

기능성 부갑상선암

연세대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실, * 내과학교실**
임대진 · 최진섭 · 한지영* · 임승길** · 박정수

= Abstract =

Functioning Parathyroid Carcinoma — A Case Report —

Dae Jin Lim, M.D., Jin Sub Choi, M.D., Jee Young Han, M.D.,*
Seung Kil Lim, M.D.,** Cheong Soo Park, M.D.

Department of Surgery, Pathology, Internal Medicine,** Yonsei University College
of Medicine, Seoul, Korea*

The parathyroid carcinoma is a rare cause of primary hyperparathyroidism. There was approximately 170 reports in the world literature, and only two documented cases in Korean literature.

It is still difficult to distinguish, histologically, benign from malignant parathyroid tumors. However, if diagnostic criteria are that strict, it can be successfully cured by initial operation.

The initial operation should be an en bloc resection of the tumor, avoiding rupture of the tumor capsule and spillage of tumor cells.

This report details the management of a 51 year old female with functioning parathyroid carcinoma who underwent an en bloc resection of the tumor at the time of initial operation.

KEY WORDS : Parathyroid · Carcinoma.

서 론

부갑상선암은 원발성 부갑상선 기능항진증의 비교적 드문 원인으로 여러저자들에게 의한 보고로는 원발성 부갑상선 기능항진 중에서 부갑상선암의 원인인 것이 0.5~4%로 알려져있다. 세계적으로 약 270예가 보고되었으며, 국내에서는 2예의 보고가 있을 뿐이다¹⁾²⁾³⁾.

저자들은 부갑상선 기능항진증의 소견을 보이는 51세 여자환자에서 광학현미경 소견상 주변조직으로 침윤소견과 섬유주 증식의 소견을 보여 조직학적으로 부갑상선암으로 확진된 1예를 경험하

였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자는 51세 여자로서 내원 두달전부터 전경부종괴가 만져져서 내원하였다. 과거력이나 가족력상 특이사항은 없었다. 환자는 4개월전부터 다발성 관절통이 있어 물리치료를 하였으나 호전되지 않았다.

내원당시 문진상 근무력감, 다갈증, 오심, 다발성 관절통, 요통 및 2개월간 3Kg의 체중 감소가 있었다. 이학적 검사상 갑상선 좌하부에 3×3cm의

단단하고 고정된 압통이 없는 결절성의 종괴가 촉진되었고 측경부의 임파절은 촉진되지 않았다. 심장과 폐는 정상소견이었고 간장과 비장은 촉진되지 않았다. 신경학적 검사는 정상이었다.

말초혈액 검사상 백혈구 수는 $6400/\text{mm}^3$, 혈액 소치는 13.5g/dl , 헤마토크리트는 37.7% , 혈소판은 $209000/\text{mm}^3$ 였고, 혈청 전해질 검사상 Na 139mM/L , K 4.2mM/L , Cl 109mM/L , CO_2 22mM/L 혈청 생화학 검사상 Calcium 12.0mg/dl , Phosphorous 2.0mg/dl , Alkaline phosphatase 252IU/L , GOT 15IU/L , GPT 19IU/L 였고 24시간 뇨중 Calcium 821.6mg , Phosphate 1040.0mg 이었다. 혈중 LH 9.05mIU/ml , FSH 13.43mIU/ml , Prolactin 21.91ng/ml , GH 1.28ng/ml 이었다. 갑상선기능 검사상 T3 139.55ng/dl , T4 10.71ug/dl , TSH 1.73uIU/ml 으로 정상 범위였다. 혈중 PTH는 225ng/dl 로 상승되어 있었다.

