

# 갑상선 경계성 종양: 외과 의사의 관점

울산대학교 의과대학 외과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

정기욱<sup>1</sup>, 송동은<sup>2</sup>

## Borderline Thyroid Tumors: a Surgeon's Perspectives

Ki-Wook Chung<sup>1</sup> and Dong Eun Song<sup>2</sup>

Departments of Surgery<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Borderline thyroid tumors are composed of hyalinizing trabecular tumor (HTT), well differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP), follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP) and non-invasive follicular tumor with papillary like nuclear feature (NIFTP) by World Health Organization (WHO) definition. They have different pathological feature from each other. However, it is difficult to diagnose with diagnostic imaging, fine needle aspiration (FNA) or core biopsy preoperatively. Thus, the diagnosis is usually made after diagnostic lobectomy. Main surgical concerns about borderline tumor are not performing total thyroidectomy because of relatively indolent nature of these tumors. Unfortunately, some of these tumors can be diagnosed as malignant tumor preoperatively. The other surgical concern is performing completion thyroidectomy or not after diagnostic lobectomy. Decision making is difficult even though it is generally considered that lobectomy alone is enough. In this article, we will discuss clinical features of borderline malignant tumors and surgical strategy for these tumors.

**Key Words:** Borderline neoplasm, Thyroid, Surgery

### 서론

갑상선의 경계성 종양은 World Health Organization (WHO)의 분류에 의하면 hyalinizing trabecular tumor (HTT), follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP), well-differential tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP), 그리고 non-Invasive encapsulated Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear feature (NIFTP)로 나눌 수 있다.<sup>1)</sup>

이 분류의 종양들은 임상적으로는 양성종양의 행동 양식을 따르고 매우 좋은 예후를 가지고 있어 단일절 절의 경우 갑상선반절제술로 충분한 치료가 되지만,

기본적으로 진단이 어렵고 대부분 수술 후에 세밀한 병리검사를 통해서만 진단이 이루어지므로 수술 전 수술 범위를 결정하기가 어렵다. 이 분류의 종양들은 대부분 양호한 예후를 가지므로 외과 의사의 관점에서는 불필요한 갑상선전절제술을 피하는 것이 가장 중요한 점이 된다. WDT-UMP, FT-UMP, NIFTP 세 분류는 수술 전 임상 양상이 거의 흡사하므로 세 분류의 종양을 other follicular patterned tumor로 WHO에서는 묶어서 소개하고 있고 이 고찰에서도 임상 양상이 다른 HTT와 other follicular patterned tumor로 나누어 갑상선 경계성 종양의 임상양상에 대해 살펴보고 치료에 대한 최신지견을 살펴보고자 한다.

Received April 23, 2019 / Revised May 9, 2019 / Accepted May 9, 2019

Correspondence: Ki-Wook Chung, MD, Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea  
Tel: 82-2-3010-3962, E-mail: surgeonckw@amc.seoul.kr

This work had been presented in 2019 Spring Congress of Korean Thyroid Association.

Copyright © 2019, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Hyalinizing Trabecular Tumor (HTT)

### Radiologic Findings and Pre-operative Diagnosis

HTT는 드문 질환으로 전체 갑상선종양의 0.44-1.3%를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup>

HTT는 수술 전 진단이 매우 어렵다. 초음파 소견은 hypoechoic한 단일 고형성 결절로 나타나는 경우가 많으며 미세석회화는 드물지만, 종양의 경계도 불규칙한 경계를 보이는 경우가 있어 악성으로 오인되기 쉽다. 12개의 HTT를 분석한 Jang 등<sup>3)</sup>의 보고에 의하면 모두가 고형성 종양이었고 불규칙한 경계를 보이는 경우가 41.7%, hypoechoic한 경우가 41.7%를 보여 최종적으로 41.7%에서 악성 의심으로 판독되었다. 반면 Lee 등<sup>4)</sup>의 보고에서는 10개의 HTT 모두 매끈한 경계를 보였고 8개의 HTT에서 hypoechoic한 결절로 80%에서 중간형 결절로 판독되었다. 24개의 HTT를 분석한 Choi 등<sup>5)</sup>의 보고에서도 12.5%에서만 불규칙한 경계를 보였고 75%에서 hypoechoic한 소견을 보여 29%에서 악성으로 판독되었다(Fig. 1).

