



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part I. 갑상선분화암의 초기치료 - 제4장 갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단 및 병기 결정 2024

강남세브란스병원 병리과¹, 분당서울대학교병원 병리과², 화순전남대학교병원 내과³, 삼성서울병원 내과⁴, 강릉아산병원 영상의학과⁵, 서울대학교병원 내과⁶, 서울특별시보라매병원 내과⁷, 국립암센터 내과⁸, 서울성모병원 내과⁹, 중앙대학교병원 내과¹⁰, 서울성모병원 병리과¹¹

신수진¹, 나희영², 강호철³, 김선욱⁴, 나동규⁵, 박영주⁶, 송영신⁷, 이은경⁸, 임동준⁹, 정윤재¹⁰, 정찬권¹¹, 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part I. Initial Management of Differentiated Thyroid Cancers - Chapter 4. Pathological Diagnosis and Staging after Thyroidectomy 2024

Su-Jin Shin¹, Hee Young Na², Ho-Cheol Kang³, Sun Wook Kim⁴, Dong Gyu Na⁵, Young Joo Park⁶, Young Shin Song⁷, Eun Kyung Lee⁸, Dong-Jun Lim⁹, Yun Jae Chung¹⁰, Chan Kwon Jung¹¹, Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Managements of Thyroid Nodule and Cancer


Department of Pathology, Gangnam Severance Hospital¹, Seoul, Department of Pathology, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital³, Hwasun, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁴, Seoul, Department of Radiology, Gangneung Asan Hospital⁵, Gangneung, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital⁶, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center⁷, Seoul, Department of Internal Medicine, National Cancer Center⁸, Goyang, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital⁹, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital¹⁰, Department of Pathology, Seoul St. Mary's Hospital¹¹, Seoul, Korea

Postoperative pathological diagnosis of differentiated thyroid cancer (DTC) is important to confirm the diagnosis and predict the risk of recurrence and death. Further treatment plans, such as completion thyroidectomy, radioiodine remnant ablation, or external beam radiation therapy, are then opted for to reduce the predicted risk of recurrence or death. The World Health Organization has classified thyroid cancers into seven distinct categories based on the molecular profile and tumor cell origin. Our recommendation is applicable to differentiated follicular cell-derived carcinoma, the most common form of thyroid cancer, and cribriform morular thyroid carcinoma. Postoperative clinical and pathological staging is recommended for all patients with DTC to determine their prognosis and subsequent treatment decisions. In particular, the American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) staging system is recommended for staging DTCs for disease mortality prediction and national cancer registries. The information in the pathology report, including histologic features of

Received May 9, 2024 / Accepted May 10, 2024

Correspondence: Chan Kwon Jung, MD, PhD, Department of Pathology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: 82-2-2258-1622, Fax: 82-2-2258-1627, E-mail: ckjung@catholic.ac.kr

Copyright © 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.

the tumor that are necessary for AJCC/UICC staging and recurrence prediction, can help assess the patient's risk.

Key Words: Thyroid neoplasms, Pathology, Diagnosis, Guideline, Prognosis, Registries, Korean Thyroid Association

서론

본 권고안은 2024년 개정된 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안에서 Part I. '갑상선분화암의 초기 치료' 부분에 속한다. 제4장 '갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단 및 병기 결정' 부분은 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 '갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회'의 병리와 위원이 초안을 작성하고, 대한갑상선학회의 2023년 추계 및 2024년 춘계학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한두경부외과학회, 대한핵의학학회, 대한영상의학학회, 대한병리학회 및 대한소아내분비학회 등의 관련 학회에 열람하여 의견을 수렴하고, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다.

각 부문에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다. 본 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 전문과 요약문은 대한갑상선학회의 공식 학술지(International Journal of Thyroidology)와 홈페이지(www.thyroid.kr)에 게시되어 있다.

