

갑상선암에서의 혈중 Thyroglobulin 농도와 침생검 검체 Washout Solution의 Thyroglobulin 농도와의 상관관계

국립암센터 핵의학과
안재석 · 김지나 · 원우재

Correlation of Serum Thyroglobulin and Thyroglobulin in the Wash out of the Needle in Thyroid Cancer

Jae Seok An, Ji Na Kim, Woo Jae Won

Department of Nuclear Medicine, Research Institute & Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

Purpose: The most widely accepted tool for follow up management of thyroid cancer patients is serum thyroglobulin (Tg) measurement, but its value is limited by the interference of anti-thyroglobulin antibodies (anti-Tg Ab). Recently thyroglobulin measurement in the wash out of fine-needle aspiration biopsy specimens (Tg-FNAB) is frequently used for differential diagnosis of recurrences/metastases. The aim of this study was the investigation of the diagnostic utility of Tg-FNAB compared with serum Tg. **Materials and Methods:** We enrolled 41 consecutive patients with thyroid cancer who were evaluated for Tg-FNAB between January 2007 and February 2008 retrospectively. We ruled out 6 patients who anti-Tg Ab positive (≥ 100 U/mL) in the RIA (BRAHMS anti-Tgn RIA 100Det; BRAHMS Aktiengesellschaft, Berlin, Germany). Serum Tg and Tg-FNAB were measured by immunoradiometric assay (BRAHMS Tg pluS RIA 100 Det; BRAHMS Aktiengesellschaft, Berlin, Germany). We evaluated for Tg-FNAB compared with serum Tg and corresponding cytological smear. To compare the values of the two the *t*-test was used. **Results:** Tg-FNAB values were significantly higher (median 1,060 ng/mL, range 0.2~434,000 ng/mL) than serum Tg (median 2.5 ng/mL, range 0.9~131 ng/mL) ($p=0.0394$). The rate of correspondence with Tg-FNAB between cytological result was 87.9% and 65.9% in the case of serum Tg. Tg-FNAB was positive in 28 (24 with positive and 4 with suspicious cytology). Of the remaining 13 patients with negative Tg-FNAB, 1 had suspicious and 12 had unsuspecting cytology. serum Tg was positive in 26 (17 with positive and 3 with suspicious and 6 with unsuspecting cytology). Of the remaining 15 patients with negative serum Tg, 8 was positive in cytological result and 1 had suspicious and 6 had unsuspecting cytology. **Conclusions:** Tg-FNAB measurement is more accurate with high sensitivity (87.9%) than serum Tg (65.9%). The Tg-FNAB was a useful predictor for detecting recurrences/metastases with serum Tg. (Korean J Nucl Med Technol 2009;13(3):152-155)

Key Words : Thyroid cancer, Thyroglobulin, Aspiration

서 론

내분비 기관의 암 중 가장 흔한 것이 갑상선암이며, 우리나라에서 최근 10년 이내에 가장 급속도로 증가하고 있는 암 중 하나이다. 여자가 남자보다 4~5배 많고, 일반적으로 30~50대에서

유병률이 가장 높다. 2008년 10월 중앙암등록본부에서 발표한 자료에 의하면 여성의 주요 암 중 발생이 가장 많이 증가한 암은 갑상선암으로 2000년 대비 2005년 242.9% 증가하였다고 한다. 하지만 다행스럽게도 갑상선 암은 그 종류에 차이가 있지만 일반적으로 아주 천천히 자라고 생존율이 매우 높은 암이라고 한다.¹⁾ 즉, 환자의 예후 및 전이여부 진단을 통한 적극적인 치료 가 중요하다.

갑상선 절제 수술을 시행한 갑상선암 환자와 방사성옥소 치료를 실시한 환자의 주요 추적 검사로 TSH-stimulated 혈중 thyroglobulin (TG), I-131 whole body scan, neck ultrasound를

• Received: August 7, 2009. Accepted: September 6, 2009.
• Corresponding author: **Jae seok An**
Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center,
111 Jungbalsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, 410-769, Korea
Tel: +82-31-920-0173, FAX: +82-31-920-0179
E-mail: anjaedol@hanmail.net



Fig. 1. Washout TG ultrasound-guided FNAB was performed using needles, inserted to the lymph node under ultrasound visual control. After the smear preparation for cytological examination, the needle was washed out with 1cc saline.

