

갑상선 저분화암의 임상적 고찰과 갑상선 유두암의 키큰 세포 및 원주형 세포 변이종과의 생존 비교

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비-대사 내과, 병리과¹, 울산대학교 의과대학

아산서울병원 내분비-대사 내과², 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내분비-대사 내과³

정태식 · 정재훈 · 오영륜¹ · 김태웅² · 송영기² · 김원배² · 김경원³ · 박영주³ · 조보연³

Clinical Characteristics of Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid and Comparison of Its Survival to the Tall Cell and Columnar Cell Variants of Papillary Carcinoma

Tae Sik Jung, Jae Hoon Chung, Young Lyun Oh¹, Tae Yong Kim², Young Kee Shong²,
Won Bae Kim², Kyung Won Kim³, Young Joo Park³, Bo Youn Cho³

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine and Pathology¹,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine;*

*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine²;
and Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine³*

ABSTRACT

Background: Poorly differentiated carcinoma (PDC) of the thyroid includes tall and columnar cell variants (TCV) of the papillary carcinoma as well as the thyroid carcinoma with trabecular, insular and solid (TIS) growth patterns. There have been a few clinical studies on the PDC of the thyroid. We evaluated the clinical characteristics and the outcome of the PDC.

Methods: We investigated the clinicopathologic features of the thyroid carcinoma with TIS growth patterns (n = 46) and TCV of the papillary carcinoma (n = 14). We investigated the clinical features of ten patients diagnosed as PDC of the thyroid who had been undergone thyroidectomy for well differentiated carcinoma previously and compared these outcome with those of patients primarily diagnosed as PDC of the thyroid (n = 60).

Results: The clinical course of the thyroid carcinoma with TIS growth patterns was slightly more aggressive than that of TCV of the papillary carcinoma. However, disease-specific survivals of both cancers were not significantly different. Disease-specific survival was independently correlated with the presence of distant metastasis at diagnosis and high dose radioiodine therapy. The clinical features and outcome of the patients with PDC detected at recurred sites after operation for well-differentiated carcinoma were more aggressive than those diagnosed as PDC of the thyroid.

Conclusion: The prognosis of the thyroid carcinoma with TIS growth patterns and TCV of the papillary carcinoma were similar. The PDC which was detected after thyroidectomy for well-differentiated carcinoma had worse prognosis than primarily diagnosed as PDC of the thyroid. (J Kor Soc Endocrinol 21:132~141, 2006)

Key Words: Carcinoma, Insular, Papillary carcinoma, Poorly differentiated, Prognosis, Thyroid

접수일자: 2005년 12월 8일

통과일자: 2006년 1월 5일

책임저자: 정재훈, 삼성서울병원 내분비-대사 내과

서 론

갑상선 여포세포에서 발생한 암은 분화정도에 따라 유두암과 여포암을 합친 갑상선 분화암과 역형성암 등의 분화가 안된 미분화암으로 분류하는데, 약 20년 전부터는 임상 및 병리적 특성이 갑상선 분화암과 미분화암 중간정도에 위치한 갑상선암을 갑상선 저분화암(poorly differentiated carcinoma)으로 명명하여 따로 분류하고 있다[1~4]. 갑상선 저분화암은 갑상선 분화암의 병리적 특성을 잃어버린 상태이나, 갑상선 글로불린을 생산할 수 있다는 점에서 미분화암과 차이가 있다. 환자의 임상상과 예후 역시 분화암과 미분화암의 중간정도에 해당한다[5]. 갑상선 저분화암의 분류는 아직 확립되어 있지는 않으나 1984년 Carcangiu 등이 발표한 인슐라형(insular)을 비롯하여, 종주형(trabecular), 고형(solid) 또는 경성형(sclerous) 등으로 분류하고 있다[1~3]. 본 연구에서는 갑상선 유두암의 키 큰 세포(tall cell) 변이종과 원주형 세포(columnar cell) 변이종을 유두암의 침습형 변이종으로 정의하고, 갑상선 저분화암에 포함시켜 임상적 특성과 생존율을 비교하였다. 갑상선 저분화암은 다른 암에 비하여 발생빈도가 낮아서 종양의 임상상과 예후에 대한 충분한 연구가 이루어지지 않아 아직까지 완전히 정립되지 않은 면이 많다.

따라서 저자들은 최근 수년간 갑상선 저분화암으로 진단 받은 환자들의 임상적인 양상과 예후에 영향을 미치는 인자들을 분석하였고, 갑상선 유두암 중 예후가 나쁜 침습형 변이종과 생존율을 비교하여 침습형 변이종을 갑상선 저분화암으로 분류가 가능한 지를 알아보았다. 또한, 갑상선에서 처음부터 저분화암으로 발견된 환자와 갑상선 분화암으로 수술한 후 재발 부위에서 갑상선 저분화암으로 진단된 환자의 임상적 특성과 예후를 비교하였다.

대상 및 방법

1990년 6월부터 2004년 12월까지 삼성서울병원, 아산서울병원 그리고 서울대학교병원에서 갑상선 저분화암으로 진단받은 46명과 갑상선 유두암의 키 큰 세포 변이종 또는 원주형 세포 변이종 환자 14명을 대상으로 하였다. 갑상선 저분화암 환자 46명 중 남자는 11명, 여자는 35명이었고, 평균 연령은 47.0 ± 17.9 (15~74)세이었다. 인슐라형이 18예, 종주형과 고형 등의 비인슐라형이 27예, 그리고 인슐라형과 비인슐라형이 혼재된 경우가 1예 있었다. 갑상선 유두암의 침습형 변이종 환자 14명 중 남자는 2명, 여자는 12명이었고, 평균 연령은 49.9 ± 19.1 (29~73)세이었다. 키 큰 세포 변이종이 10예, 원주형 세포 변이종이 3예, 그리고 두형이 혼재된 경우가 1예 있었다.

