

## 갑상선 수질암과 갑상선 유두암의 충돌종양: 5예 증례보고

충남대학교 의학전문대학원 외과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

정호철 · 김제룡 · 안병현 · 이진선 · 장일성 · 김진만<sup>1</sup>

### Medullary and Papillary Thyroid Carcinoma as a Collision Tumor: Report of Five Cases

Ho Chul Jeong, Je Ryong Kim,  
Byong Hyon Ahn, Jin Sun Lee, Eil  
Sung Chang, Jin Man Kim<sup>1</sup>

*Departments of Surgery, <sup>1</sup>Pathology,  
School of Medicine, Chungnam  
National University, Daejeon, Korea*

Medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma are different subtypes of thyroid carcinoma. The concomitant occurrence of medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma as a collision tumor is rare. We describe five cases of medullary and papillary thyroid carcinoma as a collision tumor. Four women and one man underwent thyroidectomy for treatment of thyroid cancer. Collision tumor was then detected by histopathologic finding. Genetic testing, point mutation of the BRAF gene or mutation of the RET gene was performed in three cases. However, only one case had point mutation of the BRAF gene. Exact diagnosis of this uncommon event is important because the strategies for treatment of papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma are different.

**Key Words:** Collision tumor, Medullary thyroid carcinoma, Papillary thyroid carcinoma

**중심 단어:** 충돌 종양, 갑상선 수질암, 갑상선 유두암

Received February 12, 2014,  
Revised March 15, 2014,  
Accepted March 24, 2014  
Correspondence: **Je Ryong Kim**  
Department of Surgery, School of Medicine,  
Chungnam National University, 282  
Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721,  
Korea  
Tel: +82-42-280-7175  
Fax: +82-42-257-8024  
E-mail: kimjr@cnu.ac.kr

## 서 론

충돌 종양(collision tumor)은 조직학적으로 다른 종양이 공존하지만 독립되어 있는 것으로 갑상선에서 수질암과 유두암이 동시에 존재하는 충돌 종양(collision tumor)은 매우 희귀하고 전체 갑상선 암에서 약 1% 미만을 차지하고 있다.(1) 드물게 발생함에도 불구하고 이들에 대한 정확한 진단이 중요한 이유는 치료 전략이 각각 다르고, 특히 수질암의 경우 다발성 내분비 선종의 일환으로 나타나는 경우가 있기 때문이다. 저자들은 갑상선암으로 수술 후 병리조직검사에서 충돌종양으로 진단된 5예에 대하여 보고하고자 한다(Table 1).

## 증 례

### 1) Case 1

61세 여자로 과거력상 고혈압으로 치료 받고 있으며, 형제 중

대장암 가족력이 있는 환자로 갑상선 가족력은 없었다. 건강 검진에서 갑상선 우엽에서 12 mm 크기의 등에코성 결절, 좌엽의 상부에서 6.5 mm의 경계가 불분명한 저에코성의 키 큰(taller than wide) 결절이 발견되었고, 수술 전 좌엽 상부의 키 큰 결절에서 시행한 세침흡인세포검사서 갑상선 유두암으로 진단되었다. 이 외에도 좌엽 중부에서 최대직경 7 mm와 9 mm 크기의 저에코성 결절이 추가로 발견되어, 다발성 결절을 동반한 유두암 진단하에 갑상선 전절제술과 양측 중심 림프절 광청술을 시행하였다. 수술 후 병리조직 검사에서 좌엽에 5 mm의 유두암이 있었으며, 좌엽의 8 mm와 7 mm를 가지는 수질암이 진단되었다.

### 2) Case 2

67세 여자로 제2형 당뇨병을 앓고 있었으며, 형제들이 당뇨병을 역시 가지고 있었다. 건강 검진에서 우엽 중간부위에 최대 직경 4 mm의 저에코성 병변이 발견되어 시행한 세침흡인세포 검사서 갑상선 유두암 의심 소견으로 나타났으며, BRAF 점 돌

