

갑상선암 환자에서 측경부 림프절 전이여부 진단에 세침흡인세포검사가 믿을만한가?

¹포항성모병원 외과, ²아주대학교 의과대학 외과학교실
서수한¹ · 이정훈² · 소의영²

In Thyroid Cancer Patients, Is Preoperative FNAB-C Reliable for Prediction of Lateral Cervical LN Metastasis?

Su Han Seo¹, Jung Hun Lee², Euy Young Soh²

¹Department of Surgery, St. Mary's Hospital, Pohang; ²Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: The goal of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of preoperative fine needle aspiration biopsy cytology (FNAB-C) in predicting lateral lymph node metastasis in papillary thyroid cancer patients.

Methods: A total of 592 patients who underwent thyroid cancer surgery and intra-operative lateral cervical LN frozen section or RND, from January 2002 to December 2011, were evaluated retrospectively. Among them, 228 cases had suspicious findings in FNAB-C of lateral nodes. We reviewed their radiological and pathological reports.

Results: Intra-operative frozen section examination was performed in 540 cases and RND was performed in 314 cases. This study included 534 women (83.4%) and 106 men (16.6%). Patients' ranged in age from 9 to 83 years (mean, 45.65 years). FNAB-C was performed in 228 cases. The sensitivity and specificity of FNAB-C was 71.5% and 78.6%, respectively; 35.9% of cases had a false negative result. The combination of FNAB-C and intra-operative frozen section test sensitivity and specificity was 87.2% and 93.6%, respectively.

Conclusion: The results for sensitivity in FNAB-C actually appear low, and false negative results were very high. In papillary thyroid cancer in patients with FNAB-C, even if the result is negative, if lymph node metastasis is suspected based on radiologic evidence, frozen section examination should be performed for determination of metastasis.

Key Words: Thyroid carcinoma, Lateral cervical lymph node, FNAB-C, Frozen section biopsy

중심 단어: 갑상선 암, 측경부 림프절, 세침흡인세포검사, 동결절편조직검사

Received March 13, 2013,
Revised April 21, 2014,
Accepted June 3, 2014
Correspondence: **Euy Young Soh**
Department of Surgery, Ajou University
School of Medicine, 206 Worldcup-ro,
Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5000
Fax: +82-31-216-6380
E-mail: sohey@ajou.ac.kr

서론

갑상선암은 전세계적으로 가장 많은 암종의 하나이다.(1) 또 갑상선 암은 높은 빈도의 림프절 전이를 보이는 암이며 경부 림프절 전이율은 35~80%로 보고되고 있다.(2,3)

미국 갑상선 학회(American Thyroid Association) 진료지침에서는 분화 갑상선암 환자에서 수술 전 경부 초음파 검사를 통해 경부 림프절 전이여부를 확인하기를 권고하고 있다.(4) 술 전

에 세침 흡인 세포 검사(Fine needle aspiration biopsy)에서 갑상선 암으로 확인된 경우 병변의 동측 경부 림프절뿐만 아니라 반대쪽 경부 림프절까지 초음파를 시행하여 림프절 전이 여부를 확인하여야 한다.(4) 초음파 가이드 세침흡인세포검사(Ultrasound-guided FNAB-C)는 의심되는 림프절이 있을 때 전이 여부를 확인하고자 시행하게 되며 결과적으로 치료 방법의 결정에 영향을 미치게 된다.(4)

현재까지 초음파 가이드 세침흡인세포검사는 림프절 전이여

부를 확인하는 가장 좋은 방법으로 알려져 있으며, 비진단적 (Non-diagnostic) 결과가 5~10%, 위 음성(False negative) 결과가 6~8%로 알려져 있다.(5,6)

본원에서는 갑상선암 환자에서 술전 병기 확인을 위해 일상적으로 경부 초음파를 시행하고 있으며, 경부 초음파에서 경부 림프절 전이가 의심되는 경우 세침흡인세포검사를 시행하게 된다. 세침흡인세포검사의 결과에 따라 저자들은 갑상선암 환자의 수술 범위를 결정하게 된다.

그러나 수술 전 경부 초음파에서 측 경부 림프절 전이가 의심되는 림프절에서 세침흡인세포검사를 시행하였으나 세포검사에서 전이 음성의 결과를 보였을 때 저자들은 정확한 검사 결과를 위해 수술 중 동결절편 검사를 시행한다. 수술 중 동결절편 검사 시행 후에 갑상선암 환자의 수술 범위를 최종적으로 결정하게 된다.

