啓明醫大學術誌 第28券 別號
Keimyung Med J
Vol. 28, Suppl, December, 2009

갑상샘 저분화 섬암종의 세포학적 소견 - 1례 보고

계명대학교 의과대학 병리학교실

이혜원 · 박지영 · 황일선 · 정혜라 · 최미선 · 권선영 · 김상표 · 권건영 · 이상숙 · 강유나

Cytologic Features of Poorly Differentiated "Insular" Carcinoma of the Thyroid, - A Case Report

Hye Won Lee, M.D., Ji Young Park, M.D., Ilseon Hwang, M.D., Hye Ra Jung, M.D., Mi sun Choe, M.D., Sun Young Kwon, M.D., Sang Pyo Kim, M.D., Kun Young Kwon, M.D., Sang Sook Lee, M.D., Yu Na Kang, M.D.

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

Abstract : Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) is an uncommon and aggressive malignancy. Despite of the significant clinical implications of a diagnosis of PDTC, its cytomorphologic features have not been well defined. We report a case of a poorly differentiated "insular" carcinoma of the thyroid gland. The patient was a 48 yr old woman, who had left partial thyroidectomy twenty years ago. Two years ago, right thyroid mass was detected by ultrasonography. At that time, the thyroid function was normal. After fine needle aspiration, total thyroidectomy was done. Aspiration cytology of thyroid mass demonstrated trabecular and solid growth patterns, merging with follicular areas, absence of pleomorphism in the tumor cells even though hypercellularity, low grade of atypia, high nuclear/cytoplasmic ratio, and severe crowding clusters. Grooving of the nuclear surface might be appeared. So, cytologic features of papillary carcinoma should be differentiated and preoperative diagnosis suggestive of poorly differentiated "insular" carcinoma might be of value for planning surgical treatment and subsequent therapy.

Key Words : Fine needle aspiration cytology, Insular carcinoma, Poorly differentiated carcinoma, Thyroid gland

교신저자: 강유나, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216, 계명대학교 의과대학 병리학교실
Yu Na Kang, M.D., Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine
216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 KOREA
Tel: +82-53-250-7481 E-mail: yunakang@dsmc.or.kr

서 론

갑상샘 저분화 선암종(Poorly differentiated "insular" carcinoma)은 1907년 Langhans[1]에 의해 조직학적 이형으로 처음 인지되었고 이 후 1984년 Carcangiu[2] 등에 의해 재기술 되었다. 최근 2004년 세계보건기구(WHO) 분류에서 갑상샘 저분화암(poorly differentiated thyroid carcinoma)의 두 가지 아형(insular/non-insular)으로 구성되어 있다. 세포의 집단 형태(cellular clusters)나 전형적인 섬(insulae)모양이 있다면 섬암종, 고형성(solid)이나 기둥 모양(trabeculae)은 비섬암종을 구성한다[3]. 형태학적으로나 임상적으로 고분화암과 미분화암 사이의 질환으로 생각되고 있다[3-5]. 진단 당시 이미 진행된 단계인 경우가 종종 있고 비교적 공격적인 습성으로 인해 갑상샘 전절제술이나 경부림프절 절제 등의 광범위한 치료가 제안되기도 한다[6]. 그러므로 술 전 세침흡인 세포검사에서의 갑상샘 저분화암의 정확한 진단은 빠른 향후 치료 방침 결정에 있어 상당히 유용할 것이다. 그러나 유두암종, 수질암종과 같은 고분화암과의 감별이 어려울 수도 있고, 또 지금까지의 세포소견을 기술한 보고가 부족한 실정이다. 저자들은 최근 세침흡인 세포검사를 시행하고, 이 후 조직 검사에서 갑상샘 저분화 섬암종으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

48세 여자가 20년 전 좌측 갑상샘 부분 절제술 시행 받았고 이 후 별 증상 없이 지내다가 내원 2년 전부터 갑상샘 부위에 종괴가 만져져 본원에 내원하였다. 이 외의 특별한 증상은 보이지 않았고 갑상샘 기능 검사는 정상 소견이었다. 경부 초음파 및 전산화 단층 촬영에서 우측 갑상샘의 대부분을 차지하는 5.0 cm의 종괴가 발견되었고 정상 갑상샘 조직은 거의 보이지 않았다. 종괴는 다수의 소엽으로 구성된 고형성이며 내부에 거친 석회화 소견이 함께 관찰되었다(Fig. 1).