기반으로 하고 있다.²⁾ 갑상선암의 전이를 판단하는데 필수적인 검사로 neck ultrasound 유도하의 세포학적 검사(FNAB)가 있지만 위음성의 경우가 6~8%라고 한다.³⁻⁶⁾ 그 밖에 경부 림프 절의 FNAB에서 사용한 주사기 washout 검체에서의 TG (washout TG) 측정이 갑상선 절제 수술한 환자와 방사성요소 치료를 실시한 환자의 전이 여부를 초기 진단하는데 제시되어지고 있다.⁷⁾ 최근 갑상선 절제수술 전 림프전이를 판단하는데 사용되기도 한다.⁸⁾ 최근 국립암센터에서 washout TG의 의뢰가 증가함에 따라 혈중 TG와 washout TG 간에 상관관계가 있는지 확인하고, 세포검사결과와 어떠한 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

연구 대상은 2007년 1월부터 2008년 2월까지 국립암센터에 내원한 갑상선암 환자 중 washout TG와 혈중 TG를 함께 측정 한 47명 중 혈중 Anti-Tg Ab 양성인 환자 6명을 제외한 41명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 성별은 남자가 11명, 여자가 30명이었으며, 연령은 38세에서 81세 사이에 분포하였고 평균 연령은 60.6±21.7세였다.

2. Thyroglobulin 측정

혈중 TG와 washout TG는 국제적인 표준승인물질 CRM457에 의해 표준화시킨 면역방사계수측정법(IRMA, BRAHMS Tg plus RIA 100 Det; BRAHMS Aktiengesellschaft, Berlin, Germany)을 사용하였다. 갑상선 전절제술과 방사성요소 치료 후 전이와 재발이 없는 경우는 1 ng/mL 이하이거나 TSH 자극에도 더 이상 측정되지 않는다.⁹⁾ 이를 음성으로 보았다.

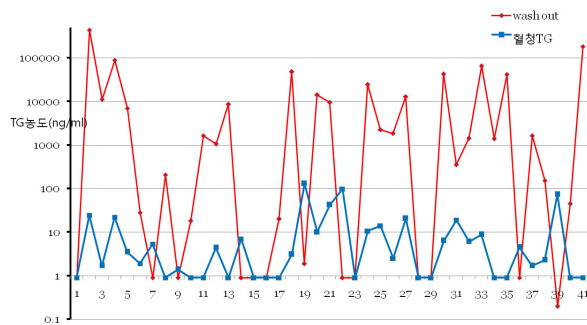


Fig. 2. Distribution of washout TG and serum TG.

3. Washout TG

그림 1과 같이 초음파 유도하에 lymph node에 주사기를 삽입하여 검체를 뽑아낸다. 뽑아낸 것은 즉시 고정시켜 세포 검사로 보낸 후 식염수 1 cc로 washout 시킨 검체를 이용하여 TG 측정한다.

4. Anti-Tg Ab 측정

혈중 anti-Tg Ab 측정은 방사면역측정법(RIA, BRAHMS anti-Tgn RIA 100Det; BRAHMS Aktiengesellschaft, Berlin, Germany)를 사용하였으며, 100 U/mL 이하인 값을 anti-Tg Ab 음성으로 보았다.

5. 통계

혈중 TG와 washout TG, anti-Tg Ab, 세포 검사 결과의 데이터 들은 Microsoft Excel program을 이용하여 정리하였다. 통계적인 계산은 MediCalc statistical software version 7.2.0.2 (MediCalc software Inc., Mariakerke, Belgium)을 사용하였다. 혈중 TG와 washout TG간의 상관관계는 t-test를 실시하여 비교하였다.

결 과

혈중 TG와 washout TG간에는 유의한 차이가 있었다($p=0.0394$). Washout TG 농도의 범위는 0.2~434,000 ng/mL였으며 중앙값은 1,060 ng/mL, 혈중 TG 농도의 범위는 0.9~131 ng/mL, 중앙값은 2.5 ng/mL로 washout TG의 값이 현저하게 높게 측정되었다. 또한 washout TG와 혈중 TG가 동일하게 1.0 ng/mL 이하 값을 나타낸 경우는 6명이었으며, washout TG가 혈중 TG보다 높은 결과 값을 나타낸 경우는 28명, 혈중 TG가 높은 값을 나타낸

Table 1. Values of washout TG and serum TG

	WashoutTG	SerumTG	WashoutTG	SerumTG
1	0.9	0.9	22	0.9
2	434,000	24.3	23	0.9
3	11,180	1.7	24	25,000
4	88,300	22	25	2,260
5	6,980	3.5	26	1,863
6	28	1.9	27	12,980
7	0.9	5.3	28	0.9
8	207	0.9	29	0.9
9	0.9	1.4	30	42,500
10	18.2	0.9	31	355
11	1,645	0.9	32	1,434
12	1,060	4.4	33	64,700
13	8,700	0.9	34	1,397
14	0.9	7	35	42,000
15	0.9	0.9	36	0.9
16	0.9	0.9	37	1,613
17	20.2	0.9	38	153
18	48,100	3.1	39	0.2
19	1.9	131	40	44.6
20	14,400	10.2	41	183,800
21	9,620	42.6		

경우는 7명이었다(Table 1, Fig. 2).

