

여포성 종양의 진단과 치료에 있어서의 문제점들

울산대학교 의과대학 내과학교실, 서울아산병원 내과

김원배

Problems in Diagnosis and Management of Follicular Neoplasm

Won Bae Kim

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Thyroid follicular adenoma and hyperplastic adenomatoid nodule may show overlapping cytologic pattern with thyroid follicular carcinoma and follicular variant of thyroid papillary carcinoma. Fine-needle aspiration cytology (FNAC) has limited role in differential diagnosis of those lesions showing high cellularity and absence of colloid. Those lesions are conventionally termed 'follicular neoplasm'. As diagnostic hallmarks of follicular carcinoma (vascular- and capsular invasion) cannot be detected by cytology, verification by histology after surgery is mandatory. However, only 20% of patients with thyroid nodules diagnosed cytologically as 'follicular neoplasm' are finally diagnosed as carcinoma after surgery. Therefore, there have been many trials to differentiate follicular adenoma (FA) from follicular carcinoma (FTC) in preoperative setting. Among those trials are 1) cell morphometry analysis by computer graphics, analysis of telomerase expression level, quantitation of specific protein markers, or intensive cytological analysis using FNAC specimens, 2) ultrasonographic evaluation, dynamic MRI, or MR spectroscopy for thyroid nodules and 3) gene expression profile analysis for thyroid nodules by microarray technique, all showing limited success or limitations hampering clinical application. Similarly, intra-operative frozen section analysis of thyroid nodule had been known to be of no diagnostic utility in a prospective, randomized trial. Current management strategy for 'follicular neoplasm' is initial surgery for diagnostic purpose to get pathologic diagnosis. If the nodule is diagnosed finally as FTC, completion thyroidectomy with or without radioactive iodine therapy is recommended in most cases. Minimally invasive FTC (without vascular invasion) is known to have excellent prognosis in most cases, so traditionally those patients had undergone unilateral operation without completion thyroidectomy. But, there had been reported cases showing distant metastasis and/or recurrence in patients with 'minimally invasive FTC'. One of problems in diagnosis of 'minimally invasive FTC' is lack of international standardization for pathologic diagnosis. Optimal surgical extent for cases with FTC is not known yet. It might have been due to lack of risk stratification of patients which is unique to FTC (not well differentiated thyroid cancer as a whole), lack of biomarker predicting prognosis of FTC, and lack of controlled trial for management of patients with FTC. In near future, application of molecular diagnostic markers is expected to improve our management strategy for thyroid nodules diagnosed as 'follicular neoplasm', if molecular pathogenesis of FA and of FTC are comprehensively understood.

Key Words: Follicular neoplasm, Follicular adenoma, Follicular thyroid carcinoma

Received April 2, 2012 / Accepted June 25, 2012

Correspondence: Won Bae Kim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: 82-2-3010-3913, Fax: 82-2-3010-6962, E-mail: kimwb@amc.seoul.kr

Copyright © 2012, 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/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

갑상선여포암(follicular thyroid carcinoma, FTC)은 분화갑상선암 중 두 번째로 흔한 것으로 유두암(papillary thyroid carcinoma, PTC)과 함께 분화갑상선암(well-differentiated thyroid carcinoma)으로 임상적으로 분류되고 치료나 예후 등을 논할 때에도 같이 묶뚱그려 논의된다.¹⁾

그러나 FTC는 PTC와는 분자유전학적인 발병 기전이 다르며,²⁾ 임상적인 특성이 PTC와는 약간 다른 주지의 사실이다. FTC는 PTC에 비해 요오드 결핍 지역에서 더 흔하고 고령에서 호발하며 어린이나 청소년에서는 드물다. 또한, PTC와는 달리 가족적으로 발생하는 경우가 드물다. FTC는 국소전이와 적고 대신 원격 전이가 더 흔하며 일반적으로 PTC에 비하여 예후가 더 불량하다. 이러한 불량한 예후가 생물학적인 특성의 차이에 기인하는지, 아니면 FTC의 경우에 일반적으로 더 진행된 상태에서 진단되는 것에 기인하는지는 아직 명확하지 않다. FTC는 고형 형태의 종양으로 침습적인 성장을 하는 특징을 가진다. PTC와는 달리 종양 피막은 종양이 침습하나 완전히 관통하지는 않으며, 혈관 침습 소견이 없는 경우에 진단된다. 피막 침습이 심하거나 혈관을 침범하는 경우는 전이의 위험이 증가한다. 매우 크고 공격적인 성장을 하는 경우에는 반대측 엽 및 주위 경부조직도 침범할 수 있다. 대부분의 여포암은 병리학적 육안검사, 세침흡인세포검사, 수술시 동결 조직검사 등으로 여포선종(follicular adenoma, FA)이나 여포 변종 유두암과 감별할 수 없으며, 최종적인 병리학적 현미경 검사를 통해서만 감별진단이 가능하다.³⁻⁶⁾

갑상선 여포선종(FA)과 여포암(FTC)을 합하여 여포성 종양(follicular neoplasm, FN)으로 칭하게 되며 이는 수술 전 진단의 모호성 때문에 생겨난 말이다. 이러한, 모호성으로 인하여 여포성 종양의 진단과 치료에 있어서의 많은 문제점이 생겨나며, 임상에서 갑상선결절을 진단하고 치료하는 데 있어 가장 문제가 되는 범주이다. 이 논문에서는 여포성 종양의 진단 및 치료에 있어서의 문제점들을 살펴보고자 한다.

여포성 종양의 진단에 있어서의 문제

갑상선결절의 세침흡인세포검사상 ‘여포성 종양’ 또는 여포성 병변으로 진단되는 경우 감별하여야 할 질환들은 선종성 과다형성(adenomatous hyperplasia), 여포선종(FA), 여포암(minimally invasive, angio-invasive, or widely invasive FTC), 유두암의 여포성 변종(follicular variant of PTC), 수질암의 여포성 변종(follicular variant of MTC), 잡종 종양(hybrid tumor) 등을 들 수 있으며⁷⁾ Table 1에 나타낸 바와 같다.

