

와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종: 증례 보고

계명대학교 의과대학 병리학교실

강유나 · 박지영 · 권선영 · 김상표

Warthin-like tumor variant of thyroid papillary carcinoma: A case report

Yu Na Kang, M.D., Ji Young Park, M.D., Sun Young Kwon, M.D., Sang Pyo Kim, M.D.

*Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract : Warthin-like tumor variant of thyroid papillary carcinoma is an uncommon variant. We report a case of Warthin-like tumor variant of thyroid papillary carcinoma in the thyroid gland of a 53-year-old woman. A 1.7 cm sized tumor was detected by screening ultrasound sonography and confirmed by a fine needle aspiration cytology (FNAC). FNAC showed highly malignant cells and she underwent total thyroidectomy. Gross finding of the removed tumor showed a well-demarcated, pale brown, solid and firm appearance, measuring approximately 1.7 x 1.6 x 1.0 cm in size. Microscopically, the tumor mass was composed of papillary growth of atypical oncocyctic epithelial cells in the center of tumor mass. The atypical oncocyctic epithelial cells had ground-glass nuclei with nuclear grooves and intranuclear cytoplasmic inclusion bodies. They were mixed with lymphoid tissue without lymphoid follicle with germinal center at the periphery of tumor mass. The surrounding parenchyme of thyroid gland has no lymphocytic infiltration. Histologic features of warthin-like variant of thyroid papillary carcinoma are distinct and well recognized. Here we report this case, with a review of papers.

Key Words : Cytology, Papillary carcinoma, Thyroid gland

서 론

갑상선에서 림프 세포가 증식하는 대표적인 질환으로는 하시모토 질환이나 이상 림프 세포의 과다 증식인 악성 림프종을 들 수 있다. 그 외에도 비특이적 림프 계열 세포의 증식은 결절성 증식증이나 바세도우 병 등에서 관찰할 수 있다[1]. 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종(Warthin-like tumor variant of thyroid papillary carcinoma)은 림프계열 세포의 증식과 호산성의 악성 여포 세포들이 유두상 모양으로 증식하는 조직학적 특징을 가지는 종양으로 보고된 증례가 매우 적다. 이에 저자들은 경험한 한 증례를 보고하고 문헌 검색을 통해 특징을 알아보하고자 한다.

증 례

환자: 윤 O O, 여자, 53세

주소: 무증상

현병력: 특별한 증상 없이 우연히 건강 검진의 목적으로 내원하였다.

과거력: 5년 전 제2형 당뇨병으로 진단 받고 불규칙하게 약을 먹어오던 중이었다.

갑상선 초음파 소견: 좌측 갑상선에 장경 1.7 cm 크기의 경계가 비교적 뚜렷한 종괴를 형성하였다(Fig. 1).

세침흡인 소견: 유두상 또는 판상 모양의 비정형적인 여포 세포 덩어리를 형성하며 많은 림프 계열의 세포들과 섞여 있었다. 여포 세포에서 확실한 커피 모양의 핵 주름과 핵내 붕입체가 뚜렷하였다(Fig. 2).

육안 소견: 갑상선 전절제술로 절제된 갑상선은 좌엽 하부에서 장경 1.7 cm 크기의 경계가 비교적 뚜렷한 연황색의 고형성 종괴를 형성하였다(Fig. 3).

조직 소견: 내강으로 돌출된 유두상 모양의 종괴 부위는 호산성의 비정형 여포 세포들로 이루어져 있었고, 이들 여포 세포는 핵의 유리질막 변성, 핵내 세포질의 붕입체, 그리고 핵 주름도 관찰되어

분명한 유두상 암종으로 진단할 수 있었다. 그리고 유두상 내부나 그 사이의 기질에는 많은 림프구와 형질세포가 고밀도로 증식하고 있었다. 그러나 이들 림프계열 세포의 이형성은 관찰되지 않았다. 종양 조직에서는 사종체(psammoma body)를 형성하지 않았고, 종양 주위 조직에서도 림프관내 종양 세포가 침범한 증거는 관찰되지 않았다. 종양 주위의 갑상선 우엽과 나머지 좌엽 실질에서는 림프절 침윤을 동반한 갑상선염이나 결절의 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 4).

