

## 갑상선의 Poorly Differentiated (Insular) Carcinoma

성균관대학교 삼성서울병원 일반외과, <sup>1</sup>진단병리과

남석진 · 이상달 · 박해린 · 오영륜<sup>1</sup> · 양정현

### Insular Carcinoma: An Aggressive Subtype of Differentiated Thyroid Neoplasms

Seok-Jin Nam, M.D., Sang-Dal Lee, M.D., Hal-lin Park, M.D., Young-Ryun Oh, M.D.<sup>1</sup> and Jung-Hyun Yang, M.D.

**Purpose:** Insular carcinoma is a rare subtype of thyroid cancer which was first described by Carcangiu in 1984. Its aggressiveness is intermediate between well differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. But its origin, clinical features and prognosis are not yet clearly understood. We wanted to evaluate the clinical features, histologic characteristics and prognosis of insular thyroid carcinoma.

**Methods:** We studied 4 cases of insular thyroid carcinoma treated in Samsung Medical Center from March 1996 to April 1998. Age, sex, clinical features, treatment, pathology and follow up findings were reviewed, retrospectively.

**Results:** All patients were female and the mean age was 44 years. Three of all patients complained of anterior neck mass and one patient complained of low back pain and paresthesia of the right thigh. Two patients had metastatic bone lesions at the time of diagnosis. Preoperative fine needle aspiration cytology diagnosed follicular neoplasm in 2 cases and papillary carcinoma in 1. We performed total or completion total thyroidectomy and radioactive iodine therapy in 3 cases and radioactive iodine therapy alone in one. Extrathyroidal invasion, vascular invasion and multicentricity were noted in two cases. All four patients showed recurrence or distant metastasis in follow up over a period of 10 to 31 months and 2 of them died of distant metastasis during this follow up period.

**Conclusion:** Insular carcinoma is a special type of thyroid carcinoma with aggressive clinical course. Recurrence and extrathyroidal involvements are common and the prognosis is poorer than other well differentiated thyroid carcinomas. (Korean J Endocrine Surg 2001;1:108-112)

**Key Words:** Thyroid neoplasm, Insular carcinoma

**중심 단어:** 갑상선 종양, 인슐라 갑상선 암

Departments of General Surgery and <sup>1</sup>Diagnostic Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

Insular carcinoma는 갑상선의 악성 종양 중 비교적 드문 종류로 1984년 Carcangiu(1)에 의해 처음으로 기술되었다. 이 암종은 재발이 많고 그 악성의 정도가 분화암에 비해 심한 것으로 알려져 있으나 이의 분류에 대해서는 서로 다른 주장들이 있어 Carcangiu등(1)은 유두상 암의 변형이라고 하였고 Flynn등(2)은 미분화암의 일종이라고 하였으며 Manenti등(3)은 follicular carcinoma 연관성 RAS 종양 유전자를 소유한다는 점을 들어 이와 유사한 종류로 설명하고 있다. 최근에는 insular carcinoma를 새로운 형태의 갑상선 암으로 분류하려는 시도도 있는데(4) 이의 임상적 양상이나 예후에 대해서는 아직 확연히 정리되지 않고 있다. 이에 저자들이 치험한 4예의 insular carcinoma를 분석하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 방 법

1996년 3월부터 1998년 4월까지 삼성서울병원 일반외과에서 갑상선 암으로 수술받은 환자 중 병리조직검사에서 insular carcinoma의 결과를 보인 4예를 대상으로 연령, 성별, 임상적 양상, 치료, 병리결과, 추적검사소견 등에 대해 후향적 조사를 하였다.

각각의 환자에 대해 세침흡입 세포검사를 통해 갑상선 병변을 확인하였다. 수술 후 조직 표본에서 thyroglobulin 항체를 이용하여 thyroglobulin에 대한 반응을 관찰하였고 암세포의 혈관침윤이나 다발성 여부를 조사하였으며 타 장기에서의 발생 여부도 조사하였다. 혈중 thyroglobulin 수치는 수술 및 치료 전후의 변화를 주시하여 그 연관성을 정리하였다.