대상 환자들의 임상상과 병리학적 소견은 후향적으로 분

석하였으며, 갑상선 저분화암의 인슐라형, 종주형 그리고 고형은 고유의 병리소견이 전체 암조직의 10% 이상인 경우로 정의하였고, 또한 갑상선 유두암의 키 큰 세포 변이종과 원주형 세포 변이종도 각각의 병리소견이 전체 암조직의 10% 이상 차지하는 경우로 정의하였다. 실제로 본 연구에 포함된 대부분의 저분화암과 유두암의 변이종들은 고유의 병리소견이 전체 암조직의 75% 이상을 차지하였다. 종양의 크기는 조직 표본에서 가장 큰 길이로 표시하였고, 수술을 하지 않은 경우에는 방사선 검사에서의 크기로 표시하였다. 환자의 연령은 조직학적 확진을 받은 당시로 표시하였고, 원격 전이는 조직학적으로 확진된 경우로 정의하였으나 방사선학적 검사, 방사성요오드 전신스캔, 그리고 PET 등에서 특징적인 전이소견을 보이는 경우도 포함하였다. 환자의 생존 기간은 조직학적 확진 이후부터 사망이 확인된 시기까지로 정의하였고, 사망한 환자의 사인도 아울러 확인하였다. 처음에 갑상선 분화암으로 갑상선절제술을 받았으나 재발부위에서 저분화암으로 진단된 경우는 재발 병소를 수술한 날짜부터 생존 기간을 계산하였다. 수술 후 시행한 방사성요오드 전신스캔, 갑상선 초음파, 흉부 단층촬영, 골스캔, 또는 전신 PET스캔 등을 이용하여 치료 결과를 판단하였다. 수술 후 가능한 모든 환자에서 고용량의 방사성요오드 치료를 시행하였다. 갑상선 저분화암의 분류 체계는 아직까지 공인된 체계가 없기 때문에 2002년 발표된 American Joint Committee on Cancer의 분화암의 병기 분류법을 그대로 사용하였다[6]. 통계적 분석은 Kaplan-Meier의 생존 분석과 함께 Log-Rank 검정과 Breslow 검정을 이용하였고, 임상상 중 성별, 종양의 크기, 주위 조직의 침범 유무, 경부 림프절 전이와 원격전이 유무는 COX proportional hazard regression으로 다변량 분석하였다. 통계분석은 SPSS 11.0 프로그램(SPSS inc, Chicago, IL, SPSS Base 11.0 for Windows)을 이용하였고, P 값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 갑상선 저분화암의 인슐라형, 종주형 그리고 고형의 임상적 특징(Table 1, Table 2)

갑상선 저분화암 46명의 환자 중 37명은 목에서 만져지는 종양으로, 6명은 건강 검진에서 실시한 초음파에서 우연히 발견된 종양으로 내원하였고, 1명은 전이 부위의 동통, 1명은 호흡곤란, 그리고 1명은 쉼 목소리를 주소로 내원하였다. 과거 수년간 갑상선 종양을 가지고 있었던 환자는 46명 중 27명이었고, 나머지 19명은 최근 6개월 이내 발견된 경우이었다. 갑상선 미세침흡인세포검사는 30명의 환자에서 시행하였는데, 갑상선 저분화암으로 나온 경우가 7예(23%)이었고, 여포종양이 10예, 갑상선 유두암이 4예, 종류를 알

Table 1. Clinicopathologic features of poorly differentiated carcinomas and tall cell and columnar cell variants of the papillary thyroid carcinomas

	Poorly differentiated carcinomas (n = 46)	Papillary carcinomas, aggressive variants (n = 14)
Age (years)	47.0 ± 17.9 (15 - 75)	49.9 ± 19.1 (29 - 73)
Gender	M:F = 11:35	M:F = 2:12
Accuracy of FNA	7/30 (23.3%)	1/12 (8.3%)
Association with other thyroid malignancy	23/46 (50.0%)	4/14 (28.6%)
Tumor size (cm)	4.8 ± 2.7 (0.8 - 12.0)	3.5 ± 3.2 (1 - 13)
Two or more tumor focus	6/46 (13.0%)	3/14 (21.4%)
Extrathyroidal invasion	26/46 (56.5%)	9/14 (64.3%)
Tracheal invasion	5/46 (10.9%)	1/14 (7.1%)
Neck lymph nodes metastasis	14/46 (30.4%)	7/14 (50.0%)
Distant metastasis	15/46 (33.0%)	0/14 (0%)
Total thyroidectomy	35/46 (76.1%)	14/14 (100%)
Radioactive iodine therapy	30/46 (65.2%)	14/14 (100%)
External radiotherapy	9/46 (19.6%)	2/14 (14.3%)
Follow up periods (months)	46.0 (0.03 - 128.0)	45.3 (0.8 - 100.5)
Follow up loss	1/46 (2.2%)	0/14 (0%)
Alive without disease	18/46 (39.1%)	10/14 (71.4%)
Persistent or aggravation	9/46 (19.6%)	1/14 (7.1%)
Recurrence	1/46 (2.2%)	0/14 (0%)
Died of cancer	14/46 (32.6%)	2/14 (14.3%)

수 없는 악성종양이 4예, 양성 갑상선종양이 4예, 그리고 비정형 여포세포가 검출된 경우가 1예이었다.

