

림프구 침윤이 풍부한 갑상선 유두상 호산성세포 암종

- 1예 보고 -

한림대학교 의과대학 병리학교실

김 순 란 · 손 진 희

= Abstract =

Lymphocyte Rich Papillary Oxyphilic Carcinoma of Thyroid

- A Case Report -

Soon Ran Kim, M.D., Jin Hee Sohn, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University

Lymphoid infiltration can be seen in some lesions such as Hashimoto's thyroiditis, subacute thyroiditis and several neoplasm of the thyroid. In case of malignancy, there are a few reports of lymphoid infiltration in the diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma. But heavy lymphoid infiltration without evidence of sclerosis is uncommon.

We experienced a case of papillary oxyphilic carcinoma with massive lymphoid infiltration, which looks like Warthin tumor of salivary gland. However cytological feature of epithelial cells exhibit that of papillary carcinoma.

Key words: Papillary oxyphilic carcinoma, Heavy lymphocytic infiltration, Warthin tumor

서 론

갑상선 유두상 암종은 전체 갑상선암종중 80%를 차지할 정도로 가장 많으며 젊은 여자에서 주로 볼 수 있다. 조직학적 유형은 대개 유두상 모양을 하고 있지만 여포형을 보이거나 섞여 있는 형이 있어 진단에 어려움이 있

는 경우가 있다. 그러나 특징적인 조직, 세포학적 소견으로 비교적 쉽게 진단이 가능한 것으로 알려져 있다. 또한 호산성 세포 변형, 큰 키세포 변형, 원주세포 변형, 미만성 경화성 변형등 몇가지 변형의 유두상 암종이 알려져 있고 이들은 다양한 조직학적, 임상적 양상을 보인다. 그중 호산성, 또는 Hürthle 세포 변형

은 전체 유두상 암종의 1%에서 11% 정도를 차지하는 것으로¹⁾ 유두상 구조를 보이지만 구성하는 세포들이 대부분 호산성 세포로 이루어진 경우를 말한다. 세포의 핵은 유두상 암종의 전형적인 특징을 보이거나 크고, 과염색성 그리고 다형성의 Hürthle 세포 형태를 보이고²⁾ 세포질은 풍부하고 호산성이다. 이 드문 변형의 임상 양상은 잘 알려져 있지 않으나, 일부에서는 전형적인 유두상 암종과 유사하다고 하고, 다른 한편에서는 Hürthle 세포 변형이 더 예후가 나빠서, 10년 동안의 암재발율과 사망률이 높다고 주장하였다^{3,4)}.

유두상 암종내의 림프구 침윤은 간혹 유두상 암종내와 주변 갑상선 실질에서 소량 동반될 수 있으며, 특히 미만성 경화성 변형에서 림프구 침윤이 저명한 증례가 있다⁵⁾. 이들이 예후에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 않으며, 갑상선 암종에서 염증 세포 출현은 숙주와 종양 사이의 면역 상관관계를 알려주는 것이라고 추정하고 있지만, 염증세포가 아주 많은 경우는 염증 질환과의 감별에 어려움이 있으리라 생각된다.

저자들은 매우 심한 림프구의 침윤을 가지며 많은 호산성 세포로 구성되어 타액선의 유두상 림프종성 낭선종과 조직학적으로 유사성을 보이는 유두상 암종을 경험하여 이를 문헌 고찰과 더불어 보고하고자 하였다.

증 례

1. 임상적인 소견

33세 여자 환자가 3년 전부터 촉진된 우측 전경부 종괴를 주소로 내원하였다. 내분비 증상에 관한 가족력이나 다른 내분비선 종양의 기왕력은 없었다. 이학적 소견상 우측 전경부

에서 2×2cm 크기의 무통성인 가동성 종괴가 촉진되었고, 우측 쇄골 상부에서 림프절이 촉진되었다. 갑상선 기능 검사는 정상이었으나 갑상선 스캔상 우엽 부위에서 저흡수결절 소견이 관찰되었다. 종괴에서 세침 흡인 세포 검사를 시행한 후 갑상선 절제술을 시행하였고 수술후 현재까지 3년간 외래 추적관찰 중이나 아직 특이 소견은 발견되지 않았다.