HTT의 세침흡인세포검사는 악성을 시사하는 소견으로 오인되기 더욱 쉽다. 세포 검사상 intranuclear groove나 pseudoinclusion을 쉽게 관찰할 수 있고 때로는 psammoma body도 관찰된다.<sup>6)</sup> 이는 갑상선유두암으로 진단할 가능성을 높인다. 또 세포 사이에 침적된 hyaline은 amyloid 또는 colloid로 오인되어 갑상선수질암이나 colloid성 결절로 진단될 가능성을 높인다.<sup>7)</sup> 이러한 사실은 문헌에서도 쉽게 확인할 수 있는데

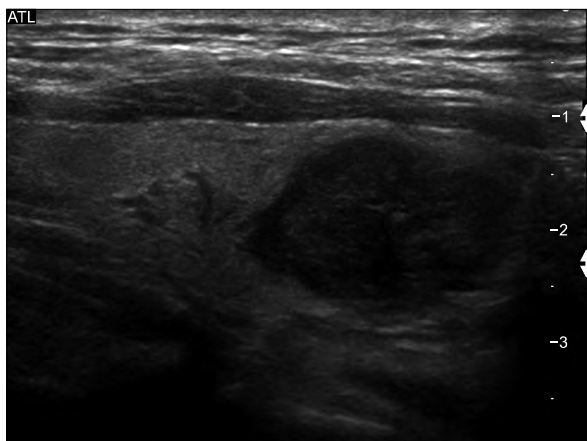


Fig. 1. Ultrasonographic finding of hyalinizing trabecular tumor. Typical hypoechoic feature and speculated margin are shown.

Saglietti 등<sup>7)</sup>이 HTT에 대해 보고한 21개의 문헌을 분석한 결과에 따르면 60%가 수술 전 세포흡인검사서 갑상선유두암 또는 유두암 의심으로 세포학적 진단이 내려졌고 HTT로 진단된 경우는 8%에 불과하였다.

HTT의 진단에서 중심부 침생점의 의미는 잘 알려져 있지 않다. 그러나 HTT의 진단에 있어 필수적인 trabecular pattern을 보다 잘 파악할 수 있다는 점, 그리고 진단적인 면역염색표지자인 ki-67의 염색을 보다 쉽게 할 수 있다는 점에서 가치가 있을 가능성이 높다. 실제로 Choi 등<sup>5)</sup>의 보고에서도 24명의 HTT환자 중 4명에서 중심부 침생점을 시행하였고 4명 모두 수술 전 HTT로 진단하였다.

### Decision of Operative Extent and Prognosis

예후는 본질적으로 양호하며 전암병변이라는 증거는 없다. RET/PTC1 rearrangement가 간혹 발견된다는 점에서 갑상선유두암의 한 변종으로 주장하는 연구자도 있지만, 양성종양에서도 RET/PTC1 rearrangement가 발견될 수 있기 때문에 확실한 근거가 되지는 않는다.<sup>8)</sup> Next generation sequencing이 도움이 될 것이다. 서울아산병원의 자료에서도 24명의 환자 중 림프절 전이나 재발은 한 예도 관찰되지 않았으며 외국의 문헌에도 재발이나 림프절 전이를 보고한 사례는 없으므로 갑상선반절제술로 충분한 치료 효과를 얻는다.<sup>5)</sup> 그러므로 양성종양에 준하여 종양의 크기로 인한 증상을 나타내거나 미용상의 문제가 없다면 수술하지 않고 관찰하는 것도 가능하겠지만 임상에서는 대부분 수술 전 암을 의심하는 소견이 보이기 때문에 현실적으로는 적용하기 어렵다고 볼 수 있다. 그러므로 실제 임상에서는 불필요한 갑상선전절제술을 피하는 것이 가장 중요한 목표가 될 것이다. 수술 중 동결절편검사가 많은 도움이 되지 않지만 동결절편검사를 통하여 암 진단이 의심스러운 결과가 나온다면 진단적 열절제술로 전환이 가능할 것이다.