이에 저자들은 갑상선암 환자에서 수술 전 경부 림프절 병기 결정을 위해 시행한 여러 기관들의 보고를 살펴보고 본원의 결과와 비교해 보고자 이 연구를 진행하였다. 또한 저자들은 갑상선암 환자에서 경부 림프절 전이여부를 확인하기 위한 수술 중 동결 절편검사의 유용성에 대해서도 확인해 보고자 한다.

방 법

1. 환자

2002년 1월부터 2011년 12월까지 약 10년간 본원에서 시행한 갑상선암 수술 환자 4,082명 중에서 분화 갑상선암 수술 중 측경부 림프절의 동결절편검사 또는 변형근치 경부림프절 광청술(Modified radical neck dissection)을 시행한 592명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 이 중 양쪽 병변에 대해 수술 중 측경부 림프절의 동결절편검사 또는 변형근치 경부림프절 광청술을 시행한 환자는 58명으로 최종 통계에서는 640건으로 분석하였습니다.

이전에 갑상선 수술 또는 경부 수술을 시행 받은 과거력이 있는 환자 또는 갑상선암 수술 후 재발 환자들은 해부학적 구조가 왜곡될 수 있어서 이 연구에서는 제외했다.

2. 갑상선암 환자의 술전 병기 결정

본원에서는 분화 갑상선암의 수술 전 병기를 결정하기 위한 검사로 경부 초음파와 경부 컴퓨터 단층 촬영을 일반적으로 시행한다. 수술 전 병기 결정은 두 개의 큰 흐름으로 구성된다(Fig. 1).

첫째는 주로 영상의학과 전문의에 의해서 진행된다. 먼저 영상의학과 전문의는 경부 초음파를 시행하여 측경부 림프절의 전이 여부를 확인한다. 초음파 소견상 의심되는 림프절 전이가 있는

경우에 초음파 유도하 세침흡인세포검사를 시행하여 림프절 전이가 확인되는 경우에 동측 측경부 림프절에 대하여 변형근치 경부림프절 광청술을 시행하게 된다. 세침흡인세포검사상 전이없음이거나(Negative), 의심되거나(Suspicious), 진단 부적합(Non-diagnostic) 결과를 보일 경우에는 수술 중에 동결절편 검사를 시행하여 변형근치 경부림프절 광청술 여부를 결정하게 된다. 둘째는 주로 외과의사의 판단에 의해 진행된다. 경부 초음파에서 전이가 의심되는 측경부 림프절이 없더라도 경부 컴퓨터 단층 촬영에서 의심되는 림프절이 보이는 경우에는 수술 중 동결절편 검사를 시행하여 전이여부를 확인한다. 역시 전이가 확인되면 변형근치 경부림프절 광청술을 시행하며, 전이가 없는 경우는 변형근치 경부림프절 광청술을 시행하지 않는다.

3. 통계분석

592명의 환자에서 최종적인 병리조직결과를 확인하였고 후향적으로 세침흡인세포검사 시행여부와 세침흡인세포검사의 결과를 확인하였다. 측경부 림프절 전이에 대한 세침흡인세포검사의 민감도(Sensitivity), 특이도(Specificity), 양성예측도(Positive predictive value), 음성예측도(Negative predictive value), 위음성(False negative)를 구하고, 세침흡인세포검사와 수술중 동결 절편 검사를 같이 시행하였을 경우 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 위음성을 구한다음, 세침흡인세포검사 진단의 정확성과 세침흡인세포검사와 수술중 동결 절편 검사를 같이 시행한 경우 진단의 정확성을 카이제곱검정(Chi-square test)을 이용하여 비교하였다. P값은 0.05 이하를 통계적으로 의미 있는 값으로 정했다.