오른쪽 갑상샘 종괴에 대한 세침흡인 세포검사를 실시하였고 도말 표본은 비교적 세포밀도가 높았다. 교질은 소량이었고 괴사는 없었으며 약간의 혈성 삼출물이 배경에 있었다. 크기와 모양이 일정한 종양세포가 서로 빽빽이 중첩하는 세포 집단과 기둥을 형성하였다. 특히 경계가 분명한 균일한 종양세포들의 둥지, 즉 섬모양 구조가 잘 관찰되었다.

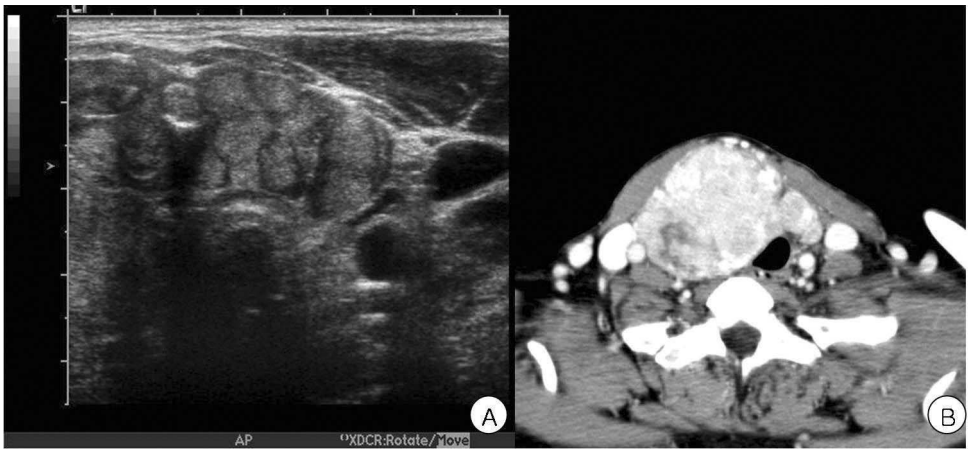

Fig. 1. Ultrasonography of the neck shows multiple heterogeneous solid masses with coarse calcification in the right thyroid lobe and isthmus (A). CT finding also shows thyroid mass replaced by multiple nodules (B).

세포는 정상 소포 세포에 비해 약간 크기가 증가하였으며, 핵은 대개 중첩되어 있었다. 핵의 비정형성은 뚜렷하였고 핵소체는 작거나 거의 관찰되지 않았으며 유사 분열 또한 보이지 않았다. 세포질의 경계는 불확실하고 간혹 세포질 내에 공포가 관찰되었다. 때때로 핵 내 거짓봉입체가 있었으나 핵의 홈은 보이지 않았다. 이 외에 낱낱이 흩어진 개별적인 세포들도 많이 존재하였다(Fig. 2,3).