경부 초음파와 컴퓨터 단층촬영 검사상 $3.0 \times 3.3\text{cm}$ 크기의 고형의 결절이 좌측 갑상선의 하부에 있었고 측경부 임파절 비대의 소견은 없었다(Fig. 1). 세침흡입 세포검사상 종양세포들의 크기는 다양하였고 일부에서는 거대 핵을 가지는 세포들도 관찰되었으며 이들은 과염색성의 염색질을 가지고 있었으나 핵소체는 관찰되지 않아 악성종양

또는 Hashimoto씨 병을 의심하는 소견을 보였다(Fig. 2). 방사선동위원소 검사($^{201}\text{Tl} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ subtraction scan) 소견상 갑상선 좌엽하부에 원형의 증가된 흡착부위를 보였다(Fig. 3). 양측 수지와 두개골의 X-선 검사상에는 골다공증이나 골감소증의 소견은 없었다.

수술소견

갑상선 조직과 구분되는 비대해진 좌측 하부의 부갑상선암이 관찰되었고, 부갑상선암은 흉골설

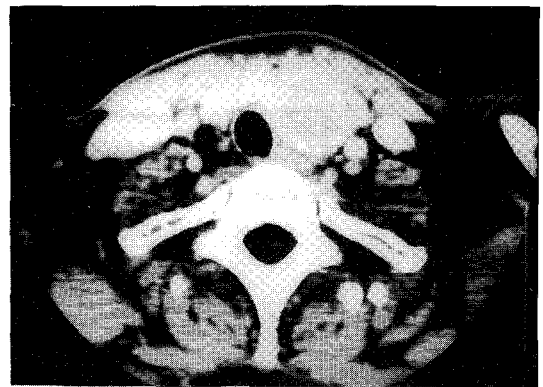


Fig. 1. CT finding : $3 \times 4\text{cm}$ sized mass behind the left thyroid gland.

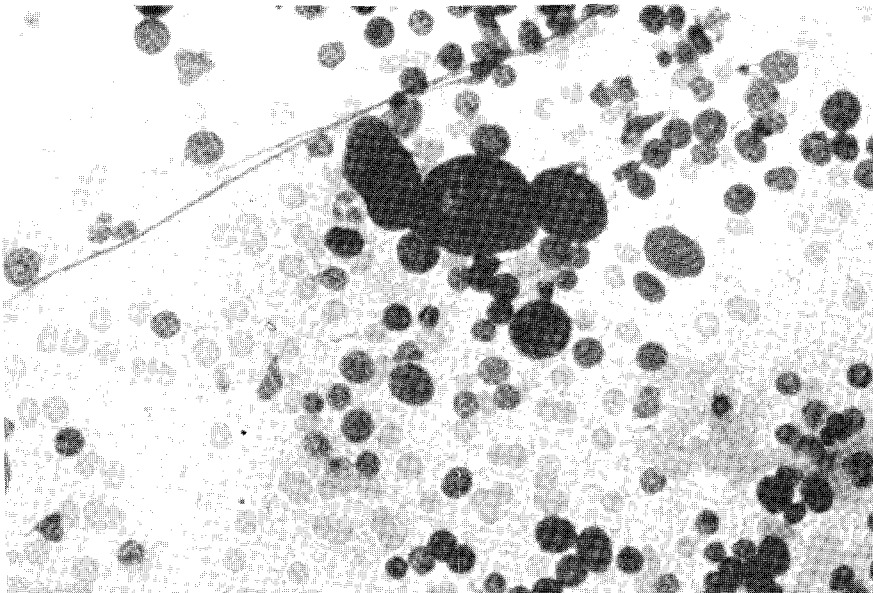


Fig. 2. Needle aspiration cytology : Atypical cells suggest malignancy.

골근과 갑상선 실질, 기도 그리고 좌측 반회후두신경을 침범하였다. 경부 림프절로의 전이 소견은 없었다. 악성 종양과 암이 침범한 주위조직을 포함하여 갑상선좌엽과 협부 그리고 갑상선 우엽의 일부를 제거하였고, 우측하부 부갑상선절제술, 좌측상부 및 하부 부갑상선절제술, 중앙 경부 림프절 청소술 및 좌측 반회후두신경절제술(Lt. total thyroidectomy, isthmusectomy, Rt partial thyroidectomy, Lt. sup & inf., Rt inf. parathyroidectomies, central compartment neck dissection, resection of Lt. recurrent laryngeal nerve)을 시행하였다.