세포검사상 FN으로 진단된 경우의 최종 병리 소견의 분포를 비교적 대규모 연구를 토대로 보면, 약 20%는 하시모토 갑상선염을 포함한 양성 결절이었고, 약 50%는 휘틀세포 선종(Hurthle cell adenoma)을 포함한 여포선종이었으며, 약 10%만이 휘틀세포암을 포함한 여포암이었고, 약 20%는 유두암 등 다른 종류의 암(유두암의 여포성 변종 포함)이라는 보고가 있다.⁸⁾ 그 연구는 비교적 일반적인 현상을 잘 반영한 것으로 판단되며, 세포검사와 조직검사의 불일치는 약 20% 환자에서 나타났는데 주로 여포선종과 선종성 과다형성 간의 감별이 어려운 것에 기인하였다.

FTC의 경우 갑상선결절에 대한 세포검사로 잘 진단되지 않는 문제점이 있으며 세포검사상 ‘여포성 종양(FN)’으로 진단되는 경우가 가장 흔하지만 선종성 과다형성(adenomatous hyperplasia)과 같이 양성으로 진단되는 경우도 흔하다. 따라서 세침흡인세포검사(FNAC) 상 FN으로 진단되는 경우 확진을 위하여 수술을 통한 종괴의 제거와 병리학적 검사가 필요하다. 세포검사상 FN으로 진단된 경우 최종 진단이 악성일 확률에 대하여는 현재까지 대규모의 전향적인 연구는 없었으나 비교적 규모가 크고 많은 환자들이 수술을

Table 1. Thyroid lesions showing ‘follicular patterned lesions of thyroid (follicular neoplasm)’ in fine needle aspiration cytology

- Adenomatous (hyperplastic, adenomatoid) nodules
- Follicular adenoma
- Follicular carcinoma
 - Minimally invasive
 - Grossly encapsulated, angioinvasive
 - Widely invasive
- Follicular variant of papillary thyroid carcinoma
- Follicular variant of medullary thyroid carcinoma
- ‘Hybrid’ tumors

시행한 연구들(대개 60-70%)을 바탕으로 하면 미세 유두암까지 포함된 것들은 20-30% 정도였고⁷⁻⁹⁾ 미세 유두암을 제외한 연구에서는 12%였다.¹⁰⁾ 악성 중 상당수는 유두암 또는 유두암의 여포성 변종이었으며 여포암인 경우만 고려하면 약 10% 정도였다.⁷⁻¹⁰⁾

이와 같이 FN으로 진단되는 경우 FTC 진단 및 치료를 위하여 수술을 시행하는 것이 현재로서는 최선의 의학적 선택이지만, 70-80%의 환자에서 불필요한 수술을 받는 것이므로 수술 전에 FA와 FTC를 감별하려는 여러 가지 노력이 이루어져 왔다. 여기서는 이러한 수술 전 감별진단을 위한 시도들을 분야별로 서술해보고자 한다.

세포검사 검체를 이용한 단백질 발현, 형태학적 분석 등을 이용한 감별

Frasoldati 등¹¹⁾은 FNA 검체를 Feulgen method로 염색한 후, 세포핵의 모양과 배수성(ploidy)을 컴퓨터를 이용한 영상 기법으로 분석하는 방법으로 FA와 FTC를 감별할 수 있다고 하였다. 즉, 배수성의 분포가 FA와 FTC 간에 다르며(FTC 경우 heteroclonal aneuploid DNA content를 보이는 경우가 많음), proliferation index가 FTC에서 더 높고, nuclear area coefficient of variation이 FTC에서 더 높은 특징을 보인다고 한다. 세포검사 진단이 FN이었던 58개의 결절 중 수술 후 16개가 FTC로 확인되었는데, 이들에서 이러한 특징을 바탕으로 FNA 검체를 분석하였을 때 16개 중 14개의 결절이 수술 전 악성을 시사하는 기준에 적합하였다고 하여, 이 방법의 FTC 진단의 양성 예측률이 92.8% 음성 예측률이 74.3%라고 보고하였다. 그러나 이 방법은 매우 복잡한 진단 과정을 거쳐야 한다는 단점이 있어 임상에서 바로 적용되기는 어려울 것으로 보이며, 좀 더 추시가 필요할 것으로 판단된다.

세포의 텔로메라아제(telomerase) 발현 정도를 FA와 FTC의 감별에 이용할 시도들도 있었다. Saji 등¹²⁾은 FNA 검체(n=19)와 수술 후 조직 검체(n=18)를 대상으로 telomerase 발현 여부를 mRNA로 분석하여 비교한 결과, FA 검체의 30%에서만 양성인 반면 FTC 검체는 100%에서 양성이고 림프구 침윤이 있었던 예들을 제외하면 그 감별 능력이 더 커진다고 보고한 바 있다. 세포의 telomerase 활성을 직접 측정한 연구도 있었는데, Guerra 등¹³⁾은 85개의 세포검사를 거친 검체로 세포의 telomerase 활성을 측정하였고, 세포검사상 중간형(indeterminate) 또는 악성 의심인 경우 수술을 통한 병리학적 확인을 하였다. 세포검사상 중간형을 보인 11

예에서 수술이 진행되었는데, 이들 중 수술 전 FNA 검체에서 telomerase 활성이 낮았던(0.1 U/L 미만) 6예는 모두 FA로 진단되었으며, 활성이 높았던(10.0 U/L 이상) 5예 중 4예는 FTC, 1예는 PTC로 확인되었다. 또한, 세포검사상 PTC가 의심되었던 15예에서는 모두 telomerase 활성이 높았고(10.0 U/L 이상), 15예 모두 수술 후 PTC로 확인되었다. 이와 같이, telomerase 활성은 FA와 FTC 수술 전 감별에 도움이 될 것으로 사료되나 이 연구들이 모두 소규모 연구였던 점을 고려하여 추후 좀 더 큰 규모의 연구가 수반되어야 그 유용성이 입증될 것이다.

