

갑상선종에서 발생한 다양한 조직학적 양상을 보인 역형성 암종의 세포학적 소견

— 1 예 보고 —

조선대학교 의과대학 임상병리학교실

이 미 자 · 이 미 숙 · 정 유 경 · 임 성 철 · 기 근 흥 · 전 호 중

= Abstract =

Cytology of Anaplastic Thyroid Carcinoma with Varied Histologic Patterns Arising in Preexisting Goiter

— Report of A Case —

Mi Ja Lee, M.D., Mi Sook Lee, M.D., You Kyung Jeong, M.D.,
Sung Chul Lim, M.D., Keun Hong Kee, M.D., and Ho Jong Jeon, M.D.

Department of Pathology, Medical School, Chosun University

Anaplastic carcinoma of the thyroid (ACT) is a rare subtype of thyroid neoplasm. This tumor represents approximately 5–10% of all thyroid malignancies and has poor prognosis. ACT often arises in a long-standing thyroid nodule and has been documented to be associated with a variety of more well-differentiated thyroid carcinomas.

We experienced a case of anaplastic thyroid carcinoma who had had about a year history of thyroid goiter. The patient had been injected with sclerosing agents in treatment of preexisting goiter. The ACT in this case had varied cytologic and histologic appearances: pleomorphic, giant cell, spindle and squamoid.

Immunohistochemically, strong cytoplasmic positivity for cytokeratin was seen in all kinds of tumor cells. Ultrastructurally, the evidences of epithelial differentiation were seen such as intercellular junctions and tonofibrils.

Key words: Cytology, Thyroid, Anaplastic carcinoma, Goiter

서 론

갑상선 역형성 암종은 전체 갑상선 암종의 5-10%를 차지하며¹⁾, 다양한 조직학적 소견을 보이는 매우 악성도가 높은 종양이다. 예후는 극히 불량하여 일반적으로 1년내 사망하는 것이 보통이다²⁾. 이 종양은 대부분 기존의 분화가 좋은 갑상선 암종, 특히 유두상 암종에서 생기거나³⁻⁴⁾ 장기간의 양성 결절의 병력이 있는 사람에서 발생하며^{2,5)} 호발연령은 60대이며, 임상적으로 갑자기 종괴의 크기가 커지는 경향이 있다. 진단시 주위 연부조직과 식도, 기관, 피부, 골까지 침범하는 경우가 많고 조직학적 소견은 거대세포, 방추형 세포, 편평양 세포 등 다양한 형태를 보인다.

저자들은 최근 77세 여자환자가 1년전에 갑상선종으로 진단받고 치료 후 갑자기 크기가 커지면서 다양한 세포학적 및 조직학적 소견을 보이는 역형성 암종 1례를 경험하였기에 그 희귀성에 비추어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상적 소견

77세 여자환자가 내원 1년전에 우연히 왼쪽 목에 무통성의 작은 낭성 종괴가 만져져 내원하였다. 이학적 검사상 종괴는 고정되어 있지 않았고, 압통이나 기타 특기할 만한 임상적 증상은 없었다. 갑상선 호르몬 검사상 수치는 정상범위였고, 갑상선 동위원소 검사상 좌엽에 방사선 옥소 섭취가 저하되는 결절이 관찰되었다. 낭성 갑상선 병변 의진 하에 세침흡인 세포학적 검사를 시행하였고, 세포학적 소견상 갑상선종으로 진단하였으며, 그 후 약물치료를 시행하였다. 그러나 낭성변화가 계속 반복되어 5개월 전부터 경화액으로 한달 간격으로 4번

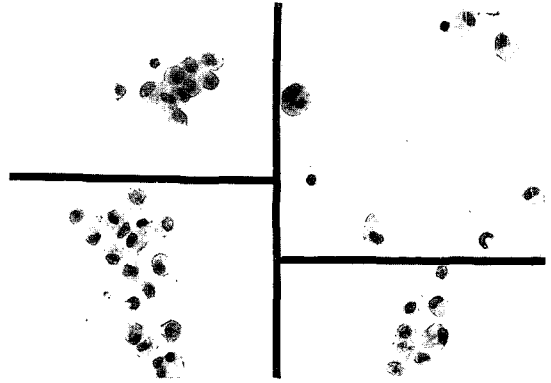


Fig. 1. Macrophages, some hemosiderin-laden, are smeared in clean background (Papanicolaou, $\times 400$).

