
부갑상샘 암종의 세포학적 소견

-2예 보고-

한양대학교 의과대학 병리학교실

진 율 희 · 박 용 옥 · 김 미 선 · 백 승 삼 · 장 세 진 · 박 문 향

= Abstract =

Cytologic Findings of Parathyroid Carcinoma

- Report of Two Cases -

Yun Hee Jin, M.D., Yong Wook Park, M.D., Mi Sheon Jin, M.D., Seung Sam Paik, M.D.,
Se Jin Jang, M.D., and Moon Hyang Park, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Parathyroid carcinoma is a rare disorder accounting for 0.5% to 5% of parathyroid neoplasia. Diagnosis of parathyroid carcinoma in fine needle aspiration cytology (FNAC) is difficult because all characteristic features of parathyroid carcinoma can be recognized in parathyroid adenoma or hyperplasia. Cellular atypism cannot be used for the diagnostic criteria of parathyroid carcinoma as malignancies of most other organs. We experienced two cases of cytologic features of parathyroid carcinoma confirmed by histologic examination. The majority of tumor cells formed large cohesive clusters, although individual tumor cells were also present. The tumor cells displayed rather pleomorphic round to oval nuclei, occasional prominent nucleoli, and distinct cytoplasmic margin. Occasionally karyolysis, anuclear cells, and nonepithelial cell clusters were noted. The histologic findings showed a partially lobulated architecture, with admixture of sheets of chief cells, oxyphil cells, and occasional water clear cells. The tumor infiltrated into the thyroid parenchyme and perithyroidal soft tissue. The electron microscopic study of case 1 disclosed typical findings of parathyroid neoplasm; clusters of secretory chief cells with centrally located round to ovoid nuclei, moderately clumped heterochromatins and one or two nucleoli. The tumor cells showed conspicuous interdigitation of contiguous cell membrane and intercellular microvilli.

Key words: Parathyroid carcinoma, Fine needle aspiration cytology, Electron microscopy.

책임저자 : 박 용 옥

주 소 : (471-701) 경기도 구리시 교문동 249-1 한양대학교 구리병원 병리과

전 화 : 031-560-2643

팩 스 : 031) 556-1227

E-mail address : parkyu@hanyang.ac.kr

서 론

부갑상샘 암종은 원발성 부갑상샘 종양의 0.5% 내지 5%를 차지하는 드문 종양으로¹⁾ 1982년 Guazzi 등²⁾이 세포학적 소견을 기술한 이래 문헌상 소수가 보고되어 있다.³⁻⁵⁾ 그러나 부갑상샘 암종에서는 핵의 다형성 같은 양성과 악성을 구분하는 보편적인 세포의 형태학적 특징이 진단적이지 않기 때문에 세침흡인 세포검사의 진단이 어렵다.⁶⁾ 최근 Hara 등⁶⁾은 핵용해와 무핵세포, 핵의 다형성, 과염색성, 뚜렷한 핵소체, 유사분열, 비상피 세포의 유리화된 덩어리, 명확한 세포경계 등의 소견은 부갑상샘의 양성 질환에도 볼 수 있지만 이러한 소견 중 여러개가 함께 나타나는 경우 악성의 가능성이 더 높다고 보고한 바 있다.⁶⁾ 저자들은 최근 2예의 부갑상샘 암종을 경험하여 세포학적 소견을 보고하고자 한다.

증 례 보고

1. 임상 소견

증례 1 : 37세 여자가 류마티스 관절염 치료 중 시행한 혈청 검사에서 칼슘 11.4 $\mu\text{g/dL}$ (정상치 : 8.2-10.7 $\mu\text{g/dL}$), 이온화 칼슘 1.54 mmol/L (정상치 : 1.05-1.25 mmol/L), 부갑상샘 호르몬 103.8 pg/mL (정상치 : 10-65 pg/mL)으로 부갑상샘 기능 항진증의 소견을 보였다. 그의 다른 검사는 특이 소견이 없었다. 초음파 검사상 우측 갑상샘 하부에 종괴가 관찰되었고 갑상샘을 압박하고 있었다. 세침흡인 세포검사를 시행하였으나 진단적인 세포가 포함되지않은 혈성 도말이었다. 종괴를 포함하여 갑상샘 우엽절제술을 시행하였다. 종괴로부터 압착도말 표본을 취하였으며 조직학적으로 부갑상샘 암종으로 진단하였다. 수술 후 혈청 칼슘 수치 및 부갑상선 호르몬 수치는 정상화되었다. 수술 후 현재까지 재발의 소견은 없다.