면역조직화학 염색 소견: 다양한 면역조직화학 염색을 시행하여 CK19, thyroglobulin, Galectin-3, HEME-1 등에서 비정형의 여포 종양세포에서 양성의 결과를 얻었고, CD20, CD3 등은 침윤한 림프 세포에서 다양하게 양성으로 염색되어 이에 와르틴 종양을 닮은 유두상 갑상선 암종의 변종으로 진단하였다(Fig. 5).

고 찰

갑상선 유두상 암종은 갑상선에서 발생하는 원발성 암종 중에서 가장 흔하고 지금까지 유두상 암종의 많은 변종들이 보고되어 왔다[2,3].

Apel 등은 1995년에 호산성의 세포질을 가지면서 많은 림프계열 세포의 증식을 동반한 13례의 갑상선 유두상 암종을 또 하나의 갑상선 유두상 암종의 변종으로 분류하고 침범의 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종으로 처음 발표하였다[4]. 이 암종은 발생 나이는 26세에서 66세(평균 44세), 종양의 크기는 0.3 cm에서 3.5 cm까지 다양한 크기를 보였고, 13명 중 10명이 종양 주위에서 갑상선염을 가지고 있었다. 종양 주위 경부 림프절의 전이 병소는 3명에서만 발견되어 Apel 등은 전형적인 유두상 암종보다 예후가 더 좋을 것으로 보고했다[4]. 또 Ludvikova 등은 12명의 증례를 보고하였고 그중에 11명이 여성이었고, 발생 연령은 45세에서 85세(평균 64.2세)의 범위에 있어 나이 든 여성에서 호발하는 종양이라 했다. 특히 주위 조직의 침윤이 3명, 경부 림프절 전이 병소가 2명에



Fig. 1. Ultrasonographic finding of the thyroid gland: A well-demarcated nodule is detected in the left lobe.

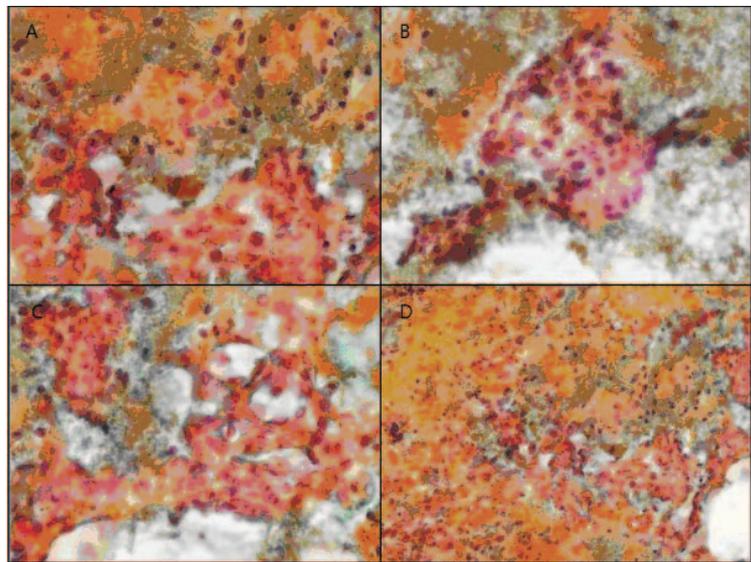


Fig. 2. Fine needle aspiration cytology finding: Many lymphocytes (A,D) and atypical follicular cells with nuclear grooves and pseudo-inclusions (B,C) are seen.

서 발견되어 증식능이 낮은 예후가 좋은 종양으로 간주했다[5].

