

Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Familial Adenomatous Polyposis

Yu Ri Kim¹, Sun Mi Shin¹, Chang Ho Cho², and Jeong Kyu Kim¹

¹Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ²Pathology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

가족섬종폴립증에 연관한 유두 갑상샘암종의 체모양-오디모양 변형

김유리¹ · 신선미¹ · 조창호² · 김정규¹

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실, ¹ 병리학교실²

Received July 17, 2013

Revised August 14, 2013

Accepted August 22, 2013

Address for correspondence

Jeong Kyu Kim, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Catholic University of Daegu

School of Medicine,

33 Duryugongwon-ro 17-gil,

Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel +82-53-650-4071

Fax +82-53-650-4533

E-mail doctorjkkim@cu.ac.kr

We report a case of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. A 21-year-old woman presented with multiple, well-defined, oval shaped thyroid nodules, which showed hypo-echoic and solid mixed with some cystic components by ultrasound, and poorly enhancing and low dense by CT scan. Cytological finding was compatible with papillary carcinoma. Total thyroidectomy was performed and nodules were palated soft. Histologic analysis confirmed the diagnosis of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. Familial adenomatous polyposis, thereafter, was diagnosed by family history and colonoscopy, and preventive colectomy was performed.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(5):329-32

Key Words Cribriform-morular variant · Familial adenomatous polyposis · Papillary thyroid carcinoma · Ultrasound.

서 론

1999년 처음 명명된 유두 갑상샘암종의 체모양-오디모양 변형(Cribriform-Morular Variant)은 조직학적으로 종양세포들이 체모양 증식, 소포 구조 형성, 유두 형성을 하며 방추세포들의 기둥모양 배열이 관찰되는 유형으로, 특히 가족섬종폴립증(familial adenomatous polyposis)과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.^{1,2)}

가족섬종폴립증은 5번 염색체에 위치한 adenomatous polyposis coli(APC) 유전자의 배선 돌연변이(germline mutation)에 의해 발생하며 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로, 대장과 직장 수백개에서 수천개의 선종성 용종을 동반하며 치료하지 않을 경우 대장암 또는 직장암을 유발할 수 있다.³⁾ 가족섬종폴립증의 1~2%에서 갑상샘암을 동반하는데 대부분이 유두 갑상샘암이며 이 중 일부가 체모양-오디모양 변형으로

보고되고 있는데,⁴⁾ 가족섬종폴립증과 연관한 체모양-오디모양 변형 증례는 국내외에서 드물게 보고되고 있다.⁵⁻⁸⁾

저자들은 갑상샘 종물을 보인 21세 여자 환자가 수술 후에 유두 갑상샘암종의 체모양-오디모양 변형으로 진단받고, 이후 가족섬종폴립증이 추가로 진단되어 대장전적출수술을 시행한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

21세 여자 환자가 약 3년 전부터 전정부 하부에 만져지는 종물을 주소로 내원하였다. 종물은 좌측 및 우측 갑상샘엽에 하나씩 모두 2군데에서 만져졌으며 통증은 없었다(Fig. 1). 이비인후과 외래에서 시행한 초음파 검사에서 좌측 갑상샘엽에 3.5×3.0 cm와 2.2×1.2 cm 크기의 결절 2개와 우측 갑상샘엽에 2.3×1.9 cm 크기의 결절 1개가 관찰되었다. 결절은 모

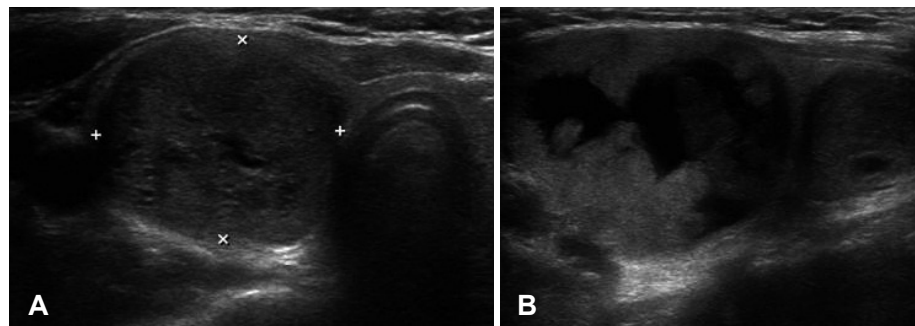
두 경계가 명확한 타원 모양으로 저에코 소견을 보였으며, 주로 고형이었으며 무에코의 낭성부분을 일부 포함하고 있었다. 이중 좌측 갑상샘엽의 상부에 위치한 큰 결절은 낭성부분이 50% 가까이 차지하였다(Fig. 2). 경부에 악성이 의심되는 림프절은 관찰되지 않았다. 진단을 위해 우측 갑상샘엽 결절과 좌측 갑상샘엽의 큰 결절, 총 2군데에서 초음파 유도 세침흡인 세포검사를 시행하였고, 두 결절 모두에서 유두 갑상샘암종으로 진단되었다. 결절의 초음파 검사 소견이 유두 갑상샘암종의 일반적인 초음파 소견과는 차이가 있었으므로 세포검사 슬라이드를 재검토하여 유두 갑상샘암종을 재확인하였다. 수술 전 시행한 경부 CT 검사에서 갑상샘결절은 중앙에 희미한 조영증강을 동반하는 저음영의 종괴로 명확한 경계를 보였다(Fig. 3). 수술적 치료로 갑상샘 전절제수술을 시행하였고, 수술 전 영상검사에서 전이가 의심되는 림프절이 확인되지 않았으므로 림프절 절제술은 시행하지 않았다. 수술시 갑상샘 종괴는 갑상샘 실질 내에 국한되어 있었고, 주변조직과의 유착 소견은 없었으며 절제된 종괴는 딱딱하지 않고 부드럽게 만져졌다.

