고신대학교 의과대학 학술지 제22권 제2호
Kosin Medical Journal
Vol. 22. No. 2, pp. 142~146, 2007

갑상선 수질암종과 유두암종의 동시 발생된 1례

고진우, 김도형, 김미경, 김현옥[1], 최영식[2]

침례병원 내분비내과, 진단병리과[1], 고신대학교 복음병원, 내분비내과[2]
고신대학교 의과대학 예방의학교실

A Case of Mixed Medullary and Papillary Carcinoma of the Thyroid

Jin Woo Koh, MD, Do Hyeong Kim, MD, Mi Kyoung Kim, MD,
Hyeon Ok Kim, MD[1], Young Sik Choi, MD[2]

Division of Endocrinology, Department of Internal medicine, Department of Pathology[1], Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea, Department of Internal medicine, Kosin University College of Medicine[2], Busan, Korea

Abstract

It is generally believed that the origins of medullary and papillary carcinoma of thyroid are embryologically different. So mixed medullary-papillary thyroid carcinomas are rare. The two separate tumors of the present case may be coincidental double primaries. It can be assumed that at least some of the mixed papillary and parafollicular cell carcinomas are results of collision of carcinomas derived from two embryogenetically different cell types.
Recently, we experienced a case of mixed medullary-papillary thyroid carcinomas. A 50-year-old woman was found to have mixed medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma on the same lobe with lymph node metastases.
We report a this case with literature review.

Key words : Mixed medullary-papillary thyroid carcinoma, Medullary carcinoma, Papillary carcinoma

서 론

갑상선 수질암종과 유두암종의 기원은 태생학적으로 서로 전혀 다른 암종으로 여겨지고 있다. 갑상선 수질암종은 신경릉에서 기원하는 부여포세포(C 세포)에서 발생하고, 반면에 유두암종은 내배엽 기원의 여포세포에서 발생한다. 그러므로 갑상선 수질암종과 유두암종의 동시 발생은 태생학적 관점에서 매우 흥미로운 일이다. 전혀 다른 조직학적, 면역조직화학적 그리고 분자생물학적 특성을 지닌 별개의 두 암이 동시에 한 환자에서 발생하는 일은 드물지만 몇몇의 예들에서 보고되고 있다.[1-5] 저자들은 갑상선 수질암종과 유두암종이 50세 여자 환자의 동측의 갑상선엽에서 동시에 발생한 매우 드문 예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

교신저자 : 최 영 식
주소: 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 내분비학교실
TEL. 051)990-6102

증 례

환 자: 50세, 여자

주 소: 자궁근종 수술 전 갑상선 기능의 평가

현병력: 2년전 갑상선 좌엽의 유두암종으로 타병원에서 갑상선 아전절제술을 시행 받은 후, 별다른 자각 증상 없이 지내던 중 자궁근종 수술 위해 본원 산부인과에 입원하였고, 환자의 갑상선암종 재발 여부 및 갑상선 기능을 평가하기 위해 내분비내과로 협진 의뢰가 왔었다.

과거력: 당뇨, 고혈압의 과거력은 없었다. 2년전 갑상

선 좌엽의 유두암종으로 타병원에서 갑상선 아전절제술을 시행받았음.

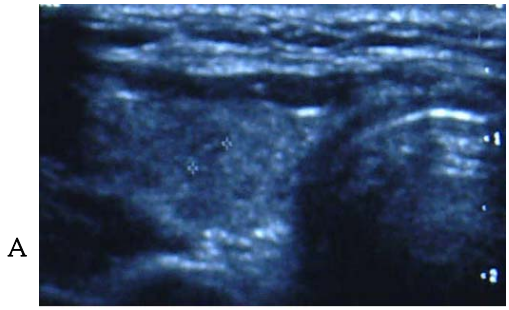
가족력: 갑상선질환의 가족력은 없었다.

