

15년 전의 신의 투명 세포암에 속발하여 발생한 갑상선의 투명 세포암에 대한 조직화학 및 면역병리학적 검색

고신대학 의학부 병리학 교실

장희경, 김혜숙, 허방, 허만하

Clear Cell Carcinoma of Thyroid Gland Ensuing Renal Cell
Carcinoma after 15 Years Duration

—A case report—

—Histochemical and Immunohistochemical Studies—

Hee Kyung Chang, M.D., Hae Sook Kim, M.D., Bang Hur, H.D.
and Man-Ha Huh, M.D.

*Department of Pathology
Kosin Medical College, Pusan 602-030, Korea*

= Abstract =

A case of metastatic clear cell carcinoma of the thyroid in a 60 year old Korean male, ensuing clear cell carcinoma of the kidney after 15 years, is reported, associated with a literature review, in view of its rarity and the method of surgicopathological access we adopted toward the final anatomic diagnosis.

An emphasis is placed on the way of differential diagnosis of metastatic carcinoma from primary clear cell carcinoma of the thyroid and secondary malignancy from primary parathyroid carcinoma. Not only gross and ordinary microscopic observations including special stains, an immunoperoxidase method is performed to confirm that the thyroid lesion is not of the thyroid cell origin, which reconfirms the immunopathological method is a useful tool in surgical pathology.

서 론

갑상선의 투명세포암(Clear Cell Carcinoma)은 매우 드문 종양으로 광학현미경상 포상 또는 폐포상 배열을 하는 투명하고 풍부한 세포질과 주로 변연부에 위치하는 핵을 가지는 세포들로 구성되어 있다.^{3,6,9,13)} 갑상선에서 이런 병리조직학적인 특징을 가지는 세포들로 구성된 종양은 아직 확실하게 그 기원이 밝혀져 있지 않으나, 갑상선 여포세포 또는 신 또는 부갑상선에서 발생한 투명세포암이 갑상선으로 전이하는 세 가지의 경우로 생각되어지고 있으며, 이들의 광학현미경적 소견은 대동소이하여, 그 조직발생학적 기원을 밝히기가 어려운 것으로 알려져 있다.^{1,3,4,6)} 저자들은 병리학적으로 신의 투명세포암으로 진단된 15년 뒤에 갑상선 종괴로 종괴절제술을 받은 종괴의 검색에서 투명세포암을 경험하고, 이 종양세포의 기원을 규명하기 위하여, 일반 병리조직학적 관찰, 조직화학 및 면역병리학적 검색을 실시하여 그 기원이 15년 전에 보인 신의 투명세포암을 강하게 암시하는 결과를 얻었다. 이 종양에 대한 몇몇 연구자들의 보고가 있으나, 대부분이 일반 광학현미경 소견을 주로 하였으며, 또한 전이암의 가능성을 포함한 이 종양의 특성이나 기원은 확실하게 규명하기가 힘들다고 알려져 있기 때문에 저자들의 검색은 갑상선의 투명세포암의 조직발생과 또한 전이암이 발현하는 시간에 대한 자료가 될 것 같다. 이에 저자들은 증례 보고와 함께 그 연구 결과를 보고하고자 한다.

증 례

1. 신장의 투명세포암과 갑상선의 투명세포암의 시간적 관련

환자는 62세된 남자로서 우측 갑상선 종괴를 주소로 본원에 입원하였다. 환자는 1972년

우측 신절제술을 받고 병리조직학적으로 투명신세포암으로 진단되었으며, 1978년에는 담석증으로 담낭절제술을 받았고 1982년에는 재발성 담관 결석과 십이지장계실로 담관 결석 쇄석술을 받았으며, 1987년에는 갑상선 우엽절제술을 받아 갑상선의 투명세포암으로 진단되었다. 이는 신절제술 후 15년이 지난 뒤의 일이다. 술전의 환자의 혈청 칼슘치는 정상이었고 골의 이상 소견도 없었다. 다른 이학적 검사나 방사선 소견에서도 별다른 이상은 없었고, 전이 병소를 인정할만한 소견은 다른 장기에서 인지되지 않았다.