I. 갑상선분화암의 초기 치료

갑상선분화암에 대한 초기 치료의 기본 목표는 치료 관련 부작용과 불필요한 치료를 최소화하면서 환자의 생존율(전반적 및 질환 특이)은 향상시키고, 질병의 잔존이나 재발의 위험도는 낮추며, 정확한 병기결정과 재발위험도 분석을 시행하는 것이다. 이를 위해서는 초기

치료로서 적절한 수술적 절제가 가장 중요하며, 이후 환자의 병기와 재발위험도에 따라 방사성요오드 치료, 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 억제 치료 등이 추가적으로 시행된다. 초기 치료 이후에는 재발에 대한 적절한 장기 관리가 필요하다.

본고에서는 다음과 같이 제4장의 '갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단 및 병기 결정'에 대해서 다룬다.

- I.1. 갑상선분화암의 수술 전 병기를 예측하기 위한 영상 및 혈액검사
- I.2. 갑상선분화암에 대한 적절한 초기 수술
- I.3. 갑상선분화암의 수술 전후 합병증 평가
- I.4. 갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단 및 병기 결정
 - I.4.1. 수술 후 병리학적 진단
 - Table I.4.1.A. 2022년 세계보건기구 중앙분류체계에 따른 갑상선종양의 분류표
 - I.4.2. 수술 후 병기 결정
 - Table I.4.2.A. 갑상선암의 TNM 정의(AJCC 지침 8판)
 - Table I.4.2.B. 갑상선분화암의 병기(AJCC 지침 8판)
 - I.4.3. 갑상선절제 검체에서 병리학적 진단의 기본 원칙
- I.5. 갑상선분화암의 수술 후 초기 질병 상태와 재발위험도 평가 및 초기위험군 분류
- I.6. 갑상선분화암의 갑상선절제술 후 방사성요오드 치료
- I.7. 갑상선분화암에서 수술 후 추가적인 외부 방사선 조사나 항암 치료의 역할

Table 1. 대한갑상선학회 갑상선암 진료권고안의 권고수준

권고수준	정의
1	강력히 권고함/강력히 권고하지 않음(strong for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 충분한 근거도 객관적인 근거가 있는 경우
2	일반적으로 권고함/일반적으로 권고하지 않음(conditional for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 있지만, 근거가 확실하지 않아 일률적으로 행하라고 권고하기 어렵거나 근거가 간접적인 경우
3	전문가 합의 권고(expert consensus): 임상적 근거는 부족하지만 환자의 상황과 전문가의 합의(expert consensus)에 따라 권고하는 사항
4	권고 불류(inconclusive): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 없거나 이견이 많아서, 해당 행위를 하는 것에 대해 찬성도 반대도 하지 않음

1.4. 갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단 및 병기 결정

갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단은 갑상선암의 확진뿐 아니라 재발위험성 및 사망을 예측하기 위해 매우 중요한 과정이다. 이를 기반으로 예측한 재발위험성이나 사망위험을 낮추기 위해 갑상선완료절제술이나 방사성요오드 치료, 외부방사선조사치료 등의 추가 치료 계획을 수립한다. 갑상선분화암의 예후 예측과 추후 치

료방침의 결정을 위해서 모든 갑상선분화암 환자에서 수술 후 임상적, 병리적 병기 결정을 시행한다.

갑상선분화암의 병리학적 진단은 세계보건기구 종양분류체계(World Health Organization Classification of Tumors)에 따라, 수술 후 병기 결정은 pTNM에 근거한 AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) TNM (Tumor-Node-Metastasis) 병기를 사용하도록 권고하였다.