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of patients with collision tumor

case	Age/ sex	Surgery	Initial diagnosis	PTC location	PTC size (cm)	MTC location	MTC size (cm)	No. of MLN	RET	BRAF
1	61/F	TT+CND	PTC	LU	0.5	LM	0.8, 0.7	0	-	-
2	67/F	RL+ipsilateral CND	PTC	RM	0.2	RM	0.2	0	NO	YES
3	56/M	TT+CND+MRND Rt.	PTC	RM	0.5, 0.5	RM	0.9	6	-	-
4	49/F	TT+CND	MTC	LM	0.8	RM	0.8	1	NO	-
5	61/F	TT+CND	PTC	LM	0.4	RU	0.6	0	NO	-

PTC = papillary thyroid carcinoma; MTC = medullary thyroid carcinoma; MLN = metastatic lymph nodes; TT = total thyroidectomy; CND = central neck dissection; RL = right lobectomy; MRND = modified radical neck dissection; LU = upper portion of the left lobe; LM = middle portion of the left lobe; RM = middle portion of the right lobe; RU = upper portion of the right lobe.

연변이 검사에서 양성 소견을 보였다. 수술은 갑상선 우엽 절제술 및 우측 중심 림프절 광청술을 시행하였다. 수술 후 시행한 병리조직 검사에서 우엽에 2 mm의 유두암과 2 mm의 수질암이 존재하였다. 추가적으로 더 이상의 수술은 시행하지 않고 추적 관찰 중이며, RET 유전자 돌연변이 검사에서는 이상이 발견되지 않았다.

### 3) Case 3

56세 남자로 과거력에서 특이 소견 없었으며, 가족력에서 어머니가 유두상 갑상선암으로 수술을 시행하였다. 초음파 검사상 갑상선 우엽에 5 mm의 저에코성 큰 결절이 발견되었으며, 이 결절에서 시행한 세침흡인세포검사상 유두암으로 진단되었다. 또한 우엽의 중간 외측에 양성으로 생각되는 1.6 cm 크기의 저에코성 결절도 관찰되었다. 수술 전 시행한 PET-CT에서 우측 경부 level IV의 림프절 전이 소견이 의심되어, 갑상선 전절제술 및 중심 림프절 광청술과 우측 변형 근치 경부 광청술을 시행하였다. 수술 후 병리조직 검사에서 우엽에 5 mm 크기의 두 개의 유두암과 9 mm 크기의 수질암이 진단되었다. 우측 변형 근치 경부 광청술에서 3개의 림프절과 중심 림프절 광청술에서 6개의 림프절 중 3개에서 수질암의 전이가 발견되었다.

### 4) Case 4

49세 여자 환자로 과거력상 고혈압을 진단받았으며, 가족력상 특이 소견은 없었다. 수술 전 초음파에서 우엽 중간에 최대 직경 8 mm의 저에코성 결절이 보였으며, 세침흡인세포검사상 수질암으로 진단되었다. 수술 전 칼시토닌 수치는 363.7 pg/ml로 증가되어 있었으며, 갑상선 전절제술 및 중심 림프절 광청술을 시행하였다. 수술 후 병리조직 검사에서 우엽에서 8 mm의 수질암이 발견되었고, 좌엽에서 1 mm의 유두암이 발견되었다. 중심 림프절 광청술로 얻은 12개의 림프절 중 우측 중심 림프절에서 1개의 수질암의 전이가 발견되었다. 수술 후 시행한 RET 유전자 돌연변이 검사에서는 이상 소견이 없었다. 수술 후 시행한 칼

시토닌 수치는 정상화 되었다.

### 5) Case 5

61세 여자 환자로 과거력상 특이 소견은 없었으며, 자매에게 갑상선암 가족력이 있었다. 초음파 검사상 갑상선 좌엽에 4 mm 크기의 결절과 우엽 상부에 6 mm의 저에코성 병변이 있었으며, 우엽에서 시행한 세침흡인세포검사상 유두암으로 진단되었다. 수술은 갑상선 전절제술 및 중심 림프절 광청술을 시행하였다. 수술 후 병리조직 검사에서 우엽에 6 mm의 수질암이 발견되었고, 좌엽에서는 4 mm의 유두암이 발견되었다. 이 증례는 수술 전 진단과 수술 후 진단이 다른 예로서 특기할 만 하다. 수술 후 시행한 RET 유전자 돌연변이 검사에서는 이상 소견이 없었다.