병리조직학적 소견

육안소견상 종양은 난원형의 종괴로서(지름 6 cm, 무게 10gm) 주위와의 경계가 불분명하며 주위 연조직과 갑상선으로의 침윤성 성장을 하고 있었다. 종괴의 절단면은 회백색으로 단단하였고 결절성 양상을 보였다(Fig. 4). 광학현미경적 소견상 종양세포들은 대부분 판구조(palisading)를 형성하였으나 부분적으로 선구조(trabecular)를 형성하는 부위가 있었고 종양세포들 사이에는 많은 혈관들이 분포하였으며(Fig. 5) 주변조직과 갑상선으로 침윤성 성장을 하고 있었다(Fig. 6). 종양세포 사이로 섬유성 조직의 증식이 있었고 이들에 의해 종양세포들이 여러개의 세포군으로 구별되었다. 개개의 세포들은 투명한 세포질을 가지고 있었으며 세포간 경계는 분명하였다. 세포들은 대부분 균일한 모습을 보였으나 일부의 세포들에서는 세포의 크기가 커지면서 비정형적인 핵과 뚜렷한 핵소체등의 모습을 보였다(Fig. 5). 이들은 부갑상선암의 전형적인 병리조직 소견을 나타내었다.

수술후 경과

혈청 칼슘치와 혈청 인삼염치는 각각 9.7mg/dl와 2.5mg/dl, 혈청 ionized calcium치가 5.0mg/dl 그리고 혈청 PTH치는 24.36pg/ml로 정상화 되었고, 수술후 4개월간의 추적기간동안 암의 재발이나, 고칼슘혈증, 저칼슘혈증의 합병증은 없었다.

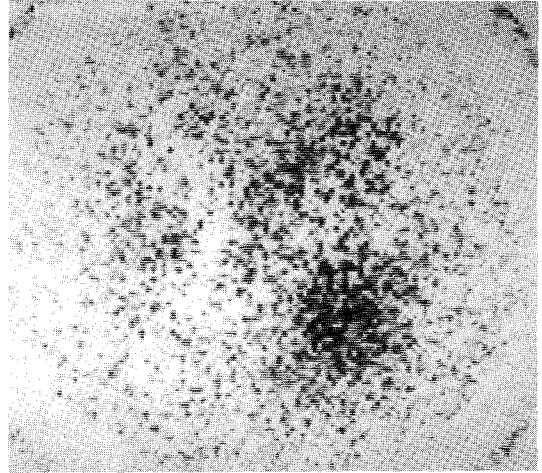


Fig. 3. $^{201}\text{Tl} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ Subtraction scan : Uptake in parathyroid cancer.

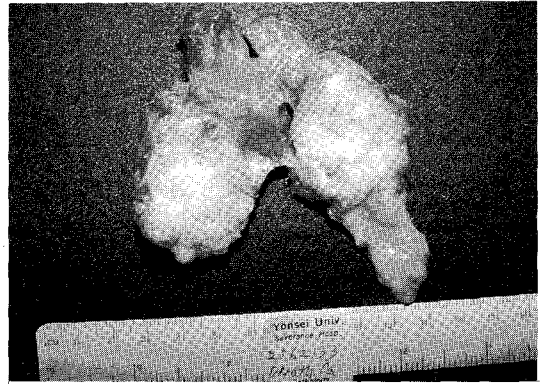


Fig. 4. Gross finding of parathyroid cancer.