갑상샘 세침흡인 세포검사 후 우측 갑상샘 절제술 및 경부 림프절 절제술을 시행하였다. 육안 검사상 5.0 × 4.5 × 3.0 cm의 종괴가 갑상샘에 위치하였다. 종괴의 절단면에서는 경계가 불분명하며 연갈색이고 다수의 소엽을 형성한 단단한 고형성이었다. 국소 부위에서 출혈 소견이 보였다(Fig. 4). 현미경으로 관찰하였을 때 갑상선 우측 종괴는 피막은 없었고 둥글거나 타원형의 세포 무리 즉, 섬모양의 배열이 관찰되었다. 유사 분열은 거의 관찰되지 않았으나 괴사 소견을 보였다. 갑상샘 주위 연조직으로의 파급은 없었다. 높은 핵/세포질 비율과 핵이형성을 보였으나 핵인은 뚜렷하지 않았다(Fig. 5). 감별하여야 할 질환으로 유두암종의 소포성 변이, 소포암종, 저분화 섬암종, 수질암종의 소세포 양상을 포함시켰다. 수질 암종을 배제하기 위해 신경내분비 표지자들의 면역조직화학검사를 시행하였다. 종양 세포에서 thyroglobulin은 발현하였으나 calcitonin, amyloid, chromogranin과 synaptophysin은 음성이었다. 본 증례는 세포/조직학적 검사와 면역 염색 결과를 종합하여 갑상샘 저분화 섬암종(Poorly differentiated “insular” carcinoma)으로 최종 진단하였다.

갑상샘 외에 경부 림프절 전이가 1개 있었고 다른 곳의 전이는 없었다. 술 후 ^{131}I 치료를 추가로 시행하였다. 지속적인 추적 관찰을 하고 있으며 1년간 재발 및 전이 소견은 보이지 않았다.

고 찰

세계보건기구(WHO) 분류에 따르면 갑상샘 저분화암은 “소포 세포 유래의 형태학적 그리고 생물

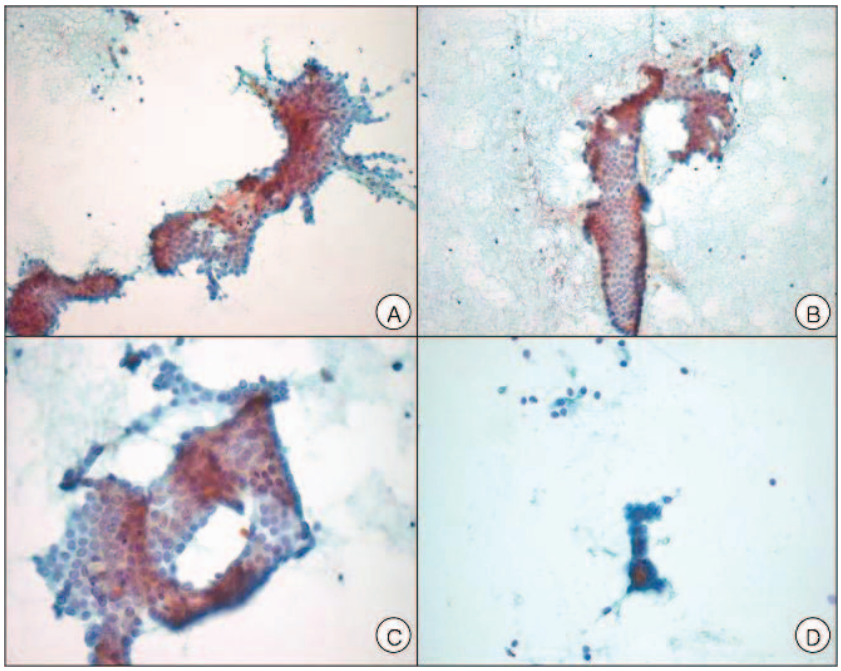

Fig. 2. Fine needle aspiration cytology shows characteristics of papillary carcinoma such as numerous papillary fronds (A-B, ×200), nuclear pseudoinclusions and nuclear irregularity (C-D, ×400) (Papanicolaou stain).