갑상선 저분화암 이외에 다른 갑상선질환의 동반 여부를 보면 갑상선 여포암이 13예(28%), 갑상선 유두암이 8예(17%)로 가장 많았고, 상기 두 가지 암이 같이 있는 경우가 2예 있었다. 그 외 선종양 갑상선종이 6예에서, 만성 림프구성 갑상선염이 3예에서 동반되었고, 나머지 19예에서는 동반된 다른 갑상선질환이 없었다. 종양의 크기는 평균 4.8 ± 2.7 (0.8~12.0) cm이었고, 40예에서는 종양의 개수가 1개인 반면 나머지 6예에서 종양이 2개 이상(1예 종양 수 2개, 5예에서 3개) 발견되었다. 46예 중 41예는 한쪽 엽에서만 갑상선 종양이 발견되었으나 나머지 5예는 양쪽 엽 모두에서 종양이 발견되었다. 진단 당시 46예 중 26예(57%)에서 주위 조직으로의 침범이 확인되었고, 14예(30%)에서 경부 림프절 전이가, 5예(11%)에서 기관 침범이, 그리고 15예(33%)에서는 원격전이가 관찰되었다. 원격전이가 동반된 15예 중 6예에서는 폐 단독전이가, 6예에서는 골 단독전이가, 그리고 나머지 3예에서는 폐와 뼈의 동반전이가 관찰되었다. 2002년 AJCC의 TNM 분류를 따르면 I기 15예, II기 2예, III기 14예, 그리고 IV기 15예이었다.

일차 치료로 35예에서 갑상선전절제술을 시행하였고, 7예에서 갑상선아전절제술 또는 엽절제술을 시행하였으나,

나머지 4예는 수술을 하지 못하고 조직 검사만 시행하였다. 30예에서는 수술 후 고용량의 방사성요오드 치료를 하였고, 9예에서는 외부 방사선 치료를 시행하였다. 무병생존 하는 경우 투여된 방사성요오드 총량은 150 (중앙값, 75~780) mCi 이었다. 총 46예의 추적기간은 46 (중앙값, 범위 1.0~128.0) 개월이었다. 추적 기간 중 18예(39%)는 치료 후 전신스캔이나 방사선 검사에서 종양이 발견되지 않은 무병생존 상태로 관찰 중이며, 9예(20%)는 치료 후 갑상선암이 남아 있거나 악화된 상태이고, 14예(30%)는 갑상선암으로 인하여 사망하였다. 3예(6.5%)는 무병생존 상태였다가 재발하였으며, 나머지 1예는 추적관찰 도중 소실되었다.

갑상선 저분화암의 조직형에 따라서 인슐라형과 비인슐라형으로 나누어 각각의 임상상을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2. 갑상선 유두암의 키 큰 세포 및 원주형 세포 변이종의 임상적 특징(Table 1)

갑상선 유두암 변이종 환자 총 14예 중 8예는 목에서 만저지는 종양으로 그리고 1예는 쉼 목소리로 내원한 반면 나머지 5예는 건강검진에서 실시한 갑상선 초음파에서 우연히 갑상선 종양이 발견되었다. 2예를 제외한 12예는 6개월 이내에 발견된 갑상선 종양으로 내원하였다. 갑상선 미세침흡

Table 2. Clinicopathologic features of insular carcinoma and non-insular carcinoma

	Insular carcinoma (n = 18)	Non-insular carcinoma (n = 27)
Age (years)	50.1 ± 17.9 (15 - 74)	44.1 ± 18.3 (18 - 75)
Gender	M:F = 5:13	M:F = 6:21
Accuracy of FNA	1/11 (9.1%)	6/19 (31.6%)
Association with other thyroid malignancy	6/18 (33.3%)	17/27 (63.0%)
Tumor size (cm)	4.6 ± 2.7 (0.8 - 11.0)	5.0 ± 2.8 (0.8 - 12.0)
Two or more tumor focus	2/18 (11.1%)	4/27 (14.8%)
Extrathyroidal invasion	12/18 (66.7%)	13/27 (48.1%)
Tracheal invasion	0/18 (0%)	5/27 (18.5%)
Neck lymph nodes metastasis	5/18 (27.8%)	9/27 (33.3%)
Distant metastasis	7/18 (38.9%)	8/27 (29.6%)
Total thyroidectomy	16/18 (88.9%)	19/27 (70.4%)
Radioactive iodine therapy	13/18 (72.2%)	17/27 (63.0%)
External radiotherapy	3/17 (17.6%)	6/27 (22.2%)
Follow up periods (months)	45.3 (7.8 - 128.0)	46.0 (0.03 - 128.0)
Follow up loss	0/18 (0%)	1/27 (3.7%)
Alive without disease	5/18 (27.8%)	13/27 (48.1%)
Persistent or aggravation	6/18 (33.3%)	3/27 (11.1%)
Recurrence	1/18 (5.6%)	0/27 (0%)
Died of cancer	4/18 (22.2%)	10/27 (37.0%)

인세포검사에서 11예는 갑상선 유두암으로, 1예는 갑상선 유두암 원주 세포 변이종으로 나왔고, 나머지 2예는 검사를 시행하지 않았다.

14예 모두 갑상선전절제술과 경부 림프절 절제술을 시행 받았다. 수술 후 조직 소견에서 종양의 반대편 엽에 갑상선 유두암이 동반된 경우가 3예 있었고, 갑상선 유두암 피막형(encapsulated) 변이종, 여포선종, 허들세포선종 그리고 선종성 종대가 각각 1예씩에서 동반되었다. 14예 종양의 평균 크기는 3.5 ± 3.2 (1~13) cm이었고, 4예에서는 양 엽에서 종양이 발견되었는데, 그 중 1예는 종양의 지름이 13 cm로 하나의 종양이 양 엽에 걸쳐 있었다. 진단 당시 9예(64%)에서 주위 조직으로의 침범이 있었고, 7예(50%)에서 경부 림프절 전이가, 1예(7%)에서 기관 침범이 발견되었으나 원격 전이는 1예에서도 동반되지 않았다. 2002년 AJCC의 TNM 분류를 따르면 I기 7예, II기 0예, III기 5예, 그리고 IV기 2예이었다. 수술 후 고용량의 방사성요오드 치료는 모든 예에서 시행하였고, 무병생존 상태가 되기까지 투여된 방사성요오드 총량은 150 (중앙값, 100~550) mCi이었다. 2예에서 추가로 외부 방사선 치료를 하였다. 수술한 시점부터의 추적 기간은 45.3 (중앙값, 범위 1 ~ 101)개월이었다. 추적 기간 중 10예(71%)는 치료 후 전신스캔이나 방사선 검사에서 종양이 발견되지 않은 무병생존 상태로 관찰 중이며, 2예(14%)는 치료 후 갑상선암이 남아 있거나 악화된 상태이고, 2예(14%)는 갑상선

암으로 인하여 사망하였다.