세포의 단백질 발현 정도를 분석하여 FA와 FTC 감별진단에 이용하려는 노력도 있어 왔다. Saggiorato 등¹⁴⁾은 galectin-3 (GAL3) 단백질의 발현이 정상 세포보다 암세포에서 많다는 사실에 착안하여 이를 FA와 FTC의 감별에 이용할 수 있음을 보고하였다. 즉, 17예의 FTC에서는 FNA 검체(세포 블록)에서 16예, 수술 조직에서는 17예 전부에서 면역조직화학염색 상 galectin-3 양성을 나타내었고, 52예의 FA에서는 48예에서 FNA 검체와 수술 조직 모두에서 galectin-3 음성을 보였다고 하여 감별진단에 유용할 것임을 시사한 바 있다. 같은 연구자 등은 2005년도에 여러 종류의 단백질 발현을 동시에 평가하면 감별진단에 더욱 도움이 됨을 보고하였다.¹⁵⁾ 즉, galectin-3 (GAL3), HBME-1, cytokeratin-19 (CK19) 등은 FTC의 경우 양성률이 높고, thyro-peroxidase (TPO)는 FA에서 양성률이 높으므로 이들 단백질의 발현양의 차이를 종합적으로 분석하면 감별진단에 도움이 된다고 하였다. 또한, 세포검사상 oncocytic subset의 경우에는 FA와 FTC의 감별에 있어서 CK19가 더 우월하며 non-oncocytic subset의 경우에는 HBME-1이 더 우월하다고 하였다. 이러한 사실에 근거하여 이들은 FNA 검사상 FN으로 진단된 경우에는 FNA 검체를 위의 단백질들에 대한 면역조직화학 염색을 하여 GAL3 양성이면 바로 수술을 하고 GAL3 음성이면 oncocytic subset인 경우는 CK19를, non-oncocytic subset이면 HBME-1을 평가하여 양성인 경우 수술을 하고 음성이면 경과 관찰을 하는 임상 체계도를 제시한 바 있다. Cerutti 등¹⁶⁾은 DNA microarray를 통하여 FA와 FTC 간에 발현양 차이를 많이 보이는 유전자를 찾아냈고, 그들 유전자에 해당하는 단백질 발현양 차이를 관찰함으로써 감별진단에 이용할 수 있다고 하였다. 즉, chromosome 1 open reading frame 24 (C1orf24), Integral membrane protein 1 (ITM1), DNA damage-inducible transcript 3 (DDIT3), arginase 2 (ARG2) 등에

대한 면역화학염색을 FNA 검체에 이용할 경우 FA와 FTC의 감별진단에 있어 예민도 85-100%, 특이도 85-90%임을 보고하였다.

이와 같이 세포의 단백질 발현양 차이를 분석함으로써 FA와 FTC를 수술 전에 감별하는 것이 어느 정도는 가능하다고 생각되지만 아직 널리 임상적으로 사용되어서 유용하다는 후속 보고들이 없는 것이 문제이다. 이의 주요한 원인을 살펴보면 세포의 단백질 발현양 분석에는 면역조직화학염색(IHS)을 이용하여야 하는데 사용되는 항체가 생산자에 따라 매우 이질적이어서 어떤 항체를 이용하였는가에 따라 결과가 크게 다를 수 있다는 점, 검체를 염색하고 다루는 과정이 기관마다 다른 점, 염색된 조직/세포를 판독함에 있어 기준이 매우 다양할 수 있다는 점 등으로 인하여 자료를 객관적으로 평가하고 분석하기가 어렵다는 것이다.¹⁷⁾

Lubitz 등¹⁸⁾은 FNA 검체의 면밀한 세포 형태학적 분석이 FA와 FTC의 감별에 도움이 된다고 하였다. 즉, 2006-2007년도에 특정 병원에서 FNA 검사상 FN으로 진단되어 수술로 병리조직을 확인한 환자 144명의 수술 전 FNA 검체를 한 명의 병리학자가 면밀히 분석하여 FA와 FTC의 감별에 도움이 되는 세포학적 특징을 분석하였다. Transgressing vessel의 존재, 핵 크기의 다양성(anisokaryosis), 핵의 다형성(nuclear pleomorphism), 단일 세포의 비율(percentage of single cells), 세포 밀집도(cell crowding), 핵 고랑(nuclear groove)의 존재, 핵의 비정형(nuclear atypia), 세포 밀도(cellularity), 거대여포(macrofollicle)의 존재 등의 소견이 FA와 FTC의 감별에 도움이 되는 소견들이며 다변량 분석에서 transgressing vessels의 존재(Odds ratio 27.5, $p < 0.0002$), 핵 크기의 다양성(Odds ratio 12.7, $p = 0.005$), 핵소체(nucleolus)의 존재(Odds ratio 0.11, $p = 0.04$) 등이 감별진단에 중요한 유의한 소견들이었다.

갑상선결절에 대한 영상의학적 진단법을 이용한 감별

일반적으로 결절의 초음파 영상의 특징은 PTC의 감별 진단에는 큰 도움이 되지만 FA와 FTC의 감별에는 큰 도움이 되지 않는 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 일부 초음파소견이 FN의 경우에도 수술 전 감별진단에 도움이 된다는 보고들이 있다.¹⁹⁻²¹⁾ Kihara 등²¹⁾은 갑상선결절의 초음파 영상소견을 바탕으로 class 1 (round or oval anechoic lesion), class 2 (regular shaped nodule with cystic change, solid portion-isoechoic), class 3 (regular shaped solid nodule-homogeneous, may have strong echo), class 4 (regular shaped solid nodule- low

echoic, may have fine strong echo), class 5 (irregular shaped solid nodule with extrathyroidal extension)로 분류하였고 class 1, 2를 'benign' 소견으로, class 3를 'borderline' 소견으로, class 4, 5를 'malignant' 소견으로 해석하였다. FNA 상 FN으로 진단된 227명의 환자 중 137명이 수술을 통하여 확진을 받았고 32명이 악성으로 판명되었는데, 수술로 확인된 병리 소견과 수술 전 초음파소견을 비교 분석한 결과, 결절의 초음파소견이 'benign'인 경우 악성률이 9%, 'borderline'인 경우 악성률이 19%, 'malignant'인 경우 악성률이 53%였음을 보고하여 감별진단에 초음파소견이 도움을 줄 수 있음을 시사하였다.

Kobayashi 등²⁰⁾은 갑상선결절로 한 병원에서 일정 기간에 수술을 한 환자 중 다른 종류의 갑상선암을 제외한 910명(여포암 109명, 여포선종 237명, 선종성 과다형성 574명)을 후향적으로 분석하여 수술 후 FTC로 진단되는 경우의 예측 변수를 분석하였는데, 유의한 변수들로 수술 전 혈청 Tg 농도(1000 ng/dL 이상), 세포 진단상 class 3 이상인 경우, 결절의 크기(4 cm 이상), 초음파검사상 고형 결절인 경우, 초음파검사상 저음영을 보이는 경우, 초음파검사상 jagged border를 보이는 경우 등이 예측하는데 유의한 변수들로 나타났음을 보고하여 역시 초음파소견이 도움이 될 수 있음을 시사하였다. 그러나 이 연구는 선종성 과다형성 예들이 많이 포함되어서 발견된 예측인자들이 양성 결절과 FTC의 감별에 중요한 소견인지 FA와 FTC의 감별에 중요한 소견인지가 명확하지 않은 단점을 가진다.

Kim 등²²⁾은 FNA 검사에서 FN으로 진단된 환자들에서 FDG-PET 영상이 FA와 FTC의 감별에 유용한지를 살펴보았는데 감별진단에 전혀 도움이 되지 않음을 보고한 바 있다.

Gupta 등²³⁾은 최근 MR spectroscopy를 이용하여 갑상선 결절의 영상을 얻고 그 차이로 FA와 FTC를 감별할 수 있다고 하였는데, choline peak가 나타나는 경우가 FA에서는 16예 중 1예에 불과하였으나 FTC 환자 8예 모두에서 나타나 감별에 도움이 된다고 하였다. 또한, 같은 저자들²⁴⁾은 dynamic MRI를 이용하여 결절의 조영 증강(enhancement) 양상이 감별에 도움이 된다고 하였는바, 증강이 신속하게 일어나는 경우 악성일 가능성이 높다고 보고 하였다(FTC의 87.5%, FA의 15%). 이러한 최근에 소개된 영상 진단법들은 비침습적인 방법이며 감별능도 우수한 것으로 판단되므로 추후 후속 보고들을 예의 주시하여 봄 직할 것으로 사료된다.

기타의 방법을 이용한 감별

Petric 등²⁵⁾은 수술 전 혈청 갑상선글로불린 농도 (thyroglobulin, Tg)가 높은 경우 FTC일 가능성이 높다고 보고하였는데, Tg 농도가 400 (ng/mL) 이상인 경우 그보다 낮은 경우에 비하여 FTC로 진단될 상대 위험도가 높다고 하였다(RR 2.36, 95% C.I. 1.44-3.88, $p=0.001$). 그러나 FTC인 경우 농도 분포가 2-18560 (ng/mL), FA의 경우 1-9020 (ng/mL)임을 감안하면 겹치는 부분이 너무 넓어 개개의 환자에 적용하기는 곤란할 것으로 판단된다.

세포검사 검체를 이용한 유전자 발현 분석(microarray analysis)을 이용한 감별

FA가 FTC 발생의 전 단계인지에 관하여는 논란이 있으나, 일반적으로 선종은 세포 분열, 분화 및 아포프토시스(apoptosis)에 관련된 유전자 이상들이 축적되어 나타나며, 암종은 이에 추가적으로 침습과 전이에 관련된 유전자 이상들이 발생함으로써 발병한다는 것은 널리 인정된 사실이다. 그렇다면 FTC와 FA 간에 유전자 발현에 차이를 보일 것임을 쉽게 추정할 수 있고, 2000년대 이후 이러한 유전자 발현의 차이를 이용한 감별진단의 연구들이 보고되고 있다.

유전자 발현 분석(gene expression profiling) 방법은 조직 또는 세포에서 mRNA를 분리하여 이를 바탕으로 cDNA를 합성한 후 형광물질을 붙이고 이를 수천 내지 수만 가지의 oligonucleotide가 유리기판에 고정되어 있는 microarray chip에 결합을 시킨다. 그 후 chip에 나타나는 형광물질의 양을 측정함으로써 수천 내지 수만 가지의 유전자 발현 양상을 일시에 평가할 수 있다. 이러한 방법으로 특정 조직의 유전자 발현 변화를 분석하는 'shot gun' 접근법이다.²⁶⁾

Barden 등²⁷⁾은 10개의 FA 조직과 9개의 FTC 조직을 이용하여 Affymetrix사의 Genechip Hu95 oligonucleotide array를 이용하여(12000 종류 이상의 유전자를 분석 가능) 분석하여 FTC에서 발현 변화를 보이는 105가지의 유전자를 찾았고(59 종류는 발현 증가, 46 종류는 감소) 이를 토대로 5개의 FN (4 FA, 1 FTC) 조직을 진단한 결과 5개 모두에서 병리학적 진단과 일치함을 보고하였다. FTC에서 과발현되는 유전자를 RT-PCR 방법으로 확인하였는데 met, EMMPRIN, autotoxin, adrenomedullin 유전자 등이었다.

Cerutti 등²⁸⁾은 10개의 FA 조직과 13개의 FTC 조직으로 SAGE (sequential analysis of gene expression)법을

이용하여(108146 종류의 유전자 발현 분석 가능) FTC 조직에서 발현 변화를 보이는 73가지의 유전자를 찾았고(37 종류는 증가, 36 종류는 감소) RT-PCR 법으로 17가지의 후보 유전자를 찾아내어 FTC 조직에서 가장 일관적으로 변화를 보이는 4가지의 유전자를 선택하였는바, DDIT3 (DNA damage-inducible transcript 3), ARG2 (arginase 2), ITM1 (Integral membrane protein 1), Clorf24 (Chromosome 1 open reading frame 24) 등이었다. 이 네 종류에 해당하는 단백질을 IHS로 59개의 FN에 적용하였을 때(32 FA, 27 FTC) 52개에서 정확한 진단을 하여 정확도 83%를 보였다.

