

## 갑상선 유리질 소주 종양: 증례보고

경상대학교 의학전문대학원 외과, 병리학과<sup>1</sup>

마미숙 · 정은정 · 김주연 · 최상경 · 홍순찬 · 이영준 · 주영태 · 정치영 · 정상호 · 박태진 · 곽승진  
박지호 · 이정희<sup>1</sup>

### Hyalinizing Trabecular Tumor (HTT) of Thyroid: Two Case Report

Hyalinizing trabecular tumor (HTT), a type of thyroid lesion, was first reported by Carney in 1987 and has since been reported continuously. Due to its histological non-specificity, HTT can be misdiagnosed as papillary thyroid cancer or medullary thyroid cancer. For this reason, over treatment might occur; for example, total thyroidectomy and lymphadenectomy. Diagnosis and treatment is a challenge because there is still controversy regarding HTT characters. We report on two cases. One patient was a 48-year-old female and the other was a 46-year-old female. Both patients complained of a thyroid mass and were diagnosed as HTT.

**Key Words:** Hyalinizing trabecular tumor, Papillary thyroid cancer, Medullary thyroid cancer, Differential diagnosis

**중심 단어:** 유리질 소주 종양, 유두상 갑상선 종양, 수질 갑상선 종양, 감별진단

Mi-Sook Ma, Eun-Jung Jung, Ju-Yeon Kim, Sang-Kyeong Choi, Soon-Chan Hong, Yeong Jun Lee, Young-Tae Joo, Chi-Young Jeong, Sang-Ho Jeong, Tae-Jin Park, Seung-Jin Kwak, Ji-Ho Park, Jung-Hee Lee<sup>1</sup>

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Pathology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Received August 9, 2013,

Revised October 21, 2013,

Accepted November 28, 2013

Correspondence: **Eun-Jung Jung**

Department of Surgery, Gyeongsang National University School of Medicine, 15, Jinjudaero 816 beongil, Jinju 660-751, Korea

Tel: +82-55-750-8732

Fax: +82-55-750-8372

E-mail: yo-mms@hanmail.net

## 서 론

갑상선 결절은 흔하게 관찰되는 질환으로, 악성 유무를 판단하는 것이 중요하다. 갑상선 결절의 악성 유무는 임상 소견이나 영상소견 등으로 수술 전에 판정을 하나 진단에 한계가 있다. 악성과 양성 결절의 감별 진단에는 미세 침침 흡인 검사를 보편적으로 사용하고 있으며, 양성 결절 환자에서의 불필요한 수술을 감소시킬 수 있다. 하지만 미세 침침 흡인 검사에서 세포 모양의 비특이성, 미세 침침 흡인 검사와 영상학적 소견이 불일치 경우에는 양성 질환이 악성으로 오인되어 전 절제술을 시행하거나 림프절 절제술까지 시행되는 경우들이 있다. HTT는 다각형, 타원형, 방추상의 세포 모양이 특징이고, 세포들의 소주상 배열과 기질의 유리 질 물질의 침착을 특징으로 한다.(1) 이러한 조직학적 특징 때문에 수술 전 미세 침침 흡인 검사에서 유두상 갑상선 종양으로

오진되는 경우가 대부분이다. 수술 전 초음파 소견은 명확한 경계에 타원 이거나 원형의 종괴이고, 석회화가 거의 발견되지 않아 양성 또는 경계성 결절로 진단되는 경우가 많다.(1,2) HTT의 분류에 관해서는 여전히 논쟁 중이다. 양성 종양으로 간주되어 보존적 치료, 주기적 관찰이 초기 치료로 인정되는 실정이나 수술 전 진단이 쉽지 않다. 분화된 갑상선암으로 진단되는 경우가 대부분 이어서 수술을 하게 되는 경우가 많다.(3) 실제로 HTT는 악성종양과 비슷한 세포 모양과 배열, 비 특이적인 영상학적 소견 때문에 수술 전 진단이 제대로 되지 않고 악성으로 오진되는 경우들이 있다. 또한 그 빈도가 드물어 수술 후 진단에 곤란을 겪는 경우도 있다.