3. 갑상선 분화암 수술 후 갑상선 저분화암으로 재발한 경우의 임상적 특징

과거에 갑상선 분화암으로 수술을 받은 후 갑상선 저분화암으로 재발한 총 10예 중 남자는 4예, 여자는 6예이었고, 재발 당시의 평균 연령은 51.5 ± 13.1 (25~66)세이었다. 10예 중 8예는 목에서 만져지는 종양으로, 1예는 호흡곤란을 주소로 그리고 나머지 1예는 골전이 부위의 동통으로 내원하였다. 첫 수술을 받을 당시 갑상선 유두암이 7예, 그리고 여포암이 3예이었고, 첫 수술부터 갑상선 저분화암으로 재발하기까지 76 (중앙값, 범위 54~313)개월이 걸렸다. 재발 병소의 병리조직형은 갑상선 저분화암의 인슐라형이 5예, 비인슐라형이 4예, 그리고 갑상선 유두암의 키 큰 세포 변이종이 1예이었다. 재발된 종양의 평균 크기는 4.7 ± 2.8 (2.0~9.0) cm이었다. 재발 당시 9예에서는 갑상선 저부나 경부 림프절 재발이, 2예에서는 기관침범이 동반되었고, 그리고 10예 모두에서 원격전이가 동반되었다. 원격전이 장소로 폐 단독 전이 5예, 골 단독전이 2예, 뇌 단독전이 1예, 피하조직 전이 1예, 폐와 골 동반전이 1예, 그리고 폐, 골, 뇌 및 피하조직 동반전이가 1예에서 관찰되었다.

재발 병소를 제거한 후 3예는 고용량의 방사성요오드 치료를, 2예는 외부 방사선 치료를, 그리고 3예는 두 가지 치료를

모두 받았다. 재발 병소의 수술 후 추적 기간은 25 (중앙값, 범위 1~162) 개월이었다. 총 10예 중 8예는 재발이 진단된 후 18 (중앙값, 범위 1~162) 개월 만에 갑상선암으로 사망하였고, 1예는 무병생존 상태이며, 나머지 1예는 치료 중에 있다. 무병생존 1예는 경부 림프절과 폐 전이 병소를 완전절제한 후 고용량의 방사성요오드 치료를 시행하고 80개월째까지 잔류 또는 재발된 병소를 발견할 수 없는 상태이다.

4. 갑상선 저분화암의 생존 및 다변량 분석(Table 3, Table 4)

생존 및 다변량 분석을 할 때 갑상선 저분화암 46예와 갑상선 유두암의 변이종 14예를 합친 총 60예를 대상으로 하

였다. Kaplan-Meier의 생존 분석에서 성별, 동반된 다른 갑상선암의 종류, 환자의 내원동기, 종양의 개수, 종양의 위치, 갑상선절제술의 범위, 그리고 외부 방사선 치료 여부는 통계적으로 의미가 없었다. 또한 갑상선 저분화암의 조직형이 인슐라형인지 혹은 비인슐라형인지는 생존에 영향을 주지 않았다(Table 3). 갑상선 저분화암의 생존에 의미 있게 나쁜 영향을 미치는 인자로 첫째, 45세 이상의 고령, 둘째, 종양의 크기가 4 cm 이상인 경우, 셋째, 수술 당시 주위 조직 또는 기관 침범이 있는 경우, 넷째, 진단 당시 경부 림프절 전이가 있는 경우, 다섯째, 진단 당시 원격 전이가 동반된 경우, 여섯째, 수술 후 고용량의 방사성요오드 치료를 하지 못한 경우, 마지막으로 TNM 분류 III기 또는 IV기인 경우 등

Table 3. Correlation between clinicopathologic parameters and survival in 60 patients with poorly differentiated carcinomas and aggressive variants of papillary carcinoma

Parameters	No. of patients	5-yr survival rate (%)	P value
Age			0.0019
< 45 yrs	36	95.7	
≥ 45 yrs	24	52.8	
Gender			0.2624
Female	47	73.9	
Male	13	51.3	
Insular vs non-insular type			0.2164
Insular	18	73.2	
Trabecular & solid	27	60.61	
Combined background thyroid cancer			0.3423
Papillary cancer	5	100	
Follicular cancer	13	57.1	
Tumor size			0.0004
< 4cm	27	100	
≥ 4cm	33	48.7	
Tumor focus			0.7388
One	51	70.0	
More than two	9	75	
Extrathyroidal invasion			0.0067
Negative	25	96.0	
Positive	35	53.7	
Tracheal invasion			< 0.0001
Negative	54	73.6	
Positive	6	33.3	
Neck lymph nodes metastasis			0.0065
Negative	39	81.8	
Positive	21	47.6	
Operation			0.4071
Lobectomy and subtotal thyroidectomy	7	71.4	
Total thyroidectomy	49	74.3	
External radiotherapy			0.1923
Not done	49	76.0	
Done	11	36.4	

이었다(Fig. 1A, 1B).