Washout TG와 혈중 TG가 동일하게 양성을 나타낸 경우는 전체 41명 중 19명이었으며, 동일하게 음성을 나타낸 경우는 6명이었다. 위의 25명은 세포검사결과와 모두 일치했다. 25명 중 3명은 washout TG와 혈중 TG 모두 양성, 세포검사결과는 음성이었으나 수술 후에 실시한 조직검사에서 양성을 나타냈거나 재발이 의심되는 환자로 추적 검사 중이었다. 즉, washout TG와 혈중 TG가 동일한 결과를 나타냈을 경우 세포검사결과와도 일치함을 예측할 수 있었다.

Washout TG와 세포검사결과와의 일치도는 87.8%, 혈중 TG와의 일치도는 56.1%였다(Table 2). Washout TG가 양성인 경우는 28명이었으며, 그 중 세포검사결과가 양성인 경우는 24명, 양성 의심인 경우는 4명이었다. Washout TG가 음성인 경우는 13명이었으며 그 중 세포검사결과가 양성 의심인 경우는 1명, 음성인 경우는 12명이었다. 혈중 TG가 양성인 경우는 26명이었으며, 그 중 세포검사결과가 양성인 경우는 17명, 양성 의심인 경우는 3명, 음성인 경우는 6명이었다. 혈중 TG가 음성인 경우는 15명이었으며 그 중 세포검사결과가 양성인 경우는 8명, 양성 의심인 경우는 1명, 음성인 경우는 6명이었다. 또한 41명 중 1명은 washout TG는 1.9 ng/mL로 낮은 값을 보인 반면, 혈중 TG는 131 ng/mL로 높은 값을 보였다. 이의 세포검사결과는 음성이었으나 재발이 의심되어 추적 검사 중이었다.

Table 2. The rate of correspondence with Tg-FNAB between cytological result

		Washout TG		Serum TG	
		+	-	+	-
cytology	+	24	0	17	8
	±	4	1	3	1
	-	0	12	6	6
Total		28	13	26	15
		Corr*: 87.8%		Corr: 56.1%	
		(36/41)		(23/41)	

*Corr; Correspondence.

고찰 및 결론

갑상선암의 병력이 있는 경우는 전이나 재발을 진단하기가 비교적 쉽다. 혈중 TG가 증가하거나 방사성옥소 치료 후 whole body scan을 실시하여 진단한다.^{10,11)} 그러나 방사성옥소를 섭취하지 않는 경우나 T4 억제치료 중인 경우 혈중 TG가 측정되지 않는 경우 진단하기가 쉽지 않다. 이런 경우 FNAB를 통한 세포검사가 빈번하게 사용되고 있다. 그러나 이것 또한 위음성이거나 적절한 검체채취가 이루어지지 않는 경우도 있다. 이의 대안으로 FNAB에서 사용한 주사기의 washout TG 측정이 제시되었다. 이는 검사가 간단하고 환자에게 검사과정에 의한 고통을 최소화할 수 있으며 조직 검사에 비해 신속한 검사결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 이밖에도 시술에 따른 부작용이 거의 없는 것도 중요한 장점 중의 하나로 들 수 있다.¹²⁻¹⁵⁾ 본 연구의 결과에서도 washout TG는 혈중 TG보다 현저하게 높았으며 두 경우의 검사결과 간에도 유의한 차이를 보였다($p=0.0394$). 세포검사 결과와의 일치도도 washout TG가 혈중 TG보다 87.8%로 높았다. 그러나 41명 중 1명에서는 washout TG가 혈중 TG보다 현저하게 낮은 값을 보였으며 세포검사결과는 음성이었으나 재발이 의심되어 추적 검사 중이었다. 그리고 3명의 경우에는 washout TG와 혈중 TG 모두 양성, 세포검사결과는 음성이었으나 수술 후에 실시한 조직검사에서 양성을 나타냈거나 재발이 의심되는 환자로 추적 검사 중이었다. 즉, washout TG와 혈중 TG가 동일한 결과를 나타냈을 경우 세포검사결과와도 일치함을 예측할 수 있었다. 즉, 갑상선암에서의 추적 검사로서 washout TG와 혈중 TG가 상호보완적으로 시행되어질 때 재발과 전이를 찾아내는데 유용하다.