Weber 등²⁹⁾은 12개의 FA 조직과 12개의 FTC 조직을 이용하여 Affymetrix사의 Genechip U133A oligonucleotide array를 이용하여(22283 종류의 probe 포함) 분석하여 FTC에서 발현 변화를 보이는 80가지의 유전자를 찾았고 FA와 FTC를 구분하는 데 필요한 최소한의 유전자 개수를 찾아내어 CCND2 (cyclin D2), PLAB (prostate differentiation factor), PCSK2 (protein convertase 2) 세 종류의 유전자 발현의 변화를 보면 감별에 가장 좋은 결과를 발견하였고 이를 31개의 FN 조직에 적용하였을 때 30개에서 정확하게 진단할 수 있음을 보고하였다.

이와 같이 microarray를 이용한 조직의 유전자 발현 분석은 FA와 FTC 감별에 있어 정확도는 높지만 연구자마다 결과가 매우 다양하게 나타나는 점, 비용이 높은 점, 기술적인 문제, 검사 결과를 얻는데 많은 시간이 소요되는 점 등이 해결되어야 임상에서 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

여포성 종양의 치료에 있어서의 문제

FA와 FTC를 수술 전에 감별하려는 많은 노력에도 불구하고 아직 임상에 응용할 만한 믿을 만한 검사 방법이 없으므로 현재의 의학적 접근은 FNA에서 FN 소견을 보이는 경우 진단 목적의 엽절제술을 시행하고 병리학적 검사상 FTC로 진단되면 completion thyroidectomy와 방사성요오드 치료를 시행하며 FA로 진단되면 경과 관찰만 시행하는 것이다.

수술의 범위 및 진행(1 stage vs. 2 stage)

원격전이로 먼저 발견된 경우라면 처음부터 전갑상선절제술이 적용이 되지만 갑상선절절로 발현하여 FNA 상 FN (휘틀세포 종양 포함)으로 진단된 경우라면 우선 해당 엽의 수술적 절제를 시행한다. 이때 최소

한 수술 범위는 해당 엽의 엽절제술 및 협부절제술 그리고 반대편 엽의 종양 여부를 촉진으로 잘 살펴보는 것이다.³⁰⁾ FTC의 경우 경부 림프절전이가 흔하지 않으므로 림프절전이가 의심되는 경우가 아니라면 예방적 림프절절제술은 필요 없다. 병리학적 검사상 FA로 진단되면 치료는 종결하고, FTC로 진단되면 대부분 전문가들은 갑상선전절제술을 시행하는 것에 동의한다. 이미 기술한 바와 같이 악성과 양성을 감별하는 것은 종양의 혈관 침범 또는 피막 침범 여부에 의해 결정되는 것이므로 수술 시에 이러한 소견이 있는지 육안적으로 판단하는 것은 불가능하기 때문이다.

이러한 두 단계의 수술적 치료가 번거로울 수 있어 처음부터 전절제술을 시행하는 경우도 있는데, 미국 갑상선학회 치료 지침(ATA guideline)에 따르면³¹⁾ FN의 경우 1) 크기가 큰 경우(4 cm 이상), 2) FNA 검사에서 비정형(atypia) 소견이 현저한 경우, 3) 갑상선암의 가족력이 있는 경우, 4) 두경부에 방사선 조사의 과거력이 있는 경우 등은(recommendation A) 처음부터 전절제술을 고려할 수 있다. 이 밖에도 환자가 한 번에 수술을 끝내기를 원하거나 반대 엽에 큰 결절이 있는 경우에도 처음부터 전절제술을 고려할 수 있다(recommendation C).

두 단계의 수술을 피하기 위하여 수술 시 동결 절편 검사를 통하여 전절제술 여부를 결정하려는 시도들이 외과의들에 의해 시행된 적이 있다. 그러나 전향적인 이중맹검법에 의해 시행된 연구에서 이는 도움이 안 된다는 것이 밝혀졌다. 즉, Udelsman 등³²⁾은 FN으로 진단된 환자 61명을 무작위로 동결 절편 시행군(n=29)과 비시행군(n=32)으로 나누어 시행군에서는 수술 시 동결 절편 검사상 FTC로 진단되면 바로 전절제술을 시행하는 치료를 적용하였다. 그 결과, 시행군에서는 동결 절편 검사를 시행하였음에도 불구하고 검사 당시에는 FTC를 발견하지 못한 6명이 최종적으로 FTC로 진단되어 두 번째 수술을 하게 되었으며 1명 만이 수술 당시 FTC가 진단되어 두 번째 수술을 피할 수 있었다.

- ATA guideline (2006)
- no specific comment for FTC (total or near-total>)
- ETA guideline (2006)
- no specific comment for FTC (total or near-total>)
- NCCN guideline (2006)
- min. invasive FTC→lobectomy or completion thyroidectomy
- AACE/AES guideline (2001)
- min. invasive FTC→lobectomy is likely to provide definitive Tx.
- BTA guideline (2002)
- FTC of <1 cm with min. invasive feature→lobectomy

Fig. 1. Recommendation for surgical extent of FTC.

비시행군에서는 3명이 최종적으로 FTC로 진단되어 두 번째 수술을 받게 되었다. 이와 같이 수술 시 동결 절편 검사를 시행하여도 두 번째 수술을 피할 수 있는 경우가 매우 적으므로 2 stage 수술이 보편적으로 인정된다.

