

유두 갑상샘암종의 체모양-오디모양 변형 - 2예 보고 -

심영란 · 배영경¹ · 최준혁¹ · 김미진¹
최원희¹

영남대학교 의과대학 부속 영천병원 병리과
병리학교실

접 수 : 2004년 6월 29일
게재승인 : 2004년 9월 3일

책임저자 : 심 영 란
우 770-240 경상북도 영천시 오수동 307
영남대학교 의과대학 부속 영천병원 병리과
전화: 054-330-7212
Fax: 054-333-4115
E-mail: yrsap@med.yu.ac.kr

Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma - A Report of Two Cases -

Young Ran Shim, Young Kyung Bae¹, Joon Hyuk Choi¹, Mi Jin Kim¹ and
Won Hee Choi¹

Department of Pathology, Yeungnam University Young Chun Hospital, Young Chun;
¹Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma is an unusual and peculiar subtype of papillary thyroid carcinomas. It occurs both sporadically and in association with familial adenomatous polyposis. We report here on two cases of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma in a 33-year-old woman and in a 21-year-old woman. On gross examination, both cases were multicentric. The first case showed two well-encapsulated yellow solid masses in the right (2.0 cm) and the left lobes of the thyroid gland (0.5 cm). The second case showed four well-encapsulated gray-white solid lobulating masses and nodules in the right (4.5 and 1.2 cm) and the left lobes (1.1 and 0.8 cm) of the thyroid gland. Microscopically, both cases exhibited an intricate blending of papillary, cribriform, trabecular, spindle, and solid patterns of growth with morular areas. Typical nuclear features of papillary carcinomas were focally seen. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for thyroglobulin, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), and β -catenin, but were negative for calcitonin.

Key Words : Cribriform-morular variant; Papillary carcinoma; Thyroid gland

갑상샘암종은 가족샘종폴립증을 포함한 여러 가지 잘룩창자-곧창자 질환과 관련되어 발생하는 것으로 보고되어 있다.¹ 1994년 Harach 등²은 갑상샘암종에서 핵내 고랑, 유두 구조 등의 유두암종 소견과 함께, 체모양과 방추세포로 구성된 고체모양 부위를 가진 가족샘종폴립증과 관련된 갑상샘암종의 특이한 한 유형을 보고하였다. 1999년 Cameselle-Teijeiro와 Chan³은 1994년 Harach 등²이 기술한 병리소견과 동일한 체모양, 소포모양, 유두모양, 기둥모양, 고체모양, 오디모양 등이 섞여서 관찰되는 갑상샘암종 4예를 기술하면서, 체모양-오디모양 변형 유두암종(cribriform-morular variant of papillary carcinoma)으로 처음 명명하였다. 그리고 이 4예 모두 가족샘종폴립증과 관련없이 발생한 산발형으로 보고하였다. 체모양-오디모양 변형 유두암종은 젊은 여자에게서 흔히 발생하고, 예후는 유두암종과 유사하다.³ 그러나 원주세포암종(columnar cell carcinoma), 키큰세포암종(tall cell carcinoma), 저분화암종(poorly differentiated carcinoma)과 같은 예후가 불량한 암종으로 오진할 수 있기 때문에

이 암종의 감별 진단은 매우 중요하다. 또한 이 암종은 가족샘종폴립증과 관련이 있는데, 갑상샘암종이 가족샘종폴립증보다 먼저 발생하므로 갑상샘암종이 발생하면 잘룩창자의 내시경 검사를 통해 샘종 및 샘암종의 조기 발견과 치료가 필요하다. 체모양-오디모양 변형 유두암종은 국외에서 드물게 보고된 암종이다.^{1,3-9} 국내에서는 2003년 가족샘종폴립증에서 발생한 1예가 초록으로 발표된 적이 있으나,¹⁰ 산발형은 아직 보고된 적이 없다. 저자들은 최근 갑상샘에 산발형으로 발생한 체모양-오디모양 변형 유두암종 2예를 경험하였기에 그 소견을 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

