간 전이를 포함한 다발성 전이로 발견된 갑상선 미세암

울산대학교 의과대학 서울아산병원, 내과학교실

이상진 · 김원구 · 김형용 · 이현기 · 김태용 · 고윤석

A Case of Thyroid Microcarcinoma with Multiple Metastases, Including Liver Metastasis

Sang Jin Lee, Won Gu Kim, Hyung Yong Kim, Hyun Gi Lee, Tae Yong Kim, Youn Suck Koh

Departments of Internal Medicine, College of Medicine, Ulsan University, Seoul Asan Medical Center

ABSTRACT

A 65-year-old woman presented with a dry cough and multiple various sized nodules in both lungs on chest X-ray. A CT scan showed a 9.5 cm sized hypervascular mass in the liver and a 5.5 cm sized intraabdominal mass. A percutaneous needle biopsy of one of the lung nodules revealed a metastatic follicular thyroid carcinoma. Therefore, thyroid ultrasonography was performed, which revealed a 1 cm sized nodule in the right thyroid lobe. Cytology, obtained by ultrasonography guided fine needle aspiration, revealed a follicular neoplasm. The tumor cells were weakly positive on galectin-3 immunostaining, which favored a follicular carcinoma. An ultrasonography guided biopsy of the liver and EUS (endoscopic ultrasonography)-guided biopsy of the intraabdominal mass revealed a metastatic follicular thyroid carcinoma in the liver and peritoneum. We report a very rare case of a follicular thyroid microcarcinoma, with multiple metastases to the lung, liver and peritoneum. (J Kor Endocrinol Soc 22:50~54, 2007)

Key Words: Follicular thyroid carcinoma, Intra-abdominal metastasis, Lung metastasis

서 론

분화 갑상선 암은 유두암(papillary carcinoma), 여포암(follicular carcinoma)으로 구분된다. 그 중 여포암은 전체 갑상선암 중 13%를 차지하며, 특히 요오드를 섭취하기 어려운 지역에서 많이 발생 하는 것으로 알려져 있다[1]. 갑상선 여포암의 경우 약 20%에서 갑상선 주위 림프절 전이를 보인다. 갑상선 암의 전이는 갑상선 주위의 경부 림프절 전이가 대부분이다. 조직학적 유형에 따라서 경부 림프절 전이도 차이를 보이는데 유두 암에서는 약 80%의 경부 림프절 전이가 보고되고 있다[2]. 갑상선 여포암의 원격전이의 빈도는 20%이다. 갑상선 여포암은 혈행성 전이를 주로 하며, 폐와 뼈로 전이가 되는 경우가 대부분이다[3]. 뼈로 전이되는 경우, 대퇴골 같은 장골 및 골반골, 흉골, 두개골 또는 척추골에 전이가 잘 된다.

갑상선 암의 여러 가지 예후예측 인자 중에서 가장 중요한 것은 원격전이(distant metastasis)의 유무다[4~5]. Shoup 등의 보고에 따르면 원격전이가 있을 경우, 평균 생존 기간은 4.1년이었으며, 10년 생존율이 26%이었다[6]. 또한 원격전이의 빈도는 갑상선 암의 크기와 관계가 있다. 갑상선 암은 크기가 클수록 원격전이의 빈도가 증가하게 되며, 직경 2 cm 이상에서는 원격전이의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있지만, 2 cm 이하에서는 전이를 잘하지 않는 것으로 알려져 있다[7].

여포성 갑상선 미세암의 다발성 전이는 임상적으로 드물며, 저자들의 문헌 조사에서 1 cm 크기의 여포성 갑상선 미세암이 직경 9.5 cm 크기의 간 종괴와 직경 5.5 cm 크기의 복강 내 종괴의 형태로 전이를 일으키는 경우는 없었다. 따라서 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2006년 8월 18일
통과일자: 2006년 10월 23일
책임저자: 김태용, 울산대학교 의과대학 내과학교실

증 례

환 자: 송OO, 65세 여자

주 소: 내원 1개월 전부터 시작된 마른 기침

현병력: 내원 1개월 전부터 객담을 동반하지 않는 마른 기침이 시작되었다. 개인의원에서 기침에 대한 대증 치료를 하였으나 증상의 호전이 없었다. 이에 시행한 단순 흉부 촬영에서 다발성의 폐 결절이 발견되어 추가적인 검사 및 치료를 위하여 본원으로 전원되었다.

