

## 유두 갑상선암의 왈틴 양 변이의 임상병리적 특성

연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>병리학교실 및 내분비연구소정종주 · 이용상 · 홍순원<sup>1</sup> · 강상욱 · 성태연 · 이승철 · 남기현 · 장항석 · 정웅윤 · 박정수

### Clinicopathologic Features of Warthin-like Papillary Carcinoma of the Thyroid

Jong Ju Jeong, M.D., Yong Sang Lee, M.D., Soon Won Hong, M.D.<sup>1</sup>, Sang-Wook Kang, M.D., Tae Yon Sung, M.D., Seung Chul Lee, M.D., Kee-Hyun Nam, M.D., Hang-Seok Chang, M.D., Woong Youn Chung, M.D. and Cheong Soo Park, M.D.

**Purpose:** Warthin-like papillary carcinoma was named owing to its close histologic resemblance to a tumor encountered in salivary gland, and this tumor is a variant of papillary thyroid carcinoma. Among the variants of papillary thyroid carcinoma, the tall cell variant and diffuse sclerosing variant have more aggressive behavior than the classic papillary carcinoma. But Warthin-like papillary carcinoma arises in a background of thyroiditis and it behaves in an indolent fashion. Since then, a few cases have reported in Korea. We report here on the clinicopathologic features of five cases of warthin-like papillary carcinoma.

**Methods:** From Jan. 1996 to Feb. 2008, five patients who were diagnosed with Warthin-like papillary thyroid carcinoma at YUMC were retrospectively reviewed.

**Results:** All 5 patients whose pathologic features were warthin-like papillary thyroid carcinoma were women (age range: 34~60 years). The tumor size ranged from 0.6 to 2.4 cm. 3 tumors were confined to the thyroid, but 2 tumors had invaded the strap muscles. 3 of the 5 tumors arose in a background of lymphocytic thyroiditis. Central nodal metastases were identified in 2 cases. But no lateral nodal or distant metastasis had occurred. The mean duration of follow-up was 16.5 months (range: 5~50 months). 1 patient died because of lung cancer, and there was no recurrence for the other 4 cases during the follow-up period.

**Conclusion:** Although the long-term follow-up data on patients with Warthin-like papillary carcinoma is not available, the clinicopathologic data does not show that Warthin-like

papillary carcinoma is any more aggressive than the usual papillary carcinoma. (*Korean J Endocrine Surg* 2007;7: 257-259)

**Key Words:** Warthin-like papillary thyroid carcinoma, Papillary thyroid carcinoma

**중심 단어:** 왈틴 양 변이, 유두상 갑상선암

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

유두상 갑상선암은 갑상선암중 가장 흔한 형태이며, 다른 갑상선암보다 예후가 좋은 것으로 알려져 왔다. 유두상 갑상선암은 형태학적 특징에 따라 일반적인 유두상 갑상선암 외에 미만성 경화형(diffuse sclerosing) 변이, 큰 세포(tall cell) 변이, 도(insular) 변이, 미만성 여포형(diffuse follicular) 변이, 원주형(columnar) 변이 등의 아형으로 분류된다.(1) 이는 아형 별로 임상적 경과가 다르며, 특히 큰 세포변이, 미만성 여포형 변이등과 같은 경우는 다른 아형보다 더 공격적인 성향이 있으므로 면밀한 치료와 추적관찰이 필요하다. 1995년 Apel 등(2)이 형태학상 특징으로 침선의 Warthin 종양을 닮았기 때문에 갑상선의 Warthin 모양 종양이라고 명명하며 분화가 좋은 유두상암 아형으로 13예를 보고하였다. 국내외적으로 아직까지 보고가 드문 상태이며, 주로 중년 여성에게 호발하며, 예후가 좋은 것으로 보고 되어지고 있다.(3) 이에 저자들은 최근까지 5예의 왈틴 양 갑상선 유두암 경험의 보고와 왈틴 양 갑상선 유두암의 임상병리적 특성을 알아보려고 하였다.

### 방 법

1996년 1월부터 2007년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 유두상 갑상선암으로 수술을 받은 환자 중 병리학적으로 유두상 갑상선암의 왈틴 양 변이로 진단된 5예를 의무기록을 토대로 후향적으로 조사하였다. 환자의 나이, 성별, 종양의 크기, 종양의 위치, 동반된 갑상선염의

책임저자 : 정웅윤, 서울시 서대문구 성산로 250번지  
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-2228-2100, Fax: 02-313-8289  
E-mail: woungyoun@yuhs.ac

게재승인일 : 2007년 12월 13일

여부, 임파선 전이 여부 등을 조사하였다.

**결 과**

5명 모두 여성이었으며, 평균나이는 43.8세(34~60)이었다. 종양의 크기는 0.6~2.4 cm이었고, 2예에서 주변 근육층 침범소견을 보였고, 나머지는 3예는 주변조직 침범소견은 없었다. 3예에서 갑상선염이 동반되었고, 임파선 전이는 2예에서 중앙구획 임파선 전이 소견이 있었다. 증례 2는 폐암 검사도중 우연히 갑상선 종양이 발견된 예로 우측 폐엽 절제술과 동시에 수술하였던 경우였다. 이 환자는 수술 후 15개월에 폐암이 원인이 되어 사망하였다.

나머지 예는 재발없이 추적 관찰 중이다(Table 1). 병리학 적 소견으로는 모든 예에서 저 배율에서 유두 모양을 가지면서 주변정상 갑상선 조직과 섬유 피막으로 잘 나뉘어지고, 유두융기는 주로 림프구와 형질세포로 혼합된 염증세포로 구성되어 있었다. 유두 바깥을 둘러싸는 소포세포는 휘트르 유두암 세포와 유사하게 호산성이며, 풍부한 핵 주름과 거짓합입을 보이는 핵으로 구성되는 것이 특징적이었다. 3예에서 종양 주변 갑상선에도 림프구 침윤이 관찰되어 림프구성 갑상선염의 소견을 보였다(Fig. 1).

**고 찰**

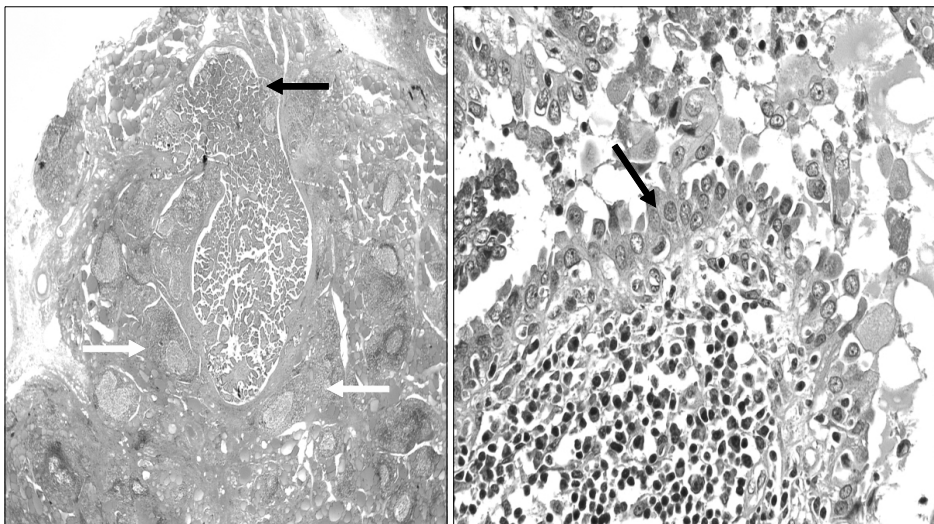
유두 갑상선암의 Warthin모양 변이는 1995년 Apel 등이 형태학적으로 침선의 Warthin 종양을 닮았기 때문에 갑상선의 Warthin모양 종양이라고 명명하며 분화가 좋은 유두암 13예를 보고하면서 알려지기 시작 하였고, Warthin모양 변이는 유두구조를 피복하는 상피세포가 과도한 호산성을 보이고, 간질 내에는 두드러진 림프구 침윤이 있고, 종양 주변 정상 갑상선조직은 만성 림프구성 갑상선염이 자주 동반되는 특징이 있다고 하였다.(2) 이 림프구 침윤은 B cell과 T cell로 혼재되어 있고, T cell은 CD4 아류형이 유두암 구조에서 매우 우세하게 있다고 알려져 있다. 이러한 림프구 침윤이 암에 대해 보호작용으로 다른 유두암 변이들보다 더욱 더 양성애 가까운 특성을 보인다고 보고하고 있다.(2,4) 또한 이 변이는 종종 하시모토 갑상선염과 동반된다고 보고되었다.(2,4) 본 연구에서도 증례 4에서 하시모토 갑상선염이 동반되었다.

RET oncogene 발현은 정상적인 갑상선 여포, 결절성 과형성증, 여포성 종양에서는 발견되지 않으나, 이에 반해 유두상 갑상선암에서는 약 40%에서 발견된다고 보고되었다.

**Table 1.** Clinicopathologic features of 5 cases of warthin-like carcinoma of the thyroid

Case	Age/Sex	Tumor site	Maximal tumor size (mm)	Associated thyroiditis	TNM	Follow-up (months)/ Status
1	38/F	Right	16	-	T1N0M0	50/NED*
2	34/F	Both	20	+	T3 <sup>†</sup> N1aM0	15/Death <sup>‡</sup>
3	60/F	Left	24	+	T3 <sup>†</sup> N0M0	7/NED
4	33/F	Right	6	+	T1N1aM0	7/NED
5	54/F	Right	9	-	T1N0M0	5/NED

\*NED = no evidence of disease; <sup>†</sup>T3 = strap muscle invasion; <sup>‡</sup>Death = cause of lung cancer.