이 후 호산성의 세포질을 가진 특징적인 유두상 암종의 여포상피와 많은 림프구들의 침윤이 동반되어 있는 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종을 세침흡인검사서 발견하여 여러 연구자들이 보고하였다[6-9]. 그러나 세침흡인검사에서는 림프

구와 형질 세포의 증식을 동반할 수 있는 하시모토 갑상선염의 호산성 세포나 원발성 갑상선 림프종과 감별이 필요하다[8]. 호산성 세포질을 가지는 갑상선 여포 세포가 특징적인 갑상선 유두상 암종의 세포 특징을 가지고 있으면 갑상선 유두상 암종으로 진단할 수 있다. 원발성 갑상선 림프종에서도 마찬가지로 림프계열의 세포와 형질 세포의 증식이 동

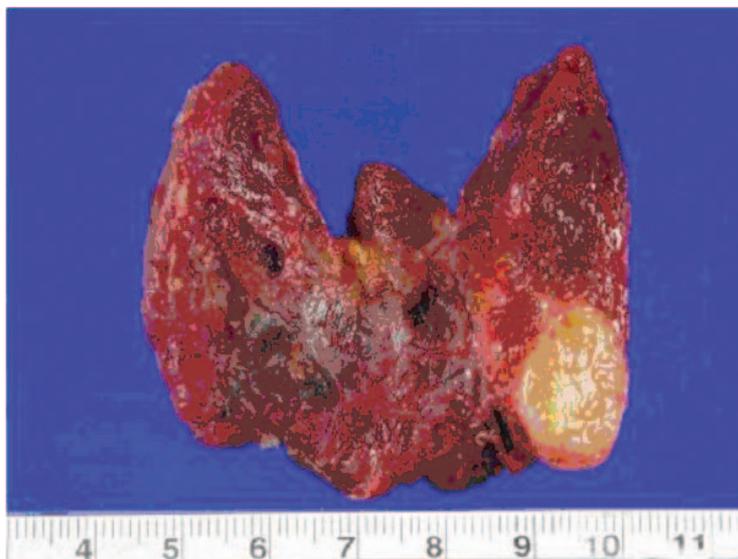


Fig. 3. Gross finding: A well-demarcated, pale tan, solid and firm mass measures 1.7 x 1.6 x 1.0 cm in the left lobe of thyroid gland.

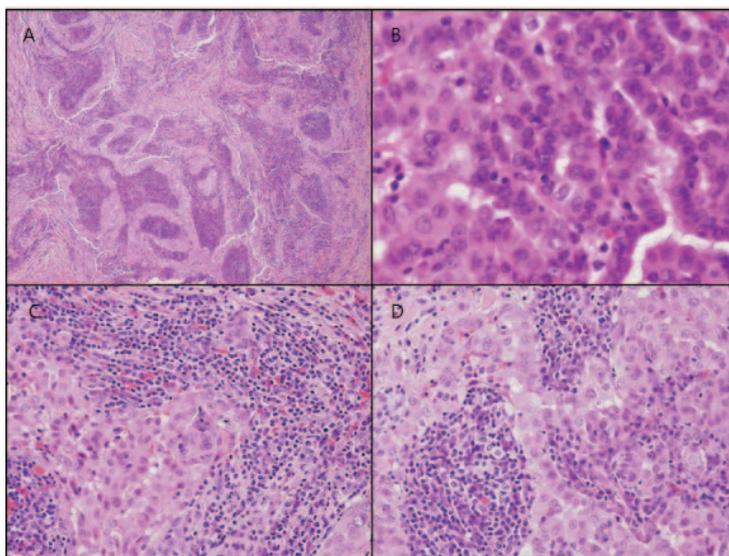


Fig. 4. Microscopic finding: Papillary structure composed of anaplastic oncocytoïd follicular cells (B) are mixed with intervening lymphoplasmacytic aggregates (A, C, D) (H&E, A \times 40; B \times 400; C \times 200; D \times 200).

반되어 있더라도 이들 세포의 이형성 변화가 있다면 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종과는 감별하여 원발성 갑상선 림프종으로 진단할 수 있다.

또, 갑상선의 경우 세침흡인검사로 진단을 하게 되는 경우가 많아서 비슷한 세포학적 갑상선의 경

우 세침흡인검사로 진단을 하게 되는 경우가 많아서 비슷한 소견을 가지는 다른 갑상선 유두상 암종의 변종과 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종의 감별 또한 중요하다. 이들 갑상선 유두상 암종의 변종들에서의 세포학적 소견은 공통적으로 풍부한 림프구 세포의 증식과 갑상선 여포 세포의 악