FTC로 진단된 경우 수술의 적절한 범위에 대해서는 권고 내용이 여러 치료 권고안마다 약간씩 다르다(Fig. 1). ATA guideline³¹⁾이나 ETA guideline³³⁾에 따르면, 분화 갑상선암으로 치료 권고 사항이 있고 FTC에 대한 권고 사항이 따로 기술되어 있지는 않으나 1 cm 이상의 분화갑상선암에서 전절제술을 권고하였고, 1 cm 이하의 FTC는 실제로 매우 드문 점을 고려하면 FTC의 경우 전절제술이 권고되었다고 해석할 수 있을 것으로 판단된다. NCCN guideline³⁴⁾에서는 minimally invasive FTC의 경우를 따로 언급하여 이 경우 엽절제술 또는 전절제술을 시행할 수 있다고 하였고, AACE guideline³⁵⁾에서는 minimally invasive FTC의 경우 엽절제술로 충분하다고 하였다. 또한, BTA guideline³⁶⁾에서는 1 cm 이하의 minimally invasive FTC의 경우에만 엽절제술이 적음이 되며 나머지는 모두 전절제술을 권고하였다.

수술 후 방사성요오드 치료는 전절제술을 한 경우 대개 잔존 갑상선 제거의 목적도 있으므로 시행을 보통 하지만 용량에 관하여는 아직 통일된 기준이 없는 실정이다. 환자가 젊고 종양이 저위험 군이라면 저용량을 투여하여도 무방할 것으로 사료되나, 연령이 많거나, 고위험 군인 경우, 특히 일차 종양이 완전히 제거되지 않았거나, 침습성을 보이거나, 원격전이가 있는 경우라면 고용량이 바람직할 것이다.³⁰⁾

최소 침습성 여포암(minimally invasive FTC)과 관련된 문제들

D'Avanzo 등³⁷⁾은 Mayo Clinic에서 FTC로 수술 받은 65명의 환자를 평균 10년간 추적한 후향적 연구에서 혈관 침범 소견이 없고 피막 침범만 보이는 '최소 침습성 여포암(minimally invasive FTC)' 환자에서는 원격전이가 없고 암으로 인한 사망이 없음을 보고한 이래 이 범주에 속하는 환자들은 매우 예후가 양호한 것으로 알려졌다. 따라서 이 환자들은 엽절제술 만으로도 충분하다는 의견이 있다.

FTC를 조직학적으로 분류하는 체계 중 하나가 WHO 분류 체계³⁸⁾를 모방한 Armed Forces Institute of Pathology 분류 체계이다.³⁹⁾ 이에 따르면, FTC를 'widely invasive FTC'와 'minimally invasive FTC'로 나누며 'widely invasive'는 육안 및 현미경적으로 종양이 피막을 관통하여 성장하는 것이 광범위하게 관찰되고 갑상

선 한쪽 엽 전체 또는 양측을 전체적으로 침범하면서 자라는 양상을 보인다. 이런 경우는 80%의 환자에서 원격 전이가 발견되고 20%의 환자가 암으로 사망한다고 한다.⁴⁰⁾ 이에 반하여 ‘minimally invasive’는 국소적으로 피막을 침범하는 소견이나 제한적인 혈관 침범 소견만을 보인다고 하며 장기적 재발률이 5% 이하인 좋은 예후를 보인다고 한다.⁴¹⁾ 그런데, 이러한 감별진단에 있어 국제적으로 표준화된 기준이 없는 것이 문제이며, 이러한 점으로 인하여 임상에서의 혼란이 일어날 소지가 있다.⁴²⁾

적지 않은 보고자들에 의해서 minimally invasive FTC 환자들에서도 재발 예와 암으로 인한 사망이 보고되었으며(Table 2), Goldstein 등⁴³⁾이 보고한바, 원격 전이가 있던 minimally invasive FTC 환자와 원격전이가 없던 minimally invasive FTC 환자들 간에 종양의 피막 침범 정도나 혈관 침범 정도에 차이가 없다는 점 등을 고려하면 원발 종양의 형태학적인 분석으로 종양의 생물학적 특성을 예측하는 데에는 한계가 있음을 알 수 있다.

Minimally invasive FTC의 임상 적용에 문제가 되는 것들은 침습성에 대한 병리학적인 정의가 명확하지 않아서 병리학자들 간에도 진단 기준에 차이가 있을 수 있다는 점, 침습성을 평가할 때 종양에서 어느 정도의 밀도로 현미경적 관찰을 하여야 하는가에 대한 기준이 없기 때문에 특히 큰 종양의 경우 침습성이 과소평가될 수 있을 가능성이 있다는 점, 기존의 병기 분류 체계상 이러한 병리학적 기준이 포함되지 않아 다른 예후 인자들과 비교해서 어느 정도의 중요성을 가지는 예후 인자인지 평가하기 어렵다는 점 등을 들 수 있다.

FTC 환자의 예후 및 치료 후 추적

분화갑상선암의 예후를 예측하는 고전적인 여러 가지 체계들(AMES, DeGroot, pTNM, MACIS 등)은 유두암과 여포암을 구분해서 평가한 것이 아니고 모두 합하여 한 것들이며 실제로는 유두암 환자들이 훨씬 많이 포함된 것들이므로 여포암보다는 유두암을 더 잘 반영한다고 할 수 있다. 여포암 환자들만을 따로 모아서 대규모로 예후인자를 분석한 연구가 없으므로 여포암 환자에서 적절한 치료 방침이 정해질 수 없는 측면이 있다. 현재까지의 소규모 연구들의 결과를 종합하여 보면,⁴⁴⁾ 여포암 환자에서 예후를 예측하는 인자들 중, 원격전이의 존재, 갑상선 외 침범 소견, 원발 종양의 크기, 환자의 연령 등이 유의한 변수로 생각되며, 혈관 침범 소견, 림프절전이, 수술의 범위, 종양의 피막 침범 여부 등은 유의하지 않은 변수들로 나타난 경우가 많았다(Table 3).

여포암으로 진단받고 수술 및 방사성요오드 치료를 받은 환자에서 최적의 추적 방법 및 표준화된 추적 프로토콜은 아직 없는 실정이다.