Table 1.4.1.A. 2022년 세계보건기구 종양분류체계에 따른 갑상선종양의 분류표

범주	유형
1. 여포세포 유래 종양(follicular cell-derived neoplasms)	
양성종양(benign tumors)	
	갑상선여포결절병(thyroid follicular nodular disease, FND)
	갑상선여포선종(follicular thyroid adenoma, FA)
	유두모양갑상선여포선종(follicular thyroid adenoma with papillary architecture)
	갑상선호산성선종(oncocytic adenoma of the thyroid, OA)
저위험종양(low-risk neoplasms)	
	유두암유사핵모양비침습여포종양(non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)
	악성도불명갑상선종양(thyroid tumors of uncertain malignant potential):
	- 악성도불명여포종양(follicular tumor of uncertain malignant potential, FT-UMP)
	- 악성도불명고분화종(well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, WDT-UMP)
	유리질소주형종양(hyalinizing trabecular tumor, HTT)
악성종양(malignant neoplasms)	
	갑상선여포암(follicular thyroid carcinoma, FTC)
	침습피막형성여포유두암(invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma, IEFVPTC)
	갑상선유두암(papillary thyroid carcinoma, PTC)
	갑상선호산성암(oncocytic carcinoma of the thyroid, OCA)
	고등급여포세포유래 비역형성갑상선암(high-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma):
	- 갑상선저분화암(poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC)
	- 고등급갑상선분화암(differentiated high-grade thyroid carcinoma, DHGTC)
	갑상선역형성암(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)
2. 갑상선 C세포 유래 암종(thyroid C cell-derived carcinoma)	
	갑상선수질암(medullary thyroid carcinoma, MTC)
3. 수질여포세포유래 혼합암종(mixed medullary and follicular cell-derived carcinomas)	
	수질여포혼합암(mixed medullary and follicular cell-derived thyroid carcinomas, MMFCC)
4. 침샘형갑상선암(salivary gland-type carcinomas of the thyroid)	
	점액표피모양암(mucoepidermoid carcinoma, MEC)
	분비암종(secretory carcinoma, SC)
5. 조직발생 미상의 갑상선종양(thyroid tumors of uncertain histogenesis)	
	호산구증가증등반경화성점액표피모양암(sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia, SMECE)
	갑상선체모양-오디모양암(cirbriform morular thyroid carcinoma, CMTC)
6. 갑상선내 흉선종양(thymic tumors within the thyroid)	
	흉선종(thymoma)
	방추상피흉선분화종양(spindle epithelial tumor with thymus-like elements, SETTLE)
	갑상선내흉선암(intrathyroidal thymic carcinoma, ITC)
7. 갑상선배아종양(embryonal thyroid neoplasms)	
	갑상선모세포종(thyroblastoma)

갑상선분화암은 갑상선역형성암을 제외한 여포세포 유래 암종을 의미하며, 분화암(여포암, 침습피막형성여포유두암, 유두암, 호산성암), 고등급분화암 및 저분화암을 포함한다. 피막형성여포아형 갑상선암에 해당하는 여포암, 침습피막형성여포유두암, 호산성암은 각각 최소침습형(minimally-invasive), 피막형성혈관침습형(encapsulated angioinvasive) 및 광범위침습형(widely-invasive)으로 구분된다.

1.4.1. 수술 후 병리학적 진단

1.4.1.A. 갑상선분화암의 병리학적 진단은 세계보건기구 중앙분류체계를 따른다. 권고수준 1

수술 후 병리학적 진단은 2022년 세계보건기구 중앙분류체계에 따라 7개의 범주로 분류되며, 각 범주는 구체적인 유형과 아형(있을 경우)으로 세분된다(Table I.4.1.A).^{1,2)} 이들 갑상선종양 7개 범주 중에서, 본 권고안은 갑상선암의 거의 대부분을 차지하는 여포세포 유래암 범주와 과거에 유두암의 아형으로 분류되었다가 현재는 다른 범주로 분류된 갑상선체모양-오디모양암(cirribriform morular thyroid carcinoma) 유형을 대상으로 한다.

여포세포 유래암은 분화암(differentiated thyroid carcinoma)과 미분화암(undifferentiated thyroid carcinoma)으로 구분되며, 분화암은 고분화암(여포암, 침습파괴형성여포유두암, 유두암, 호산성암), 고등급분화암(high-grade differentiated thyroid carcinoma) 및 저분화암(poorly differentiated thyroid carcinoma)을 포함한다. 미분화암은 갑상선역형성암(anaplastic thyroid carcinoma)을 의미한다.