사회력: 특이사항 없음

이학적 검사: 경부에 갑상선 수술의 절개반흔이 있었고, 경부에 종괴는 만져지지 않았다.

검사소견: 갑상선기능검사에서 갑상선자극호르몬 2.42 μIU/L (0.35 - 5.5 μIU/L), 유리 T4 0.90 ng/dL (0.89 - 1.80 ng/dL)로 갑상선기능은 정상이었다. 갑상선암종 재발여부를 감별하기 위하여 갑상선글로불린을 검사하였고 2.4 ng/mL(정상치 0-46)로 정상범위였다. 그러나, 칼시토닌은 894 pg/mL(정상 0-10)로 매우 증가되어 있었고, 암종배아항원(carcinoembryonic antigen, CEA) 5.9 mg/dL(정상 0-5), 칼슘은 7.6 mg/dL(정상 8-10)이었다. 제2형 복합내분비샘신생물(multiple endocrine neoplasia, MEN)의 가능성을 배제하기 위해 갈색세포종, 부갑상선 기능항진증에 대한 검사를 시행하였다. 24시간 소변 vanillyl mandelic acid (VMA) 5,6 mg/Day(정상 2-8), 그리고 부갑상선호르몬(intact parathyroid hormone, PTH)은 23.2 pg/mL로 모두 정상범위에 있었다. RET 원발암유전자의 돌연변이도 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 경부 초음파 검사에서 우측 갑상선 내부에 0.3 × 0.2 cm 크기의 경계가 불명확한 내부에 석회화를 동반한 결절이 관찰 되었고(Fig. 1A), 우측 상부쇄골부위에 내부가 균질한 난원형의 음영(1.3 × 0.8 cm)이 관찰 되었다(Fig. 1B). 수술 전 병기결정과 전이 여부를 평가하기 위해서 Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG)를 이용한 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET-CT)을 시행하였다. 양쪽 갑상선 지지조직(thyroid bed)에 잔존하는 갑상선 조직으로 생각되는 연부 조직 음영이 관찰되나 FDG 섭취 증가를 보이는 병소는 관찰되지 않았다(Fig. 2).


A

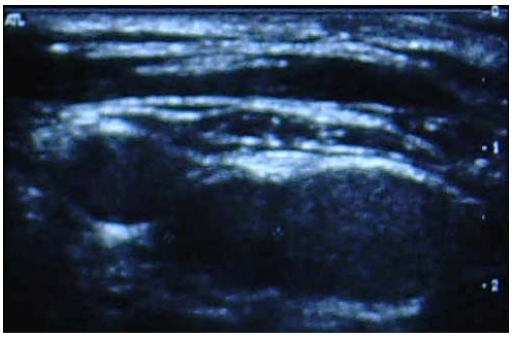
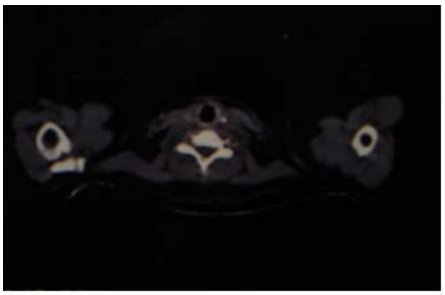

B

Fig. 1. Ultrasonograph of neck showed ill-defined, tall isoechoic nodule of thyroid(A) and 1.3 × 0.8cm sized, homogenous ovoid echogenicity in right supraclavicular area(B).

A


B

C

Fig. 2. Preoperative FDG-PET scan. No lesion of high uptake was seen. A. PET image, B,C. PET/CT fusion image.