2. 세포학적 소견

도말된 세포들은 염증성 배경에 난원형 세포들이 특이한 구조적 형태는 띄지 않은 채 중등도의 세포 밀도를 가지고 모여있거나 분산되어 있었다(Fig. 1). 세포들은 풍부한 과립상의 호산성 세포질과 큰 중등도의 과염색성 핵을 가지고 있으며 경미한 이형성을 보이고, 비교적 저명한 핵구는 관찰되나, 핵봉입은 관찰되지 않고, 핵소체는 간혹 발견되었으며, 심한 림프구성 염증 세포와 혼재되어 나타났다(Fig. 2). 또한 다른 부위에서는 이물질형의 거대세포도 같이 관찰되었다.



Fig. 1. Aspirates show loose nests of follicular cells with round to oval nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm in the lymphocytic background (Papanicolaou, x40)

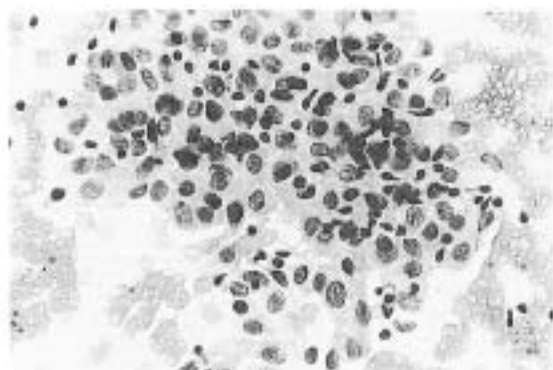


Fig. 2. The oxyphilic tumor cells have ground glass nuclei with nuclear groove or nucleoli and abundant eosinophilic cytoplasm (Papanicolaou, $\times 400$)

3. 병리조직학적 소견

종양은 장경 2cm의 경계가 분명한 원형의 회백색 종괴였다. 현미경 소견상 심한 림프구의 침윤에 뚜렷한 유두상 구조를 가진 종양세포가 있고, 각 유두의 내부에도 심한 염증세포의 침윤을 보여 마치 림프절에 유두상암종이 전이된 것 같은 소견을 보였다. 일부에서 작은 낭성 변화도 관찰되었다. 침윤한 염증 세포는 대부분이 림프구였으나 드물게 형질 세포도 섞여 있었다. 종양 세포는 크고 다형성을 보이며, 풍부한 과립상의 호산성세포질을 가지고 있었다. 핵들은 모여있거나 겹쳐져 있고 주로 소수포성이며 핵소체도 흔히 관찰되어 통상의 유두상암종과 조금 다른 양상을 보였으나, 간유리성 핵질, 불규칙한 핵막의 주름함몰, 핵구(nuclear groove)를 보여 통상의 유두상 암종세포의 양상을 보이는 경우도 있었다. 그러나 핵봉입은 잘 관찰되지 않았다(Fig. 3). 주변 실질에도 미만성 림프구 침윤을 보이는 부분이 있었다. 침윤된 염증세포에 대한 면역조직화학염색상 대부분이 UCHL-1에 양성인 T림프구가 미만성으로 나타났으나, CD20에 양성인 B림프구도 여러군데 결절성으로 뭉쳐서 보이고 S-

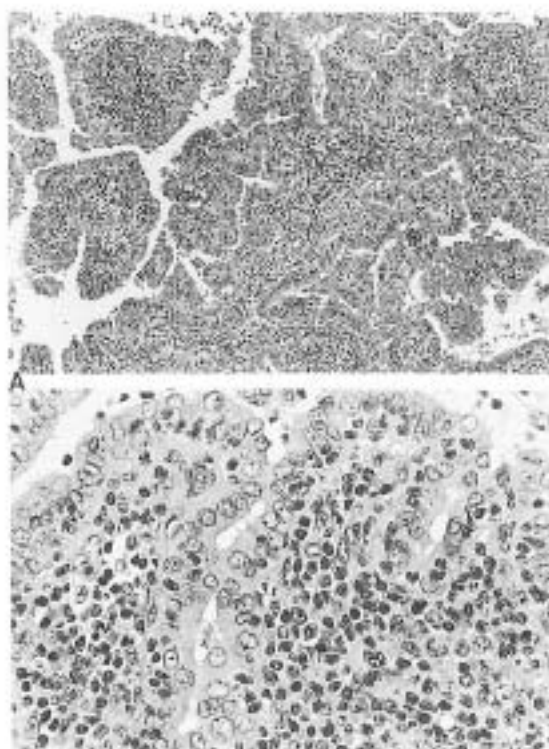


Fig. 3. A: Histologic section discloses proliferation of oxyphilic tumor cells arranged in papillary pattern. Heavy lymphocytic infiltration is noted in the papillary stalk (H&E, $\times 40$). B: The lining cells of papillae show abundant eosinophilic cytoplasm and typical nuclei of ordinary papillary carcinoma of thyroid. The inflammatory cells are composed of mainly lymphocytes, a few plasma cells and Langerhans cells (H&E, $\times 400$).