1.4.2. 수술 후 병기 결정

수술 후 임상적, 병리적 병기 결정은 예후의 예측과 추후 치료방침의 결정을 위해서도 유용하다. 갑상선분화암에서는 1) 갑상선분화암 환자의 예후를 예측하고, 2) 방사성요오드 치료나 TSH 억제와 같은 수술 후 치료방침을 결정하고, 3) 수술 후 추적의 빈도와 강도를 결정하고, 4) 의료진 간의 의사소통을 위해 수술 후 병기 결정이 필요하다.

수술 후 병기 결정에는 갑상선암을 비롯한 모든 암에 적용되고 있는 pTNM에 근거한 AJCC/UICC TNM 병기를 사용할 것을 권장한다(Table I.4.2.A, I.4.2.B).^{3,4)} 갑상선분화암의 예후를 가장 잘 반영하는 원격전이 여부, 환자의 연령, 종양의 국소 진행 정도 등은 AJCC/UICC 병기를 구분하는 주요 인자이다. 각각의 분류는 갑상선분화암 환자의 사망 위험도를 예측하고, 저위험군에 속하는 대부분의 환자(70-85%)를 구별하게 해주어 위험도에 맞는 추적관찰 및 치료를 시행할 수 있게 한다. 그러나 AJCC/UICC 병기는 갑상선분화암의 재발 위험도를 예측하지 못하는 제한점이 있어, 방사성요오드 치료나 TSH 억제와 같은 수술 후 치료방침을 결정하기 위해서는 Part I의 제5장(I.5장, Table I.5.1.A)에서 제시된 별도의 재발 위험군 분류 체계가 사용된다.

Table I.4.2.A. 갑상선암의 TNM 정의(AJCC 지침 8판)

T	원발종양
T0	원발종양의 증거가 없을 때
T1	원발종양 크기가 2 cm 이하이며 갑상선외부침범이 없음
T1a	1 cm 이하
T1b	1 cm 초과 2 cm 이하
T2	원발종양 크기가 2 cm 초과 4 cm 이하이며 갑상선외부침범이 없음
T3	원발종양 크기가 4 cm 초과하거나, 띠근육에 국한된 육안적 갑상선외부침범이 있는 경우
T3a	원발종양 크기가 4 cm 초과이며 갑상선외부침범이 없음
T3b	원발종양의 크기에 상관없이, 띠근육에 국한된 육안적 갑상선외부침범이 있는 경우
T4	주요기관(띠근육을 넘어선)에 육안적 갑상선외부침범이 있는 경우
T4a	원발종양의 크기에 상관없이 피하 연부조직, 후두, 기도, 식도 또는 되돌이후두신경 침범 시
T4b	원발종양의 크기에 상관없이 Prevertebral fascia를 침범하거나 경동맥/중격동 혈관을 둘러싸고 있는 경우
TX	원발종양을 평가할 수 없을 때
N	국소 림프절
N0	림프절전이가 없는 경우
N0a	1개 이상의 림프절에서 세포학적 또는 조직학적으로 림프절전이가 없는 경우
N0b	영상의학적 또는 임상적으로 림프절전이가 없는 경우
N1a	Level VI 또는 VII 림프절전이(기도전, 기도주위, 전후두/delphian, 또는 상중격동 림프절), 일측성, 양측성 모두 가능
N1b	일측성, 양측성, 반대편 측경부 림프절(level I, II, III, IV, V), 후인두 림프절전이
NX	수술 당시 림프절전이를 평가하지 않은 경우
M	원격전이
M0	원격전이가 없는 경우
M1	원격전이가 있는 경우
MX	원격전이 여부를 알 수 없는 경우

Table I.4.2.B. 갑상선분화암의 병기(AJCC 지침 8판)

55세 미만			
Stage I	Any T	Any N	M0
Stage II	Any T	Any N	M1
55세 이상			
Stage I	T1-2	N0	M0
Stage II	T1-2	N1	M0
	T3a/b	Any N	M0
Stage III	T4a	Any N	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

본 병기 분류를 따르는 갑상선분화암은 갑상선역형성암을 제외한 여포세포 유래 암종을 의미하며, 고분화암(여포암, 침습피막형성여포유두암, 유두암, 호산성암), 고등급분화암 및 저분화암을 포함한다.