치료 및 경과: 우엽의 갑상선 결절과 경부 림프절에 대한 세침흡인세포검사를 시행하였고, 갑상선 결절에 대해서는 흡입 표본이 불충분하여 진단적 가치가 없었으나, 경부림프절은 갑상선 수질암종이 전이된 조직 소견을 보였다(Fig. 3). 2년전 갑상선 유두암종으로 갑상선 아전절제술을 시행 받았던 냉동 동결표본에 대한 병리 소견을 재검토해보니 수질암종과 유두암종이 함께 미만성으로 산재되어 있었다(Fig. 4A). 면역조직화학적 염색에서 칼시토닌에 대해 전반적으로 양성을 보였다(Fig 4B). 핵은 핵소체가 뚜렷하지 않고 염색질이 균질하게 퍼져있어 소위 간유리모양(ground glass appearance)을 하며, 특징적으로 핵 내부에 가봉입체(pseudoinclusion)가 관찰되는 유두암종의 소견을 보였다(Fig. 4C). 갑상선 전절제술과 우측 변형 근치적 경부곽청술, 양측 중경정맥 림프절쇄박리술을 시행하였다. 술 후 병리소견상 우엽 내에 아주 작은 부위(0.1 cm)에 종괴가 관찰되었고 면역 조직학적 검사상 크로모그라닌과 neuron-specific enolase (NSE)에 양성을 보였고 갑상선글로불린에 대해서는 음성이었다. 절제한 림프절 중 우측 기관주위 림프절, 종격동 림프절에 전이 소견이 보였다.

수술 3개월 후 혈청 칼시토닌은 18.8 pg/mL로 감소되었고 환자는 현재 특별한 증상 없이 외래 추적관찰 중이다.

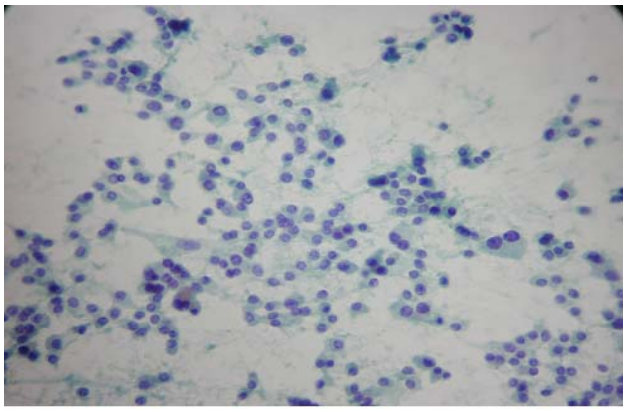


Fig. 3. Fine needle aspiration cytology of neck node showed atypical cells, suggesting lymph node metastasis of medullary thyroid carcinoma(H&E, ×400).