병리조직검사에서 결절은 피막형성이 잘 되어 있었고, 종양 세포는 유두 증식, 체모양 증식, 고형성 증식을 하고 있었으며 서로 섞여서 관찰되었다. 종양세포들이 체모양 구조를 형성한 부분에서는 크고 작은 다양한 낭으로 구성되어 있었고 그 공



Fig. 1. Gross neck finding. Two lumps are shown in the lower anterior neck.

Fig. 2. Ultrasonographic findings. Transverse ultrasonography of the right thyroid gland shows a well-defined, hypoechoic, and predominantly solid tumor (A). Longitudinal ultrasonography of the left thyroid gland shows two well-defined, hypoechoic and predominantly solid tumors. Note that the upper larger tumor has more cystic change (B).



간 내에 콜로이드는 없었다. 종양세포들이 밀집하여 고형성 증식된 부분도 함께 관찰되었으며 구성하고 있는 세포들의 일부가 투명한 세포질을 가지고 있었다. 면역 조직화학 검사 상 Hecto Battifora mesothelial epitope-1, galectin-3, β -catenin 에 양성반응을 보였고 thyroperoxidase에 음성 반응을 보여 유두 갑상샘암종의 유두 갑상샘암종의 체모양-오디모양 변형으로 진단되었다(Fig. 4). 병리의사로부터 가족샘종폴립증에 대한 검사가 권고되어, 환자는 위내시경과 대장내시경을 시행하였고, 대장 및 위십이지장에서 수많은 용종들이 확인되었다(Fig. 5). 가족력을 다시 확인해 보니 모친이 대장암으로 사망하였고, 1명 있는 오빠의 가족샘종폴립증 동반여부는 사정확인할 수 없었다. 환자의 가족샘종폴립증에 대한 유전자 검사는 거부되었지만 가족력과 대장내시경 소견을 고려하여 갑상샘 수술 3개월 후 대장전절제수술을 시행하였고 조직 검사에서 암종은 없었다. 갑상샘 수술 9개월 후 100 mCi 방사



Fig. 3. Coronal computed tomography of the thyroid gland. Multiple, well-defined, poorly contrast enhanced and low dense tumors are visualized.

Fig. 4. Histopathologic findings. The mass of the right thyroid gland is well demarcated by thick fibrotic capsule. The cut surface shows yellowish brown nodular appearance with small cleft like cystic change and focal hemorrhagic foci (A). There are multiple variable sized clear cystic space without colloid, forming cribriform and papillary growing solid cellular area (H&E, $\times 40$)(B). In solid area, there are compact cellular proliferation, forming morules, with eosinophilic cytoplasm and clear vesicular nuclei (H&E, $\times 200$)(C). There are strong immuno-positivity for β -catenin in the nuclei and cytoplasm, contrast to cell membrane staining of normal thyroid (Immunohistochemistry, $\times 200$)(D).