정도 치료를 하였으나, 호전이 없다가 최근 2개월 전부터 갑자기 종괴가 약 10cm 정도로 커져서 다시 세침흡인 세포학적 검사와 함께 갑상선 전절제술을 시행하였다. 수술소견상 종괴는 덮고 있는 피부와 기관에 심하게 유착되어 있었고 주위 조직과의 경계는 불분명하였다.

2. 세포학적 소견

1년전 내원당시 시행한 낭성 갑상선 병변에 대한 세침흡인 세포학적 소견상 깨끗한 배경에 소수의 대식구로 여겨지는 세포만이 도말되었는데, 일부에서는 혈색소를 탐식하고 있었다 (Fig. 1). 양성병변인 갑상선종으로 진단하였고, 그 후 종괴가 커져 다시 시행한 세포학적 검사에서는 다양한 형태를 취하는 악성 종양세포들이 괴사성 배경에 중성구가 다수 동반되어서 대부분이 날개로 서로 떨어져서 도말되었다. 도말된 세포들은 작고 진한 핵과 풍부한 세포질을 갖는 세포에서부터 포말성 내지는 탐식성 세포질을 갖는 거대세포, 방추형 세포, 불규칙한 핵막과 거친 염색질을 갖는 핵과 세포막이 뚜렷하면서 호산성의 세포질을 갖는 편평세포와 유사한 세포들로 다양하였다 (Fig. 2).

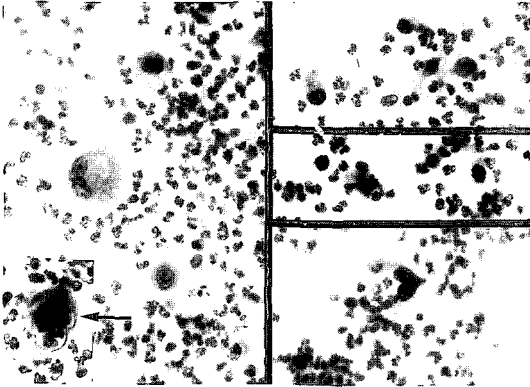


Fig. 2. Fine-needle aspiration cytology of anaplastic thyroid carcinoma. The smear reveals very cellular aspirates forming individually scattered tumor cells with necrotic and neutrophil-rich background. The tumor cells are composed of pleomorphic, spindle and squamoid cells and phagocytosed giant cells (arrow) (Papanicolaou, $\times 400$).

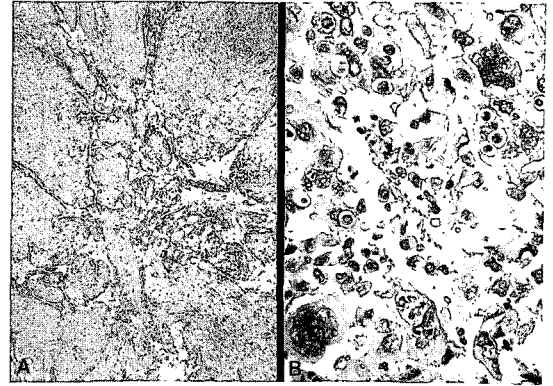


Fig. 4. Histologic findings show angiomatoid area with large spaces containing papillary proliferations (A) (H-E, 100) and neutrophilic infiltrates present between pleomorphic and giant cells. Also numerous neutrophils present in the cytoplasm of tumor giant cells (B) (H-E, $\times 400$).



Fig. 3. The huge mass shows poorly demarcated, highly necrotic, cystic and hemorrhagic solid feature.