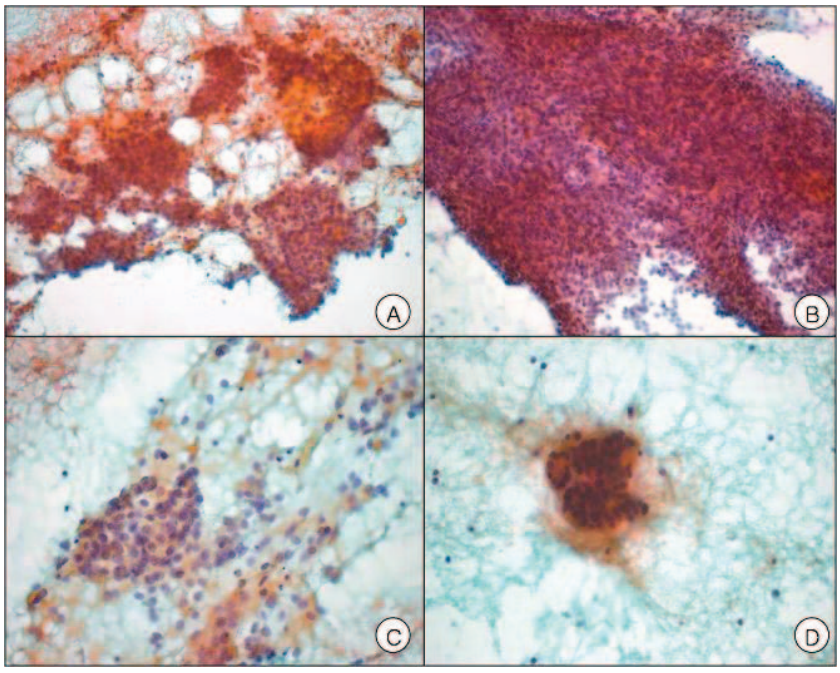

Fig. 3. Fine needle aspiration cytology shows insular growth pattern (A, ×200), hypercellularity, crowded nuclei (B, ×200) and syncytial cell clusters composed of small- sized monomorphous cells with high N/C ratio (C-D, ×400). (Papanicolaou stain).

Fig. 4. Gross finding of the right thyroid gland shows a large multinodular firm and solid mass with hemorrhagic area, measuring 5.0 × 4.5 × 3.0 cm.

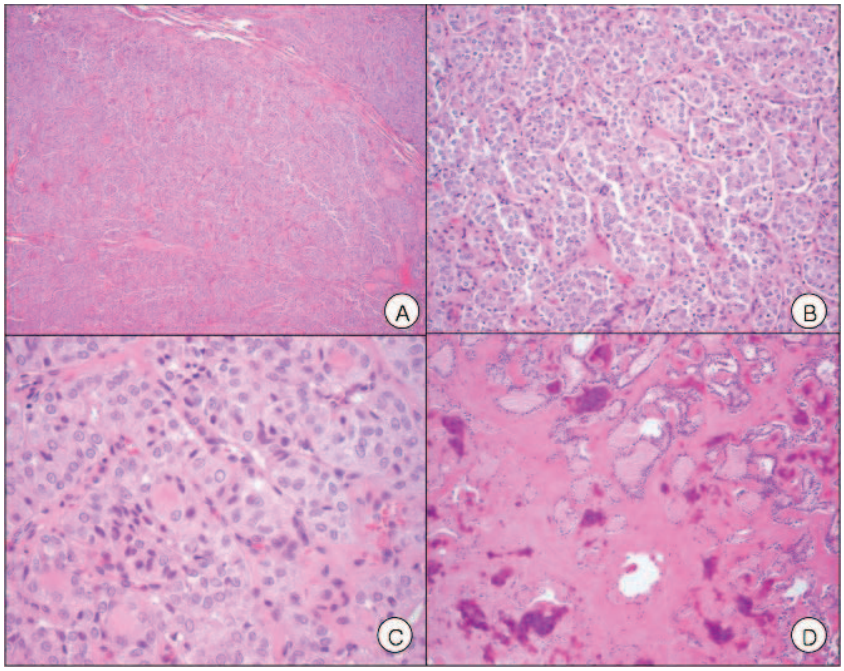

Fig. 5. Microscopic finding of the right thyroid mass reveals well-demarcated, solid mass (A, ×40), composed of typical solid and insular growth pattern (B, ×200). Small round monotonous tumor cells show pseudoinclusions, irregular nuclear membrane and nuclear grooves (C, ×400). Peripheral thyroid portion reveals hemorrhagic necrosis without lymphocytic infiltration (D, ×100). (Hematoxylin-Eosin stain).