증례 2 : 51세 남자가 위궤양 증상이 동반된 식욕 감퇴 및 체중 감소 등을 호소하여 내원 후 이학적 검사에서 경부에 종괴가 촉진되어 초음파 검사를 실시한 결과 갑상샘의 좌엽 부위에 2 cm 크기의 종괴가 발견되었다. 혈액 검사상 칼슘 16.3 $\mu\text{g/dL}$, 이온화 칼슘 2.22 mmol/L, 부갑상샘 호르몬 516 pg/mL 이었다. 다른 검사는 모두 정상 범위였다. 부갑상샘 종양의 의진하

에 종괴 절제술을 시행하였다. 수술 9개월 후 하지의 쇠약감을 주소로 재입원하였다. 이 당시 이온화 칼슘 2.37 mmol/L, 부갑상샘 호르몬 68.4 pg/mL 이었고 이학적 검사상 과거 수술 부위에 3 cm 크기의 종괴가 촉진되었다. 세침흡인 세포검사상 부갑상샘 암종의 재발로 진단되어 종괴 절제와 더불어 광범위 경부 박리술을 시행하였다.

2. 세포학적 소견

증례 1 : 세침흡인 세포검사에서는 세포성분이 거의 없었고 수술시 얻은 압착 도말 표본에서 종양세포는 대부분 불규칙한 세포군집을 이루고 있었으나 일부 단독으로 흩어져 있는 세포도 있었다. 종양세포는 대부분 투명 혹은 공포성 세포질을 갖는 주세포로 구성되어 있으며 흔히 풍부한 호산성의 세포질을 가지는 호산성 세포도 혼재되어 있었다. 세포경계는 비교적 명확하였다. 핵은 대개 원형으로 비교적 균일하였으나 큰 핵에 과염색성의 거친 염색질과 뚜렷한 핵소체를 갖는 세포와 방추상의 세포가 섞여 있었다 (Fig. 1B). 혈철소를 함유한 대식세포, 무핵 세포와 섬유화의 결과로 생각되는 비상피성 세포의 군집이 간혹 관찰되었다.

증례 2 : 세침흡인 세포검사는 재발한 종괴에서 시행하였으며, 도말된 표본은 혈성 배경에 비교적 낮은 세포 밀도로 도말되었다. 세포는 주로 응집된 군집으로 도말되었으나 날개로 흩어진 세포도 관찰되었다. 군집은 비교적 균일한 배열 양상을 보였고 세포가 중첩되어 있었다. 종양세포는 대체로 크기가 증가되었고 핵은 약간 커졌으나 비교적 균일했고 다소의 핵다형성과 과염색성을 보였다. 핵소체는 대체로 뚜렷하였다 (Fig. 2B). 세포질은 그 양이 중등도로 풍부하였고 대부분 호산성이었으며 세포 간 경계는 명확하였다. 대부분의 세포는 세포질이 풍부하고 호산성인 호산성 세포 (oxyphil cell) 기원의 세포로 구성되어 있었다.

3. 병리학적 소견

증례 1 : 육안 소견상 종괴는 3×1.5 cm 크기로 갑상샘 우엽 내에 위치하였으며 두꺼운 섬유성 피막에 의해 경계를 누르고 있었으며 부분적으로 섬유화 및 석회화가 관찰되었다 (Fig. 1C). 조직학적으로 종양은 갑상