환자의 성별, 종양의 주위조직 침범 유무, 종양의 크기, 경부 림프절 전이 유무, 원격전이 유무, 그리고 방사성요오드 치료 유무를 COX proportional hazard regression으로 다변량 분석을 해 보면 원격전이가 동반된 군이 예후가 좋지 않았고($P < 0.05$, Fig. 1A), 방사성요오드 치료를 받은 군이 예후가 더 좋았다($P = 0.01$, Fig. 1B). TNM 분류에서 T 분류를 T1, T2와 T3, T4로, N 분류를 N0와 N1으로, M 분류를 M0와 M1으로 나누어 COX proportional hazard regression으로 다변량 분석을 하면 M 분류만이 통계적으로 의미가 있었다($P = 0.027$). 전형적인 갑상선 저분화암에 비해 유두암의 침습형 변이종이 더 좋은 임상 양상과 생존율을 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2A). 갑상선 분화암으로 수술을 한 후 재발된 곳에서 저분화암으로 진단받은 환자가 갑상선에서 처음부터 저분화암으로 진단받은 환자보다 생존율이 더 낮았다($P < 0.05$, Fig. 2B). 갑상

선 저분화암 환자의 5년 생존율과 10년 생존율은 각각 69.8%와 65.4%이었다(Fig. 2B).

고 찰

갑상선 저분화암 중 인슐라형의 임상적 특성과 예후에 대해서는 상대적으로 많은 발표가 있었다[1,2,7~11]. 종양 발생의 평균 연령이 40~60대이며, 종양의 크기는 4.7~6.2 cm, 경부 림프절 전이가 50~85%, 원격전이가 36~85% 그리고 사망률이 7~61%까지 다양하게 보고되고 있다. 최근 발표된 연구에서 갑상선 저분화암 중 인슐라형과 고형 또는 종주형의 비인슐라형의 생존율 및 임상상을 비교한 결과 두 군 사이에 차이가 없어 같은 갑상선 저분화암으로 분류하는데 이견이 없었다[12,13]. 많은 연구자들이 갑상선 유두암의 변이종 중 예후가 좋지 않은 키 큰 세포 변이종과 원주형 세포 변이종을 갑상선 저분화암으로 분류하는데 찬성하고 있다[4,14,15]. 갑상선 여포암의 변이종인 허들 세포암은 일반적으로 갑상선 여포암에 비하여 예후가 좋지 않으나 저분화암에 포함시키지는 않으며, 분화가 좋지 않은 갑상선 여포암은 일반적으로 갑상선 저분화암으로 분류한다[3]. 갑상선 저분화암의 분류에 mucoepidermoid carcinoma나 mucinous carcinoma와 같이 완전한 미분화암 보다는 조직의 특정 분화를 보이고, 예후도 상대적으로 좋은 기타 암들도 저분화암에 포함시키자는 주장도 있으나, 대부분의 연구에서와 마찬가지로 본 연구에서도 상기 암과 편평세포암은 갑상선 저분화암에서 제외하였다[15].

갑상선의 인슐라형, 종주형 그리고 고형암은 분화암에서 진행하여 생기는 경우가 대부분이어서 다른 갑상선암의 동반이 흔하나 이에 따른 예후의 차이는 없다고 한다[16]. 본

Table 4. Multivariate analysis of clinicopathologic parameters using cox proportional hazard regression model in 60 patients with poorly differentiated carcinomas and aggressive variants of papillary carcinoma

Parameters	P value
Gender	0.126
Extrathyroidal invasion	0.170
Tumor size	0.070
Neck lymph nodes metastasis	0.543
Distant metastasis	0.047
Radioactive iodine therapy	0.010

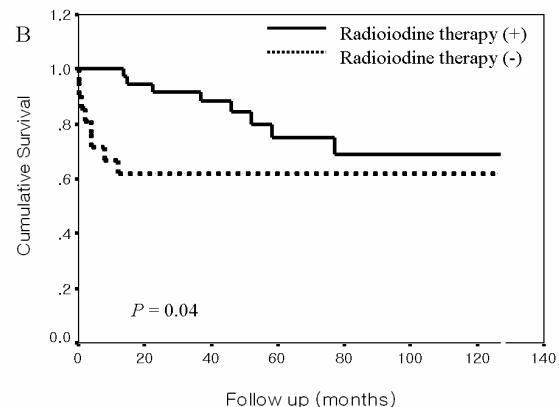
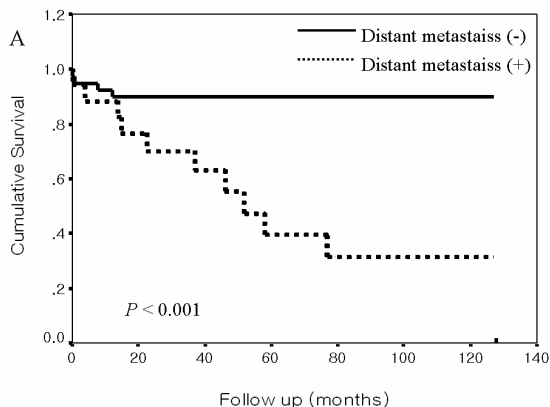


Fig. 1. A, Disease-specific survival distribution based on Kaplan-Meier product-limit estimate according to the presence of distant metastasis. There was good disease-specific survival in the patients with no metastasis of thyroid cancer ($P < 0.001$). B, Disease-specific survival distribution based on Kaplan-Meier product-limit estimate according to the radioactive iodine therapy. There was good disease-specific survival in the patients with postoperative radioactive iodine therapy group ($P = 0.047$).