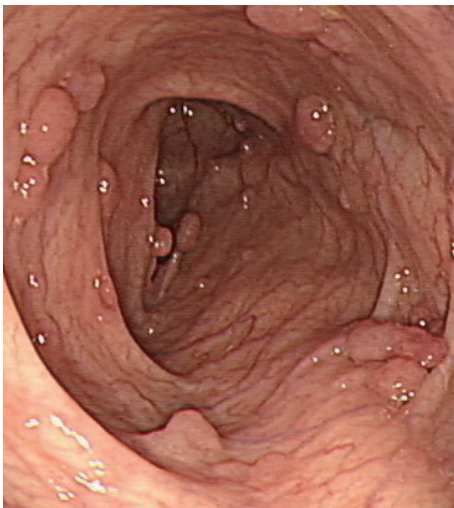
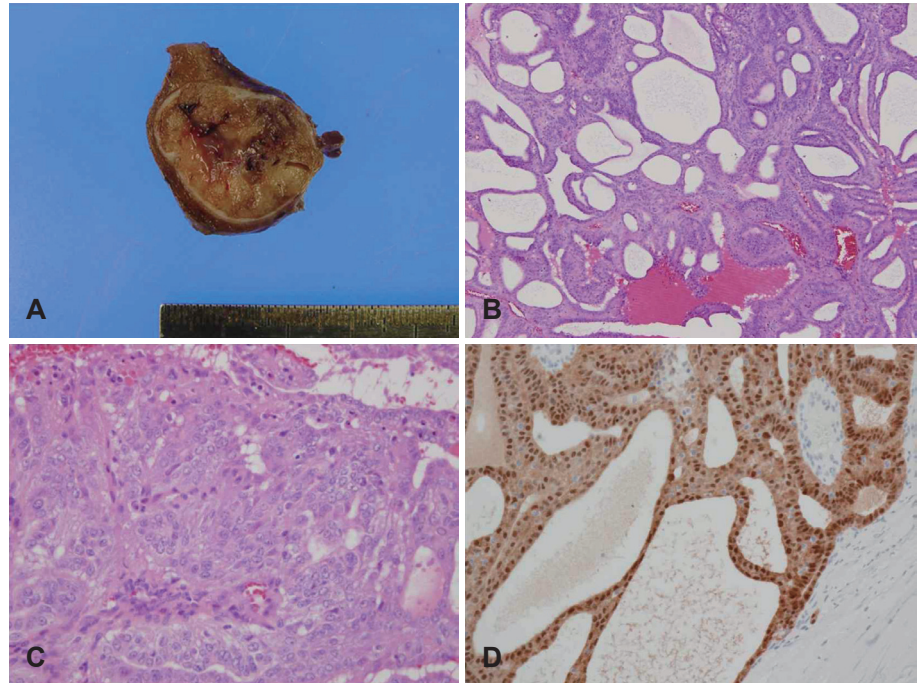


Fig. 5. Colonoscopic findings. About 1-3 mm sized, tubular shaped, multiple polyps are visualized.

성 요오드 치료를 시행하였고, 현재는 갑상샘 수술 후 12개월이 경과하였으며 특별한 문제없이 추적진찰 중이다.

고 찰

본 증례는 갑상샘의 다발성 결절을 동반한 여성에서 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형이 먼저 진단된 후 가족샘종폴립증이 진단된 경우이다. 이전 연구를 살펴보면 가족샘종폴립증과 관련한 갑상샘암 환자 112명의 임상소견을 정리한 연구에서 남녀 비는 1대 17로 여자가 많았으며, 진단 당시 평균

나이는 27.7세였다. 이 중 1/3은 가족샘종폴립증과 갑상샘암이 동시에 진단되었으며, 1/3은 가족샘종폴립증이 먼저 진단되었고, 1/3은 갑상샘암이 먼저 진단되었는데, 갑상샘암은 95% 이상이 유두암이었다.⁹⁾ 비슷한 시기의 다른 연구에서는 유두 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형이 가족샘종폴립증과의 관련성을 시사하는 특징적인 조직소견으로 보고되었다.^{1,2)} 유두 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형 31예를 보고한 연구에서 12예는 가족샘종폴립증이 동반되었고, 나머지 19예는 가족샘종폴립증과 관련없는 산발형이었다고 보고하였는데, 31예 모두 여자였으며, 두 군 사이에 나이와 갑상샘결절의 크기는 차이가 없었으나 가족샘종폴립증과 동반된 군에서는 다발성 결절이 유의하게 많았다고 보고하였다.¹⁰⁾

가족샘종폴립증과 관련한 갑상샘암과 관계되는 유전학적 소견으로 APC 유전자의 15번째 엑손의 배선 돌연변이, 그리고 ret/PTC-1과 ret/PTC-3의 재배열이 관계된다고 보고되었고,^{9,11)} 유두 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형의 발생에는 β -catenin 유전자의 3번째 엑손의 체세포 돌연변이가 관계된다고 보고되었다.¹²⁾

유두 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형은 초음파 검사에서 대부분은 경계가 뚜렷한 타원 또는 원 모양이고 저에코이며 석회화를 동반하지 않는 고형으로, 일부(33.3%)에서는 양성변화를 동반한다고 보고되었다.¹³⁾ 특히 유두암을 의심할 수 있는 특징적인 초음파 소견과는 부합하지 않아 초음파 검사에서 악성을 의심할 수 있는 예는 없었다고 보고되었다.¹³⁾ 본 증례는 3개의 결절을 동반한 다발성이었으며, 초음파 검사에서

결절의 크기가 클수록 양성부분을 많이 포함하는 소견을 보였다. CT 검사에서 본 증례의 갑상샘결절은 중앙에 희미한 조영증강을 동반하는 저음영의 종괴로 명확한 경계를 보였다.