결 과

부갑상선암은 원발성 부갑상선 기능항진증의 비교적 드문 원인으로 1909년 deQuervain이 처음 보고한 바 있으나 부갑상선 기능항진증에 대한 언급이 없었다⁴⁾. 1925년에 Mandl이 부갑상선 선종이 있는 기능항진증을 발견한 이후 부갑상선 기능항진증을 동반한 부갑상선암에 대한 여러 보고가 있었으나 병리조직학적으로 악성의 진단기준이 확실히 규정되지 않아 진단이 의심스러운 것이 많았다.

원발성 부갑상선 기능항진증 중 0.5~4%가 부갑상선암에 의한 것으로 보고되고 있다. 호발연령은 40대에서 60대이고, 평균 연령은 44.3~46.6

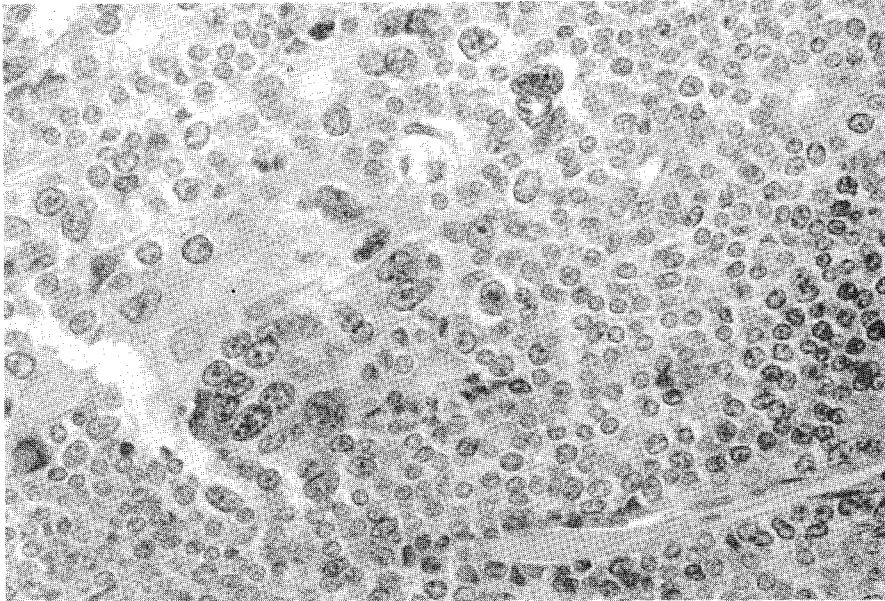


Fig. 5. Microscopic finding : diffuse sheet with focal glandular arrangement. The prominent nucleoli show atypical appearance.

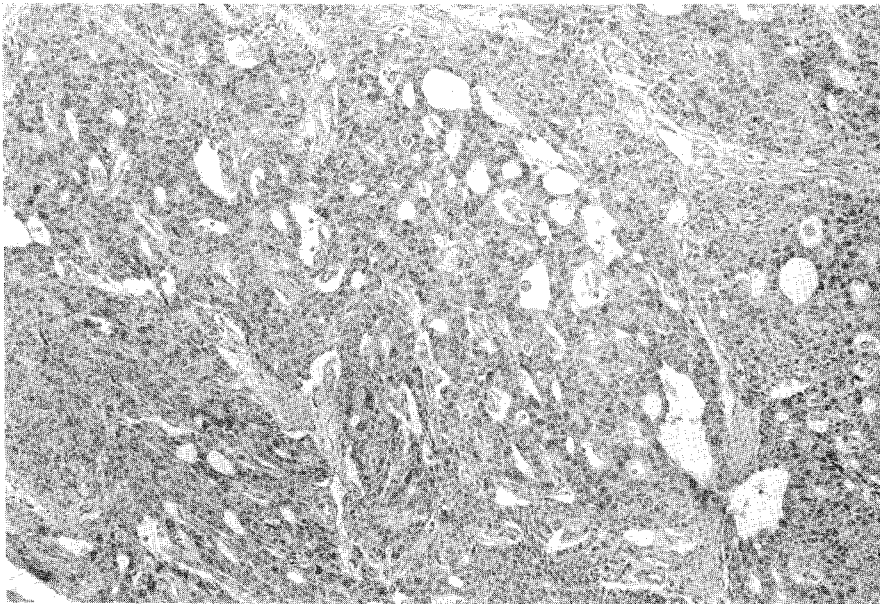


Fig. 6. The tumor cells infiltrate to the thyroid tissue.