학적으로 고분화암과 미분화암의 사이에 위치한 암종"으로 정의된다. 갑상샘 저분화암은 매우 드물며 전체 갑상샘 악성암의 4 – 7%를 차지할 뿐이다[5]. 이렇듯 드문 발생 빈도와 뚜렷한 세포학적 특징이 정립되어 있지 않다는 것 때문에 세침흡입 세포 검사에서 진단이 더욱 어려웠다. 본 증례를 비롯하여 세포 검사에서는 일반적으로 유두암종의 소포성 변이(Papillary carcinoma follicular variant)로 진단된 예가 많고 그 외에 다른 질환으로 진단되는 등 세포검사에서 저분화암을 진단하는 예는 많지 않다. 술 전 세포검사에서 32.5%만이 저분화암으로 제대로 진단되었다는 보고가 있다[5].

갑상샘 저분화암의 세포형태학적 특징은 1988년 Pietribasi[7]에 의해 문헌으로 처음 기술된 이래 몇몇 보고들이 있다. 세침흡입 세포 검사에서는 높은 세포 밀도, 출혈성 바탕을 가지며 콜로이드와 괴사는 드물다. 특징적으로 작고 일정한 종양 소포세포들이 경계가 비교적 분명한 기둥이나 섬모양의 군집을 형성하며 주변으로 개별 세포들도 있다. 높은 핵/세포질 비율과 핵의 이형성을 보이고 핵인은 뚜렷하지 않다. 종종 유사 분열이 관찰될 수는 있으나 괴사는 드물다. Bongiovanni 등은 40례를 분석하여 고분화 암으로부터 저분화 암을 구분하기 위한 4가지 세포 형태학적 특징을 제시한 바 있다. 섬모양, 고형성 혹은 기둥 모양의 구성; 독립적인 개별 세포의 존재; 높은 핵/세포질 비율 그리고 세포들이 뚜렷이 밀착하여 배열한 양상이 그 것이다[5]. 이는 본 증례의 세포 검사 소견과도 대체로 일치하였다.

육안 소견은 보통 장경은 4 cm 이상이고 광범위한 침윤과 괴사, 갑상샘 밖으로의 파급이 종종 관찰된다[4,8]. 2006년 이탈리아 Turin의 논의에선 저분화암의 진단 기준을 추가 및 수정하였다[9]. 전체 구조적 양상과 세포형태학적 특징을 포괄하여 진단하는데, 먼저 섬모양, 기둥이나 고형성 구조를 보여야 한다. 그런데 고형성, 섬모양 등을 가지더라도 핵이 전체적으로 여느 유두암종(Papillary carcinoma)의 특징을 가진다면 저분화암으로 진단

될 수 없다. 이 때는 유두암종의 고형성 변이(Solid variant of papillary carcinoma)로 진단한다. 그 다음 단계로 세포는 나선상의(convoluted) 핵, 10개의 고배율시야당 3개 이상의 유사 분열, 혹은 괴사 중 적어도 하나를 만족하여야 한다. 그렇지 않으면 소포암종(Follicular carcinoma with solid growth pattern)으로 진단한다. 세포 검사에서와는 달리 조직 검사에서는 괴사 소견이 보일 수 있으며 진단 기준 항목의 하나가 된다. 나선상의 핵은 일반적인 유두암종에서와 같이 핵막이 불규칙하나 보다 작고 진하며 '건포도 같은' 모양이다. 고분화암과 관련된 특징인 미세 소포, 유두상 구조, 핵 내 거짓 봉입체와 핵의 홈도 종종 보일 수는 있으나 드물다[5]. 현재 고분화암과 저분화암을 구분하는 특정 면역화학염색법은 발견되지 않았다. 따라서 세포와 조직 소견을 바탕으로 진단을 내려야 한다.