세포검사에서 세포학적 특징과 β -catenin 등의 면역세포화학 반응을 통해 유두 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형의 진단이 가능한데, 증례의 47~50%에서 체모양-오디모양 변형을 세포검사에서 진단 또는 의심할 수 있었다고 보고되었다.^{10,14} 하지만 대부분의 증례 연구에서는 세포검사에서 유두 갑상샘암 또는 비정형 갑상샘 소포세포 증식으로 진단하였고 수술 후 조직검사에서 체모양-오디모양 변형이 진단되었다.^{5-7,13} 본 증례도 수술 전 세포검사에서 유두암으로 진단되었다.

가족샘종폴립증과 관련된 체모양-오디모양 변형의 수술적 치료를 위해서는 갑상샘 전절제수술이 권고되며, 광범위한 림프절 절제수술은 필요하지 않은 것으로 보고되었다. 체모양-오디모양 변형 31예를 포함한 연구에서 모든 예는 최소 중심경부 이상의 경부 청소술을 시행하였는데 림프절 전이는 한 예도 없었고, 가족샘종폴립증과 관련된 체모양-오디모양 변형 증례 중 열절제수술을 시행한 2예에서 추적 관찰 중에 재발이 있었다고 하였다.¹⁰ 본 증례의 수술시 갑상샘 종괴는 갑상샘 내에 국한되어 있고, 주변조직과 유착이 없었으며 아주 부드럽게 만져져서 수술 소견만으로는 양성종양에 더 부합하는 양상이었다.

유두 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형은 가족샘종폴립증과의 관련 여부에 관계없이 양호한 예후를 보이는데, 적절한 절제수술 후 재발률은 낮고, 5년 생존율은 90%, 20년 생존율은 77%로 보고되고 있다.^{1,13}

요약을 하면, 유두 갑상샘암의 체모양-오디모양 변형은 젊은 여성에서 가족샘종폴립증과 연관하여 발생할 수 있으며 비교적 양호한 예후를 보인다. 수술 전 영상검사에서 양성으로 오인될 수 있으나 세포검사에서 체모양-오디모양 변형 또는 악성으로 진단할 수 있음을 강조하고자 한다.

REFERENCES

- 1) Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol* 1999;12(4):400-11.
- 2) Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994;25(6):549-61.
- 3) Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991;253(5020):661-5.
- 4) Cetta F, Pelizzo MR, Curia MC, Barbarisi A. Genetics and clinicopathological findings in thyroid carcinomas associated with familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 1999;155(1):7-9.
- 5) Rossi ED, Revelli L, Martini M, Taddei A, Pintus C, Panunzi C, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma in an 8-year-old girl: a case report with immunohistochemical and molecular testing. *Int J Surg Pathol* 2012;20(6):629-32.
- 6) Shim YR, Bae YK, Choi JH, Kim MJ, Choi WH. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a report of two cases. *Korean J Pathol* 2005;39(1):48-53.
- 7) Lee S, Hong SW, Shin SJ, Kim YM, Rhee Y, Jeon BI, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: molecular analysis of pathogenesis in a family and review of the literature. *Endocr J* 2004;51(3):317-23.
- 8) Shin SJ, Lee HJ, Kim SH, Shim WS, Lee S, Kim YM, et al. A case of thyroid papillary cancer associated with familial adenomatous polyposis. *J Korean Soc Endocrinol* 2004;19(2):209-16.
- 9) Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):286-92.
- 10) Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* 2011;58(8):685-9.
- 11) Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999;154(1):127-35.
- 12) Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A, Kuma S, Mizusawa N, Hirokawa M, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. *J Pathol* 2003;199(1):58-67.
- 13) Chong Y, Shin JH, Oh YL, Han BK, Ko EY. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: ultrasonographic and clinical characteristics. *Thyroid* 2013;23(1):45-9.
- 14) Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma--cytological and immunocytochemical findings of 18 cases. *Diagn Cytopathol* 2010;38(12):890-6.

1) Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart