

갑상선의 Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation (CASTLE) 1예

울산의대 서울아산병원 내분비내과, 병리과¹

김은희 · 정지윤 · 김의영 · 이상아 · 김경민 · 임지혜 · 김원구 · 김태용 · 김선아¹ · 공경엽¹ · 송영기 · 김원배

A Case of Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation (CASTLE) in the Thyroid

Eun Hee Kim, Ji Yun Jeong, Eui Young Kim, Sang Ah Lee, Kyung Min Kim, Ji Hye Yim,
Won Gu Kim, Tae Yong Kim, Sun A Kim¹, Gyungyup Gong¹, Young Kee Shong, Won Bae Kim

Department of Internal Medicine, Department of Pathology¹, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

ABSTRACT

Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation (CASTLE) is a very rare malignant neoplasm of the thyroid, and this resembles lymphoepithelioma or squamous cell carcinoma of the thymus. It originates from ectopic thymic tissue or remnants of the branchial pouches. We recently experienced a case of CASTLE in the thyroid gland of a 61-year-old woman. She presented with an asymptomatic mass in the right thyroid gland and she was diagnosed with 'poorly differentiated carcinoma' of the thyroid by fine needle aspiration cytology (FNAC). Total thyroidectomy was performed for both diagnostic and therapeutic purposes. Histologic examination of the resected tumor showed that the tumor was lobulated with expanding fibrous bands, and it was infiltrated by lymphocytes and plasma cells. The tumor cells had oval, large vesicular nuclei and prominent nucleoli, and the immunohistochemical staining was positive for CD5 and bcl-2, so the patient was diagnosed with thyroid CASTLE. We report here on a case of CASTLE in the thyroid gland treated by surgery and external neck radiation therapy. (J Korean Endocr Soc 23:272~276, 2008)

Key Words: carcinoma, thymus, thyroid gland

서론

Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation (CASTLE)은 조직학적으로 흉선의 림프상피암종, 편평세포암종과 유사한 형태의 매우 드문 갑상선 종양이다[1,2]. 이소성 흉선 또는 세 번째 아가미낭의 잔유물에서 기원하며 대부분 갑상선의 하부나 경부 연부조직에 발생한다[2]. 대체로 50대의 중장년층 여자에 호발하며 전형적인 임상증상은 무통성의 전경부 종괴나 쉼 목소리이다[2]. 갑상선의 편평세포암종, 미분화암종, 전이성 암종 등과 조직학적으로 유사하지만 다른 생물학적 특성을 가지며, 이들에 비해서 예후가 좋기 때

문에 감별 진단이 매우 중요하다[2~4]. 저자들의 조사에 따르면, 갑상선의 CASTLE 증례는 현재까지 세계적으로 약 33예가 보고된 바 있으며[5~9], 국내에서는 1999년 구 등[10]이 1예, 2004년 김 등[11]이 1예를 보고한 바 있다. 저자들은 최근 갑상선에서 발생한 CASTLE 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자: 61세, 여자

주소: 내원 3개월 전에 발견된 전경부 종괴

현병력: 특이 사항 없이 지내오던 자로 내원 3개월 전 발견된 전경부 종괴를 주소로 타원에서 갑상선 미세침흡인세포검사(FNAC)를 시행하였다. FNAC상 악성이 의심되었으나 통상적인 유두암과는 다른 소견을 보여 재검사 및 치료를

접수일자: 2008년 4월 11일

통과일자: 2008년 4월 21일

책임저자: 김원배, 울산의대 서울아산병원 내분비내과

위해 본원으로 전원되었다. 내원 당시 연하동통, 연하곤란, 쉼 목소리, 또는 호흡곤란은 호소하지 않았다.

과거력: 6년 전 충수절제술을 받았으며 그 외 고혈압, 당뇨병, 간염의 과거력은 없었고 두경부의 방사선 조사 과거력은 없었다.

가족력: 갑상선질환의 가족력은 없었다.

