



# Molecular Diagnosis of Thyroid Nodule

Yong Bae Ji

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

## 갑상선 결절의 분자생물학적 진단

지 용 배

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received July 7, 2018

Accepted July 13, 2018

Address for correspondence

Yong Bae Ji, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

College of Medicine,

Hanyang University,

222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu,

Seoul 04763, Korea

Tel +82-31-560-2297

Fax +82-31-566-4884

E-mail jyb20000@hanyang.ac.kr

Fine needle aspiration cytology is gold standard for diagnosis of thyroid nodule. However, it is not perfect and its results are cytologically indeterminate nodules (Bethesda classification III–V) in 15–30%, which remains diagnostic challenges. So, the method that provide information about cancer risk is necessary to establish management strategy. As results of studies about genetic changes in thyroid cancer, remarkable advances have been achieved in understanding thyroid carcinogenesis, which produced applications of molecular biomarkers and profiling panels for diagnosis of thyroid nodule. These tests help clinicians make decision regarding the need for surgery and the surgical extent. In this review, published researches related to molecular diagnosis of thyroid cancer are reviewed and performance of the diagnostic tests and its interpretation were discussed. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2018;61(9):445-52

**Key Words** Diagnosis · Genetic testing · Molecular diagnostic techniques · Thyroid carcinoma · Thyroid nodule.

## 서 론

갑상선암의 빈도는 대부분의 국가에서 지난 수십년간 크게 증가하였으며, 우리나라에서도 1999년에는 갑상선암의 연령 표준화 발생률이 인구 10만 명당 7.2명, 남성과 여성에서 각 2.3명과 11.9명이었던 것과 비교하여, 2015년에는 인구 10만 명당 42.0명 남성과 여성에서 각 18.3명과 66.3명으로 크게 증가하였다.<sup>1)</sup> 이는 초음파와 세침흡인검사의 보편화에 기인한 것으로 보기도 하지만 실제 발생이 증가하였을 개연성을 배제할 수 없다.

갑상선암의 진단에서 초음파와 더불어 세침흡인검사는 갑상선 결절중에 악성종양을 감별하는 가장 중요한 검사이다. 갑상선암의 세침흡인검사 결과의 판독은 2007년 Bethesda classification이 정립된 후 세포학적 결과에 대한 표준적인 판

독이 정립되었다. 하지만 대부분의 세포병리학자들이 양성 또는 악성 결절에 대해서는 일치된 의견을 보이나 미결정(indeterminate) 결절에 대해서는 여전히 판독자간의 차이가 존재한다.<sup>2)</sup> 또한 25445 갑상선 결절의 메타분석 결과에서 category III 비정형(atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance) 9.6%, category IV 여포종양 혹은 여포종양 의심(follicular neoplasm or suspicion of a follicular neoplasm) 10.1%, category V 악성 의심(suspicious for malignancy) 2.7%로 미결정(indeterminate) 결절로 분류되는 경우가 도합 22.4%에 이른다.<sup>3)</sup> 하지만 이 종양들의 악성률은 category III, IV, V에서 각각 15%, 15~30%, 60~75% 정도로 보고되고 있으며, 전체적으로는 약 1/4 정도만이 악성이고 나머지 3/4은 결국 양성으로 밝혀지게 된다.<sup>4)</sup> 갑상선암의 분자생물학적 검사는 술 전 정확한 진단을 통해 불필요한 진단적 수술을 줄이는 데 도움을 줄 수 있고, 치료와 예후에 관한 중요한 정보를 제공해 준다. 따라서 임상이가 분자생물학적 검사의 의의와 그 활용에 대해 이해하고 활용할

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

필요성이 커지고 있다. 이에 본 종설을 통해 최근 주목을 받고 있는 갑상선암의 분자생물학적 검사 방법에 대해 살펴보고 그 활용에 대해 고찰해 보고자 한다.

## 갑상선암의 분자생물학적 발병 기전

갑상선암의 발병에도 다른 암종과 마찬가지로 유전자 변이의 축적이 관여한다. 여포세포에서 유래되는 악성종양의 형성 경로는 2가지 주된 경로가 밝혀져 있다. 즉 RAS-RAF-MEK-ERK의 인산화로 이어지는 mitogen-activated protein kinase(MAPK) 경로와 PI3K-PDK1-AKT의 인산화로 이어지는 phosphoinositide 3-kinase(PI3K) 경로가 그것이다.

MAPK 경로는 세포의 분열과 분화에 관련되는 주요 경로로서 세포표면의 수용체인 tyrosine kinase와 상호 작용하는 성장 인자, 호르몬, 사이토카인이 관련된다.<sup>5)</sup> 유두암종의 발생에 관련된다고 알려진 *BRAF*, *RAS* 돌연변이, *RET/PTC* 재조합이 MAPK 경로 이상을 초래한다. 여러 성장인자나 호르몬에 의해 이 경로가 활성화되면 세포막의 G단백 결합 수용체가 활성화되고 이는 *RAS*의 serine/threonine protein kinase를 유도하게 되어 종양 발생에 기여한다.