세로 보고되었다. 부갑상선 선종의 경우 남녀비가 1 : 3 정도로 여자에서 많지만 부갑상선암의 경우 1 : 1.2로 남녀의 성별차이는 없는 것으로 보고되었다⁵⁻¹³⁾, 그러나 조직학적으로 부갑상선암과 양성종양을 구분하는 명확한 진단적 기준이 없어, 보는 관점에 따라 진단이 달라질 수가 있기 때문에

⁸⁾¹⁴⁾ 그 실제 발생빈도를 정확히 알 수 없다¹⁵⁾.

부갑상선암의 원인은 확실하지는 않지만 가족성 부갑상선기능항진증, MEN-1 syndrome, 또는 방사선 노출과 연관이 있다는 보고가 있고¹⁶⁾¹⁷⁾, 부갑상선종에서도 발생한다는 보고도 있다¹²⁾¹⁸⁾.

임상증상으로 과칼슘혈증(85%), 골질환(73~

39%), 신질환(48~32%), 경부종괴축지(30~50%), 채장염(15~5%)이 나타난다¹⁵⁾¹⁹⁾. 이들 증상은 기능성 부갑상선암종의 경우 증가된 부갑상선 호르몬이 과칼슘혈증을 초래하고 골의 광물질 소실(demineralization)을 증가시켜 위장관내에서의 칼슘흡수의 증가, 신세뇨관에서의 인삼염 재흡수 감소 및 칼슘 재흡수의 증가로 발생한다. 이증골격계 질환이 제일 흔해 골다공증이나, 섬유성 낭종골염을 나타낼 수 있고, 단순한 골 및 관절의 통증에서부터 척추, 늑골, 장골의 병적 골절까지 다양하게 나타난다. 그리고 요로결석이나 신질환도 자주 올 수 있다. 또한 심한 과칼슘혈증(hypercalcemia)은 심한 쇠약, 정신침울 혹은 정신병(psychosis), 체중감소, 빈혈, 심장이상을 초래하고 갈증, 식욕부진, 오심, 구토, 변비, 복통, 채장염도 일으킨다.

부갑상선암 진단당시 혈중칼슘치는 매우 높아 평균 15mg/dl이고 65%에서 14mg/dl이상 증가하며¹⁵⁾, 22%에서만 13mg/dl 이하로 나타난다고 한다. Black의 보고에 의하면 부갑상선암의 평균 혈청칼슘치는 15.9mg/dl로 선종의 12mg/dl보다 높다고 하였다⁶⁾²⁰⁾. 혈액화학 자동분석기를 이용하여 혈청칼슘을 측정하는 것이 보편화된 이후에는 특징적인 증상없이 조기에 진단되는 예가 증가되고 있다. 부갑상선암 환자의 68%에서 혈중 부갑상선 호르몬치가 정상보다 5배이상 증가한 것으로 나타났다¹⁵⁾.