사회력: 음주, 흡연은 하지 않았고 직업은 농부였다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 107/64 mmHg, 맥박은 분당 60회, 호흡은 분당 20회, 체온은 36.6℃였다. 신체검사에서 두경부, 비인두, 구강에는 특이 소견 없었고, 우측 갑상선에 약 5.0 cm 크기의 압통이 없는 단단하고 고정된 종괴가 촉진되었고 경부 림프절은 만져지지 않았다. 흉부 진찰은 정상이었고 심음과 호흡음 모두 정상이었다. 복부나 사지, 피부에 이상소견은 없었다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 5,500/mm³, 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 257 × 10³/mm³였으며 일반화학검사에서 특이 소견 없었다. 갑상선 기능검사에서 갑상선자극호르몬 0.33 mIU/L (정상 0.4~5.0 mIU/L), 유리 T4 0.95 ng/dL (정상 0.8~1.9 ng/dL)는 정상 범위였다. 항미크로솜항체는

5.5 U/mL (정상 0~60 U/mL)이었고, 항갑상선글로불린 항체는 322 U/mL (정상 0~60 U/mL)이었다. 혈청 칼시토닌은 1.5 pg/mL (정상 < 10 pg/mL)로 정상이었다.

방사선 소견: 초음파검사에서 우측 갑상선의 중엽과 하엽에 걸쳐 4.7 cm 크기의 경계가 명확한 저에코 종괴가 관찰되었고, 좌측 갑상선의 중엽에는 0.4 cm 크기의 동일에코의 결절이 관찰되었으며 림프절 이상 소견은 보이지 않았다 (Fig. 1A, B). 흉부 X선 촬영 소견상 기관이 외부 종괴에 의해 좌측으로 굴곡된 소견을 보였고, 폐 부위의 비정상적 음영은 발견되지 않았다.

갑상선 FNAC 검사: 타병원에서 시행한 FNAC에서는 악성 종양세포가 보였지만 정확한 진단을 할 수가 없었으며 통상적인 유두암의 소견과는 다른 양상이었고 미분화암종, 전이성 암종과의 감별을 요하였다. 본원에서 FNAC를 다시 판독한 결과, 'poorly differentiated cancer, thyroid'로 진단되었다.

치료 및 경과: 우측 갑상선 결절의 정확한 진단과 치료를 위하여 갑상선 전절제술과 중앙 경부 림프절 광청술을 시행하였다. 수술 소견상 약 4.7 × 3.5 cm 크기의 종괴가 우측

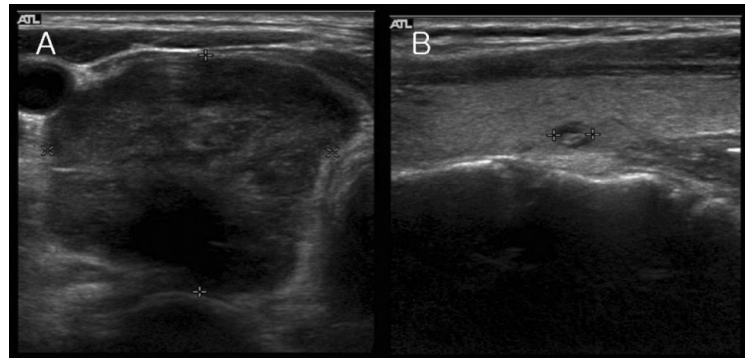


Fig. 1. Thyroid ultrasonography showed 3.3 × 3.1 × 4.7 cm-sized, well-defined hypoechoic solid mass in lower portion of right lobe of thyroid (A) and 0.4 × 0.4 × 0.4 cm nodule in left thyroid (B). No significantly enlarged lymph node was found in the neck.