3. 육안 및 조직학적 소견

절제된 종괴는 $8 \times 7 \times 4$ cm 크기의 연황색의 고형성 종괴로서 대부분이 혈액응고성 물질을 포함하는 다낭성 변화와 출혈, 괴사가 동반되었다 (Fig. 3). 병리조직학적 소견은 종괴의 대부분이 혈관종양과 유사한 성장모습 (Fig. 4A)

을 보였는데 이는 종양 세포들이 구조적으로 분리되어 폐포양 내지는 가혈관성 구조를 취하기 때문으로 생각된다. 고형성 성장을 보이는 부분에서는 종양 거대세포와 다형성 세포가 서로 혼재되어서 관찰되었다. 염증세포가 종양 세포사이에 산재되어 있었으며 대부분은 중성구이며, 거대종양세포가 수많은 중성구를 세포질내에 탐식하고 있었고 (Fig. 4B), 방추형 세포들로 이루어진 부위 (Fig. 5A)도 관찰되어 마치 악성 섬유조직구종을 방불케 하였다. 또한 일부에서 편평양 세포들로 이루어진 부위 (Fig. 5B)가 있어서 역형성 암종의 다양한 조직학적 소견인 다형성 세포, 방추형 세포, 편평양 세포, 거대세포들이 모두 관찰되었다. 어느 부위에서도 정상 갑상선 조직이나 분화가 좋은 갑상선 암종의 증거는 없었다. 면역조직화학적 검사상 다형성 세포, 거대세포, 편평양 세포 및 방추형 세포들 모두에서 cytokeratin에 강한 양성반응 (Fig. 6)을 보였고, vimentin에는 일부 다형성 세포, 거대세포 및 방추형 세포에서 양성이었으며, epithelial membrane antigen에는 다

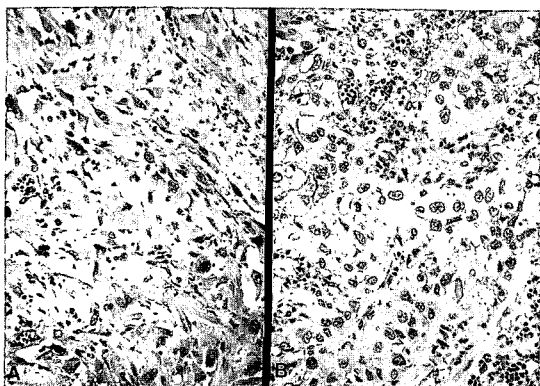


Fig. 5. Some areas show haphazardly arranged spindle cells(A) and squamoid tumor cell nests(B)(H-E, $\times 200$).

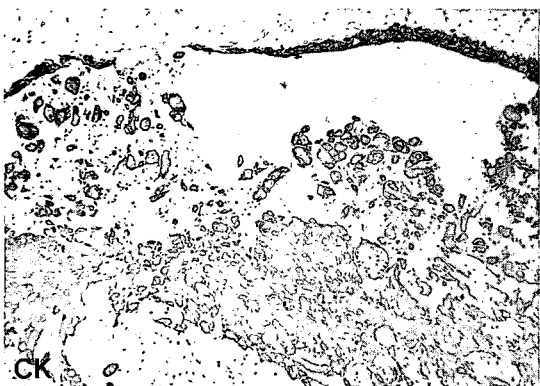


Fig. 6. Strong cytoplasmic positivity for cytokeratin is seen in all tumor cells, regardless of giant cells, pleomorphic cells, spindle cells and squamoid area(ABC, $\times 200$).

형성 세포에서만 국소적 반응을 보였다. 이외 factor VIII, thyroglobulin, carcinoembryonic antigen, smooth muscle actin, S-100 protein, neuron-specific enolase, chromogranin에는 음성이었다. 전자현미경적 검색은 주로 다형성 세포와 거대세포, 방추형 세포부위에서 검색하였으며 세포간 결합소체가 다수 관찰되면서 세포질내에는 tonofibrils과 확장된 소포체가 관찰되었다(Fig. 7). 기저막은 보이지 않았다.

