

KQ 1. 세침흡인검사에서 비정형 (atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance; AUS/FLUS) 세포결과를 보인 갑상선 결절에 대한 적절한 검사는 무엇인가?

권고 1: 갑상선 결절의 세침흡인검사에서 비정형 세포 결과를 보인 경우 반복적인 세침흡인검사 시행이 적절하다. (권고등급 A, 근거수준 II)

권고 2: 갑상선 결절의 세침흡인검사에서 비정형 세포 결과를 보인 경우 분자표지자 검사 시행을 고려할 수 있다. (권고등급 B, 근거수준 II)

권고 3: 갑상선 결절의 세침흡인 검사에서 비정형 세포 결과를 보인 경우 반복적인 세침흡인검사 대신 중심부바늘생검 (core needle biopsy)를 고려할 수 있다. (권고등급 B, 근거수준 II)

권고 4: 여러 번의 세침흡인검사, 분자표지자 검사에서도 결론에 이르지 못했거나 두 가지 모두 시행되지 않은 경우, 임상적 위험인자, 초음파 소견, 환자의 선호도에 따라 진단적 수술 또는 경과관찰이 적절하다. (권고등급 A, 근거수준 II)

근거 요약

세침 흡인 검사에서 비정형 세포 결과를 보인 갑상선 결절에 대한 가이드라인을 검색하여 6편의 가이드라인을 선택하였다 (1-6). 기본적으로 모든 가이드라인에서 세침흡인검사서 비정형 세포 결과를 보인 경우 반복적인 세침흡인검사를 권고하고 있으며, 4편의 가이드라인에서는 중심부바늘생검을 반복적인 세침흡인검사 대신 시행해볼 수 있다는 권고가 포함되어 있다 (1, 3, 4, 6). 4편의 가이드라인에서는 비정형 세포 결과를 보인 경우 분자표지자 검사를 시행해볼 수 있다는 권고를 포함하고 있다 (1, 5-7). 비정형 세포 결과가 반복되거나 분자표지자 검사에서도 결론에 이르지 못한 경우, 또는 세침흡인검사/중심부바늘생검 또는 분자표지자 검사 두 가지 모두 시행되지 않은 경우, 임상적 위험인자나 초음파 소견, 환자의 선호도에 따라 진단적 수술 또는 경과관찰을 고려해볼 수 있다고 5편의 가이드라인에서 권고하였다 (1, 2, 4-6).

비정형 세포 결과는 여포종양 의심, 악성 의심, 혹은 악성으로 진단하기에는 불완전한 세포의 구조적 혹은 세포 모양의 이형성을 보일 때 진단된다. 비정형 세포 결과는 전체 세침흡인검사의 1-27%까지 보고되고 있으며, 악성도는 6-48% (평균 16%)로 보고되었다. 반복적인 세침흡인검사는 많은 경우에서 더 진단적인 결과를 보여주지만 (8, 9), 결절의 10-30%는 다시 비정형 결절로 분류되게 된다.

일부 연구에서는 갑상선 중심부바늘생검이 반복 세침흡인검사보다 더 암의 진단율을 높일 수 있으며, 특히 비정형 결절 중 세포의 비정형 (cytologic atypia)을 보였던 결절에서 진단에 도움을 줄 수 있는 것으로 보고하였다 (10-14).

여러 연구에서 비정형 결과를 보이는 결절의 악성 위험도를 계층화 하기 위해 분자표지자 검사가 도움이 될 수 있음을 보여주었다. 비정형 결절에서 BRAF 유전자 변이 검사는 갑상선 암에 높은 특이도를 보여 비정형 결과를 보인 갑상선 결절의 악성 위험도 계층화에 도움을 줄 수 있으나 (15, 16), 비정형 세포 분류에서 BRAF 유전자 변이의 빈도가 매우 낮기 때문에 (평균 4.9%), 통상적 진단용도로는 현재 권고하지 않는 가이드라인들도 있다 (17, 18). 7개의 유전자 변이 패널을 이용한 연구에서는 비정형 세포 결과를 보인 결절에서 암 진단의

민감도를 63-80%까지 상승시킬 수 있는 것으로 보고하였다(19, 20). miRNA 기반의 167개 유전자에 대한 gene expression classifier (GEC)을 이용한 경우 암에 대한 높은 민감도와 (90%) 음성예측도 (95%)를 보였으며 (21), mRNA, miRNA, DNA를 이용한 multiplatform testing을 이용하는 경우 높은 민감도 (85%)와 음성예측도 (94%)를 얻을 수 있으므로 (22), GEC 검사에서 음성 결과를 보이는 경우에는 수술 대신 추적 관찰을 고려할 수 있다.

최근 연구에서는 결절의 초음파 소견이 비정형 결절에서 악성도를 예측하는데 도움을 줄 수 있으며, 초음파의 악성의심 소견의 양성 예측도는 60-100%로 보고하였다 (23-26). 반복적 세침흡인검사나 분자표지자 검사에서도 결론에 이르지 못한 경우, 임상적인 고위험군 또는 초음파상 악성의심 소견이 있는 환자의 경우, 또는 세포의 비정형 (cytologic atypia)의 아분류 (subcategory)인 환자의 경우, 환자의 선호도를 고려하여 전절제술이나 열절제술 등의 수술적 처치를 고려할 수 있으며, 초음파상 악성의심 소견이 없는 경우나 임상적인 위험인자가 없는 경우에서 경과관찰을 시행할 수 있다 (27).