부갑상선의 암과 선종에는 몇가지 차이점들이 있다. 부갑상선암의 경우 경부종양이 축지되는 경우가 45~50%이나 선종의 경우에는 10% 미만으로 드물어 과칼슘혈증이 있고 경부에 축지되는 종물이 있으며 일단 부갑상선암을 의심하여야 한다. 또한, 남녀비는 전자는 거의 비슷하나 후자는 약 1:3 정도로 여자가 많고, 호발연령은 Polack등²¹⁾은 약 80%가 30~60대에서 발생하며 전자와 후자의 차이는 없다고 하였으나, Castleman등⁷⁾과 Holmes등⁵⁾은 전자가 후자보다 약간 젊은 층에서 생긴다고 하였다. 증상은 주로 과칼슘증과 그 합병증에 기인하는 것이므로 부갑상선암과 선종간에 별 차이가 없으나, 기능성부갑상선암은 선종보다 혈청칼슘치가 현저하게 높으므로 이러한 증상이나 합병증이 더 많이 나타난다.

육안적 소견상 부갑상선암은 회갈색을 띠고 딱딱하고 단면은 진한 섬유조직의 띠로 분엽을 형성한다. 평균 최대 장경은 3.3cm이고 무게는 12.0 gm이다¹⁹⁾. 수술시 선종과 암종을 의심할 만한 소견은 갑상선이나 식도 및 반회후두신경 등 주위조직으로의 유착이 있는 것이며 주위 림프절전이는 비교적 진행된 경우 나타난다.

조직학적으로 부갑상선암을 진단하는데 많은 어려움이 있다¹⁹⁾²⁰⁾. 부갑상선암은 주위조직으로의 침윤소견을 보이며, 비정상적인 체세포분열을 보인다. 또 흔히 부갑상선 피막과 혈관침윤의 소견을 보이나 양성종양과의 감별은 힘들다. 그러므로 대부분 임상적으로 부갑상선을 종양절제술 후 재발이나 원위부 전이 및 주위조직으로의 침윤이 있을 때 부갑상선암으로 확진이 된다¹²⁾¹⁹⁾.

조직학적으로 부갑상선암을 진단하기는 매우 어렵지만 선종에 비하여 암의 주된 소견은 ① 섬유주(trabecular) 형태 ② 두껍고 세포가 없는 섬유대(fibrous band) ③ 핵의 책상배열(palisading) ④ 세포분열상(mitosis) ⑤ 피막과 혈관의 침습 등이 있으나 이러한 소견들이 모든 종양에서 나타나지는 것은 아니며, 실질세포의 세포분열상이 가장 가치있는 판정기준이다⁷⁾¹⁴⁾¹⁹⁾²³⁾²⁴⁾.

부갑상선암의 수술은 암을 완전히 제거하는 것이 중요하고²⁵⁾, 피막을 터트리거나 일부가 남아 있는 경우 재발하게 된다. 따라서 국소재발을 막기위해 특히 피막의 파열을 조심해야한다. 수술은 동측 갑상선엽 및 협부의 절제, 기도의 skeletonization이 필수적이고 또 종양이 침윤된 골격근은 모두 제거해야만 한다. 또한 반회후두신경이 종양으로 침범되어 있다면 절제해야 한다. 모든 환자에서 중앙 경부 림프절 청소술을 시행하는 것이 바람직하다¹⁵⁾. Jorman등²⁶⁾은 암의 단순절제만으로 수년간 재발이 없었던 예를 보고하였지만, 근치적 수술이 예후에 중요하다고 생각된다. Homes등⁵⁾과 Van Heerden등²³⁾은 예방적 경부임파절 광청술을 주장하였으나, 최근에는 임파선전이 없는 상태에서 예방적 광범위 경부 광청술은 질병의 경과나 예후에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있어, 육안적으로 경부 임파절에 전이가 있거나, 국소적으로 진행된 경우, 또는 국소 재발된 경우에만 선택적으로 시행하고 있다⁷⁾¹⁵⁾²⁷⁾.