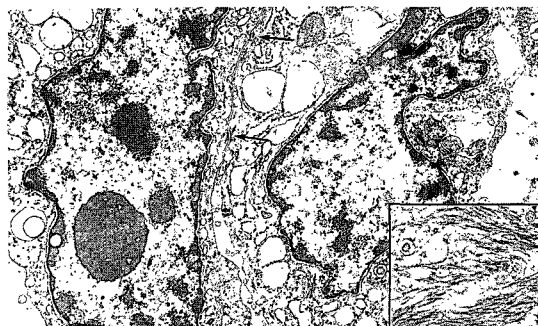


Fig. 7. The spindle and pleomorphic tumor cells show well developed intercellular junction(arrow) and abundant cytoplasm with dilated endoplasmic reticulum. Tonofibrils are crowded in the cytoplasm of tumor giant cells(inset)($\times 5300$).

고 찰

1974년 Lowhagen과 Sprenger⁶⁾는 갑상선 종양의 세침흡인 세포학적 소견의 보고에서 역형성 암종의 경우 불규칙하게 산재된 종양 조각들과 두드러진 다형성, 큰 핵소체를 갖는 날개의 세포들이 피사와 염증세포 배경하에서 관찰된다고 하였고, Schneider와 Frable⁷⁾이 보고한 8례는 세침흡인 세포학적 검사상 모두 갑자기 커지는 경부 종괴를 호소하였으며, 이 중 7례는 여자였고 평균 연령은 69세였다. Guarda등⁸⁾이 보고한 세포학적 소견은 Lowhagen과 Sprenger⁶⁾가 관찰한 세포학적 소견과 유사하며 1예에서 여포성 암종과, 또 다른 1예에서 유두상 암종과 관계가 있다고 보고하였다. Willems등⁹⁾은 파골세포유사 역형성 암종 예를 보고하였는데, 악성세포들은 군집으로 떨어지며 이는 파골세포와 유사한 거대세포들이며 세포성이 높고 다수의 유사분열과 함께 비정형성 유사분열이 관찰되었으며 이들 거대세포의 핵은 세포학적으로 양성이었다. 이외의 다른 예^{10,11)}에서도 역형성암종의 대부분이 독립된 세포 또는 느슨한 세포집단으로 도말되며 이 세포들은 다양한

양의 세포질과 함께 심한 다형성 핵, 거친 염색질, 다수의 핵소체가 관찰되고 방추형 세포와 거대세포가 종양 소인성 배경에서 보인다고 하였다.

갑상선 역형성 암종은 조직학적으로 거대세포, 방추형 세포, 편평양 세포 등 다양한 세포로 이루어지는데, 방추형 및 거대세포 갑상선 암종(spindle and giant cell carcinoma)이 상피성 암종인 증거로는 첫째, 분화가 좋은 갑상선 암종이 방추형 및 거대세포 암종과 공존하며 53예의 방추형 및 거대세포 암종 중 42예(80%)에서 분화가 좋은 암종부위가 관찰되었다¹²⁾는 점이다. 둘째, 종양의 상피성 성질과 변형의 개념이 전자현미경적^{3,13,14)} 및 면역조직화학적 연구^{15,16)}에서 지지되었는데 cytokeratin에 대한 양성율이 50~100%정도이고 많은 종양세포들이 vimentin에도 동시에 발현된다는 점이다. 전자현미경적으로 세포간 결합소체나 미세융모 그리고 기저막 등이 관찰되는 소견은 이들 종양이 상피성 기원임을 나타내며 부분적으로 풍부한 미토콘드리아와 소포체 등의 존재는 분비성 활동의 증거를 의미하나 역형성 종양세포들은 점점 기저막 합성의 능력을 잃어 복잡한 세포간 접합을 보이게 된다^{2,3,14)}고 알려져 있다. 본 증례도 역형성 암종의 특징적인 임상적 소견을 가지고 있는데, 환자는 77세 여자로서 약 1년간의 양성 갑상선 결절의 병력과 함께 갑자기 종괴의 크기가 커지면서 덮고 있는 피부와 기관지에 심한 유착을 보이고, 갑상선 조직 전부가 종양으로 대체되어 있었다. 세포학적으로도 위에서 기술한 소견과 유사하여 다양한 형태를 취하는 악성 종양세포들이 괴사성 배경에 중성구가 다수 동반되었고 대부분은 날개로 서로 떨어져서 도말되는 높은 세포성의 흡인물이었다. 그러나 다른 예들과 약간 다른 점은 본 예의 종양세포들은 조직학적 소견에서 관찰했듯이 거대세포, 방추형 세포, 편평양 세포 등 다양한 형태를 보이는데, 세포 군집이 아닌 날