**Fig. 1.** Oxyphilic tumor cells have the characteristic nuclear feature of classical papillary carcinoma (Black arrow) with hashimoto's thyroiditis (White arrow) (H&E, ×10&400).

(4-6) D'Antonio 등(4)은 Warthin모양 변이에서는 RET/PTC oncogene이 강하게 나타나는 점에서 갑상선 유두암의 아형으로 보고하였고, 또한 분화성 갑상선암 아형에서 흔하게 발견되는데 반하여 공격적이고, 미분화성인 아류 중에서는 흔하게 활성이 발견되지 않는다고 알려져 있다. 이는 Warthin모양 변이가 갑상선 유두암 중 분화가 좋은 아형이라는 의미가 있다고 하였다.(5,6)

Warthin모양 변이와 감별할 질환으로는 큰 세포변이, 미만성 경화성변이, 휘트르 세포변이, 하시모토 갑상선염, 그리고 일차성 갑상선 임프종 등이 있다. 휘트르 세포변이와 큰 세포변이는 호산성 세포가 풍부하다는 점에서 혼동이 될 수 있으나, 림프구 침윤이 심하지 않는 점과 휘트르 세포 변형 유무로 감별되며, 미만성 경화성 변이는 림프구 침윤이 심하지만, 임상적으로 갑상선 한엽 또는 두엽 모두를 광범위하게 침범하고, 수 많은 Psammoma body, 섬유화 변화 등으로 감별이 가능하다. 그리고, 하시모토 갑상선염은 편평한 세포 조각들, 소수의 세포군집과 소수의 날개로 흩어진 세포들로 감별할 수 있다.(7)

이 암종의 발생 기전에 대한 면역조직화학적 분석이 보고되어 있다. Verasempere 등(8) 면역화학적 분석을 시행하여 단일세포에서 만들어지는 세포의 항체 113-I는 상피세포로 둘러싸인 유두에서 미세과립에 양성 반응을 보여 주었고, 다른 항체와 CD15 (Leu-M1)은 Warthin모양 종양과 큰 세포 변이 모두에서 세포막에 염색되는 형태를 보고 하였다. 또한 D'Antonio 등(4)은 면역 화학적 분석에서 Warthin모양 종양에서 유두를 둘러싸고 있는 상피세포는 CD 15 (Leu M1)와 EMA에 강하게 염색되고 Thyroglobulin에 덜 염색되었으며, Calcitonin에는 면역학적 반응이 나타나지 않았다고 보고하였다.

결론적으로 현재까지 보고된 문헌 모두 추적기간이 길지 않는 문제는 있지만, 위에서 인용한 문헌들과 본 기관의 추적관찰에 의하면 일반적인 갑상선 유두암에 비해 더 공격적인 성향이 있다는 증거는 없어서 수술과 술 후 치료는 일반적인 갑상선 유두암의 치료방침에 따르면 될 것으로

사료되지만, 증례 2, 3에서 보인 것처럼 주변 근육층 등 주변구조 침범소견을 보이는 경우도 있어서 앞으로 장기적인 추적 관찰이 필요로 하고, 왈틴 양 변이의 임상 병리학적 특징이 완전히 밝혀져 있지 않으므로 많은 연구가 필요하리라 생각되어진다.

## REFERENCES

- 1) Chan JKC. Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants. *Histol Histopathol* 1990;5:241-57.
- 2) Apel RL, Asa SL, LiVolsi VA. Papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. 'Warthin-like tumor' of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1995;19:810-4.
- 3) M Ludvikova, A Ryska, M korabecna, M Rydlova, M Michal. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumor) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. *Histopathology* 2001;39:17-24.
- 4) D'Antonio A, De Chiara A, Santoro M, Chiappetta G, Losito NS. Warthin-like tumor of the thyroid gland: RET/PTC expression indicates it is a variant of papillary carcinoma. *Histopathology* 2000;36:493-8.
- 5) Santoro M, Carlomango F, Hay ID, Hermann MA, Grieco M, Melillo R, et al. Ret oncogene activation in human thyroid neoplasm is restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest* 1992;89:1517-22.
- 6) Lam AK, Montone KT, Nolan KA, LiVolsi VA. Ret oncogene activation in papillary thyroid carcinoma: Prevalence and implication on the histological parameters. *Hum Pathol* 1998; 29:565-8.
- 7) Pai RR, Lobo FB, Upadhyay K, Muniappa M. Warthin-like tumor of the thyroid-the fine needle aspiration cytology features. *Cytopathology* 2001;12:127-33.
- 8) Verasempere FJ, Prieto M, Camanas A. Warthin-like tumor of the thyroid: a papillary carcinoma with mitochondrion-rich cells and abundant lymphoid stroma. A case report. *Pathol Res Pract* 1998;194:341-7.