과거력: 폐결핵이나 천식이나 알러지 질환 등의 병력은 없었고, 내원 11년 전에 당뇨병을 진단 받았으며, 경구 혈당 강하제를 복용하였다. 그리고, 내원 1년 전 고혈압을 진단받았다.

개인력: 경북 경주에 거주, 가정 주부

음주력, 흡연력, 가족력: 특이 사항 없음

신체 검사: 내원 시 혈압 143/79 mmHg, 맥박 62 회/분, 호흡 18 회/분, 체온 36.6℃이었으며, 의식은 명료하였고, 병색의 소견은 없었으며, 결막의 창백함 및 공막의 황달은 없었다. 경부 진찰에서 갑상선의 크기는 정상이었고 만져지는 결절은 없었다. 경부에 커져있는 림프절도 없었다. 흉부 청진에서도 호흡음은 깨끗하였으며, 심음은 규칙적이었고, 심잡음도 없었다. 복부는 부드럽고 평탄했으며, 장음은 약간 항진되어 있었다. 복부에서 간과 비장은 만져지지 않았으며, 압통과 반발통은 없었다.

검사 소견: 입원 당시에 시행한 말초 혈액검사에서 백혈구 6,700/mm^3, 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 224,000/mm^3이었으며, 혈액 생화학 검사에서 총 단백 7.2 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, AST 19 U/L, ALT 14 U/L, alkaline phosphatase 59 U/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, BUN 20 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, 종양 표지자 검사에서 alpha -fetoprotein 1.2 ng/mL, CEA 1.8 ng/mL였으며, 갑상선 기능 검사에서 총 T_3 171 ng/dL (정상 98~180), 유리 T_4 0.73 ng/dL (정상 0.8~1.9), TSH 3.3 μU/mL (정상 0.4~5)이었으며, 갑상선글로불린 9,160 ng/mL (정상 1~23.3)로 높게 나타났으며, 항 갑상선글로불린항체 228 U/mL (정상 0~60)였다.

방사선 소견: 흉부 단층 촬영에서 다양한 크기의 폐 결절이 양쪽 폐에 전체적으로 퍼져있었으며 조영제에 의해서 조영이 잘 되었다. 그리고, 종격동과 양쪽 폐문부의 림프선이 커져 있었다. 복부 단층 촬영에서는 간의 우엽에 9.5 cm 크기의 조영이 잘되는 종괴가 있었으며, 췌장 체부의 위쪽으로 5.5 cm 크기의 석회화가 동반된, 조영이 잘되는 종괴가 있었으며, 위의 소만부와 맞닿아 있었다(Fig. 1A, C).