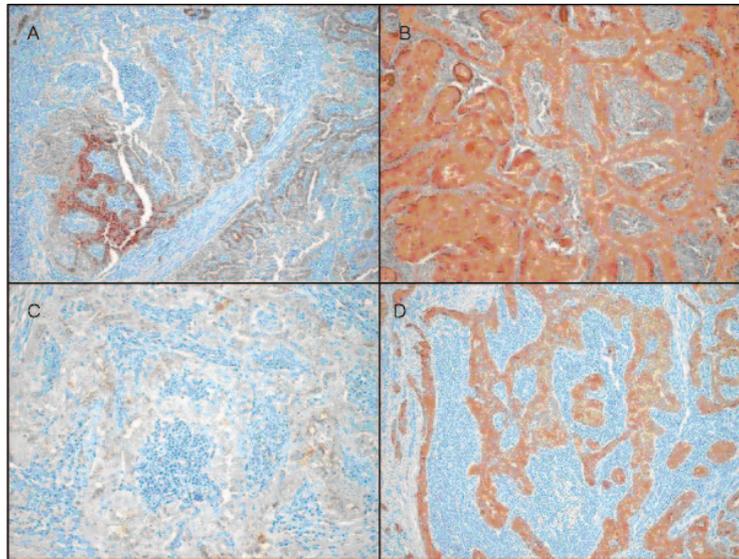


Fig. 5. Immunohistochemical stains: Tumor cells demonstrate positivity in the immunohistochemical stains for thyroglobulin (A, $\times 40$), galectin-3 (B, $\times 100$), HBME-1 (C, $\times 200$), and CK19 (D, $\times 100$).

성 변화도 동반하고 있어서 서로간 매우 흡사하다. 그러나, 호산성 갑상선 유두상 암종(Oncocytic or Hurthle cell variant of thyroid papillary carcinoma)은 조직학적으로 호산성 갑상선 유두상 암종은 호산성의 세포질과 특징적인 유두상 암종의 핵 모양을 가지면서 주위에 갑상선염을 흔히 동반하고 주위 조직으로의 침윤이나 경부 림프절 전이를 동반하는 특징이 있다[10]. 또 장세포형 갑상선 유두상 암종(Tall cell variant of thyroid papillary carcinoma)은 장세포형의 종양 세포가 너비보다 길이가 2배 이상 훨씬 길고, 핵은 기저부에 있으며 주위 조직으로나 혈관 침범을 잘하는 경향이 있어 감별된다. 면역조직화학염색에서 Leu-M1에 특히 양성으로 염색되면 감별에 도움을 줄 수도 있다[1]. 또한, 미만성 경화성 갑상선 유두상 암종(Diffuse sclerosing variant of thyroid papillary carcinoma)은 미만적으로 침범한 경화 조직이나 편평상피 화생과 사립체나 주위 조직으로의 침윤과 경부 림프절, 폐나 뇌로의 전이 병소를 통해 감별할 수 있다[10]. 이와 같은 갑상선 유두상 암종의 변종들은 주변 조직의 침투, 림프절 전이, 원격전이가 많아 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종 보다는 예후가 현저히 나쁘다. 본 증례

는 갑상선 유두상 암종과 마찬가지로 thyroglobulin, Galectin-3, HBME-1, cytokeratin19에 모두 양성하였고, 증가된 림프 조직은 이형성도 관찰되지 않았고 면역조직화학염색에서도 CD3과 CD20에 골고루 염색되어 단클론성 증식의 종양성 병변은 배제할 수 있었다. D'Antonio 등은 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종이 LeuM1과 EMA, 그리고 thyroglobulin에 양성 반응을 보일 뿐만 아니라 calcitonin에는 음성으로 염색되고[11], 또한 유두상 종양의 40%에서 발현을 보고한 바 있는[12,13] RET/PTC 항체에 양성 반응을 보여 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종은 호산성 갑상선 유두상 암종과 가까우며 유두상 암종의 변종임을 증명하였다[11]. Vera-Sempere의 1례[14], Ludvikova가 보고한 림프 세포 증식을 동반한 호산성의 유두상 종양 12례는 MIB-1 labelling index가 통상의 유두상 종양과 유사하게 아주 낮았고, 림프절 침범한 예는 2례 뿐이었다[5]. 2006년 Kim 등이 보고한 와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종 5례 중에서도 피막이나 혈관 침윤이 있었던 예는 단 1례 뿐이었고 림프절 전이한 예는 한례도 관찰되지 않았다[15]. 지금까지의 보고에서 보듯이 와르틴

종양과 유사한 갑상선 유두상 암종은 주위 조직으로나 혈관 침윤, 또는 림프절 전이가 거의 없는 점을 보아 예후가 좋은 종양이다[11,14,15].