2. 병리학적 소견

A) 신장의 종괴

1) 육안 소견 : 신의 상극에 피막에 잘 싸여진 황색과 회백색의 종괴가 인지되었다. 그 크기는 대략 어른의 주먹크기보다도 약간 더 큰 편이었다.

2) 현미경 소견 : 악성 종양 세포들이 섬세한 모세혈관에 의해 분리되어 포상을 이루고 있었다. 종양 세포들은 비교적 크고 둥글었고, 풍부하고 투명한 세포질을 가지고 있었고, 핵은 주로 변연부에 위치하고 있었다.

B) 갑상선의 종괴

1) 육안 소견 : 갑상선 우엽의 활면에서 5×3.5cm 크기의 피막에 잘 싸여진 종괴를 인지할 수 있었고, 이 종괴 자체는 섬유성 띠에 의하여 여러 소엽으로 나누어져 있었고 회백색 또는 황색의 미세한 과립성 절단면을 보였으며, 여러 부위에서 피사조직과 국소 출혈 반응도 관찰할 수 있었다(Fig. 1)

2) 현미경 소견 : 다형성을 나타내는 핵이 중심 또는 변연부에 위치하고 있었고, 투명하고 풍부한 세포질을 가지는 세포들이 포상 혹은 폐포상으로 배열하고 있었다.(Fig. 2,3) 조직화학 염색결과로는 PAS에서는 부분적으로 일부 종양세포에서 양성을 보였고(Fig. 4), Oil-Red-o와 Sudan-Black에서도 역시 부분적으로 양성반응을 보였다.(Fig. 5,6) 면역

병리학적 소견으로는 Thyroglobulin의 Avidin Biotin Immunoperoxidase 반응에서는 종양세포 자체는 전적으로 음성이었으나, 인접한 정상 갑상선의 포상 상피세포는 양성 반응을 보였다. (Fig. 7, 8)

고 찰

본 증례는 갑상선의 투명세포암의 원발성 여부를 규명하려는 면과 신의 투명세포암으로 진단된지 15년 후 다시 갑상선에 투명세포암을 보인 특이한 경과를 보인 면에서도 병리학적으로 흥미있는 예라고 하겠다. Variakojis 등¹¹⁾에 의하면 본 증례와 같이 갑상선에서 악성 투명세포를 보이는 경우는 원발성 갑상선 투명세포암과 부갑상선 또는 신의 투명세포암이 갑상선으로 전이한 경우 세 가지를 들 수 있다. Silverberg 등⁹⁾에 의하면 부갑상선 암종(Parathyroid Carcinoma)과 다른 두가지 종양의 주요한 감별점으로, 육안 조직 검색에서 넓은 섬유성 띠(Broad Fibrous Band) 형성과 피사 부분이 많은 점, 현미경 검색에서는 분열상(Mitosis)을 많이 보이는 점 등을 들고 있다. 또 임상적인 측면에서도 골 병변을 보이는 경우가 많고 저칼슘혈증(Hypocalcemia)이 동반되는 것이 특징이라 하겠다. 본 증례에서는 골의 이상소견이 방사선 검사에서도 관찰되지 않았고, 저칼슘혈증(Hypocalcemia)이 동반되지 않았으므로, 임상적인 측면에서는 부갑상선 암종의 가능성은 다소 희박하다고 하겠으며, 또한 현미경 검색에서도 분열상(Mitosis)은 거의 없었던 점도 이에 부합한다고 하겠다. 그러나 표본관찰에서는 섬유성 띠와 피사 부분이 많이 관찰되었던 점으로 미루어 볼 때 부갑상선 암종의 가능성을 완전히 배제하기는 힘들다고 하겠다. 투명세포암의 전이성 신세포암(Metastatic Renal Cell Carcinoma Clear Cell Type)과 원발성 투명세포암과의 감별에는 육안 조직 검색이 가장 좋은 단서가 될 수 있다고 Silverberg 등⁹⁾은 기술하

