

소포변이 유두갑상샘암종의 면역조직화학염색 표지자들의 발현과 진단적 유용성

정지윤 · 장정식 · 손윤경 · 정진향¹
전이경² · 박지영

경북대학교 의과대학 병리학교실 및
¹외과학교실,
²관동의대 제일병원 병리과

Availability of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

Ji Yun Jeong · Jung Sik Jang · Yoon Kyung Sohn · Jin Hyang Jung¹
Yi Kyeong Chun² · Ji Young Park

Departments of Pathology and ¹Surgery, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; ²Department of Pathology, Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center, Kwandong University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Making the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FVPTC) is often difficult, and there are no accurate immunohistochemical or molecular markers. The purpose of this study is to evaluate performing immunohistochemistry to make the diagnosis of FVPTC. **Methods :** A total of 249 thyroid lesions were studied. We made the tissue microarray, and we assessed the expression of HBME-1, galectin-3, CD56, and p63. **Results :** Galectin-3, HBME-1, and p63 were positive in 79.7%, 79.7%, and 15.9% of the FVPTC, respectively. These immunohistochemical features of FVPTC were between those of classic papillary thyroid carcinoma (CPTC) and those of non-PTC. The CD56 expression was positive in 75.4% of the FVPTC, which is much higher than that of the CPTC (28.3%), and even higher than that of the non-PTC lesions (60%). Comparing FVPTC with CPTC, the expression of galectin-3 was significantly higher and the expression of CD56 was significantly lower in the CPTCs. Comparing the FVPTC with follicular carcinoma (FC), the expression of all the markers was significantly higher in the FVPTC. Comparing PTC with FC, the expression of CD56 was lower and the expressions of the other markers were higher in the PTCs. **Conclusions :** Galectin-3, HBME-1, and p63 can help make the diagnosis of FVPTC, and a cocktail of these markers can be even more useful. But CD56 is not thought to be useful to make the diagnosis of FVPTC.

Key Words : Immunohistochemistry; Thyroid gland; Carcinoma, papillary; Follicular variant

접수 : 2009년 5월 8일
제재승인 : 2009년 9월 28일

책임저자 : 박지영
우 700-721 대구광역시 중구 삼덕동2가 50
경북대학교병원 병리과
전화: 053-420-5241
Fax: 053-426-1525
E-mail: jyparkmd@knu.ac.kr

*본 연구는 2007년도 경북대학교병원 생명
의학연구소 연구비의 지원으로 이루어졌음.

유두갑상샘암종(papillary thyroid carcinoma)은 갑상샘에서 가장 흔히 발생하는 악성 종양으로 “갑상샘 소포 세포의 분화를 보이며, 특징적인 핵의 모양을 가지는 악성 상피 종양”으로 정의된다.¹ 또한 간유리 양상을 띠는 불투명한 핵(ground glass nuclei), 핵내 고랑(nuclear grooves), 핵내 포함물(intranuclear pseudoinclusions), 타원형 핵(ovoid nuclei), 핵 비대와 핵 중첩(enlarged and irregular shaped nuclei) 등의 핵 모양을 특징으로 하며, 상당 수에서 침윤성의 성장 양상과 유두상의 구조를 보인다.^{1,2}

유두갑상샘암종에는 다양한 종류의 아형이 있는데, 이 중 소포변이 유두갑상샘암종(follicular variant of papillary thyroid ca-

rinoma)은 표준형 유두갑상샘암종 다음으로 흔한 형태 변이이며, “대부분 혹은 전체에서 소포 형태의 성장 양상을 보이는 유두갑상샘암종”으로 정의된다.¹ 소포변이 유두갑상샘암종 역시 유두갑상샘암종의 특징적인 핵 모양들을 토대로 진단이 가능하지만, 소포변이 유두갑상샘암종은 침윤성 성장을 하지 않은 채 피막에 둘러싸인 경우가 많고, 유두상 구조가 관찰되지 않으며 핵의 특징도 불명확한 경우가 많아 진단에 어려움이 많다.³

이러한 진단적 어려움과 다소 주관적인 진단 기준으로 소포변이 유두갑상샘암종과 다른 종류의 갑상샘 종양 및 비 종양성 결과의 감별에 다소 어려운 경우가 많이 발생하고, 병리의사 간 진단에도 불일치가 종종 발생하므로 한 명의 병리의사의 진단에

서도 재현성이 낮다.⁴⁻⁶ 그러나 그럼에도 불구하고 정확한 진단과 치료를 위해서는 다른 병터들과의 감별이 필요하며, 특히 갑상샘의 소포샘종 또는 소포암종과는 치료나 예후의 측면에서 차이를 보이므로 감별이 필수적이다. 현재는 소포변이 유두갑상샘암종의 진단에 도움이 되는 면역조직화학염색 표지자 등에 대한 연구들이 다수 있으나, 아직까지 진단에 확정적인 것으로 밝혀진 것은 없다.⁷⁻⁹