## Other Follicular Patterned Tumor

### Radiologic Findings and Pre-operative Diagnosis

이 분류 종양들의 발생률은 보고에 따라 다양하며 우리나라보다 서구에 여포성 종양의 빈도가 더 높기 때문에 서구에서 더 많이 나타날 것으로 추정된다. 일본에서는 2648개의 갑상선절제술에서 5.6%의 WDT-UMP를 진단하였고 이탈리아의 보고에서는 WDT-UMP

**Table 1.** Classification of follicular patterned thyroid tumors

		Capsular or vascular invasion		
		Present	Questionable	Absent
Nuclear features of PTC	Present	Invasive EFVPTC	WD UMP	NIFTP
	Questionable	WD carcinoma, NOS		
	Absent	FTC	FT-UMP	FA

EFVPTC: encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma, FA: follicular adenoma, FTC: follicular thyroid carcinoma, NIFTP: non-invasive follicular tumor with papillary like nuclear feature, NOS: not otherwise specified, PTC: papillary thyroid carcinoma, UMP: uncertain malignant potential, WD: well differentiated

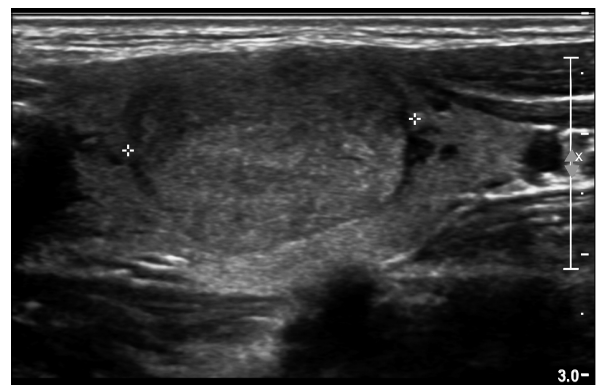
(Adapted from Lloyd RV et al. Other encapsulated follicular patterned tumours. Lyon: IARC publication, 2017:75-80.)

0.5%, FT-UMP 0.6%로 보고하였다. 기관과 나라마다 이 분류의 종양을 진단하는 기준이 다르므로 발생률이 다른 것이 당연한 양상일 수 있다.<sup>9-11)</sup>

Table 1에서 볼 수 있는 것처럼 이 분류의 종양들은 대부분 미세 여포가 밀집된 hyper-cellular tumor의 양상을 가지며 피막은 있을 수도 있고 없을 수도 있다. 즉 본질적으로 여포성종양의 한 분류로 생각이 되며 핵의 모양, 피막침윤, 혈관침윤처럼 암을 진단하기에 확실한 소견이 발견되지 않거나 확실하지 않을 때 이 분류의 종양으로 진단이 된다. 그러므로 수술 전 영상 소견은 대부분 중간형 결절, 즉 균질하면서 isoechoic한 매끈한 경계를 가지는 고형 결절로 나타나는 것이 대부분이다. 세포흡인검사 소견도 마찬가지로 Bethesda 분류의 3번 혹은 4번 범주로 진단되는 경우가 많고 핵의 모양에 갑상선유두암을 시사하는 소견이 없을 경우 양성종양으로 진단되기도 한다.<sup>9)</sup> 23개의 FT-UMP와 119개의 NIFTP를 분석한 Baser 등<sup>12)</sup>의 보고에 의하면 FT-UMP에서는 91.7%에서 isoechoic 혹은 isoechoic과 hypoechoic 이 섞인 초음파 소견을 보이며 세포흡인검사의 경우 category 2가 30.4%, category 3가 30.4%, 그리고 category 4가 13%의 분포를 보였다. 119개의 NIFTP도 영상 및 세포흡인검사의 진단분포가 FT-UMP와 유의미한 차이를 보이지 않아 FT-UMP와 NIFTP가 거의 동일한 영상 및 세포학적 소견을 보임을 알 수 있다 (Fig. 2).

### Decision of Operative Extent and Prognosis

세포흡인검사의 소견이 Bethesda 분류의 3번 또는 4번인 경우가 대부분이므로 처음 수술 범위는 진단적 반절제술인 경우가 대부분이다. 크기가 큰 경우 환자의 의향에 따라 처음부터 전절제술을 염두에 두고 수술을 진행할 수도 있다. 예후는 극도로 양호하며 재발이나 전이의 보고는 없다.<sup>10,11,13)</sup> 그러나 최종진단 자체



**Fig. 2.** Ultrasonographic finding of FT-UMP. Ovoid and solid isoechoic tumor with capsule is seen. Margin is smooth and typical feature of follicular neoplasm are shown.