본 증례에서 감별 진단으로는 유두암종의 소포성 변이, 소포암종, 저분화 섬암종, 수질암종의 소세포 양상을 고려하였다. 저분화암은 새로이 발생하기도 소포암종이나 유두암종의 배경에서 발생하기도 한다. 본 예에서도 유두상 구조가 보이기도 하지만 고형성과 섬모양의 형태가 대부분을 차지하여 갑상샘 저분화 섬암종으로 진단되었다. 그 외에 높은 세포 밀도와 심한 비정형성 핵이 관찰되어서 이를 뒷받침해주었다. 또한 수질암종에서 관찰되는 점점이 흩뿌려진 듯한 신경내분비형의 염색질('salt and pepper' chromatin) 양상을 보이지 않았다. 추가로 thyroglobulin에 잘 발현한 반면 calcitonin, amyloid 및 신경내분비 표지자인 chromogranin과 synaptophysin에 발현되지 않아 수질암종을 배제하였다.

고분화암에 비해 저분화암은 국소 재발과 먼 곳으로의 전이가 빈번하며 상당히 나쁜 예후를 가진다[10]. 여러 보고들을 비교하였을 때 저분화암의 평균 5년 생존율은 72.2%이며 림프절 전이는 49%, 먼 곳으로의 전이는 57.5%에서 발생하였다. 전이 위치는 간, 신장, 난소와 피부로 전형적인 위치는 아니었다[6]. 고분화암과 역형성암의 5년 생존율이 각각 90% 이상, 10% 미만인 것을 비교하였을 때 저분화암은 이들의 중간 정도의 위치이다.

일반적으로 치료는 전 갑상샘 및 경부 림프절 절제술이 권유된다. 술 후 방사성 요오드 치료에 대해서는 아직 논란이 있다. 방사성 요오드 치료는 원위부 전이의 가능성을 줄이고 남아 있는 미세한 종양 세포를 마저 제거할 수 있을 것으로 예상된다. 그러나 보고된 바에 의하면 생존 기간을 연장시키는데 유의한 효과는 없었다[4,6].

요약하면 갑상샘 저분화 섬암종은 드문 질환이나 다른 고분화 암종에 비해 공격적인 임상 양상, 좋지 않은 예후를 가진다. 술 전 세포검사는 빠른 진단과 향후 치료 방침 결정에 있어 많은 도움이 될 것으로 생각된다. 세포 진단에서 비교적 균일한 소포 세포들로 이루어진 다양한 크기의 세포군집, 이와 함께 나타나는 섬모양 배열, 그리고 다수의 개별 세포 등이 보인다면 갑상샘 저분화 섬암종을 감별 진단에 넣어야 할 것이다.

Reference

1. Langhans T. Uber die epithelialen Formen der malignen Struma. *Virchows Archiv* 1907;**189**:69-152.
2. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol* 1984;**8**:655-68.
3. Sobrinho-Simoes M, Asa S, Kroll T. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. *World Health Organization of Tumours. Lyon: IARC* 2004. p. 73-6.
4. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, *et al*. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer* 2004;**100**:950-7.
5. Bongiovanni M, Bloom L, Krane JF, Baloch ZW, Powers CN, Hintermann S, *et al*. Cytomorphologic features of poorly differentiated thyroid carcinoma: a multi-institutional analysis of 40 cases. *Cancer Cytopathol* 2009;**117**:185-94.

6. Lai HW, Lee CH, Chen JY, Tseng LM, Yang AH. Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2006;**203**:715-22.
7. Pietribiasi F, Sapino A, Papotti M, Bussolati G. Cytologic features of poorly differentiated 'insular' carcinoma of the thyroid, as revealed by fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1990;**94**:687-92.
8. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M, Nakamura J, Matsuda H. Clinicopathological significance of poorly differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999**;23**:205-11.
9. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, *et al*. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;**31**:1256-64.
10. Agha A, Glockzin G, Woenckhaus M, Dietmaier W, Iesalnieks I, Schlitt HJ. Insular carcinomas of the thyroid exhibit poor prognosis and long-term survival in comparison to follicular and papillary T4 carcinomas. *Langenbecks Arch Surg* 2007;**392**:671-7.