PI3K 경로는 세포의 성장, 증식 및 사멸과 같은 다양한 세포 과정과 관련된 경로로서 종양 발생에 기여한다. 이 경로가 활성화되면 세포 증식은 가속화되고 사멸은 억제된다. 여포암종에서는 *AKT*의 과발현과 과활성화가 관찰된다.<sup>6)</sup> 미분화암의 81%에서는 MAPK 경로와 PI3K 경로 모두의 이상이 발견된다.<sup>7)</sup>

## 갑상선결절의 분자생물학적 진단

갑상선 악성종양의 발병에 관여하는 유전자 돌연변이, 재조합 등을 발견하려는 노력이 축적되면서 지난 수년간 몇 가지 검사 패널들이 개발되었고 임상에서 활용될 수 있게 되었다. 그중에서도 세침흡인검사서 미결정 결절로 분류되는 결절들에서 분자생물학적 진단의 활용성이 주목을 받기 시작하였다. 현재 미결정 결절에서 치료 방향 결정에 상업적으로 활용 가능한 검사로는 Afirma Gene Expression Classifier(GEC; Veracyte Inc., San Francisco, CA, USA), Thyroseq version 2(CBLPath Inc., Rye Brook, NY, USA), RosettaGX(Rosetta Genomics, Rehovot, Israel), and ThyraMir(Interpace Diagnostics, Parsippany, NJ, USA)가 있다.

### Gene expression classifier(GEC)

GEC는 가장 많이 사용되고 연구된 방법으로서, 악성의

가능성이 낮은 결절을 배제하여 불필요한 수술을 줄이는 것을 목적으로 하는 'rule out' 검사이다. 악성을 배제하기 위해서는 높은 민감도와 음성 예측도를 필요로 하게 되며, 이와 반대로 'rule in'을 하기 위해서는 높은 특이도와 양성 예측도를 필요로 하게 된다.

미결정 결절에서는 *BRAF*<sup>V600E</sup>와 같은 분화암에서 흔한 유전적 변이가 흔하지 않으며, *RAS* 돌연변이도 일부에서만 나타날 뿐이다. 그 외에도 많은 알려진 유전적 변이들이 나타나기는 하지만 각각의 변이들의 갑상선 암종에 대한 특이성은 낮다.<sup>8)</sup> GEC는 167개 유전자 전사 transcript의 발현을 측정하며, 처음에 1 cm 이상의 미결정 결절의 진단을 위해 개발되었다.<sup>9)</sup> GEC의 결과는 의심 suspicious 또는 양성 benign으로 보고되며 개발사는 의심 결절에서 진단적 수술을 권고한다.

2012년에 개발사의 후원으로 다기관 전향적 연구가 진행되었다. 총 265개의 미결정 결절에서 85결절이 절제 후 악성으로 밝혀졌는데 이 중 78개의 결절이 GEC 의심 결절이었고 민감도와 특이도는 각각 92%(95% confidence interval(CI)=87-97%)와 52%(95% CI=44-59%)였다.<sup>9)</sup> Bethesda III, IV, V 결절에서는 악성 결절에 대한 음성 예측도가 각각 95%, 94%, 85%였다. 아울러 7예의 위 음성 결절에 대한 추가 분석 결과 6개의 세침흡인검체에서 여포세포가 부족한 것이 위음성의 원인으로 분석되었다. 후속된 연구에서는 339개의 미결정 결절에서 GEC 양성인 174(51%), GEC 의심인 148(44%)이었는데 GEC 양성 결절의 4예(2%)만이 수술을 시행 받았고, GEC 의심 결절의 121예(82%)가 수술을 시행 받음으로써 GEC를 활용한 분자생물학적 진단이 치료 방향 결정에 큰 영향을 미친다는 것을 보여 주었다.<sup>10)</sup> 하지만 GEC 양성 결절의 71예를 평균 8.5개월 추적 관찰한 결과 1예에서 악성 결절이 밝혀짐에 따라 GEC 양성 결절의 장기 추적 연구의 필요성이 제기되었다.