이에 저자들은 갑상선 결절로 수술을 시행하여 최종적으로 HTT로 진단된 두 명의 환자가 있어 이들의 증례를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례

### 1) 증례 1

48세 여자 환자가 일주일 전부터 갑자기 만져진 우측 갑상선의 종괴를 주소로 내원하였다. 그 외 특이적인 임상적 증상은 없었고 정상 갑상선 기능 상태였다. Thyroglobulin Ag은 673.70 ng/ml (참고 범위 1.4~78.0 ng/ml)로 상승되어 있었다. 초음파 검사상 양측에 다발성 결절이 있었고 우측에 2.8 cm, 좌측에 1.7 cm의 결절이 낭성과 고형성의 혼합된 양상으로 보였다. 나머지 결절들은 양성의 소견으로 보였다(Fig. 1). 다발성 결절 중 우측의 2.8 cm, 좌측의 1.7 cm의 혼합성 결절에 대하여 초음파 유도 하 미세 침 흡인 세포 검사를 시행하였다. 그 결과 우측의 결절에서는 유두상 갑상선 종양 의증 소견으로 확인되었고, 좌측의 병변에서는 양성 여포성 결절 소견으로 확인되었다. 전신 마취하에 경부 접근으로 갑상선 절제술을 시행하였다. 우선 갑상선 우엽 절제술을 시행하여 수술 검체를 확인하였다. 병변은 약 2.2 cm의 회백색의 고형 종괴로 피막에 잘 싸여 있었다. 동결 절편 조직 검사를 시행한 결과 유두상 갑상선 종양으로 확인되어 갑상선 전 절제술을 시행하였다. 동결절편 검사상 유두상 갑상

선 종양에서 특징적으로 보이는 핵 함입 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 주위 임파선 비대 소견은 보이지 않았고, 병변은 피막에 잘 싸여 있었다. 수술 후 환자는 일시적 저 칼슘 혈증으로 칼슘 보충을 하였고 수술 5일 후 환자는 특별한 합병증 없이 회복되어 퇴원하였다. 수술 후 미세 현미경 소견에서 경계가 좋고 호 산성이며 깨끗한 과립 상의 세포질, 핵 주름, 핵 함입 등의 소견을 보였다. 세포 배열은 유두 상의 구조는 보이지 않고, 기질의 유리질 침착이 관찰되었다. Ki-67 면역 염색에서는 특징적인 막 염색 형태가 관찰되었고 주변의 일부 세포에서는 일반적인 핵 염색이 관찰되어 HTT로 진단할 수 있었다(Fig. 3). 또한 Calcitonin 염색에 음성으로 확인되어 수질 갑상선 종양과 감별 진단 가능하였다. Ck-19 염색에 음성이었고, BRAF 유전자 돌연변이도 없음을 확인하여 유두상 갑상선 종양과 감별진단하였다. 좌측의 결절은 갑상선 종으로 확인되었다. 수술 후 일 년 뒤 시행한 갑상선 초음파 결과 재발과 전이의 증거는 보이지 않았다.

### 2) 증례 2

46세 여자 환자가 건강 검진상 갑상선에 1.1 cm의 고형 결절이 발견되어 내원하였다. 이학적 검진상 특이 소견은 없었고, 주

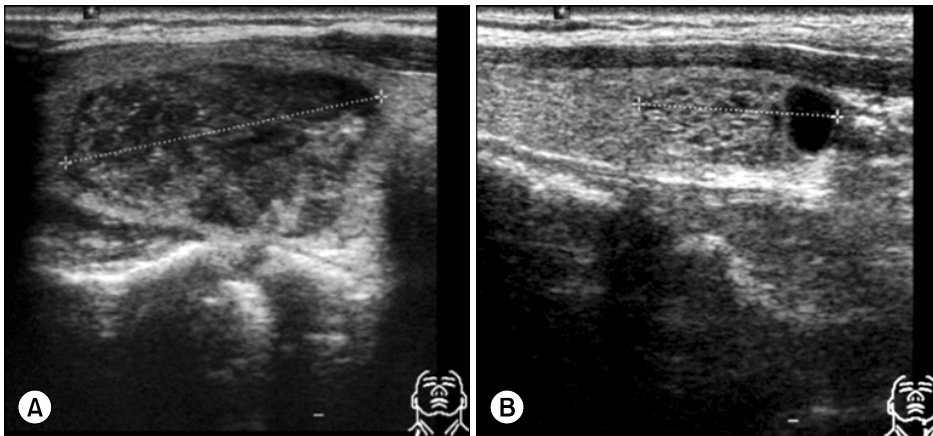


Fig. 1. Case 1. Ultrasonography feature of 48-year-old women. Transverse and longitudinal sonogram shows a 2.8 cm solid, cystic and heterogeneous mass in right lobe of thyroid (A). Transverse and longitudinal sonogram show a 1.7 cm solid, cystic and well defined heterogeneous mass in left lobe of thyroid. Fine needle aspiration was done two mass.