- I.4.2.A. 갑상선분화암의 예후 예측과 추후 치료방침의 결정을 위해서 모든 갑상선분화암 환자에서 수술 후 임상적, 병리적 병기 결정을 시행한다. 권고수준 1
- I.4.2.B. 갑상선분화암의 병기 결정에는 질병의 사망률 예측과 국가암등록을 위하여 AJCC/UICC 병기 분류를 권장한다. 권고수준 1

된 여포암 또는 유두암)은 병리 보고서에 명기한다. 권고수준 3

표준화된 갑상선암 병리 보고서를 통해 병리 진단을 표준화할 수 있고, 임상 의사와 병리 의사 간의 소통이 원활하여 환자의 치료 역량을 향상시킬 수 있다. 미국병리학회(www.cap.org)와 암보고 국제협력기구(www.iccr-cancer.org)는 갑상선암 병리 진단을 위한 표준 양식을 발표하고 있다. 현미학적 소견에 필수 항목으로 종양의 위치, 크기, 조직학적 유형 및 아형, 유사분열 수(mitotic counts; 2 mm²의 단위면적당 측정), 종양 괴사(necrosis), 혈관/림프관 침습, 갑상선외부침범 정도, 종양절제면 침범유무, 림프절전이의 개수, 크기 및 림프절 피막의 침범을 명시한다.

I.4.3. 갑상선절제 검체에서 병리학적 진단의 기본 원칙

- I.4.3.A. 병리학적 보고서는 AJCC/UICC 병기 결정과 재발 예측에 필요한 종양의 조직학적 특징(조직학적 아형, 종양세포의 괴사, 유사분열 세포수, 혈관 침습, 침습된 혈관의 개수, 림프관 침습, 검사한 림프절 및 전이된 림프절 개수, 림프절에서 가장 큰 전이병소의 크기 및 림프절 피막의 침범 여부 등)을 포함하여 환자의 위험도 평가에 도움이 되는 정보를 기술한다. 권고수준 1
- I.4.3.B. 갑상선유두암에서 조직학적 아형을 기술하며, 나쁜 예후를 보이는 조직학적 아형(긴세포, 원주세포, hobnail 아형)을 구분할 수 있도록 병리 보고서에 명기한다. 권고수준 1
- I.4.3.C. 피막형성 여포아형 갑상선암에서 환자의 위험도 평가에 도움이 되는 조직학적 아형(최소침습형, 피막형성혈관침습형, 광범위침습형)은 병리 보고서에 명기한다. 권고수준 1
- I.4.3.D. 가족성 증후군과 연관된 조직학적 아형(가족성 용종증과 연관된 체모양-오디모양갑상선암; PTEN-과오종 종양 증후군과 연관

면역화학염색을 통한 Ki67 표지지수(labeling index)는 갑상선수질암의 종양 등급 평가를 위해 필수적으로 시행하여야 하며, 갑상선분화암에 대해서는 필수항목은 아니나, Ki67 표지지수 5% 이상일 때 악성도가 증가하며, 저분화암은 10% 이상, 역형성암은 30% 이상을 보인다는 연구가 있다.^{1,2,5-7)} 유두암이나 여포암에서 유사분열이 2 mm² 당 5개 이상 관찰되거나 종양세포의 괴사가 관찰되는 경우는 일반적인 갑상선분화암보다 예후가 더 나쁘며, 이를 2022년 세계보건기구 종양분류체계에서는 고등급갑상선분화암(differentiated high-grade thyroid carcinoma)으로 새롭게 명명하였다.^{1,2)}

갑상선유두암에서 조직학적 아형(subtype)에는 긴세포(tall cell), 원주세포(columnar cell), hobnail, 미만성 경화(diffuse sclerosing), 고형(solid), Warthin-like 아형 등이 있다.

