.1	metastasis	metastasis
3	21	F	-	88.06	24.23	metastasis	metastasis
4	57	F	+	48.65	24.28	metastasis	metastasis
5	39	F	+	11.75	7.26	negative	metastasis

Tg: thyroglobulin, FNA: fine needle aspiration, F: female

미세침흡인생검술과 미세침세척액 티로글로불린 검사법이 매우 유용하나 본 연구에서 1례에서 두검사법 모두 가음성(false-negative)결과가 나왔다. 그러나 경부 초음파에서 전이가 의심되는 림프절이었기 때문에 수술을 시행하여 이러한 경우는 경부 초음파가 최종 진단에 도움이 되었다.

본 연구는 49례의 림프절을 대상으로 하여 전체 대상 환자수가 적었다는 제한점이 있다. 따라서 미세침세척액 티로글로불린 검사법의 진단적 가치는 좀 더 많은 환자에서 추가적인 검증이 필요하리라 생각된다.

결론적으로 유두상 갑상선 암 환자에서 경부 림프절 전이의 진단에 있어서 경부 초음파 검사와 미세침세척액 티로글로불린측정법, 미세침흡인생검술 결과를 종합하여 판단하는 것이 환자의 치료방향을 결정하는데 도움이 되리라 생각된다.

참고문헌

- Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 104:954-962, 1988
- Monchik JM, De Petris G, De Crea C. Occult papillary carcinoma of the thyroid presenting as a cervical cyst. *Surgery* 129:429-432, 2001
- Matsuda M, Nagumo S, Koyama H, Wada A. Occult thyroid cancer discovered by fine-needle aspiration cytology of cervical lymph node: a report of three cases. *Diagn Cytopathol* 7:299-303, 1991
- Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocrine Practice* 10:261-268, 2004
- Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 9:105-111, 1999
- Pacini F, Fugazzola I, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in the needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1401-1404, 1992
- Panza N, Lombardi G, De Rosa M, Pacilio G, Lapenta L, Salvatore M. High serum thyroglobulin levels. Diagnostic indicators in patients with metastases from unknown primary sites. *Cancer* 60:2233-2236, 1987
- Ustun M, Risberg B, Davidson B, Berner A. Cystic change in metastatic lymph nodes: a common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 27:387-392, 2002
- Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, Giorgino F. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 13:1163-1167, 2003
- Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, Grabe SK. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4278-4281, 2007
- Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 14:559-563, 2004
- Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Amino N, Kuma K. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 29:483-485, 2005