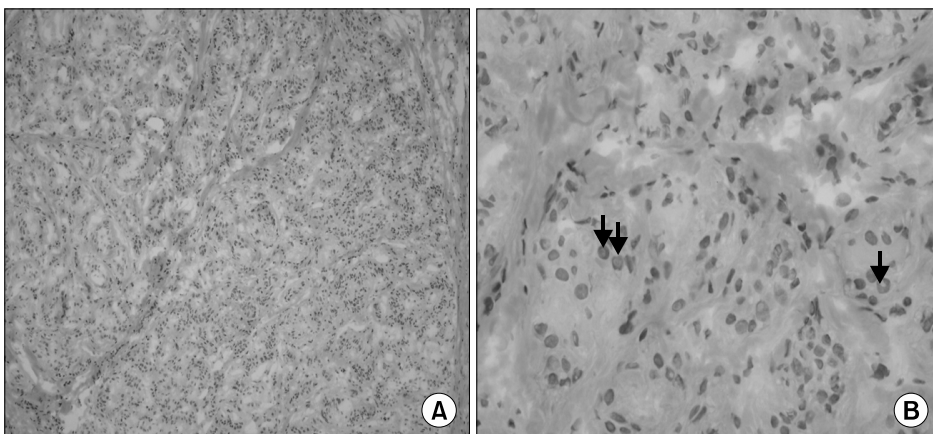
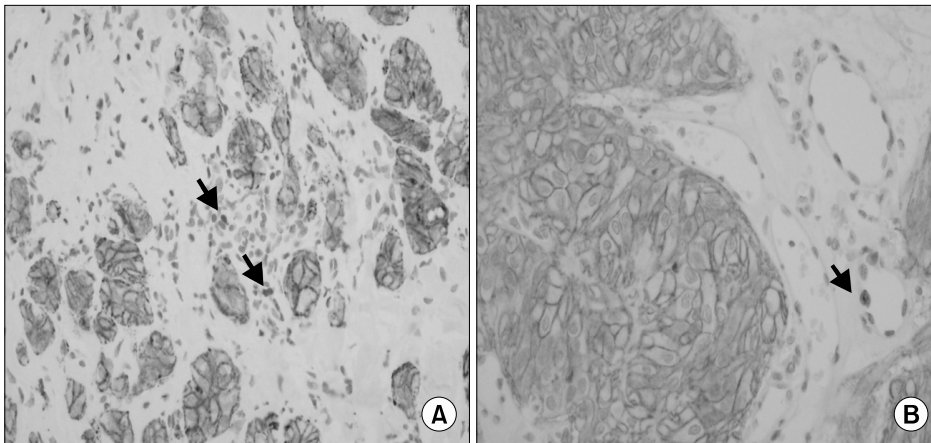
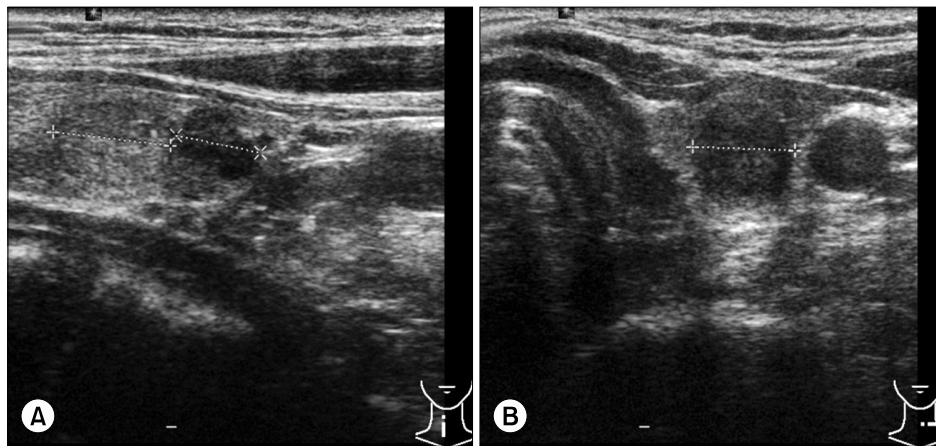


Fig. 2. On frozen section show the cluster of tumor cells reveal nuclear overlapping and nuclear inclusion (arrow), which can be misinterpreted as papillary carcinoma (H&E stain,  $\times 100$  (A),  $\times 400$  (B)).