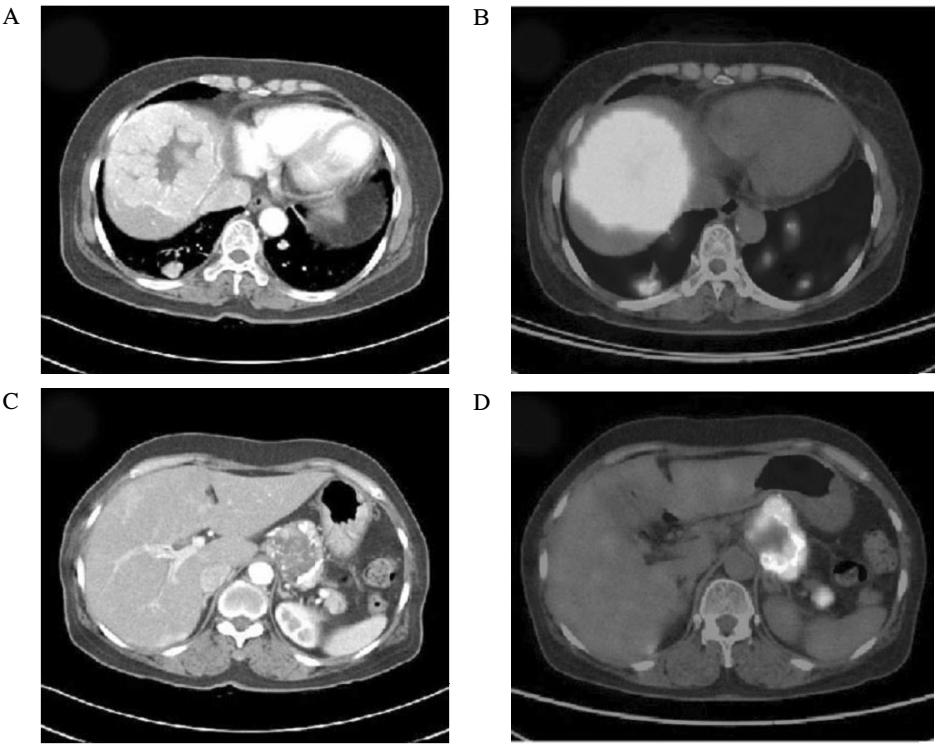

Fig. 1. Liver dynamic CT shows large hypervascular mass (diameter; 9.5 cm) in anterior segment of right liver. The mass has capsular enhancement and central necrosis (A). Fusion whole body PET shows hypermetabolic lesion in liver (SUVmax = 30.8) (B). CT shows mass (diameter-5.5 cm) with calcification between liver and stomach (C). Fusion whole body PET shows hypermetabolic lesion between liver and stomach (SUVmax = 24.3) (D).

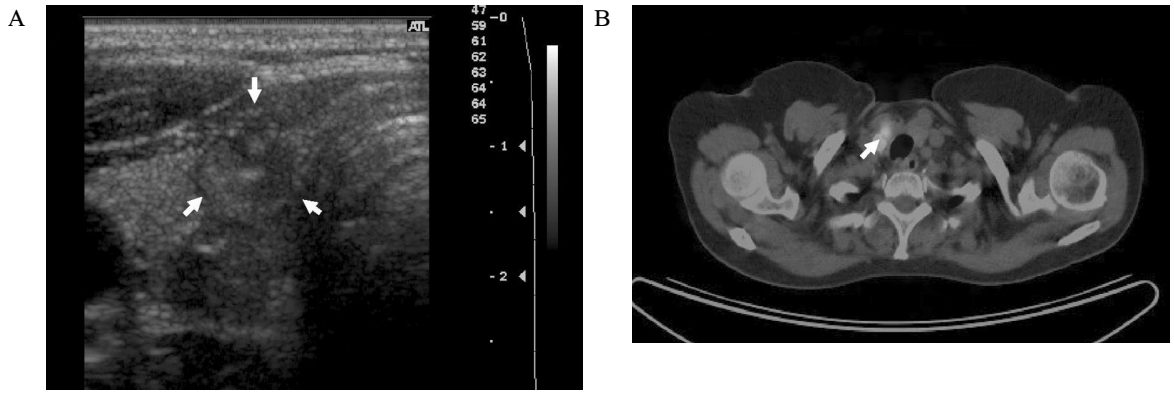

Fig. 2. Thyroid USG shows 1 cm hyperechogenic nodule in right lobe. White arrows indicate a thyroid nodule (A). Fusion whole body PET shows hypermetabolic lesion in right lobe thyroid (SUVmax = 4.6).