요약 및 결론

FTC의 경우 갑상선결절에 대한 미세침흡인세포검사로 잘 진단되지 않는 문제점이 있으며 세포검사상 ‘여포성 종양(follicular neoplasm, FN)’으로 진단되는 경우가 가장 흔하지만 결절성 갑상선종(nodular goiter)과 같이 양성으로 진단되는 경우도 흔하다. 따라서 임상에서 갑상선결절을 진단하고 치료하는 데 있어 가장 문제가 되는 범주라고 할 수 있다. 세침흡인세포검사

Table 2. Histologic stage and survival in patients with minimally invasive FTC

Authors	Follow up	No. of pts.	Pathology	Recur (%)	Death (%)
Warren, 1931	1923-1927	34	Angioinvasion	NA	2 (5.8)
Lindsay, 1960	1920-1954	32	Capsular, angioinvasion	NA	3 (9.0)
Khan, 1983	1915-1972	35	Capsular, angioinvasion	9 (26)	NA
Evans, 1984	10 yrs	7	Capsular	3 (42.8)	3 (42.8)
Crile, 1985	1948-1977	48	Capsular, angioinvasion	NA	NA
Cady, 1985	1961-1980	30	Capsular	0 (0)	0 (0)
Lang, 1986	1969-1980	106	Capsular, angioinvasion	8 (7.5)	NA
van Heerden, 1992	1971-1985	20	Capsular	1 (5.0)	NA
Emerick, 1993	1956-1990	48	Capsular, angioinvasion with/without capsular	3 (6.2)	1 (2.0)
DeGroot, 1995	1968-1993	36	NA	9 (25.0)	5 (13.8)
Schmid, 1997	1970-1987	119	Capsular, angioinvasion with/without capsular	16 (13.5)	7 (5.9)

Table 3. Prognostic factors in FTC: results of 15 studies using multivariate analysis (1991-2007)

Authors	Pt. (n)	Prognostic factors							
		Distant metastasis	Extrathyroidal extension	Size	Age	Vascular invasion	L/N metastasis	Surgery extent	Capsule invasion
Brennan, 1991	100	+	+	+	+	+			
Heerden, 1992	65	+				-			-
Davies, 1995	122		+	+	+				
DeGroot, 1995	49		+	+	-			-	
Shaha, 1995	228	+	+		+		-		
Rao, 1996	198	+	-	-	+		-		
Saadi, 2001	61			-	-	-		-	-
Chow, 2002	215		+						
Witte, 2002	192	-		+	-		+	-	
D'Avanzo, 2004	132					-			-
Furlan, 2004	50					-			
Passler, 2004	168	+		+	-		-	-	-
Besic, 2005	261	+	+		-		-		
Lo, 2005	156	+	-	-	+		-		-
Furlan, 2007	49								

(FNAC) 상 FN으로 진단되는 경우 확진을 위하여 수술을 통한 종괴의 제거와 병리학적 조직검사가 필요한데 이 경우 암으로 확진될 확률은 20% 내외로 알려져 있다. 따라서 FN의 경우 80%의 환자에서 불필요한 수술을 받는 것이므로 수술 전에 FA와 FTC를 감별진단하려는 여러 가지 노력이 이뤄져 왔다.

FA와 FTC를 감별하는 데 있어 세포의 핵 모양이 약간 다른 점을 이용한 cell morphometry & ploidy analysis, telomerase 발현의 차이를 보는 법 등이 이용되었고 약간의 도움이 되는 것으로 알려졌으나 좀 더 연구가 필요하다. 세포에서 발현하는 단백질의 양이 차이를 보이는 것을 이용해서 FNA 검체로 galectin-3, HBME-1, cytokeratin-19, keratin sulphate 등의 염색이 감별에 도움이 되는 것으로 보고되었지만 아직 널리 쓰이지는 않는 듯하며 면역조직화학염색이 가지는 원천적인 문제인 표준화가 필요하다. FNAC 검체의 면밀한 검토를 통해 특정한 성상을 가지는 경우(atypia, transgressing vessel의 존재, anisokaryosis, nucleolus의 소실 등) FTC 진단에 약간의 도움이 된다고 한다. 영상의학적인 방법으로 감별진단을 하려는 노력도 많이 있어 왔는데, 초음파검사가 약간의 도움이 된다는 보고가 있었으나 이는 FA와 FTC의 감별에는 크게 도움이 되지 않는 듯하다. 최근에는 갑상선결절에 대한 dynamic MRI, MR spectroscopy 등이 크게 도움이 된다는 보고가 있어 이는 추시해 볼 만한 것으로 사료된다. FA와 FTC 간의 유전자 발현 차이를 이용하여 감별하는 방법으로 2000년대에 들어와서는 gene expression profiling 방법

이 많이 시도되었고 실제로 감별에 큰 도움이 되는 것으로 알려졌으나 연구자 간의 내용에 있어 일관된 결과를 보여주지 못하였고, 비용이 많이 드는 문제를 해결해야 할 것이다.

수술 중 병리검사(frozen section analysis)를 통하여 두 질환을 감별하고 더불어 수술 범위를 결정하려는 시도들이 있어 왔으나 이 방법 역시 도움이 안 되는 것으로 밝혀졌다.

FTC의 치료에 있어서도 몇 가지 문제들이 있다. Minimally invasive FTC의 경우 예후가 양호하므로 lobectomy로 충분한 것으로 알려져 있어 관습적으로 보존적인 치료를 하고 있으나(엽절제술) 일부 환자들에서는 이러한 경우에도 원격전이나 암으로 인한 사망이 보고되기도 하였다. 병리학적으로 minimally invasive FTC를 진단하는 것에도 국제적인 표준화가 시급하다. FTC의 경우 수술의 범위에 대하여도 각 진료지침(ATA, ETA, NCCN, BTA, AACE)에 따라 차이를 보여 표준화된 치료가 없는 실정이다. 이러한 문제의 가장 큰 요인은 오랫동안 갑상선암의 치료 및 예후를 살펴볼 때 FTC만을 독립해서 분석하지 않아서 자료가 불충분하고 예후 분석 시 capsule invasion 등을 인자로 고려하지 않았다는 점 등을 들 수 있다. 또한, FTC 예후를 예측하는 생물학적 표지자(biomarker)가 아직 알려지지 않은 점도 문제점으로 들 수 있다.