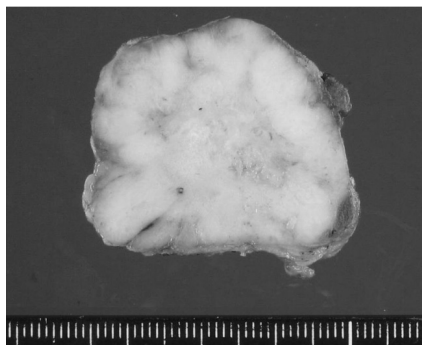


Fig. 2. The tumor was measured 4.7 × 3.5 × 3.2 cm and was well-defined and firm. The cut surface was creamy yellow to pale pink and granular with focal necrosis and hemorrhage.

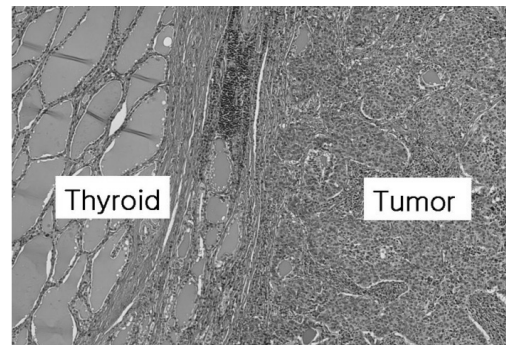


Fig. 3. (H&E, ×100) The interface of the tumor with the thyroid was smooth and relatively well-demarcated. Broad anastomosing islands of tumor cells were separated by lymphoplasmacyte-infiltrated desmoplastic stroma.

고 찰

갑상선 전체를 차지하고 있었고 반회후두신경을 침범하고 있었다. 종괴의 절단면은 경계가 좋은 고형성의 엷은 분홍색을 띄었고 다발성 출혈 반점과 괴사의 병소가 보였다(Fig. 2). 조직병리학적 소견상 종양세포는 두꺼운 섬유성 띠에 의해 나누어져 다양한 크기와 모양의 분열을 이루고 있었다(Fig. 3). 타원형의 큰 수포성 핵과 뚜렷한 핵소체, 창백한 세포질을 가지고 있었고 많은 림프구와 형질세포가 침윤되어 있었으며 부분적으로 상피세포로의 분화가 관찰되었다(Fig. 4). 면역조직화학염색상 CD5, bcl-2에 양성을 보였고 EBV는 음성이었다(Fig. 5). 따라서 조직병리학적 소견과 면역조직화학염색 소견으로 CASTLE로 진단되었다. 수술 시 제거된 종양 경부 림프절에서 종양의 전이는 발견되지 않았다(4개 중 0개).

수술 후 시행한 양전자단층촬영(FDG-PET)상 우측 경부 림프절과 우측 쇄골하 림프절 부위에 약간 증가된 FDG 섭취가 있었으나 초음파 검사상 이상 소견은 발견되지 않았다. 예방적 목적의 외부 방사선 치료를 수술 후 7주째부터 5주 동안 (5040 cGy) 시행하였고, 8개월째 재발 소견 없이 갑상선호르몬 대체요법을 하면서 외래에서 경과 관찰 중이다.

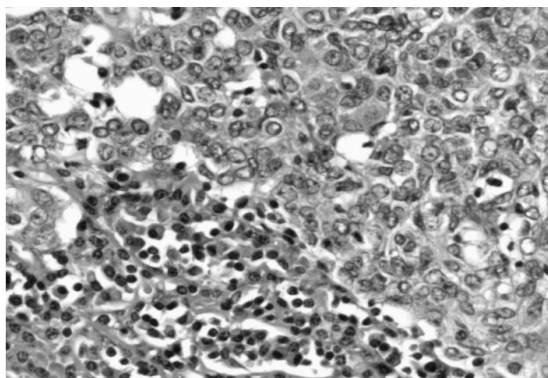


Fig. 4. (H&E, ×400) The tumor cells had indistinct border and eosinophilic cytoplasm. The nuclei are oval and pale to vesicular with small distinct nucleoli. Small lymphocytes and plasma cell infiltrate in the tumor islands (lower field).