책임저자 : 남석진, 서울시 강남구 일원동 50  
☎ 135-710, 성균관대학교 삼성서울병원 일반외과  
Tel: 02-3410-3478, 3477, Fax: 02-3410-0040  
E-mail: sjnam@smc.samsung.co.kr  
게재승인일 : 2001년 4월 2일

## 결 과

환자는 모두 여성이었으며 연령은 51, 50, 47, 28세로 평균 44세였다. 환자의 주 증상은 3예의 경우 전 경부의 종물을 호소하였고 1예에서는 요통과 양측 하지의 통증 및 마비를 주소로 하였다. 전 경부 종물을 호소한 경우 중 1예는 27년 전 병명미상으로 우엽 절제술을 시행받고 20년 전 재차 좌엽 절제술을 받은 후 이번에 또 다시 경부 종물이 발생하여 내원한 예로 갑상선 암의 재발과 함께 진단 당시 폐전이 및 골전이가 동반 관찰되었다. 또한 요통을 호소한 증례 3의 경우도 요추부 및 우측 요골 부위에 골전이가 관찰되었다. 전 경부 종물을 호소한 젊은 여성의 경우(증례 4)는 내원 전 이미 두 차례에 걸쳐 조직 형태 불명의 갑상선암으로 타 병원에서 수술을 받고 재발한 환

자로 내원 당시 남아있는 갑상선 조직에서 발생한 종물생검상 insular carcinoma로 진단되었으며 폐전이가 관찰되어 좌측 폐 절제술 및 방사성 동위원소 치료 후 1년 뒤 골전이 및 간전이가 발생하였다. 수술 전 시행한 세침흡입세포검사상 2예에서는 종양세포들이 육주 또는 여포 모양으로 배열되어 있으며 과 염색성의 핵을 가진 여포상 종양을 진단할 수 있었으며 1예에서는 세포에서 유두상 돌출이 관찰되고 핵에 groove가 있으며 intranuclear inclusion을 보여 유두상 암으로 진단하였다. 한편 CEA, AFP 등의 종양표지자는 정상수치를 나타내어 진단에 도움을 주지 못하였다(Table 1). 수술을 시행한 3예의 병리조직검사상 종양세포들은 작은 섬 모양을 이루며 배열되어 있고 혈관이 풍부하였다. 섬 모양을 이루는 세포 군집들은 고형상이거나 부전형성 여포(abortive follicle)를 가지고 있었다(Fig. 1). 종양세포들은 분화가 좋지 않고 유사분열이 빈번하였으

Table 1. Clinicopathologic features of the cases

Patient	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age	51	50	47	28
Sex	F	F	F	F
Chief complaints	Ant. neck mass (recurred)	Ant. neck mass	LBP*, paresthesia of lower leg	Ant. neck mass (recurred)
Past history	Lt.lobectomy (27 yr ago) Rt.lobectomy (20 yr ago)	-	- Completion T <sup>†</sup> (1 yr ago)	total T <sup>†</sup> (6 yr ago)
CEA, AFP	Normal	Normal	Normal	Normal
Distant metastasis	Bone, lung	Bone	Lung	
Cytology	FN <sup>‡</sup>	PC <sup>§</sup>	FN	-

\* = low back pain; <sup>†</sup> = thyroidectomy, <sup>‡</sup> = follicular neoplasm; <sup>§</sup> = papillary carcinoma.