4. 윤리적 진술

본 연구는 승인번호 AJIRB-MED-MDB-12-215로 기관감사

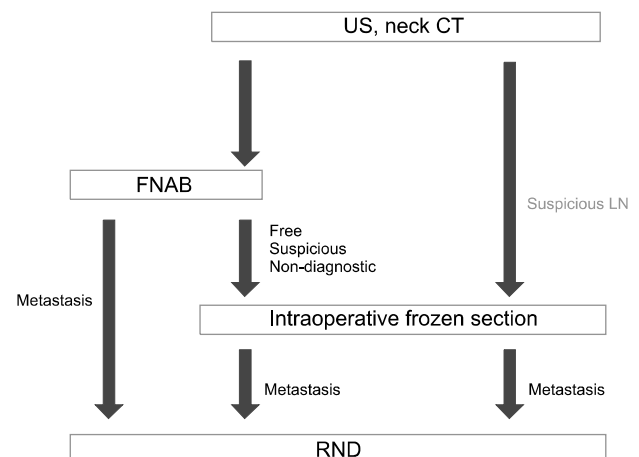


Fig. 1. Preoperative staging of PTC.

위원회의 승인을 받아 진행하였다.

결 과

총 592명의 분화 갑상선 암 환자에서 540건의 수술중 동결 절

Table 1. Clinicopathological data of the patients

	Mean (range)	Number (%)
Age	46.65 (9~83)	
Gender		
Men		106 (16.6)
Women		534 (83.4)
Pathology		
PTC (Papillary thyroid cancer)		606 (94.7)
PTC follicular variant		28 (4.4)
Medullary thyroid cancer		2 (0.3)
Follicular carcinoma		4 (0.6)
T-stage		
1a		90 (14.0)
1b		50 (7.8)
2		25 (3.9)
3		465 (72.7)
4a		10 (1.6)
N-stage		
N0		189 (29.5)
N1a		126 (19.7)
N1b		325 (50.8)
Thyroidectomy		
Total thyroidectomy		624 (97.5)
Subtotal thyroidectomy		2 (0.3)
Hemithyroidectomy		14 (2.2)
Node dissection		
CCND		325 (50.8)
mRND		315 (49.2)
Multifocality		
Yes		287 (44.8)
No		353 (55.2)

편 검사를 시행하였으며 315건의 변형근치 경부림프절 광청술을 시행하였다. 남자는 106 (16.6%)명, 여자는 534 (83.4%)명이었으며 전체 환자의 평균 나이는 45.65세(범위, 9~83)였다 (Table 1). 총 228건의 세침흡인세포검사가 시행 되었으며 97건에서 전이로 확인되어 변형근치 경부림프절 광청술을 시행하였으며 나머지 131건은 수술중 동결 절편 검사를 시행했다(Fig. 2). 전이가 의심되거나(Suspicious), 비진단적(Non-diagnostic), 전이없음(Negative) 결과는 각각 11, 17, 103건이었으며 모두 수술 중 동결 절편 검사를 시행하였고 세침흡인세포검사에서 전이없음 결과였던 103건 중에 수술 중 동결 절편 검사에서 전이로 진단된 경우는 37건이었다(Table 2).

수술 전 경부 초음파에서 전이가 의심되는 림프절은 없었지만 경부 컴퓨터단층촬영에서 의심되는 림프절이 보이는 경우 외과 의사에 의해 수술중 동결 절편 검사를 시행하였으며 총 412 건의 수술중 동결 절편 검사가 시행되었다(Fig. 3). 이중 전이는 151 건으로 확인되었다.

세침흡인세포검사의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 위음성은 각각 71.5%, 78.6%, 95.4%, 64.1%, 25.7%였다. 세침흡인세포검사와 수술중 동결 절편 검사를 동시에 시행한 경우 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 위음성은 각각 87.2%, 93.6%, 98.1%, 89.3%, 12.8%로 확인되었다. 카이제곱검정을 통해 두 진단방법을 비교하였을 때, 세침흡인세포검사보다 세침흡인세포검사와 수술중 동결 절편 검사 동시에 시행한 경우에 민감도, 특이도는 통계적으로 의미 있게 증가했으며 위음성은 통계적으로 의미 있게 감소하였다(Table 2).