피막형성여포아형 갑상선암에는 침습피막형성여포유두암(invasive encapsulated follicular variant of papillary

thyroid carcinoma, IEFVPTC), 여포암(follicular thyroid carcinoma, FTC), 호산성암(oncocytic carcinoma of the thyroid, OCA)을 포함하며, 이들 종양은 피막의 침범 정도 및 혈관 침범 유무에 따라 최소침습형(minimally invasive), 피막형성혈관침습형(encapsulated angioinvasive) 및 광범위침습형(widely invasive) 아형으로 구분되어야 한다.^{1,2)}

갑상선 여포세포에서 발생하는 유전성 갑상선암 그룹을 증후군성 가족성 갑상선비수질암(syndromic familial non-medullary thyroid carcinoma, SFNMTC)이라고 한다. SFNMTC와 연관된 주요 증후군으로는 PTEN (phosphatase and tensin homolog) 과오종 증후군(PTEN hamartoma tumor syndrome, PHTS), 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis, FAP), DICER1 (dicer 1, ribonuclease III) 증후군, 카니 복합체(Carney complex, CNC), 베르너 증후군(Werner syndrome, WS) 등이 있다.⁸⁾ 이와 같은 질환은 전형적으로 양쪽 엽과 협부에 다발성 결절을 형성한다.

체모양-오디모양갑상선암(cirriiform morular thyroid carcinoma, CMTC)의 97%는 젊은 여성에서 발생하고, 40세 미만인 89%의 비율을 차지한다.⁹⁻¹¹⁾ CMTC의 최대 53%가 FAP 증후군과 연관되어 있다. PHTS 관련 갑상선암은 일반적으로 다수의 세포밀도가 높은 여포성 결절과 여포선종의 배경에서 발생하고, 지방선종과 미세선종과도 종종 동반되어, 선종에서 암으로의 진행을 나타낸다.¹²⁻²⁰⁾ PHTS의 발병기전으로 주로 *PTEN* 유전자의 선천적 돌연변이와 관련이 있지만, *PIK3CA* (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha), *AKT1* (*AKT* serine/threonine kinase 1), *SDHx* (succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunits) 유전자의 돌연변이와 *KLLN* (killin, p53 regulated DNA replication inhibitor) 메틸화도 관련성이 있다.²¹⁻²³⁾ DICER1 증후군의 진단은 *DICER1* 유전자의 병리학적 생식세포 돌연변이의 확인을 통해 이뤄진다.²⁴⁾ CNC는 *PRKARIA* (protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha) 유전자의 생식세포 돌연변이를 종종 보이지만 이러한 돌연변이가 없는 경우가 많다.^{25,26)} Werner syndrome (WS)의 확정 진단은 *WRN* 유전자의 이증 기능 소실 돌연변이의 확인을 통해 가능하다.²⁷⁾ SFNMTC의 진단에서 진단적 면역조직화학은 중요한 역할을 한다. FAP 환자의 CMTC는 핵과 세포질에서 β -카테닌에 대한 면역화학염색의 양성이 특징이며, PHTS는 갑상선 종양 세포에서 PTEN 면역화학염색의 소실이 관찰된다.²⁸⁾

중심 단어: 갑상선종양, 병리학, 진단, 진료권고안, 예후, 등록, 대한갑상선학회.

Acknowledgments

국가암가이드라인 사업에 참여하여 핵심질문 선정부터 권고안 도출까지 상세하게 검토해 주신 방법론 전문가 최미영 박사님과 행정적 도움을 주신 대한갑상선학회 이재은 실장님께 감사의 인사를 드립니다. 본 권고안은 대한갑상선학회 연구비와 국가암가이드라인 연구비 (grant number: 2112570)의 지원으로 시행되었습니다.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Su-Jin Shin: <https://orcid.org/0000-0001-9114-8438>
 Hee Young Na: <https://orcid.org/0000-0002-2464-0665>
 Ho-Cheol Kang: <https://orcid.org/0000-0002-0448-1345>
 Sun Wook Kim: <https://orcid.org/0000-0002-6858-3439>
 Dong Gyu Na: <https://orcid.org/0000-0001-6422-1652>
 Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>
 Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>
 Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
 Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>
 Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>
 Chan Kwon Jung: <https://orcid.org/0000-0001-6843-3708>