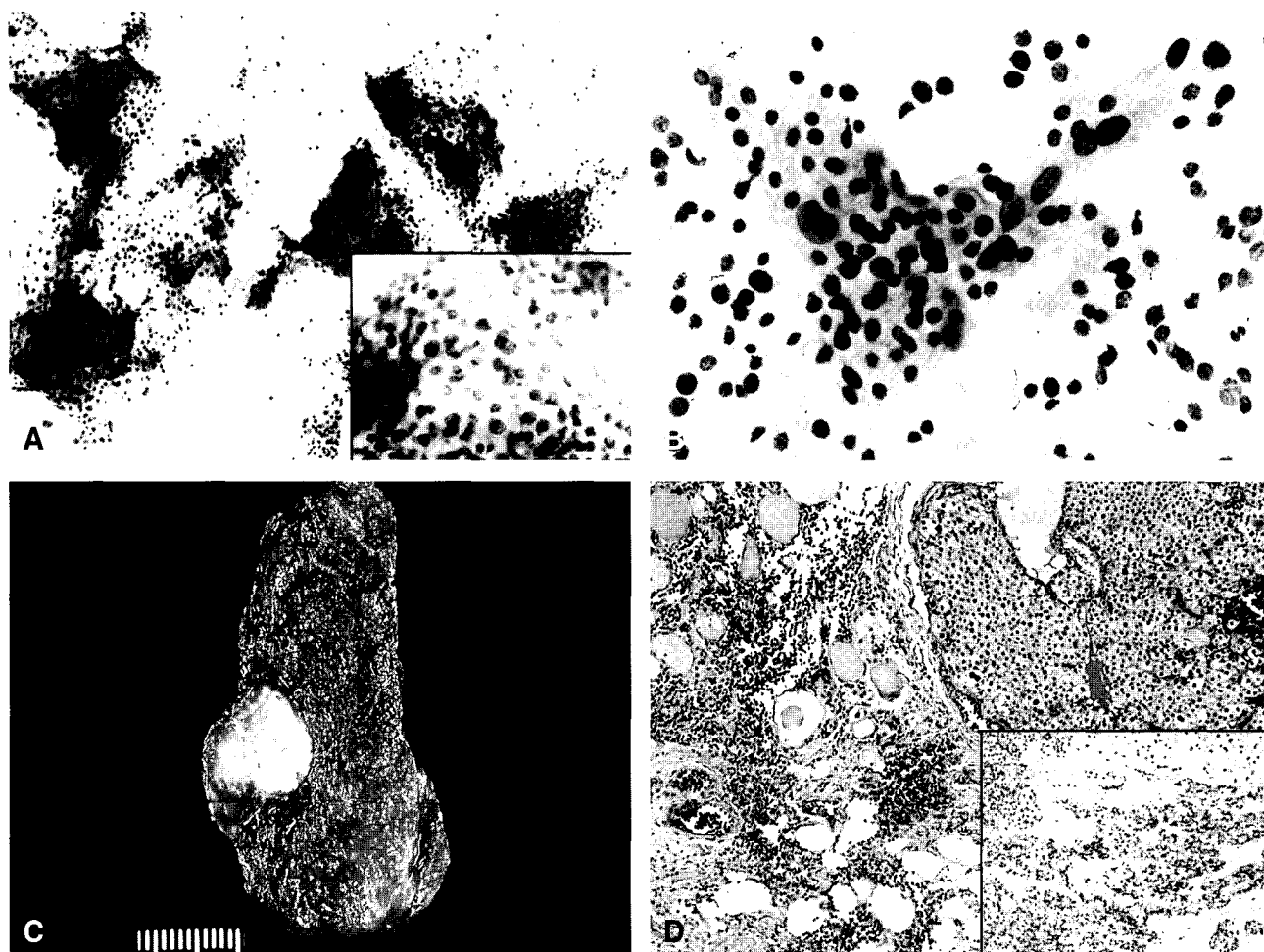


Fig. 1. Case 1

A: Touch imprint of tumor shows irregular cell clusters. The tumor shows centrally located round to ovoid nuclei with some pleomorphism and hyperchromatism. The cytoplasm is clear or vacuolated and shows distinct cell border (Inset) (Papanicolaou).
 B: Tumor cell cluster shows occasionally enlarged, ovoid to elongated nuclei with or without prominent nucleoli. Scattered naked nuclei are also present in adjacent area (H-E).
 C: A pale yellowish tan, intrathyroidal tumor with focal calcification and fibrosis, measuring 3.0×1.5×1.3 cm in dimensions.
 D: The tumor invade into thyroid and adjacent soft tissue. Immunohistochemistry for chromogranin shows focal positive reaction to tumor (Inset).