그러나 다른 다기관 연구에서는 60개의 미결정 결절 중에서 16개(27%)가 GEC 양성인었는데 이 중 1개의 결절은 절제 후에 악성으로 밝혀졌고, 44개(73%)의 GEC 의심 결절에서 32개를 수술하였는데 단지 5개(16%) 결절에서만 악성으로 확인되어 양성 및 음성 예측도가 기대에 못 미친다고 주장하였다.<sup>11)</sup> Marti 등<sup>12)</sup>은 미결정 결절에서 악성의 유병률이 다른 2기관에서의 수행결과를 비교한 연구에서 유병률 15~21%의 환경에서 95% 이상의 음성 예측도를 기대할 수 있으며, GEC 결과에 대한 적절한 해석과 활용을 위해서는 암 유병률을 감안해야 한다는 점을 강조하였다. Harrison 등<sup>13)</sup>은 반복된 세침흡인검사서도 Bethesda III, IV로 분류된 115결절에서 GEC 검사를 시행하였다. 57결절(50%)에서 의심, 52결절(45%)에서 양성, 6결절(5%)에서 검체부족으로 보고되었는데, 양성

중에서 6예를 수술하여 전부 양성임을 확인하였으며, 57 의 심 결절 중 46결절(81%)을 수술하여 16결절(65%)이 악성임을 확인함으로써 100%의 음성 예측도와 35%의 양성 예측도를 보고하였다.

갑상선암을 배제하기 위한 검사로서 GEC의 유용성을 보여주는 최근의 여러 연구를 종합하면 민감도 92~100%와 음성 예측도 75~100%로 대체로 높게 보고되고 있다(Table 1).<sup>9,11-17)</sup>

최근에는 새로이 갑상선 수질암(medullary thyroid cancer, MTC)에 대한 classifier가 추가되었다. Kloos 등<sup>18)</sup>은 10488 개의 Bethesda III-VI 결절에서 MTC classifier를 이용하여 43개의 수질암 의심 결절을 발견하였는데 이 중 42결절이 수질암으로 밝혀졌다. 그런데 세포검사만으로는 이 중 19결절만 수질암을 의심할 수 있었고, 3예에서는 칼시토닌 수치가 낮았었기 때문에 기존의 통상적인 검사로는 불가능했던 결절들을 수질암으로 진단할 수 있었다고 보고하였다. 이들의 결과로 민감도, 특이도는 각 97.9%와 99.8%, 양성 및 음성 예측도 역시 각 97.9%와 99.8%로서, 상대적으로 더 공격적인 수질암을 세침흡인검체만으로 MTC classifier를 이용하여

신뢰할 만하게 찾아낼 수 있다는 가능성을 제시하였다.

하지만 GEC 검사의 한계점은 아직까지 대부분의 연구에서 양성으로 판독된 결절이 조직학적으로 확인되거나 장기 추적된 경우가 없다는 점이다. 분화 갑상선암의 느린 성장을 감안하면 연구기간 동안 수술적 절제가 되지 않은 결절 중에 악성이 존재할 가능성이 있다는 것이다. 이에 따라 향후 장기간 추적 결과가 뒷받침되어야 할 것으로 사료된다.

### Next generation sequencing(NGS)

Next generation sequencing을 사용하는 ThyroSeq는 2013년 7 gene panel로 시작하여 2017년에는 112 gene panel을 포함하는 ThyroSeq v3가 출시되어 12000개 이상의 유전자 변이와 120개 이상의 유전자 융합에 관한 정보를 분석한다.<sup>19)</sup>

ThyroSeq v2를 이용한 이전 연구에서 Bethesda IV로 진단된 143개의 세침흡인검체에 대해 분석하였는데 27%가 악성이었고, 민감도 90%, 특이도 93%, 음성 예측도 96%, 양성 예측도 83%의 성적을 보였으며, 갑상선암 유병률 14~34%로 설정하면 음성 예측도 95~98%, 양성 예측도 68~87%를 보

**Table 1.** Performance of molecular test in diagnosis of thyroid nodule

Molecular test	N	Malignancy rate (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	NIFTP classification
Gene expression classifier							
Alexander, et al. <sup>9)</sup> (2012)	265	32	92	52	47	93	ND
Mclver, et al. <sup>11)</sup> (2014)	36	17	83	10	16	75	ND
Marti, et al. <sup>12)</sup> (2015)							ND
MSK	44	55	100	10	57	86–92	
MSBI	39	10	100	22	14	95–98	
Chaudhary, et al. <sup>14)</sup> (2016)	158	38	100	15	100	38	ND
Samulski, et al. <sup>15)</sup> (2016)	294	35	93	17	39	81	M
Baca, et al. <sup>16)</sup> (2017)	227	37	100	16	30	100	M
Harrison, et al. <sup>13)</sup> (2017)	115	35	100	9	35	100	ND
Hang, et al. <sup>17)</sup> (2017)	384	33	98	19	37	96	M
	384	19	97	16	21	96	B
Thyroseq v2							
Nikiforov, et al. <sup>20)</sup> (2014)	143	27	90	92	83	96	ND
Nikiforov, et al. <sup>21)</sup> (2015)	98	23	91	92	77	97	ND
Valderrabano, et al. <sup>22)</sup> (2017)	102	20	70	77	42	91	M
	102	15	73	75	33	94	B
Thyroseq v3							
Nikiforova, et al. <sup>19)</sup> (2018)	175	53	98	82	Accuracy 91		M
RosettaGX reveal							
Lithwick-Yanai, et al. <sup>23)</sup> (2017)	150	27	85	72			ND
ThyGenX/ThyRAMIR							
Labourier, et al. <sup>26)</sup> (2015)	109	32	89	85	74	94	ND
Wylie, et al. <sup>27)</sup> (2016)	235	40	95	68	66	95	ND