## 고 찰

충돌 종양(collision tumor)은 하나의 조직 또는 장기에서 조직학적으로 완전히 다른 기질 또는 기저막을 가지는 두 개 이상의 종양이 동시에 존재하는 것으로 각각 다른 일차 종양으로 간주한다.(2) 갑상선 유두암과 수질암은 서로 다른 갑상선의 종양이다. 유두암의 경우 싸이로글로불린 생성 여포 세포에서 발생하지만, 수질암의 경우 칼시토닌 생성 세포에서 기인한다. 갑상선 수질암은 신경관에서 기원한 소포결 C 세포에서 발생하는 희귀한 암으로 모든 갑상선 악성 종양의 5~10%를 차지한다. 유두암은 갑상선 악성 종양의 90%를 차지하며, 예후가 수질암에 비해 좋은 것으로 알려져 있다.

갑상선 수질암의 경우 전형적인 병리적 소견에서 아밀로이드가 풍부한 간질, 기동과 등지형의 배열, 적은 비정형과 핵의 균일성, 신경분비과립, 그리고 칼시토닌과 CEA의 면역염색 소견을 보인다. 갑상선 유두암의 경우 병리적 소견에서 유두상 돌기형성 및 핵의 Orphan annie nuclei가 특징적이며 psammoma body가 흔히 유두상 돌기에 나타난다. 4번째 증례 환자의 조직 병리학적 검사에서 유두암과 수질암 병변 부위의 각각의 현미경

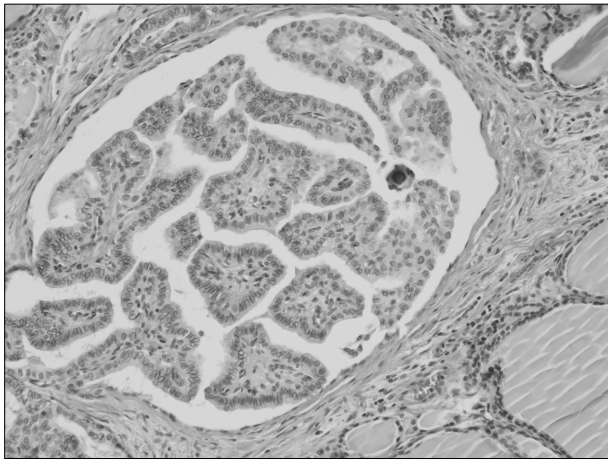


Fig. 1. Papillary thyroid carcinoma lesion in case 4 patient (H&E stain,  $\times 200$ ). Papillary structure lined by cuboidal to columnar cells with occasional nuclear inclusions and a psammoma body.

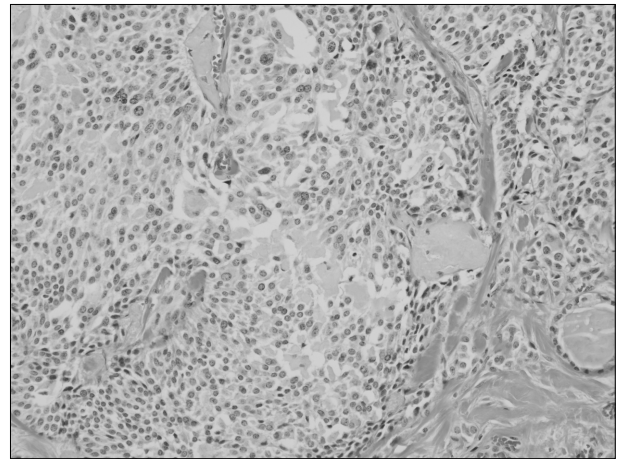


Fig. 2. Medullary thyroid carcinoma lesion in case 4 patient (H&E stain,  $\times 200$ ). Stromal deposits of amyloid are seen along with relatively uniform, cytologically bland cells. An entrapped follicle is evident in the right lower region.

소견을 Fig. 1과 Fig. 2에서 보여주고 있다.