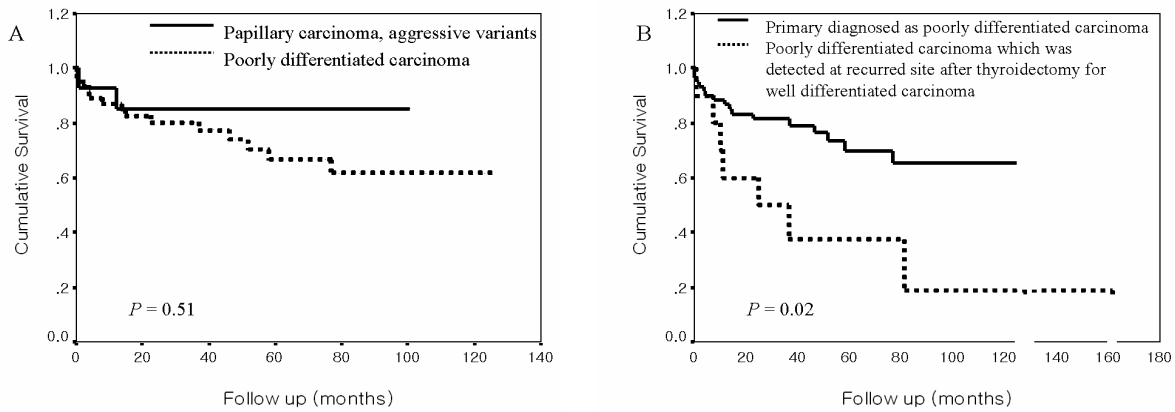


Fig. 2. A, Disease-specific survival distribution based on Kaplan-Meier product-limit estimate according to the patients with thyroid carcinoma with insular, trabecular and solid growth patterns and the patients with aggressive variants of papillary carcinoma. There were no statistical differences between insular, trabecular and solid types of the poorly differentiated carcinoma ($n = 46$) and tall cell and columnar cell variants of the papillary carcinoma ($n = 14$, $P = 0.51$). B, Disease-specific survival distribution based on Kaplan-Meier product-limit estimate according to the patients with diagnosed as poorly differentiated carcinoma (PDC) after thyroidectomy for well-differentiated carcinoma (WDC). There was significant difference between the patients with primarily diagnosed as PDC of the thyroid and the patients with diagnosed as PDC after thyroidectomy for WDC of the thyroid ($n = 10$, $P = 0.0175$).

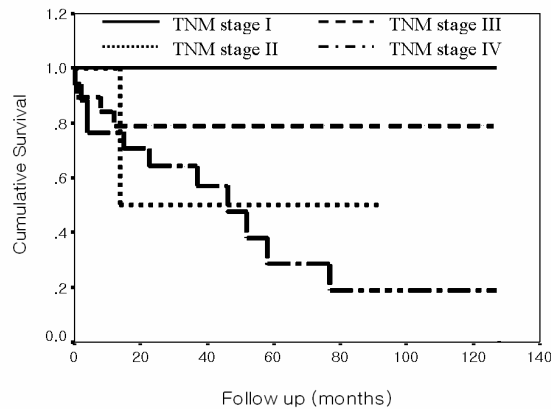


Fig. 3. Disease-specific survival distribution based on Kaplan-Meier product-limit estimate according to pathologic-Tumor-Node-Metastasis (pTNM) stage. There were statistically significant difference in TNM stage I versus II ($P = 0.0072$) and TNM stage I versus IV ($P = 0.0006$). The significance levels were adjusted by using Bonferroni's correction to eliminate chance associations.

연구에서도 갑상선 저분화암의 35%에서 갑상선 여포암이, 그리고 22%에서 갑상선 유두암이 각각 동반되었다. 그러나 동반된 다른 갑상선암이 여포암인지 또는 유두암인지 하는 차이가 예후에 영향을 주지 않았다.

전체 암조직에서 저분화암의 비율이 얼마 이상을 차지하여야 갑상선 저분화암으로 분류할 것인가에 대해 지금까지 이론이 있었다. 최근까지 인슐라형, 종주형 또는 고형의 비율이 전체 암의 75% 이상을 차지하여야 한다는 주장과 10% 이상이면 된다는 주장이 있었으며, 대체로 전자의 의견이 더 많은 편이었다[1~4,9,16]. 그러나 Volante 등[13]이 40년간 갑상선 저분화암으로 내원한 183명의 환자를 분석한 결과

저분화암의 비율이 10~50%인 군, 50~75%인 군과 75% 이상인 군 사이에 생존율의 차이를 보이지 않아 저분화암의 비율이 최소 10% 이상이면 저분화암으로 진단할 수 있다고 하였다. 갑상선 저분화암의 비율이 10% 이내인 경우와 10% 이상인 군으로 구분하였을 때는 10%이상인 군에서 재발률(상대 위험도 4.04, $P < 0.0001$)과 생존율($P < 0.0001$)이 유의하게 차이가 있었다[16]. 따라서 현재까지의 연구 결과를 종합해 보면 갑상선 저분화암은 전체 암조직에서 10% 이상을 차지하는 경우로 정의하는 것이 적절해 보인다. 본 연구에 포함시킨 저분화암의 경우도 차지하는 비율을 최소 10% 이상으로 정의하였으나, 실제로 대부분의 경우 75% 이상의

비율을 나타내었다.

저분화암에서 고용량의 방사성요오드 치료에 관한 연구는 아직 자료가 부족한 편인데, Volante 등[13]의 연구에서는 고용량의 방사성요오드 치료군의 생존율이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이론적으로 갑상선 저분화암이 여포세포에서 비롯되고 갑상선글로불린의 생성이 가능하기 때문에 방사성요오드를 섭취할 능력이 있어 치료 효과가 있을 것이라 생각되며 본 연구에서도 수술 후 시행한 방사성요오드 전신스캔에서 갑상선과 경부 림프절 뿐만 아니라 폐 전이, 골 전이와 연부 조직 전이까지 방사성요오드의 섭취를 관찰할 수 있었다. 또한 다중회귀분석에서 수술 후 방사성요오드 치료를 받은 군에서 받지 못한 군보다 의미 있게 더 높은 생존율을 보여서 갑상선 저분화암의 치료에도 고용량의 방사성요오드 치료가 효과적이라 할 수 있다.