증례 1

33세 여자가 몇 달 동안 앞목에 덩이가 우연히 만져져 내원하

었다. 진찰소견에서 압통이 없는 등글고 단단한 덩이가 오른쪽 갑상샘에서 만져졌고, 왼쪽 갑상샘에서는 덩이가 의심되었다. 갑상샘의 기능 검사는 정상이었다. 갑상샘 초음파 검사에서 양쪽 엽에 각각 한 개씩 결절이 관찰되었다. 스캔에서는 한랭 결절이 관찰되었다. 목의 전산화단층촬영에서 양쪽 엽에 경계가 분명한 불균일한 저밀도 병변이 관찰되었다. 오른쪽 갑상샘에서 세침흡인세포학적 검사를 시행하였고 비정형 갑상샘 소포세포의 증식으로 진단받았다. 수술 중 오른쪽 엽 결절에 대한 동결절편 검사를 시행하였고, 악성종양으로 진단되어 전 갑상샘절제술을 시행하였다. 육안소견상 오른쪽 엽 아래쪽에 경계가 분명한 등근 덩이가 갑상샘에 국한되어 관찰되었고, 크기는 2.0 cm였다. 절단면상 노란색의 부서지기 쉬운 고형성 덩이였고 국소적으로 출혈 부위가 관찰되었다(Fig. 1A). 또한 왼쪽 엽 아래쪽에 0.5 cm 크기의 피막 형성이 잘된 등근 고형성 결절이 관찰되었다. 현미경 소견상 오른쪽 엽 덩이는 섬유피막 형성이 잘 되어 있었고 종양 세포의 피막 침범이 관찰되었다. 종양세포의 혈관 침범은 관찰되지 않았다. 종양세포는 유두 증식, 체모양 증식, 고형성 증식을 하고 있었고 서로 섞여서 관찰되었다. 전형적인 유두암종의 소견을 보이는 부분에서는 중심이 있거나 없는 유두들의 증식이 관찰되었고, 핵은 중첩되어 연하거나 고랑이 관찰되었다(Fig. 2A). 종양세포들이 체모양 구조를 형성한 부분에서는 공간들 내에 콜로이드는 없었다(Fig. 2B). 일부 다리들은 가늘어진 세포들로 구성되어 있었다. 또한 종양세포들이 고형성으로 증식된 부분에서는 연결된 판모양으로 된 부위가 관찰되었는데, 이곳의 일부 세포들은 거품 혹은 투명한 세포질을 가지고 있었다(Fig. 2C). 버팀질은 부종성으로 사기질모세포종 같은 소견을 나타내었다. 국소적으로 로제트 같은 구조가 관찰되었다. 사종체, 오디모양 부위는 관찰되지 않았다. 종양세포는 등글거나, 타원형, 방추형이었다. 핵은 보통 과다염색으로 핵막은 불규칙하였고 작지만 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 핵내 고랑과 거짓포함물이 자주 관찰되었다. 세포질은 호산성으로 과립상이었고 풍부하였다. 또한 유두

암종의 특징적인 핵 모양이 국소적으로 관찰되었다(Fig. 3). 왼쪽 엽 덩이는 유두상, 체모양의 종양 증식과 석회화가 관찰되었다. 면역조직화학 염색을 시행하였는데, 종양세포는 thyroglobulin, epithelial membrane antigen, S-100 protein과 chromogranin에는 국소적으로 세포질에 약하게 양성하였고, TTF-1에는 핵에 약하게 양성하였다. β -catenin에는 핵과 세포질에 강하게 양성하였고, calcitonin에는 음성이었다. 환자는 가족성중폴립증의 가족력이 없었으며, 수술 후 잘록창자에 대한 내시경 검사는 시행하지 않았고 수술 후 3개월이 지난 현재까지 재발이나 전이의 소견없이 양호한 상태이다.