RET 유전자의 돌연변이, 사이로신활성효소 수용체 RET (ret/PET)와 NTPK1의 재배열, 그리고 BRAF 유전자의 점 돌연변이가 갑상선 유두암에서 보고되어 왔다.(3-6) 그러나 정확한 발병원인은 밝혀지지 않았고, 유전적 배경 또한 가설로만 존재한다. 본 증례처럼 동일 갑상선에 수질암과 유두암이 동시 발생하는 것은 드문 현상으로 2개의 형태로 분류될 수 있는데, 본 증례처럼 서로 다른 위치에 발생하는 경우와 이중 분화의 형태로 혼합되어 나타나는 경우가 있다.(6-13) 보고한 증례는 모두 충돌종양의 범주에 속하는 것으로 수질암과 유두암이 두 개의 서로 다른 위치에서 정상 갑상선 조직에 의해 분리되어 있다.

수질암과 유두암이 동시에 나타나는 양상은 이전부터 보고되어 왔으며, 이러한 종양은 여성과 60대에서 80대 사이에 더 빈발하게 나타났고, 촉진 가능한 경부의 종괴를 보였다.(1,7-16) 본 증례 환자들의 경우 5명 중 4명이 여자, 한명이 남자였으며, 모두 검진상 우연히 발견되어, 촉진될 정도의 크기를 보이지는 않았다. 갑상선 유두암 및 수질암의 림프절 전이가 보이는 경우는 소수의 환자만이 보고되었다.(9,1,12) 이러한 림프절 전이는 2가지 형태로 나타날 수 있는데, 하나 또는 두 성분의 순수 종양 세포 집단이거나, 동일 림프절 내에 두 성분의 혼합 림프절 전이로 보고되었다.(14,17). 원격 전이는 대부분 종격동, 폐, 간, 뼈에 나타나는 것으로 보고되었다.(18)

Fugazzola 등(8)은 충돌종양이 가족력을 보이거나 정확한 발병 기전에 대해서는 알 수 없었다고 보고하였다. RET 종양 유전자의 분석은 상반된 결과를 보여주었다. Brauckhoff 등(19)과 Papi 등(20)은 갑상선 수질암과 유두암 모두의 발달에서 RET 유전자의 점 돌연변이가 잠재적인 역할을 가지고 있다고 보고했

다. 그러나, Cerrato 등(21)은 산발성 갑상선 수질암의 절반은 RET 유전자 돌연변이가 나타나지 않고 RB (retinoblastoma)와 TP53 종양 억제 경로 등의 다른 유전자가 갑상선 수질암의 형성에 관여할 것이라고 보고하였다. Rossi 등(1)은 RET와 BRAF 유전자 모두가 갑상선 수질암과 유두암 충돌종양의 기원에 중요한 역할을 한다고 보고했다. 특히 RET의 원발암 유전자는 갑상선 수질암의 형성에 중요한 역할을 했다. Vantyghem 등(15)은 가족성 갑상선 수질암과 유두암의 충돌종양 11예를 보고했지만 RET 유전자의 결함은 존재하지 않았다. 또한 그는 다른 유전자 혹은 RET 유전자의 비공통적인 드문 이상이 이러한 충돌종양의 발생에 관여할 것이라고 제시했다.

전반적으로, 분자생물학적인 근거들은 두 개의 다른 그룹의 종양이 공통된 줄기세포에서 파생되지 않는다는 것을 보여준다.(22,23) C 세포들은 네번째 인두낭으로부터 분화된 맨끝아가 미소체에서 기원하고, 반면에 사이로글로블린과 갑상선 호르몬 생산 세포들은 혀의 중앙 내배엽 원기에서 분화된 여포성 표피세포에서 기원하므로 각각의 암의 기원은 발생학적으로 다르다고 볼 수 있다.

저자들이 보고한 5개의 증례들 중 3개의 증례에서 RET 유전자 돌연변이 혹은 BRAF 점 돌연변이 검사가 시행되었고, 1개의 증례에서만 BRAF 점 돌연변이가 확인되었다. 그러나 충돌종양이 존재하는 경우 특히 갑상선 암의 가족력이 있는 환자 및 가족에서 갑상선암에 대한 예측을 위하여 RET 및 BRAF 유전자 검사는 시도할 가치가 있어 보인다. 갑상선에서 수질암과 유두암의 충돌종양은 드문 현상이지만 정확한 진단이 중요한 이유는 이들의 치료전략이 서로 다르고, 특히 수질암의 경우 제 2형 다발성 내분비 선종증의 여부를 감별할 필요가 있기 때문이다.