현재는 washout TG를 의뢰하는 경우 주사기에 식염수 1cc로 washout 된 검체로 전달된다. 이에 적절한 검체채취나 washout 되기 전 잔존하는 검체의 양, 첨가되는 식염수의 양이 washout TG의 결과에 영향을 줄 것으로 예상된다. 이에 대한 것은 향후 연구가 이루어져야 할 것이다.

요 약

목적: 혈중 thyroglobulin 농도 측정(혈중 TG)은 갑상선암 수술 후 재발 및 전이여부를 판단하는데 중요한 지표이다. 최근엔 혈중 TG와 함께 침생검 검체의 washout solution을 이용한 TG 농도 측정(washout TG)이 추적 검사에 빈번히 사용되고 있다. 본 연구는 혈중 TG와 washout TG간에 어떠한 연관성이 있는지 알아보려고 한다.

대상 및 방법: 2007년 1월부터 2008년 2월까지 국립암센터에 내원한 갑상선암 환자 중 washout TG 와 혈중 TG를 함께 측정한 47명 중 혈중 Anti-Tg Ab 양성(≥ 100 U/mL)인 환자 6명을 제외한 41명을 대상으로 하였다. 혈중 TG와 washout TG와 세포검사결과와의 연관성도 조사하였다.

결과 및 결론: Washout TG는 혈중 TG보다 현저하게 높았으며 두 경우의 검사결과 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.0394$). washout TG와 세포검사결과와의 일치도는 87.8%, 혈중 TG와의 일치도는 56.1%였다. washout TG가 양성인 경우는 28명(세포검사결과 양성: 24, 양성외삼: 4), 음성인 경우는 13명(세포검사결과 양성외삼: 1, 음성: 12)이었다. serum TG가 양성인 경우는 26명(세포검사결과 양성: 17, 양성외삼: 3, 음성: 6), 음성인 경우는 15명(세포검사결과 양성: 8, 양성외삼: 1, 음성: 6)이었다. 갑상선암에서의 추적 검사로써 washout TG와 혈중 TG가 상호 보완적으로 시행되어질 때 재발과 전이를 찾아내는데 유용하다.

REFERENCES

1. <http://ncc.re.kr/index.jsp>
2. Pacini F. Follow of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(suppl 2):S492-S496.
3. Franklin WA, Mariotti S, Kaplan D, DeGroot LJ. Immunofluorescence localization of thyroglobulin in metastatic thyroid cancer. *Cancer* 1982;50:939-945.
4. Ahuja At, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C, Loke TK, Mok Co, Chow LT. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. Ultrasound of Kimura's disease. *Clin Radiol* 1995;50:229-231.
5. Takashima S, Sone S, Nomura N, Tomiyama N, Kobayashi T, Nakamura H. Nonpalpable lymph nodes of the neck: assessment with US and US- guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1997;25:283-292.
6. Boland GW, Lee MJ, Jueller 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; 161:1053-1056.
7. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of non thyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-1404.
8. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dolti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9:105-111.
9. IRMA, BRAHMS Tg plus RIA 100 Det; BRAHMS Aktiengesellschaft, Berlin, *Germany manual* 3page.
10. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;3:283-290.
11. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine 131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28:1888-1891.
12. 홍기석, 유명익, 정준기, 조보연, 고창순, 이문호. 갑상선 질환 내에서 세침 천자흡인 세포 검사의 진단적 의의. *대학의학협회지* 1982;25:3.
13. Lipton, R.F and Abel, M.S. Aspiration biopsy and the thyroid in evaluation of thyroid dysfunction. *Am.S.Med. Sci* 1962;208:736.
14. Aspegren, K., Biorklund, A., Soderstrom, N., et al. Fine needle aspiration biopsy in thyroid carcinoma. *Lakartidningen*, 1976;73: 730.
15. Nuno Cunha, Fernando Rodrigues, Fátima Curado, Olga Ilhéu, Carlos Cruz, Plamen Naidenov, Maria João Rascão, João Ganho, Idílio Gomes, Henriques Pereira, Odete Real, Paulo Figueiredo, Beatriz Campos and Frederico Valido. 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(1):101-107.