Volante 등[13]은 예후에 영향을 주는 인자들을 다중회귀 분석한 결과 나이가 45세 이상, 심한 조직 괴사 그리고 10개의 고배율 시야에서 3개 이상의 세포분열이 관찰될 때 생존율이 의미 있게 감소한다고 발표하였다. Volante 등의 연구는 병리 조직학적 측면을 강조하여 예후 인자를 분석하였는데, 본 연구에서는 주로 임상적인 특성을 이용하여 예후 인자를 분석하였다. Nishida 등[16]은 38명의 환자를 대상으로 한 생존율 분석에서 나이, 원격 전이, 남자 그리고 갑상선 주위 조직 침범이 예후에 영향을 미치는 독립적인 위험인자라고 하였다. 본 연구에서는 예후에 영향을 주는 독립인자로 원격 전이 유무는 Nishida 등의 연구와 일치하지만, 나이와 갑상선 주위 조직 침범은 단일회귀분석에서만 의미가 있었고, 성별은 유의한 차이가 없었다는 점에서 Nishida 등의 연구와 차이가 있었다. 본 연구에서는 단일회귀분석에서 상기의 인자 외에도 종양의 크기와 경부 림프절 전이가 예후에 영향을 미치는 인자로 나왔다. 환자의 생존율은 본 연구에서는 5년 생존율과 10년 생존율이 69.8%와 65.4%였고, Sakamoto 등[3]의 연구에서는 65.0%와 34.2%였으며, Volante 등[13]의 연구에서는 각각 85%와 67%로 중간 정도에 해당하였다.

갑상선 유두암의 변이종 중 일부는 일반 갑상선 유두암과는 임상양상에 있어서 차이가 있다는 주장이 있다. 갑상선 유두암의 키 큰 세포 변이종과 원주형 변이종은 전형적인 갑상선 유두암에 비하여 암의 진행이 빨라 더 공격적이고 사망률이 높다는 보고가 있다[17~19]. 따라서 본 연구에서는 상기의 두 가지 변이종을 유두암의 침습형 변이종에 포함시켰다. 반면 갑상선 유두암의 피막형 변이종과 여포형 변이종은 일반 갑상선 유두암의 예후와 비슷하여 갑상선 저분화암으로 분류하지 않는다[14]. 미만성 경화형(diffuse sclerosing) 변이종은 임상 양상이 전형적인 갑상선 유두암에 비하여 좋지 않으나 발생빈도가 매우 드물어 연구 자료의 부족으로 아직까지 갑상선 저분화암으로 분류하여 진행한 연구는 없다

[14]. 갑상선암의 예후 분석에서 갑상선 저분화암군에 갑상선 유두암의 키 큰 세포 변이종과 원주형 변이종을 포함시키는 것이 널리 인정받고 있으나, 인슐라형, 종주형 그리고 고형과 직접적으로 임상양상을 비교하고 생존 분석을 하는 것은 본 연구가 최초의 시도이다(Table 1, Fig. 2A) [3,4,14,15,20]. 갑상선 인슐라형, 종주형 그리고 고형과 유두암의 침습형 변이종은 진단 당시의 연령, 종양의 크기, 종양의 개수, 종양의 위치 그리고 주위 조직으로의 침범에서 차이는 없었다. 유두암의 침습형 변이종은 전형적인 저분화암에 비하여 경부 림프절 전이가 더 흔하고, 원격 전이는 드물며, 비교적 높은 무병생존율과 낮은 사망률의 경향을 보였으나 의미 있는 차이는 없었다. 또한 유두암의 침습형 변이종과 전형적인 저분화암 간의 생존율도 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 본 연구에서 갑상선 유두암의 침습형 변이종의 중재 수가 14예로 제한되어 있어 향후 더 많은 예가 추가될 경우 의미 있는 비교를 할 수 있을 것이다.

갑상선 분화암으로 수술한 후 재발한 부위에서 갑상선 저분화암으로 진단된 경우와 갑상선에서 처음부터 갑상선 저분화암으로 진단된 경우에 대한 임상 비교는 지금까지 없었다. 본 연구에서 대상이 그리 많지는 않았지만 갑상선 분화암으로 수술하고 갑상선 저분화암으로 재발하기까지 6.3년의 비교적 긴 시간이 소요되었으며, 80%의 환자가 사망하였다. 모든 예에서 원격전이가 동반되었고, 원격전이된 부위는 수술이 어려운 경우가 많아 완전 절제가 불가능하여 임상 경과가 좋지 않았다. 결론적으로 갑상선 저분화암으로 재발한 경우는 임상 양상이 매우 공격적이고, 예후가 상당히 불량함을 알 수 있었다(Fig. 2B).

2002년 AJCC의 TNM 분류를 이용하여 예후와의 연관 관계를 비교해 보았다. 대체적으로 갑상선 분화암의 TNM 분류와 예후가 일치하는 경향을 보이지만(Fig. 3), 갑상선 저분화암의 예후에 관한 더 많은 자료가 축적되어 갑상선 저분화암의 특성에 맞는 분류체계가 필요하리라 생각한다.

본 연구는 14년간 70명의 갑상선 저분화암의 임상 양상과 예후에 미치는 영향을 분석하였다. 갑상선 저분화암의 인슐라형, 비인슐라형 그리고 갑상선 유두암의 침습형 변이종 간에 임상상과 생존율에는 유의한 차이가 없었다. 갑상선 저분화암의 예후에 영향을 미치는 인자로 원격 전이와 수술 후 고용량의 방사성요오드 치료가 중요한 역할을 하였다. 앞으로 갑상선 저분화암에 대한 더 많은 임상 경험의 축적을 바탕으로 임상상과 예후에 관계된 연구가 더 필요하리라 생각한다.

