거대 여포변형 갑상선 유두암의 초음파 진단

안강희¹, 김보현², 김인주², 김용기¹¹김용기내과의원, ²부산대학교병원 내분비대사내과

Ultrasonographic Diagnosis of Macrofollicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

Kang Hee Ahn¹, Bo Hyun Kim², In Joo Kim², Yong Ki Kim¹¹Kim Yong Ki Internal Medicine Clinic, Busan; ²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Macrofollicular variant papillary thyroid carcinoma (MFV-PTC) is rare variant of PTC, and is a well-differentiated thyroid carcinoma with large, follicular architecture and with nuclear characteristics of PTC. Fine needle aspiration (FNA) cytology is not helpful in the diagnosis in most of the cases, as the cytological features and ultrasonography may be difficult to distinguish from those of adenomatous goiter and macro-follicular adenoma. Here, we represent a case of MFV-PTC which has benign ultrasonographic findings and indeterminate cytology and review of the literatures. A 58-year-old woman referred for evaluation of enlarging palpable mass of right thyroid gland. A thyroid ultrasound revealed well defined isoechoic nodular lesion. FNA cytology showed suspicious for follicular neoplasm. Total thyroidectomy was done and the final diagnosis was MFV-PTC with capsular invasion.

Keywords: Macrofollicular variant; Papillary thyroid carcinoma; Ultrasonography

서론

거대 여포변형 갑상선 유두암은 아주 드문 변형으로 1991년 Albores-Saavedra 등[1]이 처음으로 기술하였다. 거대 여포변형 갑상선 유두암은 특징적으로 200마이크로미터를 초과하는 거대 여포가 병리조직 단면적의 50% 이상을 차지하고 있으면서, 거대 여포는 갑상선 유두암의 특징적인 핵 소견인 크고 중첩되어 있는 핵과 핵구(nuclear grooves) 또는 거짓붕입체(pseudoinclusions)

를 가진 투명한 핵으로 이루어진 세포들로 둘러싸여 있다[1]. 거대 여포변형 갑상선 유두암은 다양한 임상양상을 가지는 것으로 알려져 있고, 초음파에서는 양성 갑상선 결절로 보여지는 경우가 많으며, 세침흡입세포검사를 통해서도 선종성갑상선종, 미만갑상선종 등의 갑상선 양성 질환으로 진단되는 경우가 많아 진단이 쉽지 않아 빈도는 드물지만 임상적으로 중요하다. 최근 저자들은 58세 여자 환자에서 양성 초음파 소견 및 미결정 세침흡입세포검사 소견을 보인 거대 여포변형 갑상선 유두암

Address for Correspondence: Bo Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: +82-51-240-7678, Fax: +82-51-254-3237
E-mail: pons71@hanmail.net

Received : 2018. 8. 3

Revised : 2018. 11. 9

Accepted : 2018. 11. 12

로 진단된 증례에 대하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

58세 여자가 오른쪽 전경부의 종괴가 점차적으로 커져서 병원에 왔다. 10여 년 전 갑상선 결절이 관찰되어 정기적인 검사 권유를 받았으나 검사를 하지 않았고, 최근 커지는 오른쪽 전경부 종괴에 대한 검사를 위하여 내원하였다. 과거력 및 가족력에는 특이사항은 없었다. 신체검사 소견에서 혈압은 124/82 mmHg, 맥박수 82회/분, 체온은 36.5℃였고, 오른쪽 전경부에 압통을 동반하지 않는 종괴가 촉진되었다. 검사실 소견으로 말초혈액 검사에서 혈색소 12.3 g/dL, 백혈구 8,380/mm³, 혈소판은 278,000/mm³였다. 갑상선기능검사는 총 T3 139 ng/dL (정상 80-200), 갑상선자극호르몬 2.16 μ IU/mL (정상 0.3-5.0), free T4 1.24 ng/dL (정상 0.75-2.00)로 정상이었다. 갑상선초음파검사에서 오른쪽 갑상선에 2.2 × 1.9 × 3.3 cm 크기의 비교적 경계가 명확하면서 거대석회화와 내부의 낭성 부분을 가지고 있는 등 에코음영의 결절이 관찰되었다(Fig. 1A). 2015년 미국 갑상선학회 권고안 및 2016년 대한 갑상선영상의학회에서 제시한 초음파 소견에 의한 악성위험분류체계에 따르면 낮은 의심(low suspicion)으로 분류되었다.