PPV: positive predictable value, NPV: negative predictable value, NIFTP: noninvasive follicular tumor with papillary-like nuclei, MSK: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSBI: Mount Sinai Beth Israel, ND: not discussed, M: malignant, B: benign

였다.<sup>20)</sup> 98개의 Bethesda III 결절에서의 후속 연구에서는 민감도와 특이도가 각각 91%와 92%, 양성 및 음성 예측도는 77% 및 97%로 분석되었다.<sup>21)</sup> 또 다른 연구에서는 190개의 Bethesda III/IV 결절 중 45개(24%)의 결절이 돌연변이 양성을 보였고, 이 중 73%를 절제하였는데, 가장 흔한 변이는 *RAS* 변이였지만 *RAS* 변이 단독의 양성 예측도는 31%에 지나지 않았다.<sup>22)</sup> 전체적으로 102개의 절제된 결절의 20%가 악성이었으나 이 중 5개의 결절은 Thyroseq v2 검사에서 변이를 보이지 않아 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도는 각각 70%, 77%, 42%, 91%로 분석되었다. 이 연구에서 양성 예측도가 낮은 것은 *RAS* 변이 결절의 낮은 악성률에 기인한 것으로 분석되었다. 이는 기관이나 지역에 따른 갑상선암의 유병률의 차이가 검사 결과의 해석에 얼마나 중요한지를 시사한다.

최근의 Thyroseq v3 를 이용한 후향적 분석결과는 175개의 Bethesda III-V 세침흡인검체에서 민감도, 특이도, 정확도가 각각 98%, 82%, 91%라고 보고하여,<sup>19)</sup> 향후 후속된 연구 결과를 지켜볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

### MicroRNA classifiers

Rosseta genomics사에서는 최근 미결정 결절에서 micro-RNA-based assay의 결과를 보고하였다. Bethesda III-V 세침흡인검체 150개를 통한 타당성 확인에서 양성 및 음성 예측도가 62%와 99%, 민감도 98%, 특이도 78%의 양호한 결과를 보였다.<sup>23)</sup> 아울러 저자들은 추가적인 세침흡인이나 조직검사 없이 통상적 세침흡인검체를 이용한다는 장점에 주목하였다. 다른 유전자 검사와 마찬가지로 예측도는 개별 기관이나 지역의 암 유병률에 영향을 받지만 향후 후속연구를 기대할 만하다.

### 다중 분석

ThyGenX는 초기에는 7 gene panel(*BRAF*, *HRAS*, *NRAS*, *KRAS*, *RET-PTC1*, *RET-PTC3*, *PAX8/PPARG*)을 이용하는 miRInform으로 시판되었으며, 미결정 결절에서 높은 특이도로 악성을 'rule in' 하기 위한 방법으로 사용되었다. Cantara 등<sup>24)</sup>은 수술로 절제된 미결정 결절 41개에서 변이가 있었던 7예 중 6예가 악성으로 밝혀졌고, 34개의 돌연변이가 없었던 경우에서는 1개에서만 악성으로 밝혀져 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도를 각각 86%, 97%, 86%, 97%라고 보고하였다. 513개의 미결정 결절에 대한 연구에서는 Bethesda III, IV, V 결절에서 돌연변이 양성인 경우에는 각각 88%, 87%, 95%가 악성이었으며, 음성인 경우는 각각 6%, 14%, 28%가 악성이었다고 보고된 바 있다.<sup>25)</sup>

이후 진단적 정확성을 향상시키기 위해 Labourier 등<sup>26)</sup>은 7 gene panel 검사와 함께 10 miRNA gene expression classifier(ThyraMIR)를 병용하여 109개의 Bethesda III/IV 결절에서 진단적 가치를 분석한 결과 민감도와 특이도가 각각 89%, 85%, 양성 및 음성 예측도가 74%와 94%로 양호한 결과를 제시하였다. ThyraMIR와 Luminex platform(17-gene mutation panel)을 함께 시행한 다른 연구에서는 235개의 세침흡인검체를 분석하였는데 악성종양 발견율이 mutation panel 검사 단독 70%에서 ThyraMIR 병용하였을 때 95%로 향상되었고 이때의 양성 및 음성 예측도는 66%와 95%였다고 보고하였다.<sup>27)</sup>