부갑상선 암은 조기에 임파절 전이를 일으켜, 경부임파절 전이가 17~32%이다. 원격장기의 전이는 비교적 말기에 이루어지며 주로 폐, 간, 골, 췌장, 부신 등에서 나타나며 25~50%의 빈도를 보인다⁵⁾²⁷⁾²⁹⁾²⁹⁾. 이런 국소재발이나 원격전이는 항상 부갑상선 기능항진증의 재발과 동반한다. 따라서 수술후 정기적인 진찰과 혈청 칼슘치, 혈중 PTH의 측정으로 재발시 조기진단이 가능하다⁵⁾⁶⁾¹⁵⁾²³⁾³⁰⁾. 재발한 경우에는 부갑상선 기능항진증을 나타내며 서서히 자라는 경우도 있기 때문에 절제해 주는 것이 바람직하다³¹⁻³³⁾. 2년내에 지발이 된 경우 그 예후가 매우 나쁘다⁵⁾⁶⁾¹⁵⁾²³⁾³⁰⁾.

재발된 부갑상선암에 대한 방사선 요법과⁵⁾²⁹⁾ 병합화학요법의 효과는 확실하지 않다²¹⁾³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾. 사망원인은 대부분 과칼슘혈증으로 인한 신부전, 신경계 이상, 부정맥 등이다. 과칼슘혈증의 치료에는 calcitonin과 mithramycin 등을 사용한다²⁸⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾. 부갑상선암의 5년 생존율은 약 50%이다.

References

- 1) Lee YT, Seel DJ, Lee KY, Chung DK : *Hyperparathyroidism in Korea(A report of two cases)*. JKSS 13 : 846, 1971
- 2) Kim IC, Park SM, Kim YH : *Hyperfunctioning parathyroid carcinoma(A case report)*. JKSS 32 : 120, 1987
- 3) Jung JS, Kim CJ : *Nonfunctioning parathyroid carcinoma(A case report)* : J Soonchunghyang 10 : 203, 1987
- 4) Sierack JC, Horn RC Jr : *Nonfunctioning carcinoma of the parathyroid*. Cancer 13 : 502, 1960
- 5) Home EC, Morton DL, Ketchan AS. *Parathyroid carcinoma : A collective review*. Am Surg 169 : 631, 1969
- 6) Black BK : *Carcinoma of the parathyroid*. Ann Surg 139 : 355, 1954
- 7) Schantz A, Castleman B : *Parathyroid carcinoma : A study of 70 cases*. Cancer 31 : 600, 1973
- 8) Kay S, Hume DM : *Carcinoma of the parathyroid gland : How reliable are the clinical and histological features ?* Arc Pathol 96 : 316, 1973
- 9) Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al : *Localization and surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma*. World J Surg 10 : 539, 1986
- 10) Fujimoto Y, Obara T : *How to recognize and treat parathyroid carcinoma*. Surg Clin North Am 67 : 343, 1987
- 11) Shane E, Bilezikian J : *Parathyroid carcinoma : A review of 62 patients*. Endocrinol Rev 3 : 218, 1982
- 12) Delikaris P, Poulsen J, Lovgreen AN, Skjoldborg H : *Parathyroid carcinoma : A cause of recurrent primary hyperparathyroidism in a few years after removal of a parathyroid adenoma*. Acta Chir Scand 147 : 335, 1981
- 13) Shortell CK, Andrus CH, Phillips CE, Schwartz SI : *Carcinoma of the parathyroid gland : A 30 year experience*. Surgery 110 : 704, 1991
- 14) Snover DC, Foucar K : *Mitotic activity in benign parathyroid disease*. Am J Clin Pathol 75 : 345, 1981
- 15) Obara T, Fujimoto Y : *Diagnosis and Treatment of Patients with Parathyroid carcinoma : An Update and Review*. World J Surg 15 : 738, 1991
- 16) Dinnen JS, Chapple CR, Noble JG, et al : *Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism*. J Clin Pathol 30 : 966, 1977
- 17) Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG, et al : *Hyperparathyroidism after neck irradiation*. Br J Surg 75 : 873, 1988
- 18) Shapiro DM, Recant W, Hemmati M, Mazzone T, Evans RH : *Synchronous occurrence of parathyroid carcinoma and adenoma in elderly woman*. Surgery 106 : 929, 1989
- 19) Castleman B : *Tumors of the parathyroid glands, fascicle. 14, Atlas of Tumor Pathology*. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, 1978
- 20) Levin KE, Galante M, Clark OH : *Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia*. Surgery 101 : 649, 1987
- 21) Pollack S, Goldin RR, Cohen M : *Parathyroid carcinoma(A report of two cases and a review of the literature)*. Arch Intern Med 108 : 139, 1961
- 22) McKeown PP, McGarity WC, Sewell CW : *Carcinoma of the parathyroid gland : Is it overdiagnosed ? A report of three cases*. Am J Surg 147 : 292, 1984