100단백 양성인 Langerhans 세포와 CD68에 양성인 조직구양 세포도 흩어져서 혼재하고 있었다.

고 찰

갑상선의 유두상 암종은 유두상으로 배열된 세포군집들이 특징적인 세포학적 소견인 핵구, 핵봉입, 핵막의 주름함몰등을 보이는 것으로서

세포학적 검사에서 비교적 진단이 용이하다. 그러나 이러한 핵의 소견들은 유두상 암종 이외의 다른 병변 즉, 다결절성 갑상선종, 여포성 종양, Hashimoto 갑상선염, Hürthle 세포종양등에서도 관찰될 수 있으므로 여러 가지 소견을 종합하여 진단하게 된다. 호산성 세포 유두상 암종은 호산성 세포가 많은 부분을 차지하는 유두상 암종으로 드물고 예후가 불량한 유두상 암종과 같거나 나쁘다고 알려진 유두상 암종의 한 아형이다. 호산성 세포와 더불어 많은 염색세포의 침윤을 동반한 예는 더욱 드물어 1995년 Rovin등⁸⁾이 처음 기술하였다 호산성세포 유두상암종의 진단에는 호산성 변화를 보이는 갑상선염이나 증식성 결절과의 감별이 필요하다. 즉, 양성파 악성 Hürthle 세포 종양은 대개가 여포상 구조를 하고 있고 구성하는 세포들이 풍부한 미세파립성, 호산성 세포질을 보이며 뚜렷한 핵소체를 가진 크고 다형성인 핵을 보이고 있는 것으로 감별할 수 있다. 그러나 Hürthle 세포 종양이 유두상구조를 일부 보일 경우 호산성세포 유두상 암종과 유두상 구조를 보이는 Hürthle 세포 종양과의 감별에 어려움이 있을 수 있다. 그러나 유두상 구조가 대부분을 이루고 세포밀도가 높으며 세포간의 뚜렷한 경계가 관찰되면서, 핵구, 핵붕괴, 핵막의 주름함몰 등의 특징적인 유두상 암종의 세포학적 소견을 보이면 유두상 암종으로 감별 진단할 수 있으리라 생각된다⁹⁾. 또한 큰키변형 유두상암종과의 감별을 필요로 하는데, 이 세포들은 높이와 넓이의 비율이 2:1을 넘으며 전성 Hürthle세포보다 세포질의 폭립상과 핵의 이형성 정도가 경미하다³⁾.

저자들의 예는 유두의 지지대에 심한 림프구 침윤을 보이는 것이 특징적인 소견으로 과거에 보고된³⁾ 유두상 호산성세포 암종과는 구분이 된다. Rovin 등의 보고⁸⁾와 마찬가지로 본 증례에서 림프구 침윤의 조직 발생학적 그리고 병태생리학적 의의는 명백하지 않다. 그

러나 Warthin 종양의 발생이 타액선 주위의 림프절에 있던 이소성 관상피세포의 종양성 증식이나 타액선내 관상피세포의 종양성 증식과 그에 따른 반응성 이차성 림프구 침윤에 의한 것이라고 알려져 있는 점을 상기하면^{7,8)}, 본 증례도 같은 가능성이 있으리라 생각된다. 한편 갑상선 유두상암종에서 종종 보고되는 염색세포 침윤은 종양-숙주 면역반응으로 종양 세포에 바로 인접한 T림프구의 존재는 종양세포의 특수한 면역성 용해에 관련하거나 단순히 점막상피에 대한 정상 귀소본능 기전에 의한 것이라는 주장도 있다⁹⁻¹¹⁾.