### Noninvasive follicular tumor with papillary-like nuclei (NIFTP)의 분류에 따른 영향

2016년에 encapsulated follicular-variant papillary thyroid carcinoma(FVPTC)에 대한 병리학적 고찰 연구 후 비침습적인 FVPTC는 위험성이 극히 낮은 것이 알려지면서 noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features(NIFTP)라고 명명되고, 양성으로 간주되기 시작하였다.<sup>28)</sup> 이에 따라 새로운 정의에 의한 유전적 검사의 진단적 가치에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 하지만 NIFTP를 진단하기 위해서는 여전히 수술적 절제가 필요하다는 한계가 있다.

Hang 등<sup>17)</sup>은 미결정 결절에서 GEC 검사를 이용하여 NIFTP 재분류의 효과를 조사하였다. 133개의 Bethesda III 결절 중 악성으로 판명된 47개의 결절 중에서 20개가 NIFTP로 재분류되었고 양성 예측도는 42%에서 24%로 감소하였다. 42개의 Bethesda V 결절에서는 4개의 NIFTP가 양성으로 분류됨으로써 양성 예측도가 23%에서 13%로 감소하는 결과를 초래함을 보고하며, GEC 의식소견에서 갑상선 전절제술 주의를 하여 적용할 것을 주장하였다. 유사한 다른 연구에서도 NIFTP가 양성으로 분류됨으로써 GEC 검사의 위양성이 늘어나고 양성 예측도가 감소하는 문제가 발생하였다.<sup>29,30)</sup> 하지만, GEC의 본래 목적이 양성 결절을 찾아내는 'rule out'임을 감안하면 악성에 대한 양성 예측도의 감소가 GEC의 효용성에 미치는 영향은 불명확하다.

Valderrabano 등<sup>22)</sup>의 Thyroseq를 이용한 연구에서는 NIFTP를 악성으로 간주하였을 때 미결정 결절에서 음성 및 양성 예측도가 각 91%와 42%였으나, 양성으로 간주하였을 때는 각 94%와 33%였다고 보고하였다.

이러한 일련의 분자생물학적 진단의 개발과 타당성에 대한 연구의 뒷받침으로 여러 갑상선암 진료지침에서 분자생물학적 진단이 고려의 대상이 되었다. 2015년 미국갑상선학



**Table 2.** Recommended management of thyroid nodule according to molecular test results

Bethesda cytologic category	Ancillary testing		Estimated risk of malignancy; range (median, %)	Recommendation
III (AUS/FLUS)	None		6–48 (14)	Repeat FNA, ancillary testing, or diagnostic lobectomy
	GEC	Suspicious	38	Diagnostic lobectomy
		Benign	5	Active surveillance
	7-gene panel	Positive	88	Oncologic thyroidectomy
		Negative	6	Active surveillance or diagnostic lobectomy
IV (FN/FL)	None		14–34 (25)	Ancillary testing or diagnostic lobectomy
	GEC	Suspicious	37	Diagnostic lobectomy
		Benign	6	Active surveillance
	7-gene panel	Positive	87	Oncologic thyroidectomy
		Negative	14	Diagnostic lobectomy
	ThyroSeq2.0	Positive	87	Oncologic thyroidectomy
		Negative	5	Observation
V (SMC)	None		53–87 (70)	Ancillary testing or oncologic lobectomy
	GEC	Suspicious	76	Oncologic thyroidectomy
		Benign	15	Diagnostic lobectomy
	7-gene panel	Positive	95	Oncologic thyroidectomy
		Negative	28	Diagnostic lobectomy

Adapted from Ferris R, et al. *Thyroid* 2015;25(7):760-8.<sup>31)</sup> AUS: atypia of uncertain significance, FLUS: follicular lesion of undetermined significance, GEC: gene expression classifier, FNA: fine-needle aspiration, FN: follicular neoplasm, FL: follicular lesion, SMC: suspicious for malignant cell

회는 분자생물학적 검사의 양성 및 음성 예측도는 암 유병률에 의해 영향을 받는 만큼 각 기관이나 지역별 암 유병률을 고려하여 해석할 것을 강조하였으며, 세포학적 소견과 분자생물학적 검사에 따른 치료 전략을 제시하였다(Table 2).<sup>31)</sup> 하지만 미결정 결절에서 분자생물학적 진단에 앞서 세포검사 결과 및 초음파 소견 등을 포함하는 임상적 정보를 고려할 것을 권고하였으며, 임상에서의 활용이 어떤 이득을 가져다 줄지에 대해서는 장기 연구가 필요하다고 하였다.<sup>32)</sup> 2017년에 개정된 National Comprehensive Cancer Network 지침은 Bethesda III, IV의 미결정 결절에서 임상적 소견이 악성을 강하게 시사하는 경우가 아닐 때는 분자생물학적 검사를 고려하기를 권고하고 있다.<sup>33)</sup>