요 약

와르틴 종양과 유사한 갑상선 유두상 암종은 림프계열 세포의 증식과 호산성의 악성 여포 세포들이 유두상 모양으로 증식하는 조직학적 특징을 가지는 종양으로 매우 드물고 1-2 cm 정도로 작은 크기로 40대 이후의 중년 여성에서 흔히 발견되며, 피막, 혈관, 림프절, 주위 조직으로의 침윤, 원격 전이나 재발은 거의 없는 비교적 예후가 좋은 종양으로 분류할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Urano M, Abe M, Kuroda M, Mizoguchi Y, Horibe Y, Kasahara M, *et al.* Warthin-like tumor variant of papillary thyroid carcinoma: case report and literature review. *Pathol Int* 2001;**51**:707-12.
2. Gross M, Eliashar R, Ben-Yaakov A, Weinberger JM, Maly B. Clinicopathologic features and outcome of the oncocyctic variant of papillary thyroid carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;**118**:374-81.
3. Kwak JY, Kim EK, Hong SW, Moon HJ, Kim MJ, Son EJ, *et al.* Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid gland: specimen radiographic features with histopathological correlation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;**94**:1491-2.
4. Apel RL, Asa SL, LiVolsi VA. Papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. "Warthin-like tumor" of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1995;**19**:810-4.
5. Ludvikova M, Ryska A, Korabecna M, Rydlova M, Michal M. Oncocyctic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. *Histopathology* 2001;**39**:17-24.
6. Siddaraju N, Roy SK, Bundele MM, Soundararaghavan J. Fine needle aspiration cytology of Warthin-like tumor of the thyroid. *Acta Cytol* 2007;**51**:667-8.
7. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-Needle Aspiration Cytology of Papillary Hurthle Cell Carcinoma with Lymphocytic Stroma "Warthin-Like Tumor" of the Thyroid. *Endocr Pathol* 1998;**9**:317-23.
8. Fadda G, Mule A, Zannoni GF, Vincenzoni C, Ardito G, Capelli A. Fine needle aspiration of a warthin-like thyroid tumor. Report of a case with differential diagnostic criteria vs. other lymphocyte-rich thyroid lesions. *Acta Cytol* 1998;**42**:998-1002.
9. Pai RR, Lobo FD, Upadhyay K, Muniappa M. Warthin-like tumour of the thyroid-the fine needle aspiration cytology features. *Cytopathology* 2001;**12**:127-9.
10. McElvanna K, McCusker G, Stirling I. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma-a rare cause of goitre in a young patient. *Ulster Med J* 2007;**76**:113-4.
11. D'Antonio A, De Chiara A, Santoro M, Chiappetta G, Losito NS. Warthin-like tumour of the thyroid gland: RET/PTC expression indicates it is a variant of papillary carcinoma. *Histopathology* 2000;**36**:493-8.
12. Santoro M, Carlomagno F, Hay ID, Herrmann MA, Grieco M, Melillo R, *et al.* Ret oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest* 1992;**89**:1517-22.
13. Lam AK, Montone KT, Nolan KA, Livolsi VA. Ret oncogene activation in papillary thyroid carcinoma: prevalence and implication on the histological parameters. *Hum Pathol* 1998;**29**:565-8.
14. Vera-Sempere FJ, Prieto M, Camanas A. Warthin-like tumor of the thyroid: a papillary carcinoma with mitochondrion-rich cells and abundant lymphoid stroma. *A case report. Pathol Res Pract*

1998;**194**:341-7.

15. Kim HH, Myssiorek D, Heller KS, Zahurullah F, Bhuiya T. Warthin-like tumor of the thyroid gland: an uncommon variant of papillary thyroid cancer. *Ear Nose Throat J* 2006;**85**:56-9.