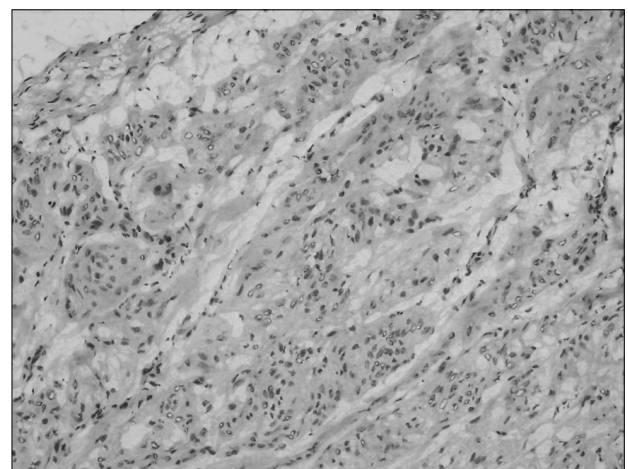


**Fig. 3.** The Ki-67 staining characteristic membranous staining. The endothelial cell or inflammatory cell show usual nuclear staining pattern (arrow).  $\times 400$  (A, B).



**Fig. 4.** Case 2. Ultrasonography feature of 48-year-old women. Transverse and longitudinal sonogram show a 1 cm solid, heterogeneous and intermediate mass, a 0.7 cm irregular hypo-echoic mass which suggested malignant lesion in right lobe of thyroid. (A) Transverse and longitudinal sonogram show a 0.9 cm heterogeneous hypo-echoic mass in left lobe of thyroid. (B) Fine needle aspiration was done right 0.7 cm, left 0.9 cm mass.

관적 증상 또한 없었다. 내원 시 갑상선 기능은 정상적인 상태였다. 본원에서 실시한 갑상선 초음파 결과 우측에 1 cm의 경계성 결절, 이 병변 바로 아래 0.7 cm의 저 음영의 결절이 발견되었고, 좌엽에서 0.9 cm의 저 음영의 결절이 발견되었다(Fig. 4). 우측의 0.7 cm 병변과 좌측의 0.9 cm 병변이 불규칙한 경계를 가진 저 음영의 결절로 악성으로 의심되어 초음파 유도 하 미세 세침 흡인 세포 검사를 시행하였으나 두 병변 모두 주로 혈액이 흡입되어 진단할 수 없었다. 전신 마취하 갑상선 좌엽 절제술과 우엽의 종괴 적출술 시행 받았다. 수술은 경부 접근으로 시행하였다. 좌측의 피막 바로 아래 1 cm 크기의 경계가 뚜렷한 노란색 둥근 결절이 있었다. 수술 중 동결 조직 절편 검사 결과 양성 병변으로 진단되었다. 우측의 두 병변은 종괴 적출술만 시행하였다. 두 병변 모두 동결 조직 절편 검사 결과 양성으로 확인되었다. 합병증 없이 수술을 마무리하였다. 수술 후 영구 조직 검사결과 우엽의 두번째 병변에서 다각형, 타원형, 방추상의 세포 모양, 세포들의 소주상 배열과 기질의 유리질 물질의 침착이 관찰되었다



**Fig. 5.** Histology of 0.7 cm HTT. Polygonal, oval, spindle shape and trabecular arrangement of cells with hyaline material deposit (H&E stain,  $\times 200$ ).

(Fig. 5). Ki-67 면역 염색결과 특이적인 악성 염색이 관찰되어 HTT로 진단되었다. Calcitonin에 음성, CK-19에 음성을 확인

하여 수질 갑상선 종양, 유두상 갑상선 종양과 감별진단 하였다.(4) BRAF 유전자 돌연변이도 없음을 확인하였다. 환자는 수술 후 특별한 합병증 없이 회복되어 퇴원하였다. 6년의 추적 관찰 동안 재발과 전이의 증거는 없었다.