## 갑상선 악성종양의 예후 판정

갑상선암의 적절한 치료를 위해 잠재적으로 공격적인 암종을 구분하는 것은 매우 중요하다. 분화갑상선암의 표준 치료가 과거에는 전절제술이었으나 현재는 분화암종은 4 cm 이하에 대해서도 선별적으로 엽절제술이 권고된다.<sup>32,33)</sup> 그러나 예후와 관련된 종양의 요인들은 수술 후의 조직검사를 통해서만 얻을 수 있었다. 하지만 이제는 분자생물학적 표지자를 통해 술 전에 위험성을 예측할 수 있게 되었으며, 술 전 위험도 평가를 통해 수술 여부의 결정이나 수술 범위의 결정에

도움을 줄 수 있게 되었다.

현재의 microRNA나 유전자 발현 검사들은 악성을 발견하는데 예민함을 보여 주지만 예후에 대한 정보를 제공하는 데는 한계가 있다. 그러나 체세포 돌연변이(somatic mutation) 검사를 통한 특정 돌연변이 여부에 대한 결과는 예후에 관련한 중요한 정보를 제공한다.

## BRAF

분화갑상선암의 예후인자로서  $BRAF^{V600E}$ 가 가장 많이 연구되었다. 몇몇 메타분석 연구에서  $BRAF^{V600E}$ 는 갑상선 피막 외 침범, 림프절 전이, 진행된 병기, 재발과 관련이 있었다. 세계 13개 기관에서 시행된 다기관 연구에서는  $BRAF^{V600E}$  양성과 음성 유두암에서 전체 사망률이 각 5.3%와 1.1%로 사망률과도 관련이 있었지만 림프절 전이, 피막 외 침범, 원격전이와 같은 임상병리학적 특성을 포함하면  $BRAF^{V600E}$ 가 사망률에 독립적인 인자는 아니었다.<sup>34)</sup>  $BRAF^{V600E}$ 는 분화갑상선암의 다른 병기 체계에 포함되었을 때 예후를 더 정확히 예측할 수 있었으며, 현재까지의 연구로는  $BRAF^{V600E}$  돌연변이는 독립적인 예후인자이기보다는 몇몇 공격적 조직학적 특성과 연관되는 것으로 보인다.<sup>35)</sup> 따라서 미국갑상선학회와 진료지침에서도 분화갑상선암의 예후에 대한 평가에 있어  $BRAF$  변이는 독립적 인자로서가 아니라 다른 조직학적 특성과 함께 평가되고 있다.

## TERT

TERT 변이는 여포상 암종과 유두 암종의 여포형에서 나타나며, 더 공격적인 성향과 관련된다고 알려져 있다. 분화암에서 원격전이를 보인 종양에서 TERT 변이가 더 많이 발견된다고 보고된 바 있으며,<sup>36)</sup> 17732명의 환자를 포함한 메타분석 연구에서 TERT 변이가 상대위험도가 각 7.64와 2.98로 불량한 질환특이 생존율 및 무병 생존율과 관련된다고 보고되었다.<sup>37)</sup> 이 연구에서 저자들은 BRAF<sup>V600E</sup> 변이는 상대위험도 1.63으로 재발과 관련이 있었으나 암 사망률과는 무관하여, 장기 예후 예측에 TERT 변이가 가장 유용하다고 주장하였다.

TERT 변이와 BRAF<sup>V600E</sup>나 RAS와 같은 다른 알려진 유전자 변이와 함께 시행한 연구들이 보고된 바 있다. Teng 등<sup>38)</sup>은 55명의 분화갑상선암을 대상으로 한 연구에서 BRAF<sup>V600E</sup>가 전체의 65%와 유두암의 Hobnail 변이형의 94%에서 나타나 가장 흔하였고, 질환으로 사망한 1명은 TERT<sup>C228T</sup>, BRAF<sup>V600E</sup>, TP53의 3가지 변이를 모두 갖고 있어 다발성 변이가 불량한 예후와 관련할 것으로 추정하였다.