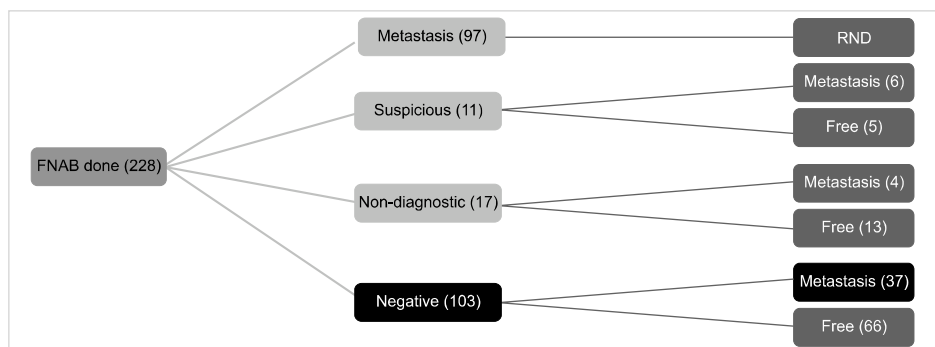


Fig. 2. Result of FNAB-C done.

Table 2. Diagnostic accuracy of FNAB-C vs FNAB+intraoperative frozen section

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	FN (%)
FNAB-C	71.5 (103/144)	78.6 (66/84)	95.4 (103/108)	64.1 (66/103)	25.7(37/144)
FNAB-C+Intraoperative frozen section	87.2 (265/304)	93.6 (324/346)	98.1 (254/259)	89.3 (325/364)	12.8 (39/304)
P value	0.001	0.000	0.148	0.000	0.000



Fig. 3. Result of FNAB-C not done.

고찰 및 결론

갑상선암은 주변 림프절 전이가 잘되는 것으로 알려져 있으며 갑상선암의 림프절 전이가 가장 먼저 일어나는 림프절은 일반적으로 병변의 동측에 있는 중앙부 림프절 구획(Central compartment)이다.(7-14) 예방적인 중앙구역 림프절 절제술에 대해서는 논란이 있으며, 미국 갑상선 학회 가이드라인에서는 림프절 전이가 확인된 경우에 치료적인 림프절 절제술을 시행하도록 하였으나(권고수준 2), 임상적으로 림프절 침범 소견이 없더라도 진행된 원발암인 경우(T3, T4)에는 동측 또는 양측 또는 중앙 구역 림프절 절제술을 시행할 수 있다고 하였다(권고수준 3).(4) 반면에 한국이나 일본의 내분비 외과 의사들은 갑상선 전 절제술과 함께 중앙 구역 림프절 광청술을 반드시 시행하여야 한다고 주장한다.(15-18) 본원에서는 일반적으로 예방적인 중앙 구역 림프절 절제술을 시행하고 있기 때문에 수술 전에 중앙구역 림프절 전이 유무는 수술 범위를 결정하는데 있어 영향을 미치지 않는다.

그러나, 측 경부 림프절 전이에 있어서는 예방적인 림프절 절제술보다는 조직학적으로 림프절 전이가 진단된 환자에 한해 시행하는 치료적인 림프절 절제술(Therapeutic lymph node dissection)이 일반적으로 권고되고 있다.(4) 경부 림프절의 전이의 생존율과 재발율에 영향은 아직 논란의 여지가 있지만, 잔존 림프절 전이는 갑상선암의 국소재발을 높여 반복적인 수술과 치료로 인하여 삶의 질을 저하시킨다.(8,19) 그러므로, 수술 전 측 경부 림프절의 전이여부를 확인하기 위한 검사는 외과의사에게는 매우 중요하며 수술 범위를 결정하고 계획을 세우는데 반드시 필요한 과정이다.(20)

일반적으로 여러 연구에서 세침흡인세포검사를 통한 갑상선암의 림프절 전이의 진단율은 매우 높게 보고된다. 예를 들면, Robert 등(21)은 갑상선암에서 전이된 경부 림프절의 진단으로 초음파 유도하 세침흡인세포검사(US-guided FNAB-C)의 진단율을 민감도 98%, 특이도 95%, 양성예측도 98%, 음성예측도 95%, 진단정확도(Diagnostic accuracy) 97%로 보고하였다.