개의 세포들로만 도말되었고 유사분열도 관찰되지 않았다. 면역조직화학적 검사에서 종양세포들은 cytokeratin에 강양성, vimentin에 양성을 동시에 보이면서 전자현미경 검색상 세포간 결합소체 및 세포질내 tonofibrils이 다수 관찰되는 점으로 보아 상피성임을 입증하였다. 처음 내원시 시행한 세침흡인 세포학적 검사상 암종의 소견없이 깨끗한 도말배경에 소수의 대식구로 여겨지는 세포만이 관찰되었는데, 약 1년후의 세침흡인 세포검사서 역형성 암종의 소견이 관찰되어 본 증례의 종양은 갑상선종에서 생긴 역형성 암종이라 생각된다. 갑상선종의 병력이 있는 55세 여자환자가 치료로 경화액 주입후 역형성 암종이 발생한 보고⁹⁾가 있는데 이는 본 예와 유사하였다.

결 론

77세 여자환자가 1년전에 갑상선 세침흡인 세포 검사상 갑상선종으로 진단받고 경화치료 후 갑자기 크기가 커지면서 다시 시행한 세침흡인 세포 검사에서 거대세포, 방추형 세포, 편평양 세포 등 다양한 형태를 보이는 종양세포들이 중성구가 풍부한 괴사성 배경에 날개로 도말되는 역형성 암종 1예를 경험하였다.

참 고 문 헌

1. Venkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA: Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 66: 321-330, 1990
2. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J: Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 83: 135-138, 1985
3. Fisher ER, Gregorio R, Shdemaker R, Horvat B, Hubay C: The derivation of so called "giant-cell" and "spindle-cell" undifferentiated thyroid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 61: 680-689, 1974
4. Harada T, Ito K, Shimaoka K, Hosoda Y, Yakumaru K: Fetal thyroid carcinoma. Anaplastic

- transformation of adenocarcinoma. *Cancer* 39: 2588-2596, 1977
5. Lampertico P: Anaplastic(sarcomatoid) carcinoma of the thyroid gland. *Semin Diagn Pathol* 10:159-168, 1993
 6. Lowhagen T, Sprenger E: Cytology presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. *Acta Cytol* 18:192-197, 1973
 7. Schineider V, Frable WJ: Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. Cytologic diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 24:184-189, 1980
 8. Guarda LA, Peterson CE, Hall W, Baskin HJ: Anaplastic thyroid carcinoma: cytomorphology and clinical implications of fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 7:63-67, 1991
 9. Willems JS, Lowhagen T, Palombini L: The cytology of a giant cell, osteoclastoma-like malignant thyroid neoplasm. A case report. *Acta Cytol* 23:214-216, 1979
 10. Koss LG: Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 4th ed, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1992, pp 1278-1279
 11. Linsk JA, Franzen S: Clinical Aspiration Cytology. 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott Co., 1989, pp 85-86
 12. Adlinger KA, Samaan NA, Ibanex M: Anaplastic carcinoma of the thyroid: A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 47:2275-2279, 1981
 13. Graham H, Daniel C: Ultrastructure of an anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 61:690-696, 1974
 14. Jao W, Gould VE: Ultrastructure of anaplastic (spindle and giant cell) carcinoma of the thyroid. *Cancer* 35:1280-1292, 1974
 15. Hurlimann J, Gardiol D, Scazziga B: Immunohistology of anaplastic thyroid carcinoma. A study of 43 cases. *Histopathology* 11:567-580, 1987
 16. Ordonez NG, El-Nagger AK, Hickey RC, Samaan NA: Anaplastic thyroid carcinoma. Immunocytochemical study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 96:15-24, 1991