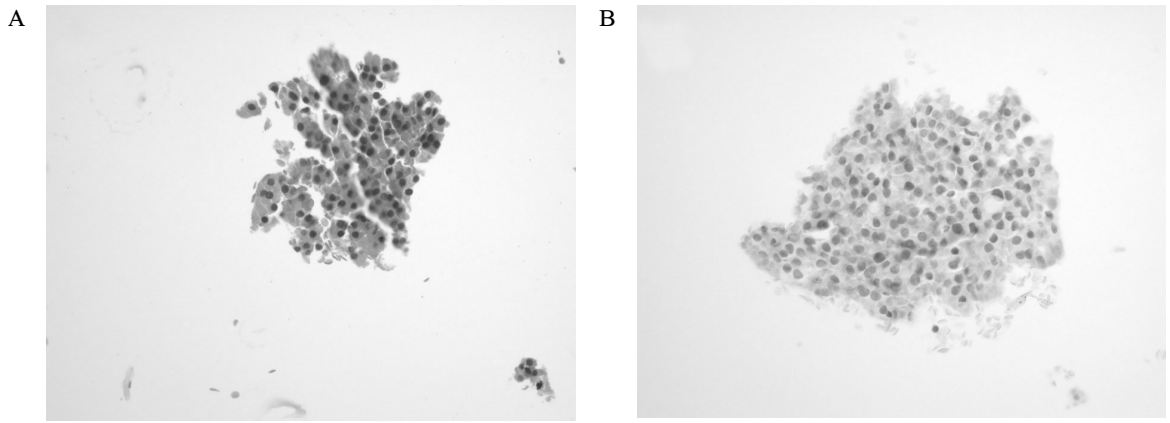

Fig. 3. Microscopic finding obtained from thyroid FNA. The high cellularity of follicle cells and the scanty amount of colloid are favorable cytological features of follicular neoplasm (A, HE stain, ×400). The tumor cells are weakly positive on galectin-3 immunostaining, favoring follicular carcinoma (B, galectin-3 stain, ×400).

양전자 단층(Positron Emission Tomogram, PET) **촬영 소견**: 갑상선 우엽에 대사항진 병변(SUVmax = 4.6)이 있었다(Fig. 2B). 흉부에서는 최고위 종격 림프절, 상부 및 하부 기관주위 림프절, 대동맥 폐동맥창 림프절, 기관분기부하 림프절, 양쪽 폐문 림프절에 대사항진 병변(SUVmax = 25.7)이 있었다. 또한 양쪽 폐 실질에도 다발성의 대사항진 병변(SUV max = 5.8)이 있었다. 복부에서는 간의 우엽에 9.5 cm 크기의 대사항진 병변(SUVmax = 30.8)이 있고, 간 좌엽과 우엽에 다발성의 대사항진 병변이 있었다. 위의 소만부와 맞닿아 있는 5.5 cm 크기의 대사항진 병변(SUVmax = 24.3)이 췌장 체부 위쪽으로 있었다(Fig. 1B, D).

경과: 다발성 폐 결절에 대해서 경피적 침 생검을 시행했으며, 생검 조직에서는 종양세포들이 여포의 형태를 이루고 있으며, 면역 염색 검사상 thyroid transcription factor-1 (TTF-1)과 갑상선글로불린에 양성으로 갑상선 여포암의 폐 전이로 추정되었다. 따라서, 갑상선에 대한 고해상도 초음파 검사를 시행했으며, 우측 갑상선에 직경 1.0 cm 크기의 경계가 불분명한 저 음영의 결절을 발견하였다. 그리고, 저 음영의 결절에 대해서는 초음파를 이용한 세침흡인검사를 추가로 시행하였다(Fig. 2A). 세포 병리 검사상 갑상선 여포성 종양(follicular neoplasm)으로 진단되었으며, galectin-3 염색에서 약양성(weak positive)으로 염색되어 갑상선 여포암의 가능성이 시사되었다(Fig. 3). 갑상선 여포암과 별도로 동반된 간 및 복강 내 double primary cancer를 감별하기 위하여 간 종괴에 대한 경피적 조직검사와 복강 내 종괴에 대한 초음파 내시경 조직검사를 시행하였다. 병리소견상 간 및 복강 내 종괴 모두에서 폐 결절과 동일한 양상의 갑상선 여포암의 전이로 진단되었다(Fig. 4).

갑상선 전절제술 시행 후 방사성 요오드 치료를 고려하였으나, 전이성 종괴의 크기 등을 고려하였을 때 치료의 효과가 미미하다고 판단되어 TSH 감소를 통한 종양 성장 억제를 목적으로 갑상선 호르몬(levothyroxine) 150 μg/일 투여를 시작하였다. 진단 후 2개월째 외래진료 시 환자는 기침의 증가나 복통의 발생 등 증상의 악화나 새로운 증상의 발현을 호소하지 않았다.

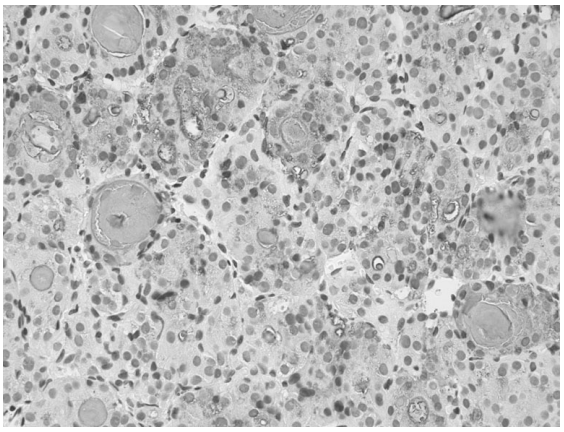

Fig. 4. Histological finding obtained liver. Immunohistochemical stainings for thyroglobulin revealed metastatic follicular thyroid carcinoma (thyroglobulin stain ×400).