Galectin-3는 베타-갈락토시드 결합 렉틴(β -galactoside-binding lectin)의 한 종류로 주로 세포와 세포, 세포와 기질 등의 상호작용에 관여하며, 정상 유방 상피 세포, 염증 세포 그리고 각종 악성 종양 세포에서 발현된다.¹⁰ 또 galectin-3는 갑상샘의 결절에서 양성과 악성의 구분에 도움이 되는데, 특히 유두갑상샘암종의 진단에 의미가 있다는 보고들이 있다.^{8,11-13}

HBME-1은 중피 세포에 대한 단세포군 항체로 중피 세포의 미세용모 표면 단백질과 반응하는 것으로 알려져 있으며,¹⁴ 양성 갑상샘 결절과 악성 갑상샘 결절의 구분에 도움이 된다는 보고들이 있다.^{11,15} 또한 CD56은 신경세포 부착 분자로 종양 세포의 이동에 관여하는 물질 중 하나로 알려져 있으며,^{16,17} 종양 세포의 침윤 및 전이의 관계에 대한 연구들이 이루어지고 있다.^{18,19}

p63은 p53과 동종의 핵 전사 인자 중 하나로, 여섯 가지의 아이소형이 존재하며 기저세포, 편평세포, 근육 상피세포 등에서 항상 발현되는데^{20,21} p63의 여섯 가지 아이소형 중 세 가지는 세포자멸사 유도 등의 p53과 유사한 역할을 하고, 나머지 세 가지는 p53을 억제하는 기능이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 p63과 갑상샘 종양과의 관계에 대해서는 소수의 연구만이 보고되어 있다.²¹⁻²⁴

이에 저자들은 소포변이 유두갑상샘암종을 포함한 악성 및 양성 갑상샘 병터에서의 galectin-3, HBME-1, CD56, p63 등의 발현 양상을 알아보고, 소포변이 유두갑상샘암종과 다른 종류의 결절 감별에 도움이 되는 면역조직화학염색 표지자를 알아보기자 하였다.

재료 및 방법

연구 재료

본 연구는 2003년 6월부터 2008년 6월까지 경북대학교 병원에서 갑상샘 절제술을 시행한 249개의 파라핀에 포매된 갑상샘 조직을 대상으로 하였다. 대상 조직에는 69예의 소포변이 유두갑상샘암종, 60예의 표준형 유두갑상샘암종, 40예의 갑상샘 소포암종, 40예의 갑상샘 소포샘종 그리고 40예의 결절과다형성으로 진단된 증례들이 포함되어 있으며, 두 명의 병리 전문의가 유리 슬라이드를 재검토하여 World Health Organization (WHO) 분류에 의한 진단 기준에 부합하는 증례만을 대상으로 하였다. 소포변이 유두갑상샘암종은 대부분이 유두갑상샘암종의 특징인

핵의 변화를 보이면서 종괴 전체가 소포 형태로 성장하는 양상을 보이므로 이번 연구에서는 유두상의 구조를 일부 포함하는 증례까지도 포함시켰다. 69예의 소포변이 유두갑상샘암종 중 60예는 피막 없이 침윤성 성장을 하는 증례였으며, 9예는 피막에 둘러싸인 증례였다. 피막에 둘러싸인 소포변이 유두갑상샘암종의 경우 소포샘종, 소포암종, 결절과다형성 등 다른 종류의 병터 가능성을 배제하기 위해 Chan⁴이 제시한 진단 기준을 참조하였으며, 그 기준에 부합하지 않는 증례는 유리 슬라이드 재검토 과정 중 제외하였다. 표준형 유두갑상샘암종은 7예의 미세 유두갑상샘암종을 포함하였고, 소포암종은 30예의 미세침윤 소포암종과 10예의 광범위침윤 소포암종을 포함하였다.

조직 미세 배열(tissue microarray) 블록 제작

우무와 파라핀을 이용하여 빈 블록을 제작하고, 5열 5행으로 구멍을 뚫어 조직 미세 배열을 만들 블록을 준비하였다. 그런 다음 각 증례의 유리 슬라이드를 검토하여 진단을 대표하는 부위에 표시하고, 그에 해당하는 블록의 부위에 3 mm 크기로 구멍을 뚫어 미리 준비해둔 5열 5행으로 구멍을 뚫어 놓은 블록에 심었다. 이때 5열 5행 중 위쪽 4행에 해당하는 20개의 구멍에 연구 대상 조직을 심고, 가장 하단의 우측 2개 자리는 위치식별을 쉽게 하기 위해 비워 두었으며, 하단 좌측 3개에는 각각 galentin-3와 HBME-1, CD56, p63의 양성 대조 조직을 배치하였다. 그리고 제작된 조직 미세 배열 블록의 단면을 고르게 하고 사이의 빈틈을 메우기 위하여 60°C의 보온기에 30분간 방치하였다.