Moon 등<sup>39)</sup>은 메타분석 연구에서 BRAF<sup>V600E</sup>와 TERT 변이 모두 갑상선 피막 외 침범, 림프절 전이에 독립적인 위험인자이며, TERT 변이는 원격전이와도 관련되고 2가지 변이를 모두 갖고 있는 경우 더 공격적인 성향을 보인다고 보고하였다. 또한 TERT 변이가 BRAF<sup>V600E</sup> 또는 RAS 변이와 동반하는 경우 더 높은 재발률 및 사망률과 관련된다고도 보고되었다.<sup>40)</sup> 분화갑상선암으로 사망한 57명에 대한 연구에서는 TERT 변이가 BRAF와 RAS 변이와 동반된 경우가 많다는 것을 보였다.<sup>41)</sup>

아직까지 갑상선암의 예후와 관련된 병기 체계에서 분자생물학적 인자는 거의 반영되지 않았으며, 정확한 병기 설정은 수술의 범위나 영상학학적 검사에 달려 있었다. Kim 등<sup>42)</sup>은 Cox 회귀 모델을 이용하여 14년간 추적 관찰한 357명의 환자를 분석하여 치료에 대한 반응 및 TERT 변이 여부를 이용한 평가체계를 제시하였으며, 이것이 기존의 미국갑상선학회 동적 위험도 평가나 TNM 병기보다 우수하게 재발과 암 관련 생존률을 예측할 수 있다는 것을 보고하였다. 분자생물학적 검사가 비교적 최근에 개발된 점과 대부분의 분화갑상선암의 높은 생존율을 감안하면 향후의 연구들을 통해 예후에 대한 보다 유용한 정보를 얻을 수 있을 것이다.

## TP53

TP53은 다양한 고형암과 관련되며 종종 저분화 갑상선암과 관련된다. Oishi 등<sup>43)</sup>은 미분화암과 유두암이 함께 있는 27예의 연구에서 BRAF<sup>V600E</sup>와 TERT 변이가 각 90%와 95%에서 발견되고 유두암과 미분화암 부분에 차이가 없었던데

반해, TP53의 이상 발현과 TTF-1의 소실은 63%와 59%에서 발견되며 이는 미분화암 부분에서만 발견되어, 이러한 변화가 후기 변화로서 역분화와 관련된다고 보고하였다.

## 결론

세침흡인검사상 미결정 결절의 진단은 중요한 문제이다. 이상의 논의된 분자생물학적 표지자들은 향후 더 장기 추적관찰이 필요하지만 현재로서는 높은 예측도를 보고하고 있다. 비록 양성 및 음성 예측도는 지역이나 기관의 갑상선암 유병률이나 유전적 분포에 영향을 받기 때문에 이를 감안해야 하지만, 분자생물학적 검사는 향후 임상과의 환자가 미결정 결절의 치료 전략을 수립하는 데 도움을 줄 것이다. 아울러 공격적 특성을 지닌 종양을 판별함으로써 초치료 계획은 물론 수술 이후의 전략 수립에도 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- 1) Korea Central Cancer Registry. Annual report of cancer statistics in Korea in 2015. [online] 2018 Apr [cited 2018 Jul 6] Available from: <http://ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=438&searchKey=tot al&searchValue=&pageNum=1>.
- 2) Cibas ES, Baloch ZW, Flegelara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *An Intern Med* 2013;159(5):325-32.
- 3) Bongiovanni M, Spitalo A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012;56(4):333-9.
- 4) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19(11):1159-65.
- 5) Yip L, Ferris RL. Clinical application of molecular testing of fine-needle aspiration specimens in thyroid nodules. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(4):557-71.
- 6) Ringel MD, Hayre N, Saito J, Saunier B, Schuppert F, Burch H, et al. Overexpression and overactivation of Akt in thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2001;61(16):6105-11.
- 7) Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90(3):233-52.
- 8) Pagan M, Kloos RT, Lin CF, Travers KJ, Matsuzaki H, Tom EY, et al. The diagnostic application of RNA sequencing in patients with thyroid cancer: an analysis of 851 variants and 133 fusions in 524 genes. *BMC Bioinformatics* 2016;17 Suppl 1:6.
- 9) Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *New Engl J Med* 2012;367(8):705-15.
- 10) Alexander EK, Schorr M, Kloppner J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):119-25.
- 11) McIver B, Castro MR, Morris JC, Bernet V, Smallridge R, Henry M, et al. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):4069-77.
- 12) Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, et al. Wide inter-institutional variation in performance of a molecular classifier for indeterminate thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(12):3996-4001.
- 13) Harrison G, Sosa JA, Jiang X. Evaluation of the Afirma gene expression