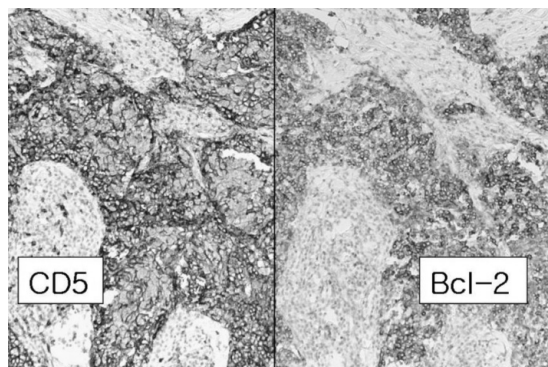


Fig. 5. Immunostainings for CD5 and Bcl-2 of the resected tumor showed tumor cells with strong positive staining.

CASTLE은 조직학적으로 흉선의 림프상피암종, 편평세포암종과 유사한 형태의 매우 드문 갑상선 종양이다[1,2]. 1985년 Miyauchi 등은 갑상선 내 상피성 흉선종(intrathyroidal epithelial thymoma)의 3예를 보고하였고[1], 이후 1991년 Chan 등은 경부 연부조직과 갑상선에 생긴 종양 중 조직학적으로 흉선종과 유사한 종양을 4가지로 분류하여, 이소성 과오종성 흉선종 (ectopic hamartomaous thymoma), 이소성 경부 흉선종 (ectopic cervical thymomas), spindle epithelial tumors with thymic like differentiation (SETTLE), 그리고 CASTLE이라 하였다[2]. 최근 내분비기관 종양의 World Health Organization 분류에 독립적인 임상병리학적 갑상선 종양으로 명시되었다.

CASTLE은 이소성 흉선 또는 세 번째 아가미낭의 잔유물에서 기원하며 대부분 갑상선의 하부, 특히 하극과 경부 연부조직에 발생한다[2]. 임상적으로 50대의 중장년층 여자에 호발하며 전형적인 임상증상은 무통성의 전경부 종괴나 쉼 목소리이지만 약 1/3의 환자에서 주변 림프절의 전이암으로 나타날 수 있다[2]. 촉진상 고정된 단단한 종양으로 나타나고 종종 주위 조직으로 퍼져있는 경우가 있어 침윤성, 진행성 갑상선 암종의 임상 양상과 공통된 특징을 가지므로 수술 전 CASTLE을 진단하기는 어렵다. 하지만 전형적인 갑상선 암종과는 다른 FNAC 소견이 CASTLE 가능성을 고려하는데 단서가 된다[12]. 경부 초음파 소견은 이질성과 저 에코의 고형성 종괴로 석회화가 보이지 않는 분열의 형태를 보인다. 경부 전산화단층촬영 소견은 저음영의 분열성과 변연의 조영증강을 보이며 때로는 하악각에서 흉골까지 흉선의 하강 경로를 따라 위치하기도 한다[13]. 갑상선 하부에 주로 위치하고 갑상선 초음파에서 분열상을 보이거나, 석회화가 없고 다른 갑상선 암종의 병소가 없으며 서서히 자라는 점 등이 비특이적 이지만 CASTLE 진단을 추정하는데 도움이 된다[12]. 본 환자의 경우 갑상선 하부의 종괴로 내원하여 FNAC 소견상 통상적인 갑상선 암과는 다른 양상을 보였으므로 CASTLE을 수술 전 감별 진단에 포함할 수 있었을 것이나 수술 전에는 이 진단을 전혀 의심하지 못하였다.

갑상선의 편평세포암종, 미분화암종, 수질암종, 전이성 암종 등과 반드시 감별하는 것이 중요한데, 왜냐하면 CASTLE은 천천히 자라고, 임상적 경과가 느리고 예후가 비교적 좋은데 반해 편평세포암종, 미분화암종 등은 예후가 매우 좋지 않기 때문이다[2~4]. 확진을 위해서는 H&E 염색 절편의 관찰이 매우 중요하다[12]. 발생기원상 흉선으로 분화를 보이기 때문에 특징적인 조직학적 소견은 1) 분열상의 절단면 소견, 2) 팽창성 성장 양상, 3) 두꺼운 섬유성 띠에 의해 분리된 세포소, 4) 많은 림프구 침윤, 5) 혈관 주위 공간의 림프

구 침윤, 6) 낮은 유사분열상, 7) 타원형, 수포성 핵, 뚜렷한 핵소체, 창백한 세포질 등이며 유두암, 여포암, 수질암, 또는 미분화암의 부위가 없는 점이다[1,14]. 전자현미경 소견에서는 가늘고 긴 세포돌기, 장세사 많은 교소체가 관찰된다[1,2,15]. 면역조직화학염색에서는 cytokeratin에 양성이지만 여포암, 수질암과 다르게 갑상선글로불린 또는 칼시토닌에 음성이 다[2,16]. 흉선의 분화를 시사하는 CD5가 세포막을 따라 양성을 보이므로 미분화암종이나 편평세포암종과의 감별에 도움이 된다[3,16]. 이외에도 bcl-2, mcl-1, p63, HMWK 면역조직화학염색 등이 다른 조직형의 갑상선 암과 감별하는데 사용될 수 있다[6,17]. CASTLE의 임상 경과를 매우 길고, 드물게 침습적인 경향을 보이기도 하지만 대체적으로는 좋은 예후를 보인다[5,18]. Kusada N 등은 사망률을 19.2%(5/26)로 보고하였으며[5] 최근 Ito 등은 림프절 전이가 없는 경우에는 사망한 환자가 없었던 반면 림프절 전이가 있었던 경우에는 5년, 10년 질병 특이-생존율이 각각 76%, 57%라고 보고하였다[12]. 또한 주위 장기로의 침범이 없는 경우 사망한 환자가 없어 림프절 전이와 주변으로의 침윤 여부가 중요한 예후 인자라고 하였다[12]. 약 50%에서 주변 림프절에 전이되어 있기 때문에 치료로 적절한 치료는 선택적 변형 경부 광철술(selective modified neck dissection)과 갑상선 절제를 우선적으로 고려해야 하며[7], 림프절 전이가 없는 경우에는 보조 요법이 필요하지는 않다[4]. Miyauchi 등[1] 및 Roka 등[4]은 수술 후 방사선 치료의 효과에 대해 보고하였으며, 림프절 전이가 있거나 그 유무를 알 수 없는 경우에는 수술 후 외부 방사선 치료의 적응이 된다. Ito 등[12]은 수술 후 방사선 치료를 하는 것이 국소 재발을 방지할 수 있다고 보고하였다. 본 증례에서는 수술 후 양전자단층촬영을 하여 우측 경부에 국소적인 섭취 증가가 있었으나 전이를 규명하지는 못하였고, 수술 시 중앙 경부 림프절 절제가 충분하지 않았다고 판단되어 예방적 목적으로 외부 경부 방사선 치료를 시행하였고 이후 재발없이 추적관찰 중이다.

요 약

저자들은 갑상선 종괴를 주술로 내원한 환자에서 미세침흡인세포검사 결과 통상적인 갑상선 암과 다른 양상을 보여 수술을 시행한 후 Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation (CASTLE)로 진단한 사례를 경험하였다. 발생기원상 흉선의 분화를 보이는데, 특징적인 소견으로 갑상선 조직 내에 섬유성 격막에 의해 분엽이 나누어지고, 종양세포는 큰 소포성 핵과 현저한 핵소체를 가지며 많은 림프구와 형질세포의 침윤이 관찰되었다. 면역조직화학염색상 흉선에서 기원하는 암종의 유용한 표지자인 CD5 양성 및 bcl-2 양성으로 CASTLE을 진단할 수 있었다. 갑상선 전절제술 및 예방적 목적의 외부 경부 방사선 치료를 시행한 후 재발 소견 없이

외래에서 경과 관찰 중이다. 이 질환은 갑상선 여포세포 기원의 미분화암종에 비하여 예후가 좋고, 수술 등의 치료로 완치를 기대할 수 있다. 따라서, 갑상선 결절의 미세침흡인세포검사상 미분화암종의 소견이 보일 때 CASTLE의 가능성도 염두에 두어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Miyauchi A, Kuma K, Matsuzuka F, Matsubayashi S, Kobayashi A, Tamai H, Katayama S: Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 9:128-135, 1985
2. Chan JK, Rosai J: Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol* 22:349-367, 1991
3. Dorfman DM, Shahsfaei A, Miyauchi A: Intrathyroidal epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) exhibits CD5 immunoreactivity: new evidence for thymic differentiation. *Histopathology* 32:104-109, 1998
4. Roka S, Kornek G, Schuller J, Ortmann E, Feichtinger J, Armbruster C: Carcinoma showing thymic-like elements-a rare malignancy of the thyroid gland. *Br J Surg* 91:142-145, 2004
5. Kusada N, Hara Y, Kobayashi S, Weihua T, Nakamura Y, Kakudo K, Yuasa H: A case of aggressive carcinoma showing thymus-like differentiation with distant metastases. *Thyroid* 15:1383-1388, 2005
6. Reimann JD, Dorfman DM, Nose V: Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE): a comparative study: evidence of thymic differentiation and solid cell nest origin. *Am J Surg Pathol* 30:994-1001, 2006
7. Piacentini MG, Romano F, De Fina S, Sartori P, Leone EB, Rubino B, Uggeri F: Carcinoma of the neck showing thymic-like elements (CASTLE): report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 14:171-175, 2006
8. Yoneda K, Matsui O, Kobayashi T, Gabata T, Minato H, Hirokawa M: CT and MRI findings of carcinoma showing thymus-like differentiation. *Radiat Med* 23:451-455, 2005
9. Chow SM, Chan JK, Tse LL, Tang DL, Ho CM, Law SC: Carcinoma showing thymus-like element (CASTLE) of thyroid: combined modality treatment in

- 3 patients with locally advanced disease. *Eur J Surg Oncol* 33:83-85, 2007
10. Gu MJ, Shim YR, Choi JH, Choi WH: Carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) of the thyroid gland. *Korean J Pathol* 33:460-462, 1999
11. Kim JP, Sung BG, Ahn SK, Lee SH: A case of carcinoma showing thymus-like differentiation. *Korean J Otolaryngol* 47:470-473, 2004
12. Ito Y, Miyauchi A, Nakamura Y, Miya A, Kobayashi K, Kakudo K: Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation: a collaborative study with Member Institutes of The Japanese Society of Thyroid Surgery. *Am J Clin Pathol* 127:230-236, 2007
13. Ahuja AT, Chan ES, Allen PW, Lau KY, King W, Metreweli C: Carcinoma showing thymic like differentiation (CASTLE tumor). *Am J Neuroradiol* 19:1225-1228, 1998
14. Kakudo K, Mori I, Tamaoki N, Watanabe K: Carcinoma of possible thymic origin presenting as a thyroid mass: a new subgroup of squamous cell carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol* 38:187-192, 1988
15. Damiani S, Filotico M, Eusebi V: Carcinoma of the thyroid showing thymoma-like features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 418:463-466, 1991
16. Hishima T, Fukayama M, Fujisawa M, Hayashi Y, Arai K, Funata N, Koike M: CD5 expression in thymic carcinoma. *Am J Pathol* 145:268-275, 1994
17. Dorfman DM, Shahsafaei A, Miyauchi A: Immunohistochemical staining for bcl-2 and mcl-1 in intrathyroidal epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) and cervical thymic carcinoma. *Mod Pathol* 11:989-994, 1998
18. Da J, Shi H, Lu J: Thyroid squamous-cell carcinoma showing thymus-like element (CASTLE): a report of eight cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 21:303-304, 1999