고 있다. 전이성 신세포암의 특징으로는 종양이 황색이며, 불규칙적이고 피막에 싸이지 않는 것이 특징이라고 하였다.^{4,9)} 그러나 본 증례의 경우는 피막에 잘 싸여져 있었으므로 육안 표본만으로는 전이성 신세포암이라고 단정하기는 힘들다고 하겠다. 그러나 환자가 15년 전에 신세포암으로 신절제술을 받은 경력이 있으므로 신세포암이 갑상선으로 전이했을 가능성은 반드시 고려되어야 할 것이다.

원발성 갑상선 투명세포암의 경우에는 그 기원세포가 여포 상피세포라고 생각되어지고 있고,¹⁾ 일부 학자들은 이 종양은 단순한 여포 상피암의 변형으로써 종양의 일부에서는 Colloid를 형성한다는 설도 있다.¹⁾ 또 어떤 학자들은 갑상선이나 부갑상선 조직 등으로 분화될 수 있는 Pluripotential Cell에서 이 종양이 유래하였다는 보고도 있고, 혹자는 화생(Metaplasia)을 일으켜서 종양이 발생할 것이라는 추측도 있다.^{3,6,10,14)} Kniseley, Andrew 등⁵⁾은 TSH의 자극이 증가되어 여포상피암 또는 유두암이 변형(Transformation)하여 발생한다고 추측하고 있다. 따라서, 원발성 갑상선 투명세포암인 경우에는 대체로 Immunoperoxidase 염색으로 Thyroglobulin 양성 반응을 나타내는 것으로 보고되고 있다.^{14,15)} 본 증례의 경우에는 단순한 육안 조직 표본관찰과 광학현미경 검색만으로는 정확한 감별이 힘들다고 생각되었다. 광학현미경상에서 관찰되는 투명세포의 기원을 밝히고자 여러 세포학적 조사를 실시하였는 바, PAS와 Oil-Red-O, Sudan Black에서는 부분적으로 양성 반응을 보였고, Diastase 처리 후의 PAS(DPAS)는 대부분 탈색되었다. Variakojis 등¹¹⁾에 의하면 Oil-Red-O, Alcian Blue, PAS 등의 특수염색에서 세가지 종양 모두에서 부분적인 양성 반응을 보였다고 하였다. 본 증례에서도 그러한 반응을 보였다. 따라서 조직화학 염색만으로는 각각의 감별이 불가능하다고 생각되어 면역화학 조사를 다시 실시하였다. 그 결과는 Thyroglobulin의 Avidin Biotin Immunop-

roxidase 염색에서 종양세포는 전적으로 음성이었으나 인접한 갑상선의 포상 상피세포는 양성 반응을 보였다. 이 결과로 비추어 볼 때, 종양세포에 전혀 Thyroglobulin이 인정되지 않았으므로, 원발성 갑상선 투명세포암의 가능성은 배제될 수 있다고 사료되었다. 골의 이상소견이나 저칼슘혈증이 없었던 점과 부갑상선 투명세포종이라고 단정적 증거가 없었던 점으로 미루어 볼 때, 부갑상선암이 갑상선으로 전이하였을 가능성보다는 신의 투명세포암이 갑상선으로 전이하였을 가능성이 보다 높다고 하겠다. 환자의 병력이나 면역화학 반응 결과로 볼 때 전이성 신의 투명세포암이 강력히 시사되나, 일반적인 신세포암의 경우에는 예후가 나쁜 편으로 10년 생존율이 약 30%에 불과하고, 또 15년 후에 다른 장소에 전혀 전이 병소없이 갑상선에만 전이하였다고 생각하기에는 다소 무리가 따른다고 하겠다.