증례 2

21세 여자가 1년 동안 앞목에 덩이가 우연히 만져져 내원하였다. 진찰소견에서 양쪽 엽에 단단한 유동성 덩이가 관찰되었다. 갑상샘 기능 검사에서 총 triiodothyronine (total T3), 유리 thyroxine (free T4) 및 thyroid stimulating hormone (TSH) 치는 정상하였고, antimicrosomal antibody와 antithyroglobulin antibody는 음성이었다. 초음파 검사에서 오른쪽에 비균질의 결절이, 왼쪽에 낮은메아리와 같은메아리의 등근 결절이 관찰되었다. 스캔에서는 오른쪽에 한랭 결절이 관찰되었다. 목의 전산화 단층촬영에서는 오른쪽에 비균질 결절이, 왼쪽에 비균질 저밀도 결절이 관찰되었다. 오른쪽 결절에 대한 첫번째 세침흡인세포학적검사서 갑상샘 소포세포 증식으로 진단 받았으나, 이후 추적 관찰하는 과정에서 시행한 두번째 세침흡인세포학적검사에서는 비정형 갑상샘 소포세포 증식으로 진단받았다. 수술 중 오른쪽 엽 결절에 대한 동결절편 검사를 시행하였고, 유두암종으로 진단되어 전 갑상샘절제술을 시행하였다. 육안소견상 오른쪽 엽은 큰 덩이에 의해 돌출되어 있었다. 절단한 결과 4.5, 1.2 cm 크기의 경계가 분명한 2개의 회색 고형성 분엽성 덩이가 갑상샘에 국한되어 관찰되었고, 괴사나 출혈은 없었다(Fig. 1B). 왼쪽 엽에서도

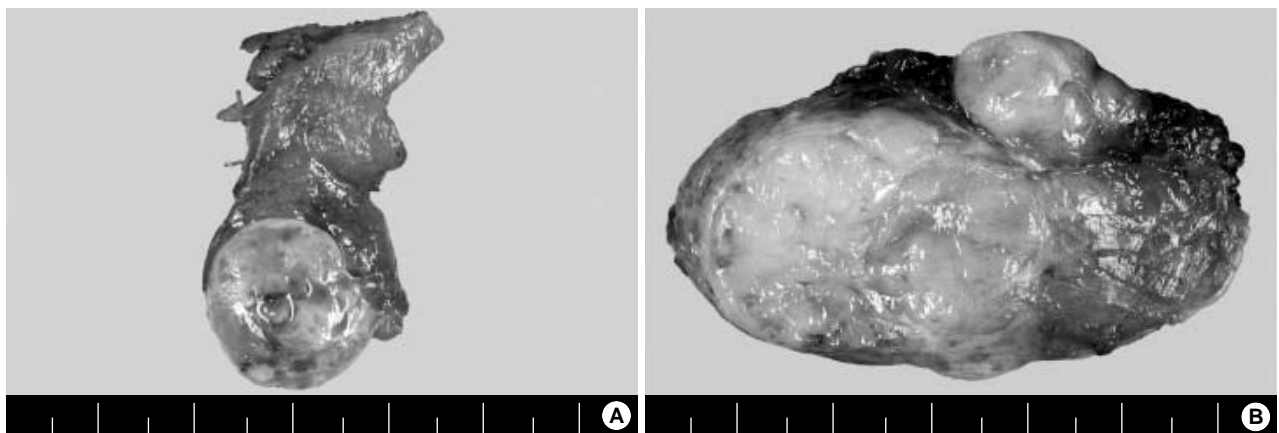


Fig. 1. There is an well demarcated yellow solid and friable round mass, 2.0 cm in diameter, with focal hemorrhagic spots in case 1 (A). There are two well demarcated gray solid and lobulating masses, 4.5 and 1.2 cm in diameters, in case 2 (B).

경계가 좋은 2개의 회색과 흰색의 부드러운 결절들이 관찰되었고, 크기는 각각 1.1, 0.8 cm였다. 현미경 소견상 오른쪽 엽 덩이는 섬유 피막이 잘 형성되어 있었고, 피막이 덩이 내부로 들어와 덩이를 분엽성으로 나누고 있었다. 종양세포의 피막 침범과 혈관 침범이 관찰되었다. 종양세포는 유두 증식(Fig. 4A), 체모양 증식(Fig. 4B), 고형성 증식(Fig. 4C), 방추성 증식(Fig. 4D)을 하고 있었다. 이러한 부분들은 서로 섞여서 관찰되었으며, 또한 결절 전반에 걸쳐 둥글거나 타원형의 오디모양 증식이 관찰되었다(Fig. 4F). 종양세포는 증례 1의 세포와 유사하였다. 오디모양 증식은 주위의 종양세포들보다 연해서 잘 구분되었는데, 핵은 좀 더 상피모양이거나 방추형이었고 특징적인 투명핵이 종종 관찰