## REFERENCES

- Rossi S, Fugazzola L, De Pasquale L, Braidotti P, Cirello V, Beck-Peccoz P, et al. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:281-9.
- Brandwein-Gensler M, Urken M, Wang B. Collision tumor of the thyroid: a case report of metastatic liposarcoma plus papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2004;26:637-41.
- Younes N, Shomaf M, Al Hassan L. Simultaneous medullary and papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis in the same patient: case report and review of the literature. *Asian J Surg* 2005;28:223-6.
- Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:1454-7.
- Alberti L, Carniti C, Miranda C, Roccato E, Pierotti MA. RET and NTRK1 proto-oncogenes in human diseases. *J Cell Physiol* 2003;195:168-86.
- Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, Krishnan L, Pojer R, Richardson AL, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:249-57.
- Darwish A, Satir AA, Hameed T, Malik S, Aqel N. Simultaneous medullary carcinoma, occult papillary carcinoma and lymphocytic thyroiditis. *Malays J Pathol* 1995;17:103-7.
- Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Ghilardi G, Alberti L, Romoli R, et al. Multigenerational familial medullary thyroid cancer (FMTC): evidence for FMTC phenocopies and association with papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:53-63.
- Gero MJ, Lipper S, Chernys AE, Silver L. Medullary and papillary carcinomas occurring as a collision tumor: report of a case. *Clin Nucl Med* 1989;14:171-4.
- González-Cámpora R, Lopez-Garrido J, Martin-Lacave I, Miralles-Sánchez EJ, Villar JL. Concurrence of a symptomatic encapsulated follicular carcinoma, an occult papillary carcinoma and a medullary carcinoma in the same patient. *Histopathology* 1992;21:380-2.
- Ishida T, Kawai T, Iino Y, Shinozaki K, Oowada S, Izuo M. Concurrent medullary carcinoma adjacent to papillary carcinoma of the thyroid--a clinicopathological and electron microscopic study. *Gan No Rinsho* 1985;31:1814-20.
- Kobayashi K, Teramoto S, Maeta H, Ishiguro S, Mori T, Horie Y. Simultaneous occurrence of medullary carcinoma and papillary carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol* 1995;59:276-9.
- Lamberg BA, Reissel P, Stenman S, Koivuniemi A, Ekholm M, Mäkinen J, et al. Concurrent medullary and papillary thyroid carcinoma in the same thyroid lobe and in siblings. *Acta Med Scand* 1981;209:421-4.
- Lax SF, Beham A, Kronberger-Schönecker D, Langsteger W, Denk H. Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-mixed or collision tumour? Clinicopathological analysis of three cases. *Virchows Arch* 1994;424:441-7.
- Vantyghem MC, Pigny P, Leteurtre E, Leclerc L, Bauters C, Douillard C, et al. Thyroid carcinomas involving follicular and parafollicular C cells: seventeen cases with characterization of RET oncogenic activation. *Thyroid* 2004;14:842-7.
- Pastolero GC, Coire CI, Asa SL. Concurrent medullary and papillary carcinomas of thyroid with lymph node metastases. A collision phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1996;20:245-50.
- Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Ishizaki T. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic variant of medullary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:631-5.
- Papotti M, Negro F, Carney JA, Bussolati G, Lloyd RV. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. *Virchows Arch* 1997;430:397-405.
- Brauckhoff M, Gimm O, Hinze R, Ukkat J, Brauckhoff K, Dralle H. Papillary thyroid carcinoma in patients with RET proto-oncogene germline mutation. *Thyroid* 2002;12:557-61.
- Papi G, Corrado S, Pomponi MG, Carapezzi C, Cesinaro A, LiVolsi VA. Concurrent lymph node metastases of medullary and papillary thyroid carcinoma in a case with RET oncogene germline mutation. *Endocr Pathol* 2003;14:269-76.
- Cerrato A, De Falco V, Santoro M. Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. *J Mol Endocrinol* 2009;43:143-55.
- Nangue C, Bron L, Portmann L, Volante M, Ris HB, Monnier P, et al. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: report of a case and review of the literature. *Head Neck* 2009;31:968-74.
- Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel EJ, Lloyd RV, et al. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. *Am J Pathol* 1999;155:1499-509.