권고 고려사항

1. 이득과 위해 (Benefit and Harm)

갑상선초음파 검사는 갑상선 결절의 발견 및 진단에 있어 매우 민감한 검사 방법으로, 방사선 노출에 대한 위험이 없고, 갑상선 실질의 변화 등에 대한 평가도 가능하다. 갑상선 결절의 초음파 유도 하 세침흡인검사는 비교적 쉽고 안전한 검사로 적절한 교육을 받은 갑상선 진료를 전문으로 하는 의사라면 누구나 시행할 수 있는 검사법이다. 그러나 시술의 기술적 숙련도와 다양한 기술적 인자에 대한 이해에 따라 다양한 빈도의 비진단적 결과가 나올 수 있어, 이를 최대한 줄이려는 노력이 필요하다. 보고된 합병증은 0-8.6%이며, 대부분이 갑상선 주변의 혈종, 갑상선의 부종, 일시적인 목소리 변화 등이며, 입원이 필요한 정도의 중증 합병증은 거의 보고되지 않았다. 출혈 성향이나 이에 대한 기왕력이 있는 경우 등에 대한 사전 준비와 합병증에 대한 적절한 예방 및 처치방법 등에 대해 잘 알고 있어야 한다. 갑상선 결절의 세침흡인검사는 갑상선 결절의 세포병리학적 진단에 가장 우선되고 중요한 검사로 갑상선 결절에 대해 세침 흡인 검사를 반복하는 것은 위험도가 낮고 비교적 정확한 검사이다.

갑상선 중심부바늘생검의 경우, 비정형 세포 결과를 보인 갑상선 결절에서 높은 진단율을 보였으며, 이전 여러 연구와 가이드라인에서 숙련된 시술자가 시행하는 경우 안전하고 환자들이 잘 견딜 수 있는 검사로 제시하고 있다. 그러나 시술자의 기술적 숙련도와 지식에 따라 다양한 합병증이 발생할 수 있으므로, 갑상선 중재시술을 익숙하게 시행할 수 있으며 경부의 해부학에 대해서 숙지하고 있는 전문가가 시행할 수 있어야 한다.

2. 국내 수용성과 적용성 (Acceptability and Applicability)

6개 진료 가이드라인에서 모두 반복 세침흡인검사를 시행할 수 있음을 권고하고 있고, 4개 가이드라인에서 분자표지자 검사와 중심부바늘생검을, 5개 가이드라인에서 비정형세포 결과가 반복되거나 분자표지자 검사에서도 결론에 이르지 못한 경우, 또는 세침흡인검사/중심부바늘생검 또는 분자표지자 검사 두 가지 모두 시행되지 않은 경우, 임상적 위험인자나 초음파 소견, 환자의 선호도에 따라 진단적 수술 또는 경과관찰을 고려해볼 수 있다고 권고

하였다. 지침에 대한 국내 수용성 및 적용성 평가 결과, 갑상선 세침흡인검사, 중심부바늘생검, 경과관찰 또는 진단적 수술을 적용하는 것은 모두 무리가 없는 것으로 판단되었다.

다만 분자표지자 검사의 경우 국내에서 시행할 수 있는 일부 종류 (BRAF점, NRAS점, RET 유전자 돌연변이 검사)의 한하여 국내에서 적용 할 있을 것으로 보이며, 그 외 검사의 경우의 현재 연구목적으로만 시행할 수 있어 현재 시점에서 국내 임상현장에 적용하기에는 어려움이 있을 수 있겠다. 수용성과 적용성 평가표는 부록2에 제시되었다.

3. 검사별 방사선량

경부 초음파검사 0, 초음파 유도 하 세침 흡인 검사 0, 조직검사 0

참고문헌

1. Haugen BRA, E. K.Bible, K. C.Doherty, G. M.Mandel, S. J.Nikiforov, Y. E.Pacini, F.Randolph, G. W.Sawka, A. M.Schlumberger, M.Schuff, K. G.Sherman, S. I.Sosa, J. A.Steward, D. L.Tuttle, R. M.Wartofsky, L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133. doi: <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
2. Gharib HP, E.Garber, J. R.Duick, D. S.Harrell, R. M.Hegedus, L.Paschke, R.Valcavi, R.Vitti, P.Aace Ace Ame Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract* 2016;22(5):622-639. doi: <https://dx.doi.org/10.4158/EP161208.GL>
3. Na DG, Baek JH, Jung SL, Kim J-h, Sung JY, Kim KS, Lee JH, Shin JH, Choi YJ, Ha EJ, Lim HK, Kim SJ, Hahn SY, Lee KH, Choi YJ, Youn I, Kim YJ, Ahn HS, Ryu JH, Baek SM, Sim JS, Jung CK, Lee JH. Core Needle Biopsy of the Thyroid: 2016 Consensus Statement and Recommendations from Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2017;18(1):217-237.
4. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim J-H, Lee YH, Lim HK, Moon W-J, Na DG, Park JS, Choi YJ, Hahn SY, Jeon SJ, Jung SL, Kim DW, Kim E-K, Kwak JY, Lee CY, Lee HJ, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Park S-W, Sung JY, Korean Society of Thyroid R, Korean Society of R. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean journal of radiology* 2016;17(3):370-395. doi: [10.3348/kjr.2016.17.3.370](https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370)
5. NCCN®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma, Version 1. 2019. Published 2019. Updated March 28, 2019. Accessed 2019 5/26.