저자들이 근무하는 병원은 지난 10년 동안 갑상선암 수술을 약 4,000건을 시행한 규모의 병원이며 작년 한해 동안만 약 800건의 갑상선암 수술을 시행한 기관이다. 본원에서는 영상의학과 의사에 의해 수술 전 초음파 검사를 시행하여 림프절 전이가 의심되는 경우 유도하 세침흡인세포검사를 일괄적으로 시행하

고 있으며, 영상의학적 검사에서는 갑상선암의 전이가 의심되지만 초음파 유도하 세침흡인세포검사 결과에서 전이 없음으로 판명된 경우에도 저자들은 수술 중 동결 절편 검사를 시행하여 다시 한번 측경부 림프절 전이 여부를 확인하게 된다. 본 연구에서는 기존의 보고들에 비해서 초음파 유도하 세침흡인세포검사 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 71.5%, 78.6%, 95.4%, 64.1%로 높지 않음을 확인하였고, 위음성율도 35.9%로 상대적으로 높았다(Table 2). 이는 초음파유도하 세침흡인세포검사를 시행하는 의사에 따라 결과가 차이가 날 수 있음을 시사해 준다.

또한 세침흡인세포검사에 수술 중 동결 절편 검사를 측경부 림프절의 전이 여부 진단을 위해 추가하면 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 87.2%, 93.6%, 98.1%, 89.3%로 통계적으로 의미 있는 증가를 보였다. 또한 측경부 림프절 전이 여부 진단에 수술중 동결 절편 검사를 추가함으로써 위음성율이 12.8%로 통계적으로 의미있는 감소를 보였다($P < 0.0001$). 이러한 결과는 측경부 림프절 전이가 있는 환자에서 세침흡인세포검사와 선별적인 수술 중 동결절편 검사는 수술 시에 정확한 림프절 전이의 평가를 가능하게 하여 적절한 치료가 시행될 수 있도록 도와 줄 것이다.

본 연구를 통해서 초음파 유도하 세침흡인세포검사만으로 측경부 림프절 전이 여부를 수술 전에 진단하는 것은 한계가 있다는 것을 확인했으며 수술중 동결 절편 검사를 함께 시행함으로써 측경부 림프절 전이 여부의 진단율을 상승시킬 수 있으며 위음성율도 효과적으로 낮출 수 있음을 확인하였다.

결론적으로 초음파 유도하 세침흡인세포검사가 분화 갑상선암 환자에서 측경부 림프절 진단에 효과적인 진단 방법이지만, 실제 진료 현장에서의 진단율은 기대만큼 높지 않을 수 있다. 이러한 이유로 외과의사들은 측경부 림프절 진단시에 수술 중 동결 절편 검사와 같은 보조적인 검사를 병행할 필요가 있으며, 미세침 검사결과 전이세포가 발견이 되지 않더라도 영상의학적으로 전이가 의심되는 경우에 적극적으로 수술 중 동결 절편 검사를 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295:2164-7.

2. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-73.
3. Clark OH. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med* 1996;165:131-8.
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
5. Boland GW, Lee MJ, Mueller PR, Mayo-Smith W, Dawson SL, Simeone JF. Efficacy of sonographically guided biopsy of thyroid masses and cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1053-6.
6. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97:90-6.
7. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970;26:1053-60.
8. Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:251-61.
9. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880-7.
10. CRILE G Jr. The fallacy of the conventional radical neck dissection for papillary carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1957;145:317-20.
11. Beahrs OH. Surgical treatment for thyroid cancer. *Br J Surg* 1984;71:976-9.
12. Noguchi M, Tanaka S, Akiyama T, Miyazaki I, Michigishi T, Tonami N, et al. Clinicopathological studies of minimal thyroid and ordinary thyroid cancers. *Jpn J Surg* 1984;14:110-7.
13. Pollack RS. Cervical lymph node metastasis of thyroid cancer. *Am J Surg* 1961;102:388-94.
14. Sisson JC. Applying the radioactive eraser: I-131 to ablate normal thyroid tissue in patients from whom thyroid cancer has been resected. *J Nucl Med* 1983;24:743-5.
15. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-67.
16. Attie JN, Khafif RA, Steckler RM. Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1971;122:464-71.
17. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. II. Value of prophylactic lymph node excision. *Cancer* 1970;26:1061-4.
18. Gemenjäger E. Surgery of differentiated thyroid neoplasms. *Dtsch Med Wochenschr* 1978;103:749-52.
19. Lee BJ, Wang SG, Lee JC, Son SM, Kim IJ, Kim YK. Level IIb lymph node metastasis in neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1028-30.
20. Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:66-72.
21. Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Verwoerd CD, van Overhagen H, Laméris JS, Knegt P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:402-4.