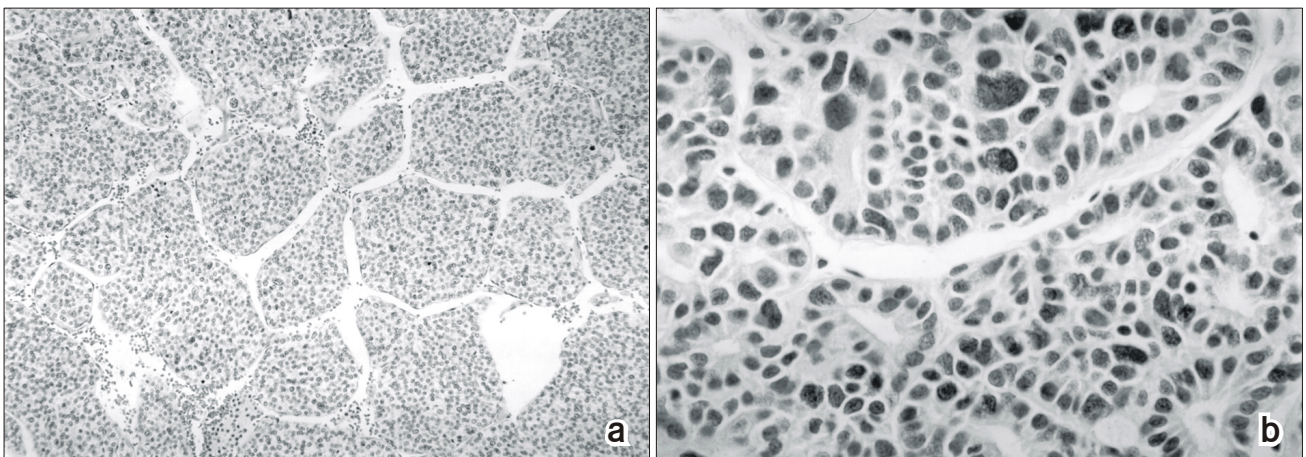


Fig. 1. Histologic finding. a) Tumor cells aggregates in insular pattern with prominent vascularity (×40). b) Tumor cells are arranged in solid pattern and focally show abortive follicle (×200).

Table 2. Operative findings and postoperative courses

Patient	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Operation	Completion T*.	Total T* & MRND <sup>†</sup> , Lt.	Total T*. & bone surgery	Conservative treatment
Frozen biopsy	FC <sup>‡</sup> (recurred)	PC <sup>§</sup>		
Size (cm)	4×3	2.2×2	2×2	
Extrathyroid	+	-	+	
Vascular invasion	+	-	+	
Multicentricity	+	-	+	
Thyroglobulin (specimen)	-		+	+(lung, liver)
Cytokeratin (specimen)	-		-	-
Chromogranin (specimen)	-		-	-
Calcitonin (specimen)	-		-	-
Postop. Tx.	I <sup>131</sup>	I <sup>131</sup>	I <sup>131</sup>	I <sup>131</sup> (radioiodine only)
Metastasis	Lung, bone Rt. Internal jugular chain	Rt. Internal jugular chain	Multiple bone	Liver
Follow up	Expired (2 yrs. later)	38 Mo.	12 Mo.	Expired (1 yr later)

\* = thyroidectomy; <sup>†</sup> = modified radical neck dissection; <sup>‡</sup> = follicular carcinoma; <sup>§</sup> = papillary carcinoma.

Table 3. Follow up of thyroglobulin level (ng/ml)

	Pre-treatment	Post-treatment 1	Post-treatment 2	Post-treatment 3
Case 1	9000	6000	25260	60000 (before expire)
Case 2	10.8	0.6	0.3	0.1 (recurred neck mass)
Case 3	20.2	10.9	0.3	18.1 (multiple bone metastasis)
Case 4	425	12.2	104	1418 (before expire)

Treatment = thyroidectomy with or without neck dissection in case 1, 2, 3. Radioiodine therapy in case 4.