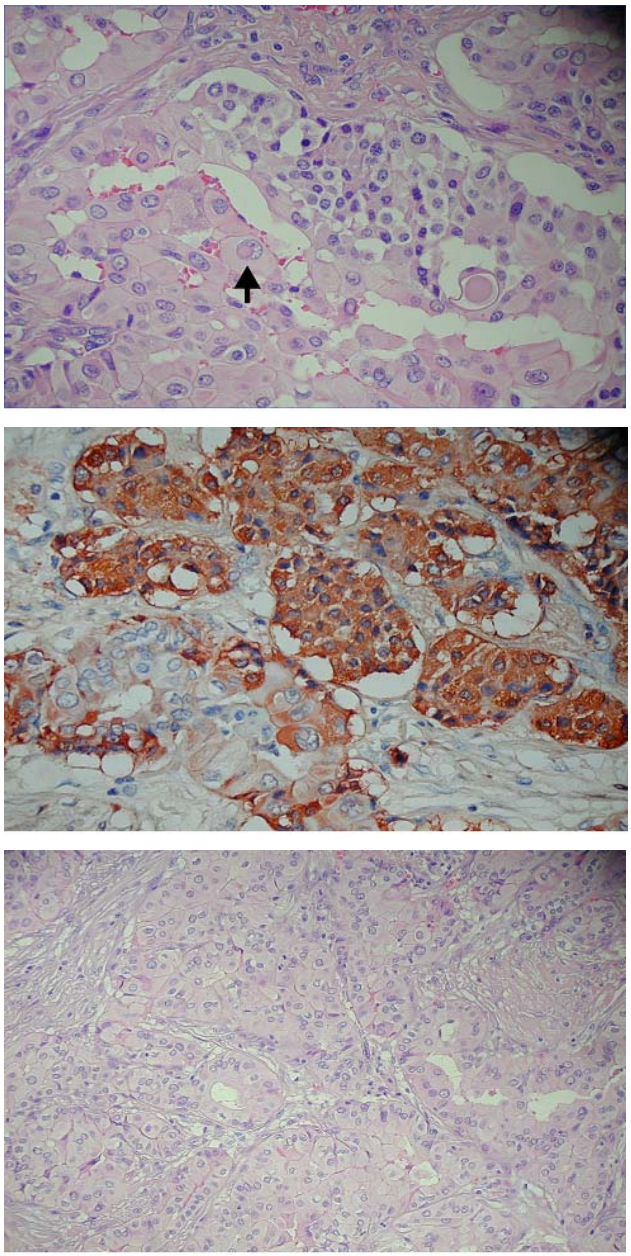


Fig. 4. Pathologic finding of thyroid . A. Papillary carcinoma(left) and medullary carcinoma(right) were seen on the same specimen. Note nuclear inclusion body(arrow)(H&E, ×400). B. The polygonal to spinle-shaped cells of medullary carcinoma showed positive reaction to calcitonin (Calcitonin, ×400). C. Papillary carcinoma of the thyroid. This figure contains well-formed papillae, lined by cells, which are characterized by empty-appearing nuclei, sometimes termed as "Orphan Annie eye" nuclei(H&E, ×200).

고 찰

갑상선 유두암은 악성 갑상선암 중에서 가장 흔한 악성 종양으로 모든 악성 갑상선 종양의 약 80%를 차지한다.[6] 유두암종은 정중 내배엽에서 유래된 여포 상피세포에서 발생하고, 갑상선 글로불린과 갑상선 호르몬들을 생산하며, 조직학적으로 섬유혈관 기질을 중심으로 종양세포들이 나뭇가지 모양으로 복잡한 유두상 증식 소견을 보이는 것을 특징으로 한다. 갑상선 수질암종은 Hazard 등[7]이 처음으로 기술하였는데, 수질암종의 비 여포성(non-follicular) 및 고형의 성장 형태(solid growth pattern)를 강조하였고, Williams8)는 이러한 암종이 부여포세포(C 세포)에서 발생한다고 하였다. 갑상선 수질암종은 제4후두낭에서 기원한 아가미끝소체(ultimobranchial body)의 부여포세포(C 세포)에서 발생한다. 면역조직화학적으로 유두암종은 갑상선글로불린에 양성으로 반응하며, 수질암종은 칼시토닌과 암종배아항원(CEA)에 양성을 나타낸다.

이러한 태생학적 기원, 조직학적, 그리고 면역조직화학적으로 완전히 별개의 두 다른 암종이 한 동일한 갑상선에 동시에 존재하는 경우가 드물지만 보고되고 있으며[1-5], 국내에서도 Hong 등[9]이 수질암종과 유두암종이 동시에 존재했던 예를 보고한 적 있다. 이들 중에서는 광학현미경수준에서 식별될 수 있는 형태도 있었지만[1,2], 대부분은 면역조직화학적으로나 미세구조적(ultrastructural) 연구를 통해서만 진단되었다.[3-5,9] 조직학적으로만 즉 광학 현미경수준에서 진단되는 경우를 혼합종양(mixed tumor), 면역조직화학적으로나 미세구조적 연구를 통해서 수질암과 유두암의 두가지 특성을 동시에 입증한 경우를 복합종양(composite tumor)이라고 정의한다.[10]