일부 보고에서 종양의 림프구 침윤과 관련하여 종양세포의 MHC(major histocompatibility) 항원발현과 림프구의 침윤 정도와의 상관성을 조사한 결과 염색세포가 MHC molecule의 분비를 유도한다고 하였고, 여포 상피세포의 HLA-D 항원 발현이 갑상선 유두상암종 뿐만 아니라 여포성종양과 결절성 갑상선종 등에도 발견되나^{9,12)} 이의 중요성은 알려져 있지 않으며 다만 유두상 암종에서 HLA-DR 발현은 단순한 자가면역 질환에서 보이는 반응적 현상이라기 보다는 종양세포에서 일어나는 일차적인 항원 반응이라는 의견이 제시되고 있다¹⁰⁾. 저자들의 경우도 혼합성 염색세포의 침윤이 보였으나 T림프구가 미반성으로 많이 보이며 B림프구, 형질세포등이 섞여 있는 점이 HLA-DR항원 검사는 하지 않았으나 앞의 보고들과 유사한 면역 반응일 것으로 생각된다. 또한 S-100단백 양성인 Langerhans 세포가 비종양성 갑상선 실질, 선종이나 선암종보다 유두상암종에서 더 심한 침윤을 보이는 것으로 되어 있으며 이는 유두상암종의 좋은 예후인자로 알려져 있는데^{5,9)}, 저자들의 경우도 S-100단백 양성인 세포들이 흩어져서 다수 관찰되므로 예후가 좋으리라 생각된다. 그러나 추적 관찰기간이 3년으로 매우 짧으므로 아직 확실히 예측하기는 어려우리라 생각된다.

다음으로 호산성 세포와 다량의 염증세포, 또한 이물질형 거대세포가 함께 나타나는 저자들의 예와 같은 경우 세침 흡인 세포검사시 결절형 Hashimoto 갑상선염과의 감별에 어려움이 있으리라 생각된다. 그러나 호산성 유두상 암종의 경우는 갑상선염에 비하여 상피세포가 붕괴서 나타나고 양적으로 더 많으며 핵막의 함몰이나 핵구의 형성, 핵내 붕입체를 보이는 세포가 흔히 발견되나, 갑상선염의 경우는 세포부종의 소견과 약간의 과염색성이 보이지만 세포가 몇개씩 모이거나 흩어지서 나타나고 핵이 비교적 원형이면서 평탄한 핵막을 가지는 점 등으로 감별이 되리라 여겨진다. 그러나, 많은 증례의 축적과 이에 따른 더욱 광범위한 연구가 이루어져야 확실할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 33세 여자환자의 갑상선에서 호산성세포로 주로 이루어진 유두상 암종이 심한 림프구의 침윤을 동반하여 타액선의 Warthin 종양과 유사한 소견을 보이는 예를 경험하여 흡인 세포검사에 Hashimoto 갑상선염을 비롯한 다른 호산성세포를 가진 병변과의 감별시 반드시 염두에 두어야 함을 강조하고 이 증례의 최소성에 비추어 문헌고찰과 더불어 보고한다.

참 고 문 헌

1. Rovin L, Sylvia L, Virginia A: Papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. *Am J Surg Pathol* 19:810-14, 1995.
2. Marie E, Clara S, James E: Oxyphilic papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 103: 280-87, 1995.
3. Barbuto D, Carcangiu ML, Rossi J: Papillary Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland; a study of 20 cases(Abstract). *Lab Invest* 62:7A, 1990.
4. Wu PS-C, Hay ID, Hermann MA, et al: Papillary thyroid carcinoma(PTC), oxyphilic cell type: a tumor misclassified by the World Health Organization(WHO)? (Abstract). *Clin Res* 39:279A, 1991.
5. Gomez-Morales M, Alvaro T, Munoz M, et al: Diffuse sclerosing papillary carcinoma of the thyroid gland; immunohistochemical analysis of the local host immune response. *Histopathology* 18:427-33, 1991.
6. Evans HL: Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid; a study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol* 11:592-7, 1987.
7. Volpe R: Immunology of human thyroid disease. IN: Volpe R, Autoimmune disease of the endocrine system. Boca Raton;CRC Press 187-201, 1990.
8. Hicks JD: The histogenesis of adenolymphoma of the salivary glands. *J Pathol Bacteriol* 65:169-74, 1995.
9. Krandín RL, Bhan AK: Tumor infiltrating lymphocytes. *Lab Invest* 69:635-8, 1993
10. Robbins RA, Baldwin RW: T-cell subsets in tumor rejection responses. *Immunol Today* 6:55-8, 1985.
11. Bestlerle C, Presto F, Caretto A, et al.: Expression of class I and II human leukocyte antigens by thyrocytes and lymphocytic infiltration on human thyroid tumors; an immunofluorescence study. *Cancer* 7:53-6, 1991.
12. Schroder S, Schwarz W, Rehpennig W, Loning T, Bocker W: Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas; immunohistochemical study of 106 thyroid neoplasms correlated to follow-up data. *J Clin Pathol* 295-300, 1988.