가 세밀한 병리검사를 통해서 침윤 여부를 판단해야 이루어지므로 처음 진단 시 여포암을 경계성 종양으로 잘못 진단한 경우에는 원격전이 등이 일어날 수 있으므로 추적검사는 필수적이다. 이 분류의 종양이 외과적 질환인가 하는 질문의 답은 현재까지는 진단적 수술의 대상이라는 것이다.<sup>14)</sup> 일본의 일부 연구자들은 악성위험도가 낮고 불필요한 수술이 많다는 점에서 관찰을 주장하기도 한다.<sup>15,16)</sup> 그러나 최신의 next generation sequencing을 동원하더라도 악성 여포성 종양과 경계성 종양, 그리고 양성 여포성 종양을 구분하기가 어렵다는 점, 그리고 경계성 종양이 전암성 병변일 가능성, 마지막으로 여포암의 경우 혈행성 전이가 유두암보다 빈번하다는 사실을 감안하면 아직까지는 진단적 수술이 올바른 치료방침일 것이다.<sup>17)</sup>

다만 악성위험도가 낮으므로 가능한 전절제를 피하고 진단적인 수술로 일차 수술의 계획을 세우는 것이 합당할 것이다.

## 결론

갑상선의 경계성 종양은 진단이 어렵고 간혹 악성과 혼동될 수 있어 주의가 필요하지만 아직까지 확진을 위하여는 수술이 필요하다. HTT의 경우 수술 전 임상 소견을 주의 깊게 확인하고 항상 HTT 진단의 가능성을 염두에 두어야 한다. 다른 follicular patterned tumor의 경우에도 항상 불필요한 전절제를 피하는데 치료계획의 요점을 두는 것이 좋을 것이다.

**중심 단어:** 경계성 종양, 갑상선, 수술.

## References

- 1) Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed.* In: Jung CK, Nikiforov YE, Tallini G, editors. *Other encapsulated follicular patterned tumours.* Lyon: IARC Publication; 2017. p.75-80.
- 2) Smith NR, Bullock MJ, Hart RD, Trites JR, Taylor SM. *Hyalinizing trabecular tumour: review and new insights into the molecular biology.* *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41(1): 30-4.
- 3) Jang H, Park CK, Son EJ, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, et al. *Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: Diagnosis of a rare tumor using ultrasonography, cytology, and intraoperative frozen sections.* *Ultrasonography* 2016;35(2):131-9.
- 4) 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(3):253-9.
- 5) Choi WJ, Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Hong MJ, Song DE, et al. *The ultrasonography features of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland and the role of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in its diagnosis.* *Acta Radiol* 2015;56(9):1113-8.
- 6) Howard BE, Gnagi SH, Ocal IT, Hinni ML. *Hyalinizing trabecular tumor masquerading as papillary thyroid carcinoma on fine-needle aspiration.* *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013;75(6):309-13.
- 7) Saglietti C, Piana S, La Rosa S, Bongiovanni M. *Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: Fine-needle aspiration cytological diagnosis and correlation with histology.* *J Clin Pathol* 2017;70(8):641-7.
- 8) Salvatore G, Chiappetta G, Nikiforov YE, Decaussin-Petrucci M, Fusco A, Carney JA, et al. *Molecular profile of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid: High prevalence of RET/PTC rearrangements and absence of B-raf and N-ras point mutations.* *Eur J Cancer* 2005;41(5):816-21.
- 9) Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, Butori C, Loubatier C, Ilie M, et al. *Thyroid tumours of uncertain malignant potential: Frequency and diagnostic reproducibility.* *Virchows Arch* 2009; 455(1):21-33.
- 10) Liu Z, Zhou G, Nakamura M, Koike E, Li Y, Ozaki T, et al. *Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: A morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal.* *Cancer Sci* 2011;102(1):288-94.
- 11) Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, Gardini G, Tallini G, Rosai J. *Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma.* *Am J Surg Pathol* 2010;34(6): 868-72.
- 12) Baser H, Topaloglu O, Tam AA, Alkan A, Kilicarslan A, Ersoy R, et al. *Comparing clinicopathologic and radiographic findings between TT-UMP, classical, and non-encapsulated follicular variants of papillary thyroid carcinomas.* *Endocr Pathol* 2016;27(3):233-42.
- 13) Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Catana R, Borson-Chazot F, et al. *Thyroid tumors of uncertain malignant potential: morphologic and immunohistochemical analysis of 29 cases.* *Pathol Res Pract* 2015;211(4):320-5.
- 14) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. *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.
- 15) Kakudo K. *How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules.* *Gland Surg* 2018;7(Suppl 1):S8-S18.
- 16) Wienhold R, Scholz M, Adler JR, C GN, Paschke R. *The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data.* *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(49):827-34.
- 17) Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. *Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology.* *Thyroid* 2015;25(11): 1217-23.