이러한 완전히 별개의 두 종류의 암종이 동시에 발생하는 현상을 설명하기 위해 여러 가설들이 있는데, 그 중 하나는 미분화된 공통의 줄기세포(stem cell)가 있어서, 수질암과 유두암의 형태학적, 조직 화학적 특성을 동시에 가지는 암으로 분화한다는 것이다.[4,5] 암세포에서 갑상선글로불린과 칼시토닌이 동시에 발현되는 것을 입증하는 보고들이 있어, 이러한 가설을 뒷받침하고 있다.[11,12]

두 번째 가설로는 갑상선 수질암종과 유두암종으로 종양성 형질변환을 유발하는 공통의 자극이 있다는 것으로, 전이 방사선이나 자외선 노출이 두 종류의 세포 모두에서 세포성장과 암을 유발 할 수 있다는 보고가 있다.[13,14] 그러나 본 증례는 전이방사선이나 자외선 노출 병력이 없었다. 갑상선 수질암과 유두암 모두 가족성을 보일 수 있는데, 특히 수질암은 70-75%에서 산발적으로 발생하나, 나머지 20-25%는 유전성으로 발생한다. 유전성 갑상선 수질암은 복합내분비샘신생물(MEN) 2A 또는 2B형에 동반되거나 혹은 수질암 단독으로 다른 내분비질환이나 신경질환이 동반되지 않는 가족성 수질암종(familial medullary thyroid carcinoma)형태로 나타난다.[15] 가족성 수질암종은 RET 원종양유전자 돌연변이와 관련이 있고, RET 원종양유전자 재배열은 갑상선 유두암종에서 발견되는 가장 흔한 유전자 변이 중 한가지이다.[16] 본 증례는 수질암을 시사하는 가족력이 없었고, 배선돌연변이 유무를 알아보기 위해 혈액에서 시행한 RET 유전자 검사에서도 음성을 보였다.

세 번째 가설로는 수질암과 유두암의 동시 발생이 단지 우연한 발견이라는 것이다. 갑상선 유두암종의 발병률은 높아서 일반인들의 부검시 잠재성 유두암종이 흔히 발견되고, RET 원종양 유전자의 다른 형태의 돌연변이, 이형접합성의 소실, X-염색체의 비활성화가 이를 뒷 받침 한다.[17]

현재 FDG를 이용한 PET은 각종 암에서 널리 이용되고 있고, 뇌암, 두경부암, 폐암, 유방암, 식도암, 췌장암, 대장암, 난소암, 림프종, 흑색종 등 각종 암에서 유용하게 쓰이고 있으며, 갑상선암에서도 FDG PET이 사용되고 있다.[18] 특히 갑상선 수질암은 수술 후 재발하면 혈중 칼시토닌이 상승하나 영상적인 진단법으로 찾기가 쉽지 않다. 기존의 초음파, CT, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)와 In-111 octreotide, I-123 MIBG (m-iodobenzylguanidine), Tc-99m methoxyisobutylisonitrile (MIBI) 등 여러 핵의학적인 방법이 사용되고 있으나 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있으며 갑상선 수질암의 재발에서 FDG PET을 이용한 연구는 많지 않으나 Diehl 등[19]은 FDG PET이 수질암의 재발을 찾는데 78%의 예민도와 79%의 특이도를 보여 다른 영상검사법보다 우수하다고 보고하였고, Szakall 등[20]도 비슷한 결과를 발표하였다.

이 증례에서는 수술 전 병기 결정과 전이 여부를 확인하기위해 FDG를 이용한 전신 PET-CT를 시행하였으나 FDG 섭취가 나타나는 갑상선 결절이나 경부 림프절은 보이지 않았고, 원격전이도 관찰되지 않았다. PET-CT 기기는 전이암의 부위를 정확히 국소화하는데 아주 유용하고, 일반적으로 FDG를 이용한 PET이 방사성옥소 전신스캔 보다는 예민도가 높다고 보고되어 있으나, 아직 수술 전 FDG PET의 유용성에 대해서 정확히 분석되어 있지 않다.[21)]

요 약

저자들은 태생학적 기원, 면역조직화학적, 분자생물학적으로 완전히 별개의 암종인 갑상선 수질암종과 유두암종이 동시에 동일한 갑상선에 발생하는 매우 드문 사례를 경험하였고 이러한 현상이 우연한 동시 발생인지, 공통의 줄기세포 기원인지 혹은 공통의 암 유발인자에 의한 것인지는 여전히 논쟁의 여지를 남겨두고 있다.