샘 실질 내에 미입된 정상 부갑상샘에서 기인되어 보였고, 두꺼운 섬유성 피막으로 둘러싸였으며 국소적으로 피막을 뚫고 갑상선 실질내로 침윤하는 양상을 보였다 (Fig. 1D). 풍부한 혈관 구조와 함께 주세포, 투명세포 및 호산성 세포가 관상으로 치밀하게 배열하며 미만성 성장 양상을 보였다. 일부분에서 여포상 구조를 보이기도 했다. 세포의 다형성이 부분적으로 관찰되었으나 유사분열은 보이지 않았다. chromogranin A (Immunotech, France, prediluted)에 대한 면역조직화학 염색과 Grimelius 염색에서 국소적으로 양성반응을 보였다 (Fig. 1D). Thyroglobulin (Signet, USA, predi-

luted)에 대한 면역염색은 주변 갑상샘 여포에서는 양성인 반면 종괴에서는 음성이었다. 전자현미경 검사에서 주로 주세포로 구성되어 있었고, 기저막과 인접된 세포간에 접힌 외측세포막을 관찰할 수 있었고, 세포질 내에는 당원 과립이 풍부하고, 일열로 배열한 RER과 산재된 사립체 및 소수의 내분비 과립이 관찰되었다 (Fig. 3).

증례 2 : 육안 소견상 종괴는 32 cm 크기로 표면은 섬유성 지방조직으로 덮여 있었다. 단면은 회백색을 띤 노란색으로 부분적으로 괴사와 출혈이 관찰되었으며