며 종양내에 괴사가 동반되기도 하였다. 2예(증례 1, 3)에서는 다발성 병변으로 혈관침범 및 갑상선 이외 조직의 침범이 관찰되었다. 한편 4예 모두에서 재발 및 원격전이가 발생하였는데 재발로 내원한 2예(증례 1, 4)와 요통을 주소로 내원한 1예(증례 3)에서는 내원 당시 이미 골 전이나 폐전이가 동반된 상태였고 나머지 1예(증례 2)는 갑상선 전절제술 및 경부곽청술 시행 후 18개월 뒤 국소 재발로 내원하여 국소절제를 시행하였다. 수술 후 조직 표본에서의 thyroglobulin 반응 여부를 검사한 결과 3예 중 2예에서 양성반응을 보였고 3예 모두에서 cytokeratin, chromogranin 및 calcitonin은 음성 반응을 보였다. 수술을 시행받은 3예를 포함해 4예 모두에서 방사성 동위원소 치료를

하였다. 환자들은 12개월에서 38개월간 관찰한 현재 2명(증례 1, 4)이 사망하였다(Table 2). 한편 thyroglobulin level은 치료 전후에 의미있는 변화를 보였는데 수술 또는 방사성 동위원소 치료를 받은 후에는 수치가 감소하였다가 재발시 증가되는 양상을 보였다(Table 3).

## 고 찰

1984년 Carcangiu등(1)은 기존의 미분화 갑상선 암과는 달리 작은 종양세포들이 섬과 같은 등지를 형성하고 균일한 모습을 보이며 주변에 저세포성 섬유질로 둘러싸인 특이한 구조 형태를 지닌 암종을 발견하고 이를 insular car-

Table 4. Comparison among different published series

Author(y)	Mean age	Recurrence/metastasis n (%)	Mortality n (%)
Carcangiu, et al (1984) <sup>1</sup> N=25	55	21 (84)	14 (56)
Flynn, et al (1988) <sup>2</sup> N=4	55	3 (75)	3 (75)
Papotti, et al (1993) <sup>9</sup> N=63	55	19 (30)	11 (17)
Ashfaq, et al (1994) <sup>7</sup> N=41	44	6 (15)	5 (12)
Rodriguez, et al (1998) <sup>6</sup> N=6	32	2 (33)	2 (33)

cinoma로 기술하였다. 이 암종은 예후가 기존 종류의 분화암에 비해 불량하며 매우 드물어 진단은 매우 힘든 질환이다. 발생률은 보고마다 차이를 보이거나(1,5) 이태리에서 가장 많은 발생을 보이는 것으로 보고되고 있다. 환자의 발생 연령에 대해서는 대개 50세 전후한 것으로 알려져 있으며(1-3) 성별은 대체로 여성에게 많았다.(1,6) 저자들의 증례에서도 모두 여성으로 1예를 제외하고는 모두 50세 전후한 연령층이었다. 수술 전 시행한 세침흡입세포검사상 대부분 insular carcinoma를 진단하지 못하고 유두상암 혹은 여포상 종양을 의심하여 수술을 시행하였는데 Rodriguez등(6)은 6예 중 5예에서 유두상암으로 진단하고 수술을 시행하였다고 하였다. 치료에 있어서 Carcangiu등(1)은 수술 범위나 수술 후 동위원소 치료가 환자의 예후와는 무관하며 회의적인 반응을 보였으나 갑상선암에 대한 가장 적합한 수술 방법이 갑상선 전절제술로 알려져 있을 뿐만 아니라 Rodriguez등(6)을 비롯한 여러 사람들은 갑상선 암종 뿐만 아니라 전이된 부분에까지 동위원소의 흡수가 잘 된다는 점을 들어 수술 후 동위원소 치료를 권장하고 있다.(1,7-9) 한편 갑상선 수질암 또는 다른 신경내분비종양(neuroendocrine tumor)과는 그들의 carcinoid form의 유사성 때문에 감별을 요하기도 하는데(6) 이는 절제된 조직표본에서 thyroglobulin에 대해 양성 반응을 보이면서 calcitonin이나 chromogranin, CEA, epithelial membrane antigen, cytokeratin 등에 음성 반응을 보이는 것으로 감별이 가능하다고 하였다.(10) 저자들의 경우 다양한 면역화학검사는 시행하지 못하였고 3예에 대해 시행한 thyroglobulin 반응도에서 2예의 양성 반응을 나타내었다. 환자들은 과거력상 이미 갑상선에 대한 수술을 시행 받은 후 재발하였거나 요통 등 전신 증상을 호소하기도 하였는데 insular carcinoma의 가장 중요한 특징은 재발 및 전이가 흔하다는 점이다. 이에 대해 Carcangiu등(1)은 84%, Flynn등(2)은 75%의 재발 및 전이빈도를 보고한 반면 Ashfaq등(7)은 15% 정도로 낮게 보고하기도 하였으며 사망률도 기존의 분화암에 비해 상당히 높아 56~75%까지 보고되고 있다(Table 4). 저자들의 증례에서도 10개월부터 31개월간 추적 검사중 4명 모두 재발 및 전이를 보였으며 2명이 원격 전이로 사망하였다. 그 밖에 insular carcinoma는 갑상선 주