## 고 찰

HTT는 육안적으로 잘 경계 지어지고 피막으로 싸여 있는 주로 양성인 경과를 보이는 갑상선의 병변이다.(3) 1987년 Carney에 의해 처음 보고된 이후 HTT의 악성 여부에 관해서는 여전히 논쟁 중이다.(5) 대부분의 경우 세포의 침윤성 성장은 없고, 추적 관찰 기간 동안에도 원격 전이나 재발의 증거는 없었다.(6) Masson(3)이 한 증례를 악성으로 보고하였고, Zipkin(3)가 미세현미경 소견을 근거로 2개의 증례를 악성 HTT로 보고하였다. 이러한 이유들로 인해 HTT보다는 양성인 악성을 다 포함할 수 있는 Hyalinizing trabecular tumor라는 용어가 더 옳다는 의견들이 제시되었다. 그리하여 2004년 WHO의 Handbook on Pathology and Genetics on Endocrine Tumor에서 Hyalinizing trabecular tumor라는 용어로 채택되었다.(6)

갑상선의 병변이 악성으로 의심될 시에는 미세 세침 흡입 검사로 세포적 평가가 가능하지만 HTT는 주로 유두상 갑상선 종양, 수질 갑상선 종양으로 오진되어 과잉치료되는 경우가 대부분이다. 미세 세침 흡입 검사에선 주로 성기거나 중등도 정도의 세포 배열을 보인다.(1,7) 핵 모양은 둥글거나 타원형이고, 핵 주름이나 핵 내 함입 소견 보인다. 또 핵 소체가 두드러지고, 과립상의 세포질로 인해 수술 전 유두상 갑상선 종양으로 진단되는 경우가 흔하다. 비슷한 핵 모양, 종종 RET 종양 유전자를 발현하는 점, 비슷한 양식의 Cytokeratin 표현으로 인해 유두상 갑상선 종양의 아형이라고 주장된 적이 있었다. 그러나 최근의 섬세 mRNA 분석, 다른 종류의 Cytokeratin 표현을 한다는 연구 등으로 인해 유두상 갑상선 종양과는 다른 범주의 병변으로 인정되고 있다.(8,9) 또한 HTT 내 신경 내분비 세포의 존재로 인해 Paraganglioma, 수질 갑상선 종양과도 감별 진단이 필요하다. Membrane MIB-1, Thyroglobulin, Somatostatin에 양성 반응을 보이는 경우도 보고되고, 세포 성장 양식이 Paraganglioma와 수질 갑상선 종양과도 비슷해 종종 이들로 오진되기도 한다.(10) HTT가 처음 보고되었을 때 세포 성장 방식과 기질의 과잉생산으로 인해 양성 여포 종양으로 간주되기도 하였다. 그러나 이후의 연구에서 갑상선 종양에서 강하게 발현되는 Galectin-3가 58증례의 HTT에 중등도로 반응하였다는 보고도 있었다.(10,11) 이로 인해 여전히 HTT의 악성 잠재력에 관해서는 논쟁 중이다.

HTT의 발생 원인에 관해서는 아직 알려진 것은 없다. 대부분의 보고된 증례들에서 두 경부의 방사선에 노출 증거는 거의 없었다.(3,12) HTT와 흔하게 동반되는 갑상선의 질환은 만성 림프구성 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 유두상 갑상선 종양 등이 있다고 알려져 있지만 이 병변들이 HTT의 발생과 진행에 영향을 주는지는 아직 명확하지는 않다.(9,12)

HTT는 대부분 수술 후 영구 조직 검사로 진단된다. 다형성이거나 난원형의 세포 모양, 소주 상의 세포 배열, 기질 사이의 유리질 침착을 특징으로 한다. 면역조직화학 염색, 분자 병리가 진단에 추가적인 도움을 준다. Thyroglobulin, Thyroid transcript factor-1 (TTF-1)에 면역활성이다.(6) Carney, Casey 등의 연구에서는 세포막의 MIB-1 (a monoclonal antibody against Ki-67 antigen)에 강하게 양성이라고 보고하고 있다. 이 결과로 Cytokeratin19와 High molecular weight keratin이 HTT에는 면역 염색되지 않는다는 연구 결과와 함께 유두상 갑상선 종양으로부터 독립된 범주의 병변임 알 수 있다.(12-14) 그 외 Chromogranin A, Galactin-3 등 유두상 갑상선 종양과, 수질 갑상선 종양에 주로 양성인 면역 조직 화학 염색에서도 양성인 경우가 보고되고 있어 진단에 혼동을 주기도 한다.(10,11,15)