오른쪽 갑상선 결절의 낭성 부분에서 12 mL 콜로이드를 흡인하였고, 거대석회화를 포함한 곳에서 세침흡인세포검사를 시행한 결과 세포는 양성 세포, 구조는 유두상구조를 보여 Many papillary clusters of benign follicular cells 결과를 보였다. 1개월 뒤에 추가적인 세침흡인세포검사와 함께 *BRAF*^{V600E} 유전자변이 검사를 시행하였으나 세포검사에서 Bethesda system 분류로

class 2로 *BRAF*^{V600E} 유전자변이검사는 음성으로 나왔다. 이후 3개월 뒤에 다시 시행한 갑상선 초음파에서 낭성 부분은 감소되어 있었고 거대석회화를 동반한 경계가 비교적 명확한 2.2 × 1.9 × 3.3 cm의 결절이 관찰되었다. 내부에 미세석회화가 의심되는 부분도 보여 2015년 미국 갑상선학회 권고안 및 2016년 대한 갑상선영상의학회의 악성위험분류체계에 따르면 중등도의 의심(intermediate suspicion)으로 다시 분류되었다(Fig. 1B). 다시 세침흡인세포검사를 시행하였고 압도적인 유두상 배열을 보이는 세포군집을 보이고 일부 세포들에서 염색질의 공포상과 불완전한 핵구(nuclear groove)를 보이나, 핵의 소견은 전형적인 유두암의 소견과 달리 양성 소포세포의 소견을 보였다. 따라서 세포도 말 소견은 follicular neoplasm of papillary architecture로 보는 것이 가장 타당할 것으로 판단되었고, 초음파 소견과 종합해서 suspicious for follicular neoplasm 소견을 보였다. 종괴가 커지는 양상을 보여 수술을 시행하였고, 병리 조직의 현미경 소견은 200 μ m를 초과하는 거대 여포가 단면적의 50% 이상을 차지하면서 갑상선 유두암의 특징적인 핵 소견인 간유리 음영의 크고 중첩된 핵구를 가진 투명한 핵으로 이루어진 세포들로 둘러싸여 있으며(Fig. 2A-2C) 면역조직 화학염색에서 galectin, CD 19 양성이었다(Fig. 2D and 2E). Papillary carcinoma, macrofollicular variant, encapsulated with invasion으로 최종 진단되었다. 수술 후 추가적인 방사성 요오드치료는 시행하지 않았으며 이후 재발 소견은 없는 상태이다.

고 찰

거대 여포변형 갑상선 유두암은 병리조직 단면적의 50%를 초

Figure 1. Thyroid ultrasound in longitudinal view (A) and transverse view (B) showed well defined isoechoic nodular lesion (2.2 × 1.9 × 3.3 cm) in right thyroid lobe.

과하는 거대 여포(여포 직경 $> 200 \mu\text{m}$)로 구성되는 특징을 가지는 드문 갑상선 유두암 변형이다. 거대 여포를 둘러싸고 있는 세포는 특징적인 갑상선 유두암의 세포핵 소견인 큰세포핵과 간유리염을 가진 투명한 핵, 핵구(nuclear grooves)가 있는 핵을 가지고 있다[1]. 크기는 0.3 cm에서 11 cm까지 보고되었고(평균 3 cm) 기존의 갑상선 유두암처럼 여자에서 더 흔히 발생하고 대부분은 피막에 잘 둘러싸여 있다[2]. 거대 여포변형 갑상선 유두암은 거대 여포구조를 제외하고 여포변형 갑상선 유두암과 형태학적으로 유사하기 때문에, 여포변형 갑상선 유두암의 고도의 분화된 아형으로써 비교적 좋은 예후를 가질 것으로 여겨졌다[3]. 하지만 최근 보고되는 증례들에서는 다양한 임상양상을 보여주고 있다. 2014년까지 보고된 71증례를 분석해본 결과 거대 여포변형 갑상선 유두암은 대부분 피막으로 쌓여있으면서 경계가 명확하였지만 종양의 피막침범은 25%, 갑상선외침범(extrathyroidal extension)은 12%, 임파선 전이는 26%에서 관찰되었다. 원격 전이는 7%에서 관찰되었고, 전형적인 갑상선 유두암에서 보이는 3%보다 높게 관찰되었다[4]. 특히 3개의 비침습적인 피막으로 덮힌 거대 여포변형 갑상선 유두암과 3개의 경계가 뚜렷한(피막형성이 불확실한) 증례에서 혈관 및 피막침범이 없었음에도 임파선 전이가 발견되었다[5-8]. 또 다른 한 증례에서는 거대 여포변형 갑상선 유두암이 역분화암으로 진행되었고,