요 약

연구배경: 갑상선암 중 갑상선 저분화암은 발생빈도가 적어서 현재까지 임상양상과 예후가 잘 알려져 있지 않다. 현

재까지의 몇몇 연구에서 갑상선 분화암과 미분화암의 중간 정도의 임상상과 예후를 가지는 것으로 알려져 있다. 전형적인 갑상선 저분화암에는 인슐라형, 종주형 그리고 고형 등이 있으며, 갑상선 유두암의 침습형 변이종도 대체로 저분화암으로 함께 분류되고 있다. 본 연구는 갑상선 저분화암과 유두암의 침습형 변이종의 임상적 특성과 생존율을 파악하고 예후에 미치는 인자를 분석하였다.

방법: 본 연구는 3개 병원에서 14년간 갑상선 저분화암으로 진단받은 환자 70명을 대상으로 하였다. 전형적인 갑상선 저분화암인 인슐라형, 종주형 그리고 고형 46예와 갑상선 유두암의 키 큰 세포 및 원주형 세포 변이종 14예의 임상 양상과 예후를 비교하였고, 두 군을 합쳐서 갑상선 저분화암으로 분류하여 이들의 생존분석 및 이에 영향을 미치는 예후인자들을 탐색하였다. 그리고 갑상선 유두암의 키 큰 세포 및 원주형 세포 변이종 14예를 유두암의 침습형 변이종으로 정의하고 그 임상 양상과 예후를 비교하였다. 갑상선 분화암으로 수술한 후 재발된 장소에서 갑상선 저분화암이 발견된 환자 10예를 따로 분류하여, 그 임상 양상과 예후를 분석하였다. 이 환자들과 전체 갑상선 저분화암 60예의 생존율을 비교 분석하였다.

결과: 비인슐라형 갑상선암이 인슐라형에 비해 약간 더 공격적인 성향을 보이나 생존율에 유의한 차이는 없었다. 갑상선 유두암의 키 큰 세포 및 원주형 세포 변이종의 임상 양상이 일반적인 갑상선 저분화암에 비해 조금 덜 공격적인 성향을 보이나 예후에 유의한 차이가 없어 같은 갑상선 저분화암으로 분류 가능하리라 생각된다. 갑상선 저분화암의 예후에 영향을 주는 독립적인 인자로는 진단 당시의 원격전이 유무와 수술 후 고용량의 방사성요오드 치료 여부였다. 갑상선 분화암으로 수술한 후 갑상선 저분화암으로 재발한 환자들은 처음부터 갑상선 저분화암으로 진단받은 경우에 비해 임상 양상이 더 공격적이고 생존율이 낮았다.

결론: 인슐라형, 종주형 그리고 고형 등의 갑상선 저분화암과 갑상선 유두암의 침습형 변이종은 서로 임상 양상과 예후가 유사하였다. 갑상선 분화암으로 수술받은 후 재발된 장소에서 갑상선 저분화암으로 진단된 환자는 일반적인 갑상선 저분화암에 비해 임상 양상이 공격적이고 예후가 좋지 않았다.

참 고 문 헌

1. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: *Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". Am J Surg Pathol 8:655-668, 1984*
2. Papotti M, Botto Micca F, Favero A, Palestini N, Bussolati G: *Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. Am J Surg Pathol 17:291-301, 1993*
3. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H: *Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 52:1849-1855, 1983*
4. Pilotti S, Collini P, Manzari A, Marubini E, Rilke F: *Poorly differentiated forms of papillary thyroid carcinoma: distinctive entities or morphological patterns? Semin Diagn Pathol 12:249-255, 1995*
5. Rosai J, Saxen EA, Woolner L: *Undifferentiated and poorly differentiated carcinoma. Semin Diagn Pathol 2:123-136, 1985*
6. AJCC cancer staging manual: 6th ed. pp77-79, New York, Springer-Verlag Press, 2002
7. Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, Cipriani S, Falcetta F, Miceli R, Pierotti MA, Rilke F: *Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 21:1466-1473, 1997*
8. Pellegriti G, Giuffrida D, Scollo C, Vigneri R, Regalbuto C, Squatrito S, Belfiore A: *Long-term outcome of patients with insular carcinoma of the thyroid: the insular histotype is an independent predictor of poor prognosis. Cancer 95:2076-2085, 2002*
9. Ashfaq R, Vuitch F, Delgado R, Albores-Saavedra J: *Papillary and follicular thyroid carcinomas with an insular component. Cancer 73:416-423, 1994*
10. Chao TC, Lin JD, Chen MF: *Insular carcinoma: infrequent subtype of thyroid cancer with aggressive clinical course. World J Surg 28:393-396, 2004*
11. Lam KY, Lo CY, Chan KW, Wan KY: *Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. Ann Surg 231:329-338, 2000*
12. Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Fonseca E, Soares P: *Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland: a review of the clinicopathologic features of a series of 28 cases of a heterogeneous, clinically aggressive group of thyroid tumors. Int J Surg Pathol 10:123-131, 2002*
13. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta

- M, Codegone A, Torchio B, Papotti MG: *Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinico-pathologic study of 183 patients. Cancer* 100:950-957, 2004
14. Robbins J, Merino MJ, Boice JD Jr, Ron E, Ain KB, Alexander HR, Norton JA, Reynolds J: *Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. Ann Intern Med* 115:133-147, 1991
 15. Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV: *Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Clin Pathol* 89:264-267, 1988
 16. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M, Nakamura J, Matsuda H: *Clinicopathological significance of poorly differentiated thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol* 23:205-211, 1999
 17. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC: *Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol* 12:22-27, 1988
 18. Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Nesland JM, Johannessen JV: *Tall cell papillary carcinoma. Am J Surg Pathol* 13:79-80, 1989
 19. Evans HL: *Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol* 85:77-80, 1986
 20. Braverman LE, Utiger RD: *Werner & Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical text. 9th ed. pp428-449, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Press, 2005*