고 찰

본 증례는 직경 1 cm 크기의 여포성 갑상선 미세암이 9.5 cm 크기의 간 종괴, 5.5 cm 크기의 복강 내 종괴의 형태로 복강 내 전이를 보이고 있었으며, 또한 다발성의 폐 전이를 같이 보이고 있었다.

초음파 검사에서 발견된 1.0 cm 크기의 경계가 불분명한 저 음영의 결절이 세포병리검사상 여포성 종양(follicular neoplasm)으로 진단되었다. 갑상선 결절을 지닌 환자가 세포 병리 검사에서 여포성 종양으로 판독된 경우의 15% 정도에서 수술 후 조직소견에서 갑상선암으로 진단된다[8]. 따라서, 여포성 종양에서 갑상선암의 가능성을 시사하는 추가적인 검사들에 대한 연구들이 있어 왔다. Galectin-3는 당단백의 일종으로 갑상선 세침 흡인 세포병리 검사상 여포성 종양으로 진단된 경우에 galectin-3에 대한 면역염색을 추가로 시행하면 갑상선암의 진단에 도움을 주는 것으로 알려져 있다[9]. 즉, 갑상선 여포암 환자가 양성 갑상선 여포성 선종 환자에 비하여 galectin-3에 대한 면역염색이 양성일 가능성이 높았다[10]. 본 증례에서도 galectin-3 염색을 추가로 시행하였으며 약양성으로 나와 갑상선 여포암의 가능성이 시사되었다. 하지만, galectin-3 검사에도 한계가 있으므로, 보다 확실한 갑상선 여포암의 진단을 위해서는 갑상선 절제술을 시행해야만 한다. 하지만, 본 증례의 경우, 세 전이성 병변 부위인(폐 결절, 간 종괴, 복강 내 종괴) 각각에 대하여 시행한 조직 병리 검사와 면역 염색 검사 모두에서 갑상선 여포암의 전이성 병변으로 나와 갑상선 절제술의 시행 없이도 여포성 갑상선암의 진단이 가능하였다.

갑상선글로불린은 갑상선 정상 조직 및 암조직에서만 만들어지는 특이 단백으로 혈중 갑상선글로불린은 갑상선 정상 조직 또는 갑상선 조직에서 유래된 암조직의 존재를 의미한다. 하지만, 갑상선암뿐만 아니라 갑상선의 손상이나 염증에서도 상승하기 때문에 혈중 갑상선글로불린 수치 자체는 갑상선 결절의 악성과 양성의 감별 진단에는 도움이 되지 않는다. 최근 갑상선글로불린에 대한 검사는 주로 면역방사측정법(immunoradiometric assay)을 사용하는데, 이 경우 항갑상선글로불린항체가 존재하면 갑상선글로불린 수치가 낮게 측정된다. 본 증례에서 항갑상선글로불린항체가 양성인데도 불구하고 갑상선글로불린이 9,160 ng/mL로 높게 나타나, 이 수치 자체만으로는 갑상선암의 진단은 불가능하더라도, 갑상선 질환의 존재가 강력히 시사된다.

양전자 단층 촬영 검사는 최근에 암의 진단, 병기 결정, 치료 효과의 판정 등에 광범위하게 사용되고 있다. 본 증례에서 갑상선 초음파 검사에서 발견된 갑상선 미세결절이 양전자 단층 촬영에서도 대사항진 부위로 관찰되었다. 갑상선 결절, 특히 여포성 종양에 대한 악성 및 양성의 감별진단에 사용하려는 시도가 일부 있었지만[11], 현재까지는 그 유용성이 정립되어 있지는 않다.