- classifier in repeat indeterminate thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(7):985-9.
- 14) Chaudhary S, Hou Y, Shen R, Hooda S, Li Z. Impact of the Afirma gene expression classifier result on the surgical management of thyroid nodules with category III/IV cytology and its correlation with surgical outcome. *Acta Cytol* 2016;60(3):205-10.
  - 15) Samulski TD, LiVolsi VA, Wong LQ, Baloch Z. Usage trends and performance characteristics of a “gene expression classifier” in the management of thyroid nodules: an institutional experience. *Diagn Cytopathol* 2016;44(11):867-73.
  - 16) Baca SC, Wong KS, Strickland KC, Heller HT, Kim MI, Barletta JA, et al. Qualifiers of atypia in the cytologic diagnosis of thyroid nodules are associated with different Afirma gene expression classifier results and clinical outcomes. *Cancer Cytopathol* 2017;125(5):313-22.
  - 17) Hang JF, Westra WH, Cooper DS, Ali SZ. The impact of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on the performance of the Afirma gene expression classifier. *Cancer Cytopathol* 2017;125(9):683-91.
  - 18) Kloos RT, Monroe RJ, Traweek ST, Lanman RB, Kennedy GC. A genomic alternative to identify medullary thyroid cancer preoperatively in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Thyroid* 2016;26(6):785-93.
  - 19) Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, Barbi de Moura M, Callenberg K, Santana-Santos L, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018;124(8):1682-90.
  - 20) Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014;120(23):3627-34.
  - 21) 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.
  - 22) Valderrabano P, Khazai L, Leon ME, Thompson ZJ, Ma Z, Chung CH, et al. Evaluation of ThyroSeq v2 performance in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocr Relat Cancer* 2017;24(3):127-36.
  - 23) Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, Morgenstern S, Strenov Y, Feinmesser M, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. *J Clin Pathol* 2017;70(6):500-7.
  - 24) Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1365-9.
  - 25) Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. 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):3390-7.
  - 26) Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, et al. 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):2743-50.
  - 27) Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S, Haynes BC, Giordano TJ, Labourier E. Molecular classification of thyroid lesions by combined testing for miRNA gene expression and somatic gene alterations. *J Pathol Clin Res* 2016;2(2):93-103.
  - 28) Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023-9.
  - 29) Jiang XS, Harrison GP, Datto MB. Young investigator challenge: molecular testing in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Cancer Cytopathol* 2016;124(12):893-900.
  - 30) Wong KS, Angell TE, Strickland KC, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, et al. Noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma and the Afirma gene-expression classifier. *Thyroid* 2016;26(7):911-5.
  - 31) Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ 3rd, Ganly I, et al. American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. *Thyroid* 2015;25(7):760-8.
  - 32) 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.
  - 33) National Comprehensive Cancer Network. Thyroid carcinoma, version 1.2018. [online] [cited 2018 Jul 6] Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
  - 34) Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013;309(14):1493-501.
  - 35) Prescott JD, Sadow PM, Hodin RA, Le LP, Gaz RD, Randolph GW, et al. BRAF V600E status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence. *Surgery* 2012;152(6):984-90.
  - 36) Xu B, Tuttle RM, Sabra MM, Ganly I, Ghossein R. Primary thyroid carcinoma with low-risk histology and distant metastases: clinicopathologic and molecular characteristics. *Thyroid* 2017;27(5):632-40.
  - 37) Vuong HG, Duong UN, Altibi AM, Ngo HT, Pham TQ, Tran HM, et al. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect* 2017;6(3):R8-17.
  - 38) Teng L, Deng W, Lu J, Zhang J, Ren X, Duan H, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: molecular profiling and comparison to classical papillary thyroid carcinoma, poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(13):22023-33.
  - 39) Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of coexistent BRAF<sup>V600E</sup> and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017;27(5):651-60.
  - 40) Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, Hirokawa M, Nishihara E, Suzuki K, et al. TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors. *Sci Rep* 2017;7:41752.
  - 41) Ibrahimovic T, Xu B, Landa I, Dogan S, Middha S, Seshan V, et al. Genomic alterations in fatal forms of non-anaplastic thyroid cancer: identification of MED12 and RBM10 as novel thyroid cancer genes associated with tumor virulence. *Clin Cancer Res* 2017;23(19):5970-80.
  - 42) Kim TH, Ki CS, Kim HS, Kim K, Choe JH, Kim JH, et al. Refining dynamic risk stratification and prognostic groups for differentiated thyroid cancer with TERT promoter mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5):1757-64.
  - 43) Oishi N, Kondo T, Ebina A, Sato Y, Akaishi J, Hino R, et al. Molecular alterations of coexisting thyroid papillary carcinoma and anaplastic carcinoma: identification of TERT mutation as an independent risk factor for transformation. *Mod Pathol* 2017;30(11):1527-37.

정답 및 해설

답 ⑤

해설 사진과 같이 외측인두절개술(lateral pharyngotomy)을 통해 편도와에 접근할 경우 설하신경, 상후두신경 및 설동맥의 손상을 피하기 위해 주의해야 하며, 편도와의 내하방에 존재하는 내경동맥의 손상에 주의해야 한다. 횡경동맥의 경우, 4경부구역에 존재하여 편도와 절제와는 무관하다.