면역조직화학염색과 결과 판독

제작한 조직 미세 배열 블록을 4 μm 두께로 박절한 후 자동 염색기(BenchMark[®], Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA)를 이용, 면역조직화학염색을 시행하였다. 이때 일차 항체로 galectin-3 (1:100, Novocastra, Newcastle, UK), HBME-1 (1:100, Dako, Carpinteria, CA, USA), CD56 (1:100, Novocastra, Newcastle, UK), p63 (1:200, Dako)을 사용하였고, 이차 항체로는 iView DAB Detection kit (Ventana Medical Systems, Inc.)을 사용하였다. 그리고 염색이 끝난 후 Hematoxylin (Ventana Medical Systems, Inc.)으로 대조 염색을 하고, Bluing Reagent (Ventana Medical Systems, Inc.)을 이용하여 hematoxylin의 색을 하늘색으로 변하게 한 후 봉입하였다.

Galectin-3는 핵과 세포질 중 한 곳 또는 둘 다 염색이 되는 경우를 양성으로 판독하였으며, HBME-1은 세포질과 세포막에 염색이 되는 경우를 양성으로 판독하였는데 내강 쪽이 더 진하게 염색되는 경우를 포함하였다. 또한 세포막에는 염색이 되지 않고 세포질에만 염색이 되거나, 내강 쪽의 세포막에만 염색이

되는 경우는 음성으로 판독하였다.

CD56은 세포막만 염색이 되거나 세포막과 세포질 모두 염색이 되는 경우를 양성으로 판독하였고, p63은 핵에 염색이 되는 경우를 양성으로 판독하였다. 특히 모든 염색에서 적합한 염색 양상이 10% 이상 나타나는 경우만을 양성으로 판독하였고, 핵과 세포질, 세포막 등에서 부적절한 염색 위치를 보이는 경우는 음성으로 판독하였다.

또한 염색의 정도를 좀 더 세분화하여 반 정량화하기 위해 염색의 분포와 강약의 정도에 따라 다음과 같이 등급을 매겼다. 즉 음성인 경우는 0, 부분적으로 약양성을 나타내는 경우는 1, 광범위한 약양성을 나타내는 경우는 2, 부분적으로 강양성을 나타내는 경우는 3 그리고 광범위한 강 양성을 나타내는 경우는 4로 하였다. 여기에서 부분적인 양성과 광범위한 양성의 구분은 50%로 하였고, 10배 또는 20배는 저 배율에서도 양성이 명확하게 판독되는 경우에 강양성으로 판독하였다.

통계 분석

통계 분석은 SAS 시스템(SAS Institute, Cary, NC, USA)을 이용하였는데, 카이제곱검정 및 Fisher의 정확 검정으로 그룹 간의 유의성을 검정하였고, 유의확률(p-value)이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

다양한 갑상샘 병터들에서 면역조직화학 표지자들의 발현

소포변이 유두갑상샘암종, 표준형 유두갑상샘암종, 소포암종, 소포샘종 그리고 결절과다형성의 증례들에서 galectin-3, HBME-1, CD56, p63의 발현율은 Table 1과 같다. 즉 galectin-3와 HBME-1은 표준형 유두갑상샘암종에서 각각 98.3%와 86.7%를 보여 가장 높은 비율로 양성을 나타내었고(Figs. 1A, 2A), 소포변이 유두갑상샘암종에서는 두 표지자 모두 발현율이 79.7%로 표준형 유두갑상샘암종보다는 낮으나(Figs. 1B, 2B), 소포암종(Figs. 1C, 2C), 소포샘종, 결절과다형성 등의 병터들에 비해서는 높은 비율로 양성을 보여 표준형 유두갑상샘암종과 다른 종류의 병터들 사이의 차이를 보였다.

CD56은 표준형 유두갑상샘암종과 소포암종 등의 악성 종양에서는 양성률이 각각 28.3%, 35%로 감소하였으나(Fig. 3A), 소포변이 유두갑상샘암종에서는 75.4%가 CD56에 양성을 보였다(Fig. 3B). 또한 소포샘종과 결절과다형성 등의 양성 병터에서는 각각 67.5%, 77.5%에서 양성을 나타냈으나(Fig. 3C) 각각의 병터에서 염색의 양성 강도에 특이한 경향을 나타내지는 않았다. p63은 소포변이 유두갑상샘암종에서 15.9%, 표준형 유두갑상샘암종에서 13.3%를 보여 낮은 비율에서 양성으로 나타

Table 1. The expression of immunohistochemical markers in various thyroid lesions