다발성 폐 결절에 대해서는 경피적 침 생검을 시행하였다. 생검 조직에서는 종양 세포들이 여포의 형태를 이루고 있었으며, 면역 염색에서 TTF-1과 갑상선글로불린에 양성 소견을 보였다. TTF-1은 371개의 아미노산으로 이루어진 single polypeptide이며, 갑상선, 폐, 뇌에서 발견된다. TTF-1은 갑상선의 유전자 발현에 관여하며, 갑상선, 폐, ventral forebrain 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[12]. 다발성 폐 결절에서 TTF-1 양성일 경우, 갑상선 종양 외에도, 원발성 폐 종양일 가능성이 있지만, 갑상선글로불린 면역 염색에서 양성 소견을 보여서 여포성 갑상선 미세암의 폐 전이로 진단할 수가 있었다.

간 종괴에 대해서는 경피적 침 생검을 시행했으며, 생검 조직에서 종양 세포들이 여포의 형태를 이루고 있었다.

Adenoid pattern의 간세포암의 조직 소견과 유사해서 면역 염색을 추가로 시행했으며, 그 결과, 갑상선글로불린 면역 염색에는 양성 소견, 간세포 면역 염색에는 음성 소견을 보였다. 따라서, 여포성 갑상선 미세암의 간 전이로 진단할 수가 있었다.

위 옆에 있는 복강 내 종괴에 대해서는 내시경 초음파 유도로 침 생검을 시행했다. 생검 조직에서 종양 세포들은 여포의 형태를 이루고 있었으며, 갑상선글로불린 면역 염색에서 양성 소견을 보여서, 갑상선 여포성 미세암의 간 전이로 진단할 수가 있었다.

전이성 갑상선 암의 치료는 원발 부위인 갑상선을 제거하고 방사성 요오드 치료가 추가적으로 필요하다. 그러나 이 환자의 경우 복강 내 전이부위의 크기가 커서 방사성 요오드 치료의 효과가 미비할 것으로 예상되고 환자도 통증 등의 증상이 없어서, TSH 감소를 통한 종양 성장 억제 목적으로 갑상선 호르몬을 복용하면서 경과 관찰하고 있다.

요 약

65세의 여자 환자가 마른 기침을 주소로 내원했으며, 흉부 단순 촬영에서 다발성의 폐결절이 발견 되었다. 복부 단층 촬영에서 9.5 cm 크기의 간종괴와 5.5 cm 크기의 복강내 종괴가 발견되었다. 폐 결절에 대해서 경피적 침 생검을시행했으며, 갑상선 여포암의 폐전이로 밝혀 졌다. 갑상선에 대한 고해상도 초음파 검사를 시행했으며, 우측 갑상선에 직경 1.0 cm 크기의 결절이 관찰되었다. 초음파를 이용한 세침흡인검사를 시행했으며, 갑상선 여포성 종양(follicular neoplasm)으로 진단되었다. galectin-3 염색을 추가로 시행하였으며 약양성으로 나와 갑상선 여포암의 가능성이 시사되었다. 9.5 cm 크기의 간종괴에 대해서 경피적 조직검사와 5.5 cm 크기의 복강 내 종괴에 대한 초음파 내시경 조직검사를 시행했으며, 폐 결절과 동일한 양상의 갑상선 여포암의 전이로 진단되었다. 본 증례에서와 같이 1 cm 크기의 여포성 갑상선 미세암이 큰 복강 내 종괴 및 간종괴로 전이되는 경우는 국내에서는 보고된 바가 없어서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Grebe SK, Hay ID: Follicular thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 24:761-801, 1995
2. Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Patterns of nodal and distinct metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Surg 172:692-694, 1996
3. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. Mayo Clin Proc 66:11-19, 1991
4. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 71:414-424, 1990
5. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Berqstralh EJ, Grant CS: Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. Surgery 112:1130-1138, 1992
6. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR: Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. J AM Coll Surg 197:191-197, 2003
7. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 103:2269-2273, 2005
8. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassillopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB: Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. Am J Surg 186:702-709
9. Cvejic D, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M and Sinadinovic J: Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. Anticancer Res 18:2637-2641, 1998
10. Saggiorato E, Aversa S, Deandreis D, Arecco F, Mussa A, Puligheddu B, Cappia S, Conticello S, Papotti M, Orlandi F: Galectin-3: presurgical marker of thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas. J Endocrinol Invest 27:311-317, 2004
11. Lind P, Kumnig G, Matschnig S, Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O: The role of F-18FDG PET in thyroid cancer. Acta Med Austriaca 27:38-41, 2000
12. Bingle CD: Thyroid Transcription Factor-1. Int J Biochem Cell Biol 29: 1471-1473, 1997