그러나 일반적으로 신세포암에서 갑상선으로 전이하는 예는 8.6%²⁾이며, 또 부검에서 갑상선 등에 전이병소가 발견되는 경우가 2.0%에 이른다고 보고되어 있다.²⁾

또한 Petersen 등은 정확한 원인은 규명되어 있지 않으나, 원발암으로 진단받고 수년이 지난 후에 재발하는 흥미로운 현상은 일반적으로 거의 유방암과 신암에서만 볼 수 있다고 하였으며, 10년 또는 그 이후에 타 장기로 전이(재발)한 신암을 문헌 고찰하여 23례 보고하고 있다. Csapo 등도 37년 뒤에 재발한 예를 보고하였으며, 또한 Rosai의 기술에 의하면 투명세포암으로 신절제술을 받은 후 50년 만에 전이병소가 다른 장기에서 발견되었다는 보고¹²⁾도 있으므로, 신의 투명세포암이 갑상선으로 전이하였을 가능성은 상당히 높은 것이다.

본 증례는 외과병리학적 면에서 매우 흥미 있는 경우에 속한다고 사료된다. 또한 이러한 증례의 보고에 의해 갑상선의 투명세포종 내지 신의 투명세포종의 병태 규명에 기여할 것으로 생각된다.

결 론

갑상선의 투명세포암은 희귀한 종양에 속하며 이 종양의 기원세포는 여포 상피세포라고 생각되고 있다. 그리고 이 종양은 대체로 Immunoperoxidase 염색으로 Thyroglobulin 양성을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 저자들은 15년 전에 신절제술을 받고 신의 투명세포암으로 진단받은 환자의 갑상선에서 병리학적으로 투명세포암으로 진단한 1예를 보고하고자 한다.

환자는 62세된 남자로서, 우측 갑상선 종괴를 주소로 우엽절제술을 받았다. 육안 표본에서는 5×3.5cm 크기의 피막에 잘 싸여진 종괴를 인지할 수 있었고, 이 종괴 자체는 섬유성 띠에 의해 여러 소엽으로 나누어져 있었고, 회백색 또는 황색의 미세한 과립성 절단면을 보였으며 여러 부위에서 괴사 조직과 국소 출혈 반응도 관찰할 수 있었다. 현미경적 검색에서는 다형성을 나타내는 핵이 중심 혹은 변연부에 위치하고 있고, 투명하고 풍부한 세포질을 가지는 세포들이 포상 혹은 폐포상으로 배열되어 있었다. 특수염색에서 PAS에서는 부분적으로 일부 종양에서 강한 양성 반응을 보였고, Sudan Black과 Oil-Red-O에서도 역시 부분적으로 강한 양성 반응을 보였다. 특수 염색결과판으로는 O. Variakojis 등이 기술한 결과에 비추어 볼 때 그 기원의 결정은 어려웠다. 그러나, Thyroglobulin의 Biotin Avidin Immunoperoxidase 반응에서는 전적으로 음성이었으나, 인접한 정상 갑상선의 포상 상피세포는 양성 반응을 보였다. 따라서 갑상선의 원발성 투명세포암의 가능성은 부인되었다. 검사소견상, 혈청 칼슘치는 정상이었고, 골의 이상소견도 인정되지 않았다. 환자의 다른 이학적 검사나 검사 소견은 모두 정상이었다. 이로써, 본 환자의 갑상선에서 발생한 투명세포암은 신에서 갑상선으로 전이한 것으로 생각하여 볼 수 있다. 대개의 신세포암은 예후가 나쁜 편으로 10년 생존율이 약 30%이지



Fig. 1. A gray-white to yellow tumor mass with encapsulation, lobulation, and hemorrhagic and necrotic foci.