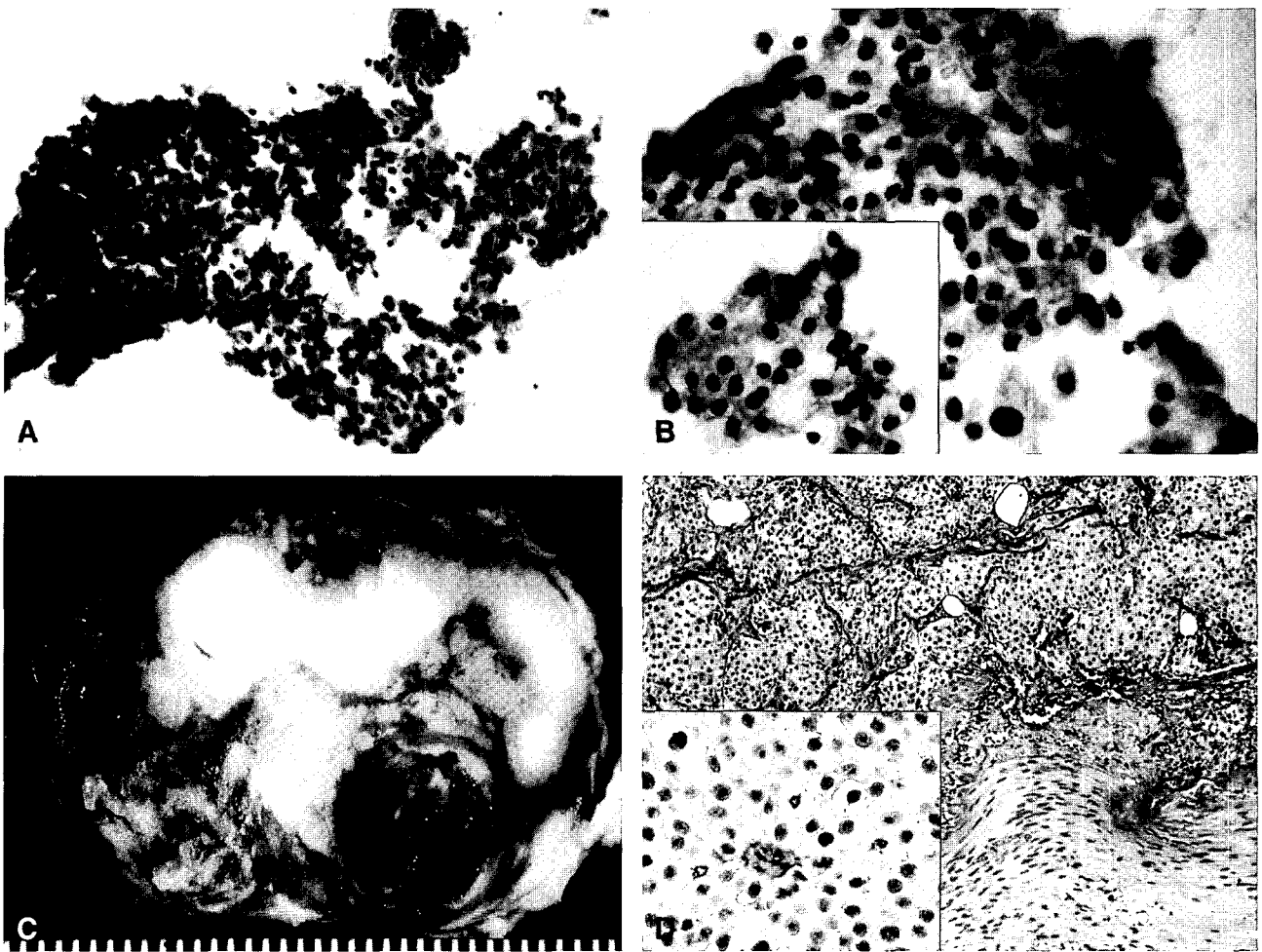


Fig. 2. Case 2

A: FNAC of recurrent tumor shows irregular, cohesive cell clusters with oxyphilic cytoplasm (H-E).
 B: Tumor cell shows nuclear pleomorphism, occasional prominent nucleoli, moderate to abundant cytoplasm, and well defined cytoplasmic border (H-E). Enlarged nuclei with prominent nucleoli (Inset) (H-E).
 C: An ovoid mass measuring 3.0×2×1.8 cm in dimensions shows grayish white solid cut surface with areas of hemorrhage and necrosis (primary tumor).
 D: Perineural invasion of parathyroid carcinoma (recurrent tumor) is seen. Note three mitotic figures in this field (Inset)

(Fig. 2C), 현미경 소견상 종양내 피사 및 주위 연부조직의 침윤 등을 동반한 전형적인 부갑상샘 암종이었다. 조직학적으로 일차 수술시 종양은 국소적으로 얇은 섬유 조직으로 둘러싸여 있었고 주세포와 호산성 세포들이 판상 구조로 배열되어 있었으며 혈관이 풍부하였다. 흔히 뚜렷한 핵소체과 중등도로 커진 핵을 보이는 세포가 섞여 있었다. 종양의 부분적인 피막 침입과 피사가 관찰되었지만 유사분열은 보이지 않았다. 갑상샘으로의 종양 침윤은 없었다 (Fig. 2C).

두 번째 수술시 종양은 처음 수술시와 달리 주위에 피막이 없이 주변 연부 조직으로 판을 이루며 침윤하고 있었다. 종양 세포는 대부분 호산성 세포였지만 처

음 수술시보다 핵의 이형성이 심했고 대체로 핵소체가 뚜렷하였다. 유사분열상은 많은 곳에서는 10개의 고배율 시야당 8개까지 관찰되었다 (Fig. 2D). 종양은 림프관이나 신경섬유주변에 침윤이 관찰되었고 (Fig 2D), 주변 림프절 27개 중 20개와 흉선에 부갑상샘 암종의 전이가 있었다. 갑상샘 생검상 종양 침윤은 없었다.