변조직까지의 침범이 흔하여 Ashfaq등(7)은 54%, Rodriguez등(6)은 33% 정도로 보고하였다. 한편 혈중 thyroglobulin 치는 치료와 재발에 대한 표식자 역할이 가능하였는데 Rodriguez등(6)은 thyroglobulin 이 종양의 재발 여부를 판정하는 데 도움이 되었다고 하였다.

## 결론

갑상선의 Insular carcinoma는 기존의 갑상선 암의 변형체인지 새로운 형태의 갑상선 암인지는 결론 내리기 어려우나 재발 및 전이가 많고 갑상선 주변 조직의 침범이 흔하여 경과 및 예후가 불량하므로 보다 적극적인 치료와 더불어 수술 후에도 세심한 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (insular) thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langhans's "Wuchernade Strum". *Am J Surg Pathol* 1984;8:655-8.
- 2) Flynn SD, Forman BH, Stewart AF, Kinder BK. Poorly differentiated (insular) carcinoma of the thyroid gland: an aggressive subset of the thyroid neoplasm. *Surgery* 104:963-70.
- 3) Manenti G, Pilotti S, Re FC, Della Porta G, Pierotti MA. Selective activation of ras oncogenes in follicular and undifferentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer* 30A:987-93.
- 4) Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, et al. Insular carcinoma, a distinct de novo entity among follicular carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12):1466-73.
- 5) Sasaki A, Daa T, Kashima K, Yokoyama S, Nakayama I, Noguchi S. Insular component as a risk factor of thyroid carcinoma. *Pathol Intern* 1966;46:939-46.
- 6) Rodriguez JM, Parrilla P, Moreno A, Sola J, Pinero A, Ortiz S, et al. Insular carcinoma: an infrequent subtype of thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 1998;187(5):503-8.
- 7) Ashfaq R, Vuitch F, Delgado R, Albores-Saavedra J. Papillary and follicular carcinoma with an insular component. *Cancer* 1994;73:416-23.
- 8) Justin EP, Seabold JE, Robinson RA, Walker WP, Gurli NJ, Hawes DR. Insular carcinoma: a distinct thyroid carcinoma

with associated iodine-131 localization. J Nucl Med 1991;32: 1358-63.

- 9) Papotti M, Botto MF, Favero A, Palestini N, Bussolati G. Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell comonent. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. Am J Surg Pathol 1993;17: 291-

301.

- 10) Dominguez-Malagon H, Guerrero-Medrano J, Suster S. Ectopic poorly differentiated (Insular) carcinoma of the thyroid: report of a case presenting as an anterior mediastinal mass. Am J Clin Pathol 1995;104(4):408-12.
-