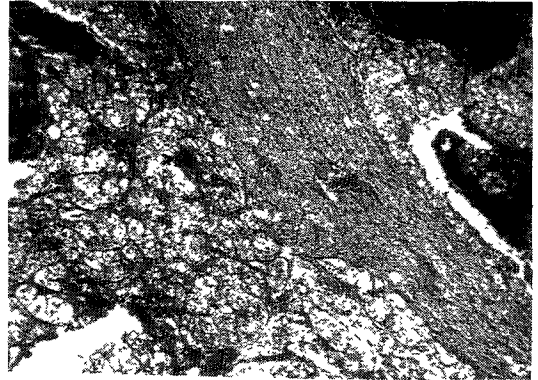


Fig. 2. A sheet of clear cells interrupted by thin blood vessels.

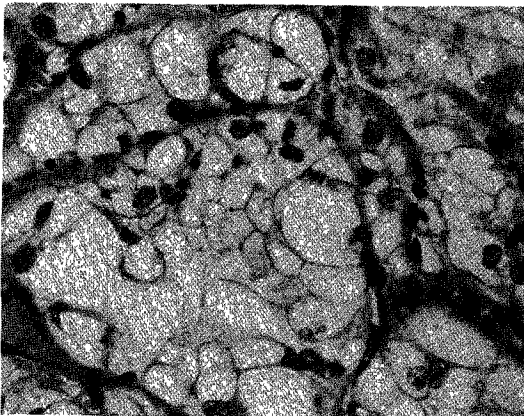


Fig. 3. Clear cells with nuclear pleomorphism. (H&E) (X400)

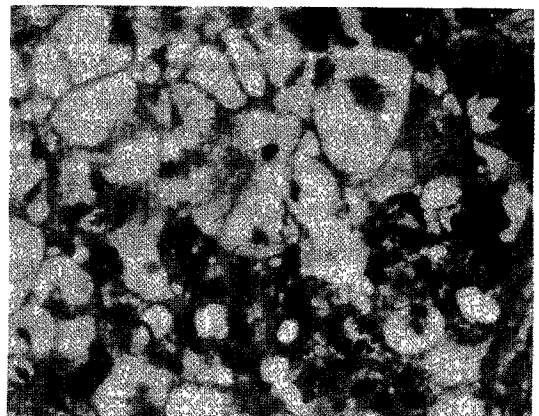


Fig. 4. PAS positive reaction of cytoplasm. (X400)

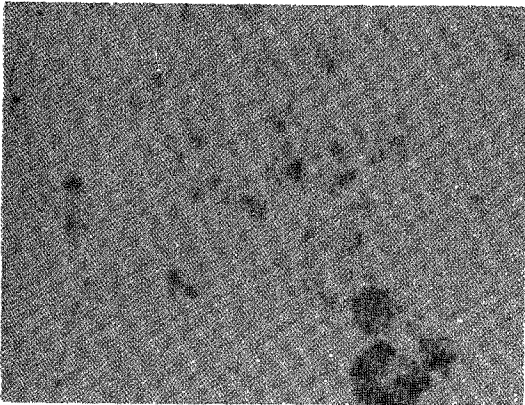


Fig. 5. Lipid globules in oilredO stain. (X400)

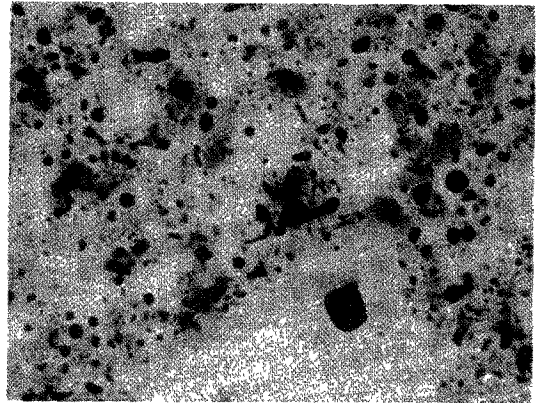


Fig. 6. Sudanophilic material in Sudan-black stain. (X400)