- 23) Van heerden JA, Remine WH : *Cancer of the parathyroid glands. Arch Surg* 114 : 475, 1979
- 24) Smith JF, Coombs R : *Histological diagnosis of carcinoma of the parathyroid gland. J Clin Pathol* 37 : 1370, 1984
- 25) Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al : *Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma : Importance of an initial en bloc tumor resection. World J Surg* 8 : 392, 1984
- 26) Jorman WT, Myer RT, Marshall RB : *Carcinoma of the parathyroid. Arch Surg* 113 : 123, 1978
- 27) Wang CA, Gaz RD : *Natural history of parathyroid carcinoma : Diagnosis, treatment and results. Am J Surg* 149 : 522, 1985
- 28) Perlia C : *Mithramycin treatment of hypercalcemia. Cancer* 25 : 389, 1970
- 29) Aldinger KA, Hickey RC, Ibanez ML, Samaan NA : *Parathyroid carcinoma : A clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer. Cancer* 49 : 388, 1982
- 30) Anderson BJ, Saamaan NA, et al : *Parathyroid carcinoma : Features and difficulties in diagnosis and management. Surgery* 94 : 906, 1983
- 31) Flye MW, Brennan MF : *Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. Ann Surg* 193 : 425, 1981
- 32) Shapiro DH, Jurado R : *Recurrent parathyroid carcinoma : value of aggressive surgical approach. J Fla Med Assoc* 71 : 937, 1984
- 33) Sandelin K, Thompson NW, Bondeson L : *Metastatic parathyroid carcinoma : Dilemmas in management. Surgery* 110 : 978, 1991
- 34) Goepfert H, Smart CR, Rochlin DB : *Metastatic parathyroid carcinoma and hormonal chemotherapy (Case report and response to Hexesterol). Ann Surg* 164 : 917, 1966
- 35) Cope O, Nardi GL, Castleman B : *Carcinoma of the parathyroid glands : 4 cases among 148 patients with hyperparathyroidism. Ann Surg* 138 : 661, 1953
- 36) Chahnian AP, Holland JF, Nieburgs HE, et al : *Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma : Ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. Am J Med Sci* 282 : 90, 1981
- 37) Bukouski RM, Cunningham J : *Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. Arch Intern Med* 144 : 399, 1984
- 38) Trigonic C, Cedermark B, Willian J : *Parathyroid carcinoma : Problems in diagnosis and treatment. Clin Oncol* 10 : 11, 1984
- 39) Hill CS Jr, Ouais SG, Leiser AE : *Longterm administration of calcitonin for hypercalcemia secondary to recurrent parathyroid carcinoma. Cancer* 29 : 1016, 1972
- 40) Willian YW : *Calcitonin treatment of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma (Synergistic effect of prednisone on long-term treatment of hypercalcemia). Arch Intern Med* 135 : 1594, 1975
- 41) Attie MF : *Treatment of hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am* 18 : 807, 1989
- 42) Ritch PS : *Treatment of Cancer-Related Hypercalcemia. Semin Oncol* 17(2 Suppl 5) : 26, 1990
- 43) Singer FR, Neer RM, Murry TM, et al : *Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. N Engl J Med* 283 : 634, 1970