다른 두 개의 증례에서는 거대 여포변형 갑상선 유두암의 다발성 뼈 전이가 관찰되었다[5,8]. 따라서 거대 여포변형 갑상선 유두암의 임상경과는 기존의 고식적인 갑상선 유두암 및 여포변형 갑상선 유두암의 경과와는 다를 것으로 생각되어진다. 거대 여포변형 갑상선 유두암은 수술 전 진단이 아주 어렵다. 미세침 흡인세포검사서 위음성으로 진단이 잘되는 이유는 거대 여포구조로 인하여 세포보다 상대적으로 콜로이드가 많아지게 되고, 세포가 있다고 해도 국소적인 비정형세포형태로 보이는 경우가 많다[9]. 그리고 전형적인 갑상선 유두암보다 사종체(psammoma body)와 석회화가 거의 없다는 것도 수술 전 진단을 어렵게 만든다. 초음파에서는 특징적인 갑상선 유두암 소견인 taller than wide shape, irregular margin, marked hypoechogenicity, presence of calcification 등이 잘 보이지 않고, 대부분 경계가 명확하고 부드러운 원형의 균질한 고형결절 소견으로 양성 갑상선 결절의 특징적인 소견을 보이는 경우가 많아 이러한 초음파 소견 또한 진단을 더욱 어렵게 만든다[10]. 이러한 소견은 여포변형 갑상선 유두암과 초음파 소견이 유사하며 병리학적으로만 여포변형 갑상선 유두암에서 여포 크기는 20-40 μm 로, 거대 여포변형 갑상선 유두암의 250 μm 이상과 감별 가능하다[10].

본 증례에서 진단된 거대 여포변형 갑상선 유두암은 초음파 소견에서 경계가 비교적 명확하고 내부에 낭성 부분을 가진 등

Figure 2. Histologic appearance of the tumor, which shows numerous macrofollicles $> 200 \mu\text{m}$ with various sized follicle in thyroid and shows ground glass appearance, nuclear overlapping, nuclear groove in lining cuboidal cell around of macrofollicles (A-C: hematoxylin-eosin stain, $\times 12.5$, $\times 100$, $\times 400$) and galectin, CD 19 immunohistochemical stain positive (D, E).

에코성이면서 선형의 석회화가 동반되어있는 결절로 관찰되었다. 거대 여포변형 갑상선 유두암은 초음파에서 양성 결절로 보여지기 쉬우면서, 세침흡인검사를 시행하여도 위음성으로 나오는 경우가 많아 진단에 주의를 해야 한다. 따라서 임상 의들은 초음파에서 양성 갑상선 결절 소견을 보인다고 하더라도 드물게 거대 여포변형 갑상선 유두암의 가능성에 대해서도 반드시 염두해서 거대 여포변형 갑상선 유두암을 양성 결절로 오인하는 일이 없도록 주의해야 하겠다.

요약

본 증례는 갑상선 유두암의 드문 아형인 거대 여포변형 갑상선 유두암 증례로 갑상선 초음파에서 갑상선 유두암의 특징적인 초음파 소견이 없고 양성 결절로 여겨지는 경우가 많고, 세침흡인검사를 하더라도 위음성으로 나오는 경우가 많아 수술 전 진단이 쉽지 않기 때문에 미세침세포검사와 초음파 소견이 일치하지 않는 경우 특히 거대 여포변형 갑상선 유두암 혹은 여포성 변형 갑상선 유두암을 반드시 고려해야 한다.

중심 단어: 거대 여포변형; 갑상선 유두암; 초음파

REFERENCES

1. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991;22:1195-1205.
2. Emad R, Maha A, Kfoury HK, Al-Sheikh AM, Zaidi SN. Three cases of macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Ann Saudi Med* 2011;31:644-647.
3. Nakamura T, Moriyama S, Nariya S, Sano K, Shiota H, Kato R. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Int* 1998;48:467-470.
4. Yeo MK, Bae JS, Oh WJ, Park GS, Jung CK. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with extensive lymph node metastases. *Endocr Pathol* 2014;25:265-272.
5. Lugli A, Terracciano LM, Oberholzer M, Bubendorf L, Tornillo L. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:54-58.
6. Pusztaszeri M, Pache JC, Karenovics W, Kohler R, Triponez F, Bongiovanni M. A non-invasive encapsulated macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting with gross lymph node metastasis: a case report and literature review. *Thyroid* 2013;23:1178-1179.
7. Hirokawa M, Shimizu M, Terayama K, Kanahara T, Sonoo H, Manabe T. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. Report of a case with fine needle aspiration biopsy findings. *Acta Cytol* 1998;42:1441-1443.
8. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, et al. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: its clinicopathological features and long-term prognosis. *Endocr J* 2009;56:503-508.
9. Chung D, Ghossein RA, Lin O. Macrofollicular variant of papillary carcinoma: a potential thyroid FNA pitfall. *Diagn Cytopathol* 2007;35:560-564.
10. Lee YS, Kim SY, Hong SW, et al. Ultrasonographic features and clinicopathologic characteristics of macrofollicular variant papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e8105.