고 찰

부갑상샘 암종은 드문 종양이지만 대부분 기능성이어서 심한 과칼슘증과 저인산혈증으로 인한 증상에

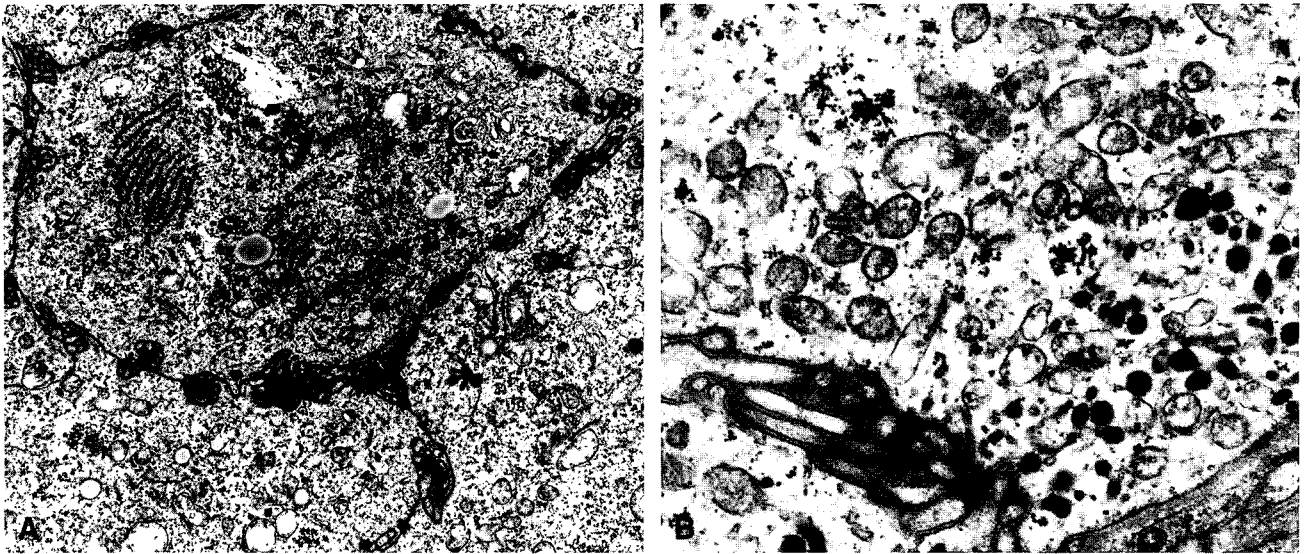


Fig. 3. Electron microscopic finding of case 1.
A: The tumor cells are joined by small desmosome-like cell junctions. Interdigitation of contiguous cell membranes and intercellular microvilli are conspicuous. The cytoplasm contains well developed Golgi apparatus, stacks of short RER cisternae, ribosomes, and a few lipid droplets ($\times 5,000$).
B: Small clusters of glycogen particles, elongated mitochondria, and small number of electron dense endocytotic granules are noted ($\times 20,000$).

의해 발견된다.^{7,8)} 부갑상샘 암종의 조직학적 진단 기준이 1973년 처음 기술된 이래⁷⁾ 많은 논문이 보고되었으며, 이들에 의하면 부갑상샘의 선종이나 과형성 같은 양성 병변에도 핵비정형이나 과염색성 뿐 아니라 드물게 유사분열이 있을 수 있고 일부 부갑상샘 암종은 양성 소견을 보이는 세포로만 이루어진 경우도 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 즉, 부갑상샘 암종의 모든 세포학적 특징이 부갑상샘의 양성 병변에서도 나타날 수 있으므로 세포의 비정형성, 다양성 같은 암종의 보편적인 세포 특성이 부갑상샘 병변에 있어서 양성과 악성을 구분하는 기준이 될 수 없다. 따라서, 세침흡인 세포검사만으로는 부갑상샘 병변의 악성도를 확신할 수 없다. 그러나 Bondeson 등¹⁰⁾은 섬유화, 괴사, 핵의 비정형(다형성, 거대 핵소체, 큰 핵)과 유사분열이 암종에서 훨씬 빈번하다고 발표하였다. 최근 Hara 등⁶⁾은 부갑상샘 암종의 세포학적 기준을 제시한 바 있다. 그 기준은 핵융해와 무핵세포, 혈철소 침착, 핵의 다형성, 뚜렷한 핵소체, 과염색성을 갖는 균일한 큰 핵, 유사분열, 유리된 비상피성 세포 군집, 작은 혈관 주위에 중앙세포가 방사상으로 배열(pseudorosette)하거나 육주상 배열, 방추형 세포, 방추형 핵, 명확한 세포질 경계 등이다. 그들은 이러한 소견이 부갑상샘의 양성 질환에도 보일 수 있지만 양성 질환에서는 서로 중첩되지