되었다(Fig. 4F, inset). 세포질은 더 풍부하였고 연했으며 세포질의 경계가 뚜렷하였다. 각질화나 세포 사이 연결은 관찰되지 않았다. 왼쪽 엽 덩이는 오른쪽과 동일한 소견을 보였고 종양세포의 기둥모양 증식도 관찰되었다(Fig. 4E). 사증체는 관찰되지 않았다. 면역조직화학 검사에서 종양세포는 thyroglobulin, TTF-1, β -catenin에 모두 양성하였고, calcitonin에 음성이었다. 환자는 가족섬종폴립증의 가족력이 없었으며, 수술 후 질락창자에 대한 내시경 검사는 시행하지 않았다. 수술 후 2개월이 지난 현재까지 환자는 재발이나 전이의 소견없이 양호한 상태이다.

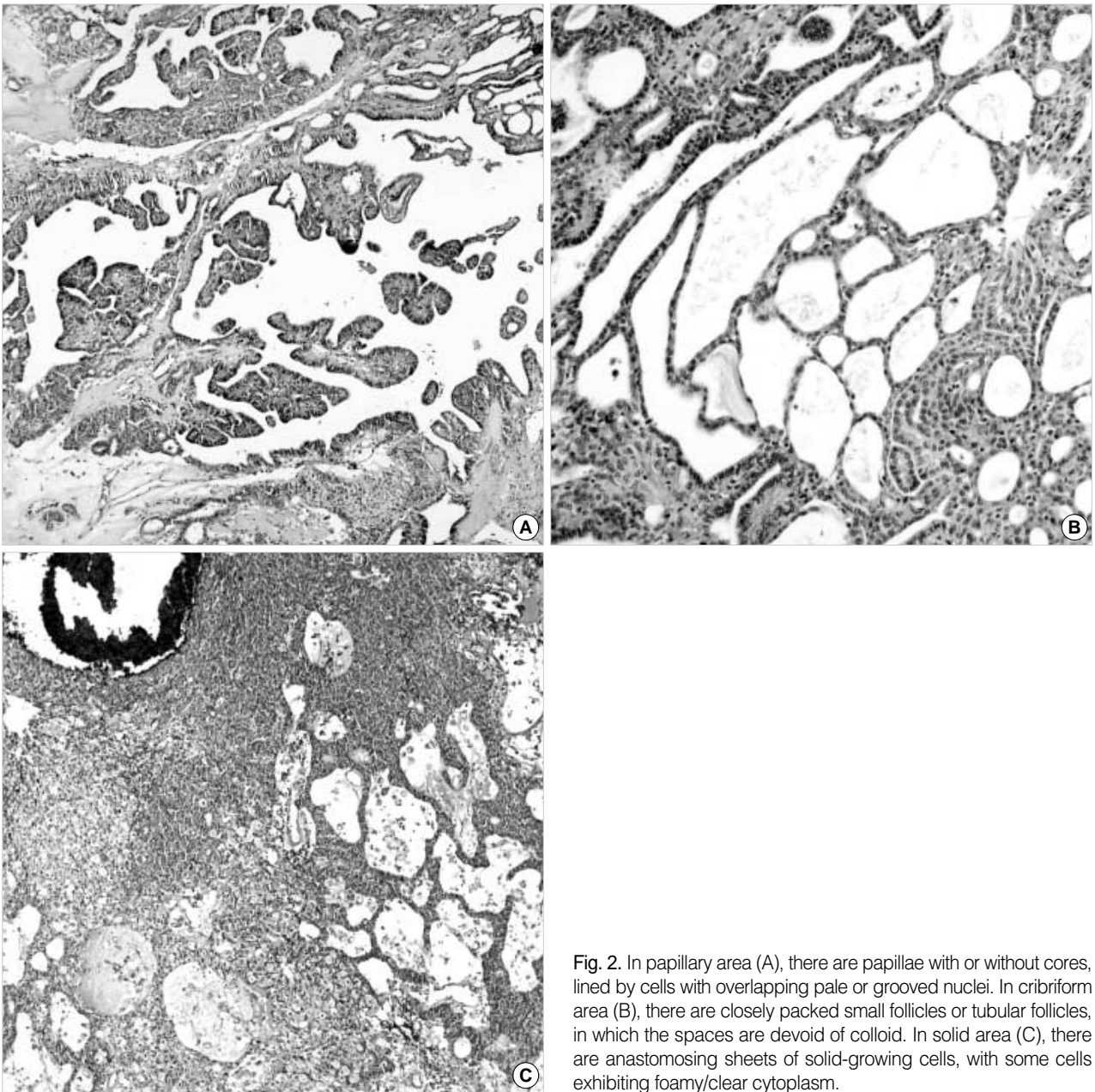


Fig. 2. In papillary area (A), there are papillae with or without cores, lined by cells with overlapping pale or grooved nuclei. In cribriform area (B), there are closely packed small follicles or tubular follicles, in which the spaces are devoid of colloid. In solid area (C), there are anastomosing sheets of solid-growing cells, with some cells exhibiting foamy/clear cytoplasm.

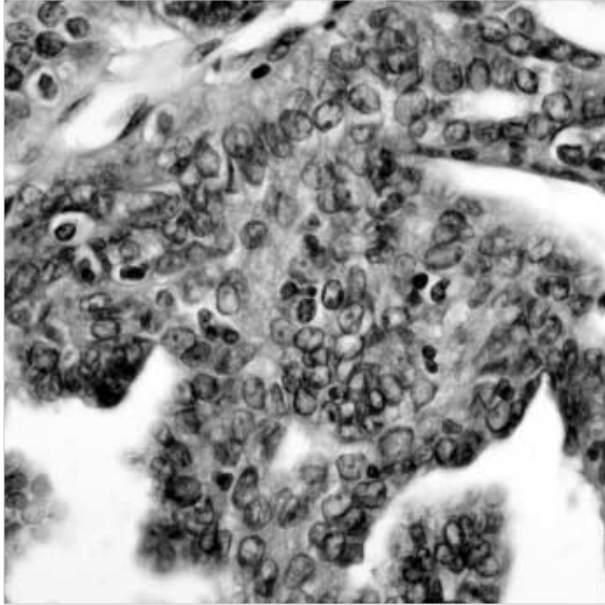


Fig. 3. The nuclear features typical of papillary carcinoma were focally seen.

고찰

갑상샘의 체모양-오디모양 변형 유두암종은 1999년 Cameselle-Teijeiro와 Chan³에 의해 처음으로 명명된 매우 드문 암종이다. Chan 등⁴은 그 발생 빈도를 유두암종 중에서 0.5%, Cameselle-Teijeiro 등³은 유두암종 중에서 0.67%로 보고하였고, Mizukami 등¹¹은 전체 갑상샘암종 중에서 0.17%로 보고하였다. 체모양-오디모양 변형 유두암종은 가족성중폴립증과 연관되어 흔히 발생하지만, 산발형으로 발생하기도 한다. 가족성중폴립증과 연관되어 발생하는 갑상샘암종의 빈도는 1-2%로 알려져 있다.¹ Cameselle-Teijeiro 등³은 가족성중폴립증과 관련되어 발생한 갑상샘암종 12예 중 11예(92%)가 체모양-오디모양 변형 유두암종이라고 보고하였다. 체모양-오디모양 변형 유두암종은 임상적으로 젊은 여자에게서 잘 발생한다.^{1-3,6,9} 육안으로 하나 혹은 여러 개의 피막 형성이 잘된 고형성 덩이가 갑상샘에 국한되어 관찰된다.^{2,3,6} 조직학적으로 종양세포들이 뚜렷한 체모양 증식, 소포 구조 형성, 유두 형성을 하며, 또한 방추세포들의 기둥모양 배열이 관찰된다.^{1-4,6,9} 체모양 증식은 섬유혈관 버팀질이 없거나 조금 있는 연결된 막대나 활로 구성되어 있으며, 소포 강 내에는 콜로이드가 없다.^{2-4,6,9} 세포들은 풍부한 호산성 세포질을 가진 키큰세포로 거

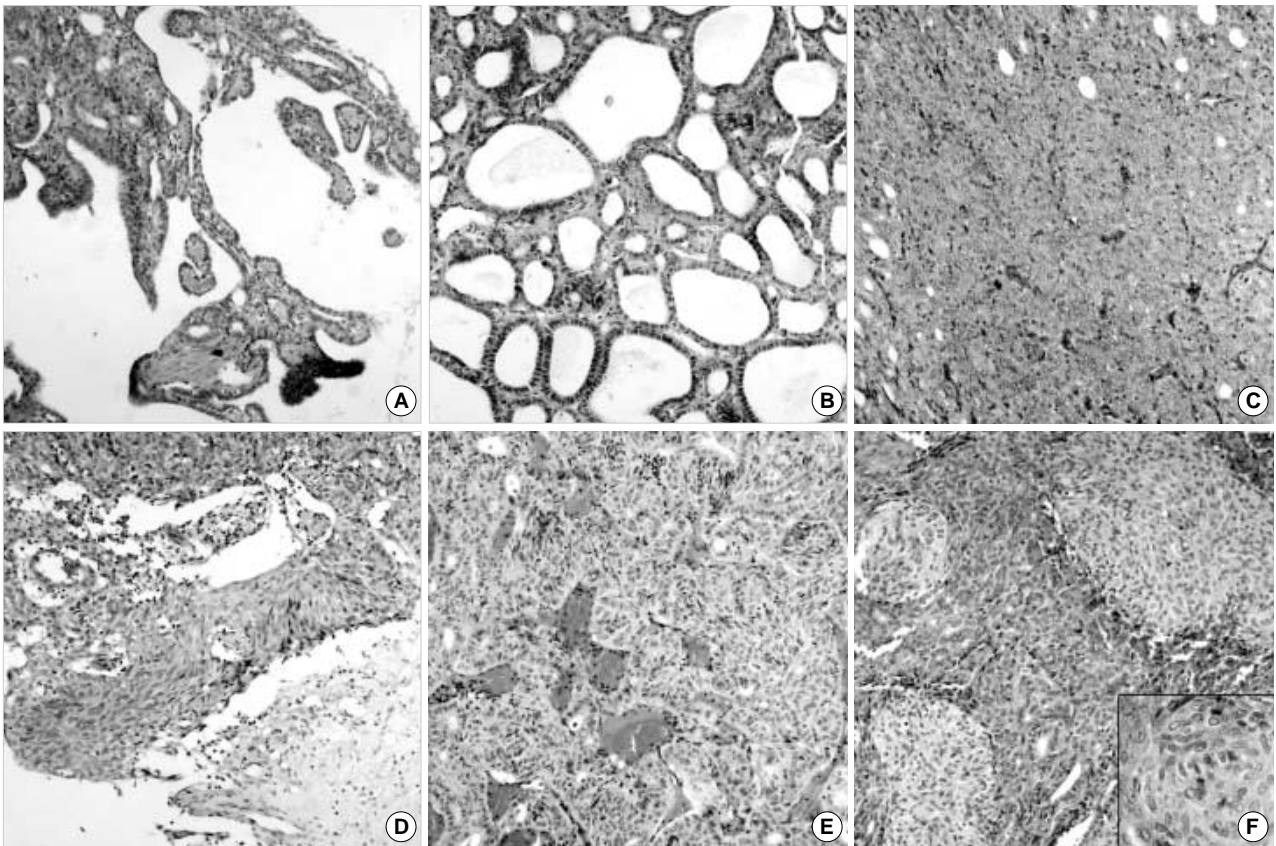


Fig. 4. There is an intricate blending of papillary (A), cribriform (B), solid (C), spindle (D), and trabecular (E) patterns of growth of tumor cells with morular (squamoid) areas (F). In morules, the tumor cells became oval to plump and spindly with peculiar nuclear clearing (inlet).

깃층화가 자주 있다. 핵은 보통은 과다염색이지만, 연하거나, 고랑, 거짓포함물 등이 다양하게 관찰된다.^{2-4,6,9} 또 바이오틴이 풍부한 투명핵을 가진 오디모양 화생이 관찰된다.^{2,3,6} 면역조직화학적으로 갑상샘글로불린(thyroglobulin)에 양성이다.^{2,3,6} 본 예에서도 2예가 각각 33세, 21세의 젊은 여자에게서 발생한 것이며, 모두 다발성이었다. 오디모양 화생은 이 아형의 특징적인 소견이다. 오디모양 화생의 빈도는 전체 갑상샘암중에서 0.47%로 보고되고, 바이오틴이 풍부한 특징적인 투명핵을 가진 오디모양 화생의 빈도는 전체 갑상샘암중에서 0.28%로 보고되어 있다.³ 바이오틴이 풍부한 특징적인 투명핵을 가진 오디모양 화생이 관찰되면 체모양-오디모양 변형 유두암종의 가능성을 시사한다. 이것은 유두암종에서 관찰되는 핵내 세포질 거짓포함물과 바이러스포함물과의 감별을 필요로 한다. Yamashita 등¹²은 오디모양 화생에서 관찰되는 투명핵의 전자현미경 검사에서 핵내에 10 nm 직경의 미세한 실모양 원섬유를 관찰하였고, 유두암종의 핵과 바이러스 핵내포함물과 다르다는 점을 기술하였다. 본 예에서는 증례 1에서 유두모양 증식, 체모양 증식이 관찰되어 체모양-오디모양 변형 유두암종에 합당한 소견이었다. 그러나 바이오틴이 풍부한 특징적인 투명핵을 가진 오디모양 화생은 관찰되지 않았다. 광범위한 고형성 증식, 로제트, 투명세포, 거품세포가 관찰된 점은 체모양-오디모양 변형 유두암종에서 흔히 보이는 소견이 아니었다. 증례 2에서는 유두 증식, 체모양 증식, 고형성 증식, 방추성 증식과 함께 오디모양 화생이 관찰되었고 특징적인 투명핵을 관찰할 수 있었으며, 이는 체모양-오디모양 변형 유두암종에 합당한 소견이었다.

면역조직화학적으로 체모양-오디모양 변형 유두암종이 thyroglobulin과 TTF-1에 양성인 소견은 이 암종이 갑상샘의 소포세포에서 발생하였다는 증거이다. 그리고 neuron-specific enolase, epithelial membrane antigen, low 및 high molecular weight cytokeratin, vimentin, estrogen receptor, progesteron receptor, bcl-2 protein, Rb gene, β -catenin, biotin에 모두 양성이며, calcitonin, chromogranin A, synaptophysin, carcinoembryonic antigen에 모두 음성이다.^{3,6} p53 protein에는 음성이거나 애매한 소견을 보인다.⁶ 본 종양이 bcl-2 protein과 Rb gene에 양성이며 p53 protein에 음성이면, 이 암종이 분화가 잘된 종양이라는 사실을 시사한다. 본 예에서도 증례 1과 2의 종양세포에서 thyroglobulin과 TTF-1에 모두 양성 소견을 보였고, calcitonin에 음성 소견을 보여 소포세포 기원이라는 점을 확인할 수 있었고, 또한 β -catenin에 양성 소견을 보여 이전에 기술된 소견과 일치하였다.

최근 보통의 유두암종과 달리 체모양-오디모양 변형 유두암종을 포함한 가족성폴립증과 연관된 유두암종에서 β -catenin 유전자의 변이가 관찰되고, 변이 β -catenin 단백질의 핵과 세포질내 축적이 관찰된다.⁶ 본 예에서도 증례 1과 2의 종양에서 모두 변이 β -catenin 단백질의 축적을 면역조직화학적 검사로 확인하였고, 변이 β -catenin 단백질의 핵내 축적이 체모양-오디모양 변형 유두암종 발생에 관여하는 것임을 알 수 있었다. β -catenin은 유두암

종이나 소포암종과 같은 분화가 잘된 암종에서는 거의 발견되지 않고, 분화가 덜 되거나 미분화암종에서 더 흔히 발견된다. 암종이 미분화될수록 β -catenin 유전자 CTNNB1의 엑손 3 돌연변이 빈도가 높다. 이것은 CTNNB1 유전자 엑손 3의 돌연변이가 체모양-오디모양 변형 유두암종의 초기 분자적 변화라는 점을 시사한다.

체모양-오디모양 변형 유두암종은 원주세포암종, 키르세포암종, 저분화암종과 같은 예후가 나쁜 암종이나, 유리질 기동종양(hyalinizing trabecular tumor)으로 오진할 수 있어 감별이 필요하다. 원주세포암종은 나이가 많은 남자에게서 잘 생기며, 세포의 거짓층화가 더 심하고 세포질의 양이 적다. 또 바이오틴 핵포함물이 관찰되지 않는다. 키르세포암종은 나뭇가지 모양의 복합 유두들이 매우 심하게 증식하고, 체모양, 방추모양, 오디모양이 관찰되지 않는다. 저분화암종은 세포질이 거의 없고, 오디모양과 바이오틴 핵 포함물이 없다. 유리질 기동종양은 체모양, 오디모양, 바이오틴 핵 포함물이 없다.

체모양-오디모양 변형 유두암종의 예후는 좋으며 증식 지수는 1-6%로 알려져 있다.⁶ 체모양-오디모양 변형 유두암종의 초기에는 종양의 크기가 작으며 ret/ptc1이 활성화되고, p53 유전자의 돌연변이가 관찰되지 않아서 예후가 좋다. 그러나 시간이 지날수록 더 악성인 ret/ptc3가 활성화되고, p53 유전자 돌연변이가 관찰되는 것으로 알려져 있다.¹³

체모양-오디모양 변형 유두암종의 치료는 수술에 의한다. 다발성으로 흔히 발생하므로 전 갑상샘절제술이 요구된다. 또한 가족성폴립증과 관련되어 발생한 갑상샘암종의 25-30%에서 갑상샘암종이 폴립증보다 일찍 발생하므로, 추후 임상적 추적 관찰이 필요하다.⁹

저자들은 매우 드물게 발생하는 체모양-오디모양 변형 유두암종 2예를 경험하였기에 이를 보고하며, 추후 갑상샘의 발암과정에 관여하는 분자생물학적 연구가 추가되어야 할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Fenton PA, Clarke SE, Owen W, Hibbert J, Hodgson SV. Cribriform variant papillary thyroid cancer: a characteristic of familial adenomatous polyposis. *Thyroid* 2001; 11: 193-7.
2. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994; 25: 549-61.
3. Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol* 1999; 12: 400-11.
4. Chan JK, Loo KT. Cribriform variant of papillary thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 622-4.

5. Hizawa K, Iida M, Yao T, *et al.* Association between thyroid cancer of cribriform variant and familial adenomatous polyposis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 611-3.
6. Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A, *et al.* Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. *J Pathol* 2003; 199: 58-67.
7. Ng SB, Sittampalam K, Goh YH, Eu KW. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma. A case report with clinical and molecular genetic correlation. *Pathology* 2003; 35: 42-6.
8. Cameselle-Teijeiro J, Ruiz-Ponte C, Loidi L, Suarez-Penaranda J, Baltar J, Sobrinho-Simoes M. Somatic but not germline mutation of the APC gene in a case of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 486-93.
9. Rosen EJ, Newlands SD, Rampy BA. Pathology quiz case: cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 679-81.
10. Shim HS, Kim SH, Hong SW. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: a case report. *Korean J Pathol* 2003; 37 (Suppl): 150.
11. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Ishizaki T. Encapsulated follicular thyroid carcinoma exhibiting glandular and spindle cell components. A case report. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 67-71.
12. Yamashita T, Hosoda Y, Kameyama K, Aiba M, Ito K, Fujimoto Y. Peculiar nuclear clearing composed of microfilaments in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1992; 70: 2923-8.
13. Francesco C, Paolo T, Del Vecchio MT, Monica G, Guilia M, Aniello SG. Correspondence re: Cameselle-Teijeiro J, Chan JKC: Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol* 2000; 13: 363-5.