분자 생물학적 측면에서는 RET 종양 유전자 전위는 산발성 유두상 갑상선 종양에서 20~40% 정도 나타나고, 그 외 하시모토 갑상선염, Hurthle 세포 종양, 결절 성과 증식 등에 서도 발견된다. HTT에서 RET 종양유전자의 전위가 보고된 적도 있으나 드물다.(16,17) BRAF 유전자 돌연변이는 주로 유두상 갑상선 종양의 생성에 주로 관여하며, 30~80%까지 변이가 일어난다고 보고되고 있어 유두상 갑상선 종양의 진단에 특징적인 유전자 변형이다.(18) Kim 등의 연구에선 HTT로 진단된 7명의 환자에서 후향적으로 BRAF 유전자 돌연변이를 분석해본 결과 7명 모두에서 음성이었다.(15) 그 외 다른 연구들에서도 BRAF 유전자 돌연변이가 HTT에서 보인 경우는 없었다.(16,17) 우리의 증례보고에서도 두 환자 모두 BRAF 유전자 돌연변이는 음성으로 확인되었다. 그러나 수술 전 미세 세침 흡입 검사에서 유두상 갑상선 종양으로 진단된 경우 HTT와의 감별진단을 위해 BRAF 유전자 돌연변이를 모든 경우에 검사해야 할지는 의문이다. HTT는 유두상 갑상선 종양에 비해 드문 질환이기 때문에 비용 효율적인 측면에서는 옳지 않다. 미세 세침 흡입 검사상 세포 모양이나 배열은 유두상 갑상선 종양이 의심되거나 기질의 유리질 침착이 보이고, 초음파 소견상 양성 병변이 강력히 의심되는 경우는 HTT의 가능성을 고려하여 BRAF 유전자 돌연변이를 확인하여 보는 것이 감별 진단에 도움이 될 것이다.

HTT의 세포학적 특성, 분자병리, 면역 조직 화학 특성을 잘 숙지하여 영상 의학자, 병리학자, 외과의의 세심한 관찰과 의심

하에 진단하여 과잉치료와 이로 인한 합병증을 예방하여야겠다.

## REFERENCES

1. Akin MR, Nguyen GK. Fine-needle aspiration biopsy cytology of hyalinizing trabecular adenomas of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 1999;20:90-4.
2. Lee S, Han BK, Ko EY, Oh YL, Choe JH, Shin JH. The ultrasonography features of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid are more consistent with its benign behavior than cytology or frozen section readings. *Thyroid* 2011;21:253-9.
3. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1877-89.
4. Nga ME, Lim GS, Soh CH, Kumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2008;36:550-6.
5. Carney JA, Ryan J, Goellner JR. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1987;11:583-91.
6. Bishop JA, Ali SZ. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 2011;39:306-10.
7. Casey MB, Sebo TJ, Carney JA. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland: cytologic features in 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:859-67.
8. Hirokawa M, Carney JA, Ohtsuki Y. Hyalinizing trabecular adenoma and papillary carcinoma of the thyroid gland express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 2000;24:877-81.
9. Evenson A, Mowschenson P, Wang H, Connolly J, Mendrinos S, Parangi S, et al. Hyalinizing trabecular adenoma--an uncommon thyroid tumor frequently misdiagnosed as papillary or medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2007;193:707-12.
10. Shikama Y, Osawa T, Yagihashi N, Kurotaki H, Yagihashi S. Neuroendocrine differentiation in hyalinizing trabecular tumor of the thyroid. *Virchows Arch* 2003;443:792-6.
11. Gaffney RL, Carney JA, Sebo TJ, Erickson LA, Volante M, Papotti M, et al. Galectin-3 expression in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2003;27:494-8.
12. Ünlütürk U, Karaveli G, Sak SD, Erdoğan MF. Hyalinizing trabecular tumor in a background of lymphocytic thyroiditis: a challenging neoplasm of the thyroid. *Endocr Pract* 2011;17:e140-3.
13. Hirokawa M, Carney JA. Cell membrane and cytoplasmic staining for MIB-1 in hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2000;24:575-8.
14. Casey MB, Sebo TJ, Carney JA. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland identification through MIB-1 staining of fine-needle aspiration biopsy smears. *Am J Clin Pathol* 2004;122:506-10.
15. Kim T, Oh YL, Kim KM, Shin JH. Diagnostic dilemmas of hyalinizing trabecular tumours on fine needle aspiration cytology: a study of seven cases with BRAF mutation analysis. *Cytopathology* 2011;22:407-13.
16. Baloch ZW, Puttaswamy K, Brose M, LiVolsi VA. Lack of BRAF mutations in hyalinizing trabecular neoplasm. *Cytojournal* 2006;3:17.
17. Nakamura N, Carney JA, Jin L, Kajita S, Pallares J, Zhang H, et al. RASSF1A and NRE1A methylation and BRAFV600E mutations in thyroid tumors. *Lab Invest* 2005;85:1065-75.
18. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245-62.