는 않으며 이러한 소견이 많이 나타날수록 악성의 가능성이 더 높다고 보고하였다. 본 증례 1에서도 부갑상샘 기능항진의 검사소견과 함께 압착 도말상 부갑상샘의 악성 종양을 시사하는 소견으로는 다소의 핵의 다형성과 과염색성을 보이는 세포들이 섞여서 나타난 점이라고 할 수 있다. 세포질이 투명하거나 공포가 보이기도 하며 세포 경계가 명확하여 부갑상샘에서 기원한 종양을 시사하였으며, 또한 본 증례는 갑상샘 내에 미입된 경우로 갑상샘 종양과의 구별이 어려울 수 있다. 그러나 증례 1은 핵소체가 뚜렷하지 않고 교질성 배경이나 여포상 및 유두상 배열이 관찰되지 않아 갑상샘 종양과 감별할 수 있다. 이렇게 부갑상샘 병변의 세포학적 진단이 어려운 이유 중의 또 하나는 갑상샘 흡인물과의 구분이 어려운 점에 있다.¹¹⁾ 실제로 어떤 저자들은 세포학적 도말에서는 부갑상샘 세포를 감별할 수 없다고 하였다.^{12,13)} 대부분의 부갑상샘 병변의 세포학적 해석에 있어서 갑상샘의 여포샘종과 유두암종과의 감별이 가장 어렵다.¹⁴⁾ 부갑상샘 세포는 갑상샘 세포($25\sim 50\mu\text{m}$)보다 더 작으며($15\sim 25\mu\text{m}$) 핵이 중앙에 위치하고 어느 정도의 핵부동성이 있다.¹¹⁾ 갑상샘과의 구분을 위해 Grimelius 염색을 사용하는 경우도 있다.¹⁴⁾ 무엇보다 교질과 대식구의 발견이 갑상샘 병변으로 결정하는 데 도움이

될 것이다.¹¹⁾

본 증례에서 증례 1은 대부분 주세포로 구성된 부갑상샘 암종이었으며 Chromogranin A이나 Grimelius 염색에서 양성으로 염색되는 부위가 약하고 매우 국소적이었다. 이런 광학현미경적 소견은 전자현미경 검사에서 특징적인 세포막의 구조를 보였으나 소수의 막에 싸인 내분비 과립이 동정된 점과 일치하였다. 증례 2는 수술 후 재발된 예로 임상적으로 부갑상샘 기능항진증과 더불어 세포학적으로 대부분 호산성 세포로 구성된 암종으로 증례 1과는 다른 비교적 특징적인 소견이었다.

여기에 보고하는 두 증례를 통하여 부갑상샘 종양의 세포학적 진단시 세포학적 특징을 인지하고, 부갑상샘 종양이 의심되는 경우 부갑상샘 기능과 혈청 칼슘치 등 임상적인 소견과 방사선학적 소견을 참고하는 것이 중요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Giessler GA, Beech DJ: Nonfunctional parathyroid carcinoma. *J Natl Med Assoc* 93:251-255, 2001
2. Guazzi A, Gabrielli M, Guadagni G: Cytologic features of functioning parathyroid carcinoma: A case report. *Acta Cytol* 26:709-713, 1982
3. Sulak LE, Brown WR, Butler BD: Parathyroid carcinoma with occult bone metastases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 33:645-648, 1989
4. De La Garza S, De La Garza EF, Batres FH: Functional parathyroid carcinoma: Cytology, histology, and ultrastructure of a case. *Diagn Cytopathol* 11:232-235, 1985
5. Du SD, Chang TC, Chen YL, Hsiao YL, Kuo SH: Ultrasonography and needle aspiration cytology in the diagnosis and management of parathyroid lesion. *J Formos Med Assoc* 93:153-159, 1994
6. Hara H, Oyama T, Kimura M, et al.: Cytologic characteristics of parathyroid carcinoma: A case report. *Diagn Cytopathol* 18:192-198, 1998
7. Shantz A, Castleman B: Parathyroid carcinoma: A study of 70 cases. *Cancer* 31:600-605, 1973
8. Shane E, Bilezikian JP: Parathyroid carcinoma: A review of 62 patients. *Endocr Rev* 3:218-226, 1982
9. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA: Parathyroid carcinoma: Clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:197-205, 1992
10. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L: Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 17:820-829, 1993
11. Kini U, Shariff S, Thomas JA: Ultrasonically guided fine needle aspiration of the parathyroid: A report of two cases. *Acta Cytol* 37:747-751, 1993
12. Friedman M, Shimaoka K, Lopez CA, Shedd DP: Parathyroid adenoma diagnosed as papillary carcinoma of thyroid on needle aspiration smears. *Acta Cytol* 27:337-340, 1983
13. Lowhagen T, Sprenger E: Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smears: A review of 60 cases. *Acta Cytol* 18:192-197, 1974
14. Beecham JE: Coexistent disease as a complicating factor in the fine needle aspiration diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 30:435-438, 1986