6. Yi KH, Lee EK, Kang H-C, Koh Y, Kim SW, Kim IJ, Na DG, Nam K-H, Park SY, Park JW, Bae SK, Baek S-K, Baek JH, Lee B-J, Chung K-W, Jung Y-S, Cheon GJ, Kim WB, Chung JH, Rho Y-S. 2016 Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Int J Thyroidol* 2016;9(2):59-126.
7. Paschke RC, S.Crescenzi, A.Jarzab, B.Musholt, T. J.Simoes, M. S. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European Thyroid Journal* 2017;6(3):115-129. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000468519>
8. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 2009;117(3):195-202. doi: 10.1002/cncy.20029
9. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111(5):306-315. doi: 10.1002/cncr.22955
10. Na DG, Kim JH, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, Yoo H. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2012;22(5):468-475. doi: 10.1089/thy.2011.0185
11. Na DG, Min HS, Lee H, Won JK, Seo HB, Kim JH. Role of Core Needle Biopsy in the Management of Atypia/Follicular Lesion of Undetermined Significance Thyroid Nodules: Comparison with Repeat Fine-Needle Aspiration in Subcategory Nodules. *Eur Thyroid J* 2015;4(3):189-196. doi: 10.1159/000437051
12. Hahn SY, Shin JH, Han BK, Ko EY, Ko ES. Ultrasonography-guided core needle biopsy for the thyroid nodule: does the procedure hold any benefit for the diagnosis when fine-needle aspiration cytology analysis shows inconclusive results? *The British journal of radiology* 2013;86(1025):20130007. doi: 10.1259/bjr.20130007
13. Hakala T, Kholova I, Sand J, Saaristo R, Kellokumpu-Lehtinen P. A core needle biopsy provides more malignancy-specific results than fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules suspicious for malignancy. *J Clin Pathol* 2013;66(12):1046-1050. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201559
14. Lee KH, Shin JH, Oh YL, Hahn SY. Atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration cytology: prediction of malignancy by US and comparison of methods for further management. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2326-2331. doi: 10.1245/s10434-014-3568-y
15. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, Lim SD, Kim WS, Paik NS. Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):658-664. doi: 10.1210/jc.2010-1082

16. Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. *Acta cytologica* 2011;55(6):570-575. doi: 10.1159/000333274
17. Trimboli P, Treglia G, Condorelli E, Romanelli F, Crescenzi A, Bongiovanni M, Giovanella L. BRAF-mutated carcinomas among thyroid nodules with prior indeterminate FNA report: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(3):315-320. doi: 10.1111/cen.12806
18. Kloos RT, Reynolds JD, Walsh PS, Wilde JI, Tom EY, Pagan M, Barbacioru C, Chudova DI, Wong M, Friedman L, LiVolsi VA, Rosai J, Lanman RB, Kennedy GC. Does addition of BRAF V600E mutation testing modify sensitivity or specificity of the Afirma Gene Expression Classifier in cytologically indeterminate thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):E761-768. doi: 10.1210/jc.2012-3762
19. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3390-3397. doi: 10.1210/jc.2011-1469
20. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2092-2098. doi: 10.1210/jc.2009-0247
21. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JI, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *The New England journal of medicine* 2012;367(8):705-715. doi: 10.1056/NEJMoa1203208
22. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):2743-2750. doi: 10.1210/jc.2015-1158
23. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Cha JG, Park JS, Kwak JJ. Outcome of thyroid nodules characterized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance and correlation with Ultrasound features and BRAF(V600E) mutation analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(6):W854-860. doi: 10.2214/AJR.12.9901
24. Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kim KW, Park HJ, Park SY, Choi SI, Choi SH, Lim S, Yi KH, Park DJ, Jang HC, Park YJ. The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined

- significance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(5):735-742. doi: 10.1111/cen.12348
25. Rosario PW. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid* 2014;24(7):1115-1120. doi: 10.1089/thy.2013.0650
 26. Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA. Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step? *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):3083-3088. doi: 10.1245/s10434-013-2990-x
 27. Rago T, Scutari M, Latrofa F, Loiacono V, Piaggi P, Marchetti I, Romani R, Basolo F, Miccoli P, Tonacchera M, Vitti P. The large majority of 1520 patients with indeterminate thyroid nodule at cytology have a favorable outcome, and a clinical risk score has a high negative predictive value for a more cumbersome cancer disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3700-3707. doi: 10.1210/jc.2013-4401