References

- 1) Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. *Update from the 2022 World Health Organization classification of thyroid tumors: a standardized diagnostic approach. Endocrinol Metab (Seoul) 2022; 37(5):703-18.*
- 2) Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. *Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. Endocr Pathol 2022;33(1):27-63.*
- 3) Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. *A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer 1997;79(12):2414-23.*
- 4) Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. *Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary*

- and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3553-62.
- 5) Asa SL, Mete O. Medullary thyroid carcinoma in the IARC/WHO neuroendocrine schema. *Endocr Pathol* 2022;33(3):346-7.
 - 6) Hellgren LS, Stenman A, Paulsson JO, Hoog A, Larsson C, Zedenius J, et al. Prognostic utility of the Ki-67 labeling index in follicular thyroid tumors: a 20-year experience from a tertiary thyroid center. *Endocr Pathol* 2022;33(2):231-42.
 - 7) Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the World Health Organization classification. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35(4):696-715.
 - 8) Lomnitzer R, Lanner A, Rabson AR. Low specific IgE, IgG and lymphocyte reactivity in a group of patients developing anaphylaxis following a honey-bee sting. *Clin Allergy* 1988;18(1):39-44.
 - 9) Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994;25(6):549-61.
 - 10) Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribiform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol* 1999;12(4):400-11.
 - 11) Boyraz B, Sadow PM, Asa SL, Dias-Santagata D, Nose V, Mete O. Cribiform-morular thyroid carcinoma is a distinct thyroid malignancy of uncertain cytogenesis. *Endocr Pathol* 2021;32(3):327-35.
 - 12) Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol* 1999;3(6):331-40.
 - 13) Cameselle-Teijeiro J, Fachal C, Cabezas-Agricola JM, Alfonsin-Barreiro N, Abdulkader I, Vega-Gliemmo A, et al. Thyroid pathology findings in cowden syndrome: a clue for the diagnosis of the PTEN hamartoma tumor syndrome. *Am J Clin Pathol* 2015;144(2):322-8.
 - 14) Szabo Yamashita T, Baky FJ, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Lyden ML, et al. Occurrence and natural history of thyroid cancer in patients with Cowden syndrome. *Eur Thyroid J* 2020;9(5):243-6.
 - 15) Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nose V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid* 2011;21(2):135-44.
 - 16) Smith JR, Marqusee E, Webb S, Nose V, Fishman SJ, Shamberger RC, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):34-7.
 - 17) Nose V. Thyroid cancer of follicular cell origin in inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pathol* 2010;17(6):428-36.
 - 18) Milas M, Mester J, Metzger R, Shin J, Mitchell J, Berber E, et al. Should patients with Cowden syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery* 2012;152(6):1201-10.
 - 19) Hall JE, Abdollahian DJ, Sinard RJ. Thyroid disease associated with Cowden syndrome: a meta-analysis. *Head Neck* 2013;35(8):1189-94.
 - 20) Guilmette J, Nose V. Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology* 2018;72(1):70-81.
 - 21) Yehia L, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA); 1993.
 - 22) Ni Y, He X, Chen J, Moline J, Mester J, Orloff MS, et al. Germline SDHx variants modify breast and thyroid cancer risks in Cowden and Cowden-like syndrome via FAD/NAD-dependant destabilization of p53. *Hum Mol Genet* 2012;21(2):300-10.
 - 23) Yehia L, Eng C. PTEN hamartoma tumour syndrome: what happens when there is no PTEN germline mutation? *Hum Mol Genet* 2020;29(R2):R150-R7.
 - 24) Schultz KAP, Stewart DR, Kamihara J, Bauer AJ, Merideth MA, Stratton P, et al. DICER1 tumor predisposition. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA); 1993.
 - 25) Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKARIA): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2085-91.
 - 26) Stratakis CA. Carney complex. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA); 1993.
 - 27) Oshima J, Martin GM, Hisama FM. Werner syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA); 1993.
 - 28) Barletta JA, Bellizzi AM, Hornick JL. Immunohistochemical staining of thyroidectomy specimens for PTEN can aid in the identification of patients with Cowden syndrome. *Am J Surg Pathol* 2011;35(10):1505-11.