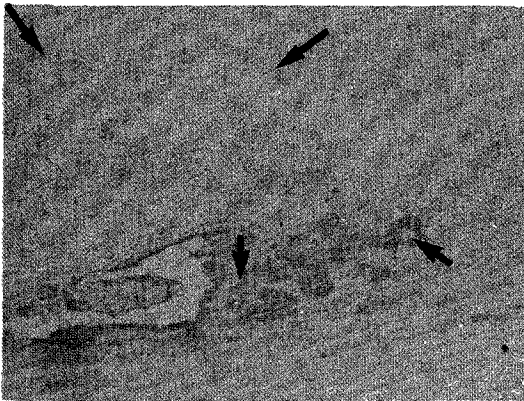


Fig. 7, 8. The tumor cells show negative immunoperoxidase reaction for thyroglobulin (◄), while follicular epithelial cells show positive reaction. (➡)

만, Rosai의 보고에 의하면 신절제술 후 50년 뒤에 전이병소를 발견할 수 있었던 예가 있다. 신세포암의 갑상선 전이는 8.6%에 이른다는 보고가 있으며, 부검소견에서도 2.0%에서 갑상선 등 그 외 장기로의 전이를 볼 수 있었다는 보고가 있다. 본 증례에서는 감별진단으로 부갑상선에서 발생한 암종을 생각하고 전자현미경적 관찰을 시행하고 있으나, 여전히 15년 전에 발생한 신의 투명세포암과의 관계는 병리학적 흥미로 남는다. 저자들은 15년 전에 신의 투명세포암이 갑상선에 전이했을 가능성을 강하게 암시하는 갑상선의 투명세포암 1례를 병리발생학적 관점에서 흥미있는 증례라 사료되어 보고한다.

REFERENCES

1. Albores, Saavedra : Fine structures of human papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 28 : 763, 1971
2. Bennington, Kradjian : Renal cell carcinoma, Philadelphia, WB Saunders. 1967, AFIP pp 168, 169
3. Csapo Z : Death from renal carcinoma 37 years after its original recognition. *Cancer* 19 : 1172, 1966
4. Chesky VE : Clear cell tumors of the thyroid *Surgery* 42 : 282, 1957
5. Evans RW : Histological appearance of tumors. Baltimore, Williams & Wilkins Co 1966, p 496
6. Kniseley RM, Andrews GA : Transformation of thyroidal carcinoma to clear cell type. *AM. J Clin Path* 26 : 1427, 1956
7. Meissner WA, Warren S : Tumors of the thyroid gland. In *Atlas of tumor pathology*, 2nd series, Washing, AFIP, 1969, pp 93
8. Petersen RO : *Urologic Pathology*. Philadelphia, Lippincott. 1986, p. 112
9. Petersen RO : *Urologic Pathology*. Philadelphia, Lippincott 1986, p 112
10. Powell : Nonparathyroidal humoral hypercalcemia in patients with neoplastic disease. *New. Eng J Med* 289 : 176, 1973
11. Rosai : *Ackerman's surgical pathology*, 6th ed, Mosby, St. Louis, 1981, p 364
12. Silverg SG : *Principles & practice of surgical pathology vol. II* Canada, John Wiley & Sons, 1983, pp 1434
13. Valenta LJ : Electron microscopy of clear cell thyroid carcinoma *Arch Pathol Clin Pathol* 101 : 140, 1977
14. Variakojis D. Getz : Papillary clear cell carcinoma of the thyroid gland *Hum Pathol* 6 : 384, 1975
15. Walter CW, Gillespie DR : Metastatic hypernephroma of fifty years' duration *Minn Med*. 43 : 123, 1960
16. Warwick : The clinical features of hypercalcemia associated with malignant disease. *Can. Med Asso. J* 85 : 719, 1961
17. Wtezel, Wollman : Changes in fine structure and acid phosphatase localization in rat thyroid cells following thyrotropin administration. *J cell Biol.* 25 : 593, 1965
18. 손윤경, 광정식, 서인수, 손태중 : 갑상선의 투명 세포암. *대한병리학회지 제11차 춘계학술대회 초록집*. p 36, 1986