FTC의 적절한 진단과 치료를 위해서는 이와 같은 여러 가지 문제점들이 해결되어야 하며 특히, 최근 갑상선결절의 진단에 있어 초음파의 역할이 강조될수록

정작 예후가 나쁜 FTC보다 PTC의 발견에 초점이 맞추어지는 문제로 인하여 FTC의 발견과 진단이 늦어질 가능성에 대하여 임상 의들이 경각심을 가지고 있어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어: 여포성 종양, 여포선종, 여포암.

References

- DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94(8):662-9.
- Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2318-26.
- Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch* 2006;448(4):385-93.
- Lin JD, Chao TC. Follicular thyroid carcinoma: from diagnosis to treatment. *Endocr J* 2006;53(4):441-8.
- Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26(1):41-4.
- Sidawy MK, Del Vecchio DM, Knoll SM. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer* 1997;81(4):253-9.
- Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002;117(1):143-50.
- 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):306-15.
- Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998;8(5):377-83.
- Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc* 1997;72(10):913-6.
- Frasoldati A, Flora M, Pesenti M, Caroggio A, Valcavil R. Computer-assisted cell morphometry and ploidy analysis in the assessment of thyroid follicular neoplasms. *Thyroid* 2001;11(10):941-6.
- Saji M, Xydas S, Westra WH, Liang CK, Clark DP, Udelsman R, et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in thyroid neoplasms. *Clin Cancer Res* 1999;5(6):1483-9.
- Guerra LN, Miler EA, Moiguer S, Karner M, Orlandi AM, Fideleff H, et al. Telomerase activity in fine needle aspiration biopsy samples: application to diagnosis of human thyroid carcinoma. *Clin Chim Acta* 2006;370(1-2):180-4.
- Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5152-8.
- Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, et al. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):305-17.
- Cerutti JM, Latini FR, Nakabashi C, Delcelo R, Andrade VP, Amadei MJ, et al. Diagnosis of suspicious thyroid nodules using four protein biomarkers. *Clin Cancer Res* 2006;12(11 Pt 1):3311-8.
- Segev DL, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht C. Beyond the suspicious thyroid fine needle aspirate. A review. *Acta Cytol* 2003;47(5):709-22.
- Lubitz CC, Faquin WC, Yang J, Mekel M, Gaz RD, Parangi S, et al. Clinical and cytological features predictive of malignancy in thyroid follicular neoplasms. *Thyroid* 2010;20(1):25-31.
- Rago T, Di Coscio G, Basolo F, Scutari M, Elisei R, Berti P, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):13-20.
- Kobayashi K, Fukata S, Miyauchi A. Diagnosis of follicular carcinoma of the thyroid: role of sonography in preoperative diagnosis of follicular nodules. *J Med Ultrasonics* 2005;32:153-8.
- Kihara M, Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Tomoda C, et al. Role of ultrasonography in patients with cytologically follicular thyroid tumor. *Auris Nasus Larynx* 2011;38(4):508-11.
- Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1630-4.
- Gupta N, Goswami B, Chowdhury V, Ravishankar L, Kakar A. Evaluation of the role of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of follicular malignancies of thyroid. *Arch Surg* 2011;146(2):179-82.
- Gupta N, Norbu C, Goswami B, Chowdhury V, RaviShankar L, Gulati P, et al. Role of dynamic MRI in differentiating benign from malignant follicular thyroid nodule. *Auris Nasus Larynx* 2011;38(6):718-23.
- Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol* 2012;105(4):351-6.
- Duh QY. What's new in general surgery: endocrine surgery. *J Am Coll Surg* 2005;201(5):746-53.
- Barden CB, Shister KW, Zhu B, Guiter G, Greenblatt DY, Zeiger MA, et al. Classification of follicular thyroid tumors by molecular signature: results of gene profiling. *Clin Cancer Res* 2003;9(5):1792-800.
- Cerutti JM, Delcelo R, Amadei MJ, Nakabashi C, Maciel RM, Peterson B, et al. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression. *J Clin Invest* 2004;113(8):1234-42.
- Weber F, Shen L, Aldred MA, Morrison CD, Frilling A, Saji M, et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid

- follicular neoplasia based on a three-gene combination. J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2512-21.
- 30) Carling T, Udelsman R. *Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend. Thyroid* 2005;15(6):583-7.
 - 31) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, *et al.* *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2006; 16(2):109-42.
 - 32) Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. *Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. Ann Surg* 2001;233(5): 716-22.
 - 33) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
 - 34) National Comprehensive Cancer Network. *Thyroid carcinoma. [cited 2012 Nov 3]. Available from: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp*
 - 35) Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, *et al.* *AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Endocrine Pract* 2001;7(3):202-20.
 - 36) British Thyroid Association and Royal College of Physicians. *Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: RCP, 2002.*
 - 37) D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, *et al.* *Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. Cancer* 2004;100(6):1123-9.
 - 38) Hedinger CE, Williams ED, Sobin LH. *Histological typing of thyroid tumours. In: Hedinger CE, editor. International histological classification of tumors, vol. 11. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p.7-68.*
 - 39) Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. *Tumours of the thyroid gland. In: Rosai J, Sobin LH, editors. Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 5. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. p.49-63.*
 - 40) Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. *Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. Am J Surg Pathol* 1986;10(4):246-55.
 - 41) Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. *A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. Cancer* 2001;91(3):505-24.
 - 42) Delbridge L, Parkyn R, Philips J, Barraclough B, Robinson B. *Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: completion thyroidectomy or not? ANZ J Surg* 2002;72(11):844-5.
 - 43) Goldstein NS, Czako P, Neill JS. *Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hurthle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients. Mod Pathol* 2000;13(2):123-30.
 - 44) Dralle H, Machens A. *Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):971-87.