참고문헌

1. Albores-Saavedra J, Gorraez de la Mora T, de la Torre-Rendon F, Gould E: Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: a previously unrecognized variant of thyroid carcinoma. Hum Pathol 21:1151-1155, 1990
2. Shiroko T, Yokoo N, Okamoto K, Kitakado Y, Azuma H, Fukui T, Tanaka C: Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid with lymph node metastases: report of a case. Surg Today 31:317-321, 2001
3. Holm R, Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Sambade C, Johannessen JV: Medullary thyroid carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity. A special entity? Lab Invest 57:258-268, 1987
4. Ljungberg O, Bondeson L, Bondeson AG: Differentiated thyroid carcinoma, intermediate type: a new tumor entity with features of follicular and parafollicular cell carcinoma. Hum Pathol 15:218-228, 1984
5. Ljungberg O, Ericsson UB, Bondeson L, Thorell J: A compound follicular- parafollicular cell carcinoma of the thyroid: a new tumor entity? Cancer 52:1053-1061, 1983
6. LiVolsi VA: The thyroid and parathyroid. In: Sternberg SS ed. Diagnostic surgical pathology. 2nd ed. pp523-560, New York, Raven Press, 1994
7. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 19:152-161, 1959
8. Williams ED: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Pathol 19:114-118, 1966
9. Hong SJ, Gong KY, Song YK, Ryu JS, Kim KS, Lee JH: Concurrent Medullary and papillary carcinoma of the thyroid. J Korean Soc Endocrinol 13:634-639, 1998
10. Apel RL, Alpert LC, Rizzo A, LiVolsi VA, Asa SL: A metastasizing composite carcinoma of the thyroid with distinct medullary and papillary components. Arch Pathol Lab Med 118:1143-1147, 1994
11. Kameda Y, Ikeda A: C cell (parafollicular cell) -- immunoreactive thyroglobulin: purification, identification and immunological characterization. Histochemistry 60:155-168, 1979
12. Harach HR: Thyroglobulin in human thyroid follicles with acid mucin. J Pathol 164:261-263, 1991
13. Triggs SM, Williams ED: Experimental carcinogenesis in the thyroid follicular and C cells. A comparison of the effect of variation in dietary calcium and of radiation. Acta Endocrinol (Copenh) 85:84-92, 1977
14. Gonzalez-Campora R, Lopez-Garrido J, Martin-Lacave I, Miralles-Sanchez EJ, Villar JL: Concurrence of a symptomatic encapsulated follicular carcinoma, an occult papillary carcinoma and a medullary carcinoma in the same patient. Histopathology 21:380-382, 1992
15. Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS, Wells SA Jr: Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. Br J Surg 73:278-281, 1986
16. Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, Inaguma Y, Ikeda H, Hiai H: Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. Oncogene 3:571-578, 1988
17. Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel EJ, Lloyd RV, Carney JA, Heitz PU, Bussolati G, Komminoth P: Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. Am J Pathol 155:1499-1509, 1999
18. Larson SM, Robbins R: Positron emission tomography in thyroid cancer management. Semin Roentgenol 37:169-174, 2002
19. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, Lange H, Bredow J, Korber C, Grunwald F: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. Eur J Nucl Med 28:1671-1676, 2001
20. Szakall S Jr, Esik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Agoston P, Tron L: 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med 43:66-71, 2002
21. Zimmer LA, McCook B, Meltzer C, Fukui M, Bascom D, Snyderman C, Townsend DW, Johnson JT: Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 128:178-184, 2003