Marker	Grade	FVPTC (n = 69) [E + N-E]	CPTC (n = 60) [%]	FC (n = 40) [MI + WI]	FA (n = 40) [%]	NH (n = 40) [%]
Galectin-3	0	14 (20.3) [10 + 4]	1 (1.7)	34 (8) [25 + 9]	28 (70)	37 (92.5)
	1	16 (23.2) [15 + 1]	0	1 (2.5) [1 + 0]	3 (7.5)	1 (2.5)
	2	9 (13) [7 + 2]	0	2 (5) [2 + 0]	6 (15)	1 (2.5)
	3	15 (21.7) [14 + 1]	1 (1.7)	3 (7.5) [2 + 1]	2 (5)	1 (2.5)
	4	14 (20.3) [13 + 1]	58 (96.7)	0	1 (2.5)	0
HBME-1	0	14 (20.3) [11 + 3]	8 (13.3)	19 (47.5) [14 + 5]	27 (67.5)	35 (87.5)
	1	15 (21.7) [10 + 5]	0	0 [0 + 0]	0	0
	2	6 (8.7) [6 + 0]	2 (3.3)	0 [0 + 0]	4 (10)	0
	3	14 (20.3) [14 + 0]	3 (5)	5 (12.5) [3 + 2]	5 (12.5)	0
	4	20 (29) [19 + 1]	47 (78.3)	16 (40) [13 + 3]	4 (10)	5 (12.5)
CD56	0	17 (24.6) [16 + 1]	43 (71.7)	26 (65) [18 + 8]	13 (32.5)	9 (22.5)
	1	25 (36.2) [20 + 5]	10 (16.7)	3 (7.5) [2 + 1]	11 (27.5)	10 (25)
	2	11 (15.9) [11 + 0]	5 (8.3)	6 (15) [5 + 1]	10 (25)	7 (17.5)
	3	5 (7.2) [3 + 2]	1 (1.7)	2 (5) [2 + 0]	2 (2.5)	10 (25)
	4	11 (15.9) [10 + 1]	1 (1.7)	3 (7.5) [3 + 0]	4 (10)	4 (10)
p63	0	58 (84.1) [49 + 9]	52 (86.7)	40 (100) [30 + 10]	39 (97.5)	40 (100)
	1	6 (8.7) [6 + 0]	2 (3.3)	0 [0 + 0]	1 (2.5)	0
	2	0 [0 + 0]	0	0 [0 + 0]	0	0
	3	5 (7.2) [5 + 0]	6 (10)	0 [0 + 0]	0	0
	4	0 [0 + 0]	0	0 [0 + 0]	0	0

0, negative; 1, focal weak positive; 2, diffuse weak positive; 3, focal strong positive; 4, diffuse strong positive.

FVPTC, follicular variant papillary thyroid carcinoma; E + N-E, encapsulated + non-encapsulated; CPTC, classic papillary thyroid carcinoma; FC, follicular carcinoma; MI + WI, minimally invasive + widely invasive; FA, follicular adenoma; NH, nodular hyperplasia.

났으며, 나머지 병터들에서는 더욱 낮은 양성을 보였다(Fig. 4). 소포암종과 결절과다형성에서는 p63이 모두 음성이었으며, 소포샘종에서는 단 1개의 증례에서만 부분적으로 약양성을 나타내었다.

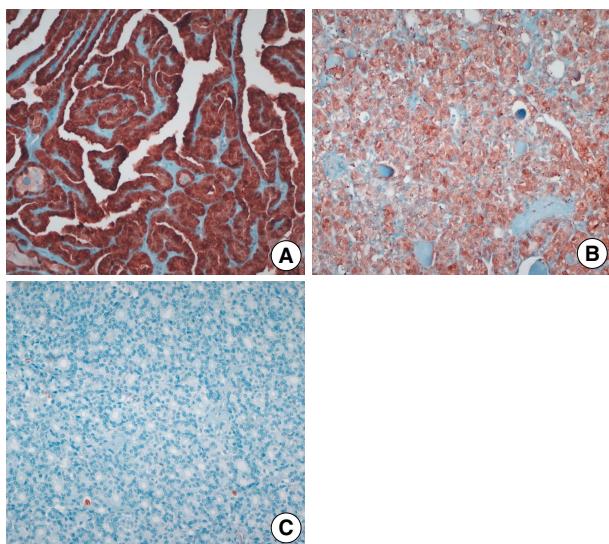


Fig. 1. Immunohistochemical staining for galectin-3. Classic papillary thyroid carcinoma (CPTC) (A) shows diffuse strong positivity in nucleus and cytoplasm. Follicular variant papillary thyroid carcinoma (B) shows diffuse nuclear and cytoplasmic positivity, but the intensity is generally decreased comparing with CPTC. Follicular carcinoma (C) shows negative reactivity.

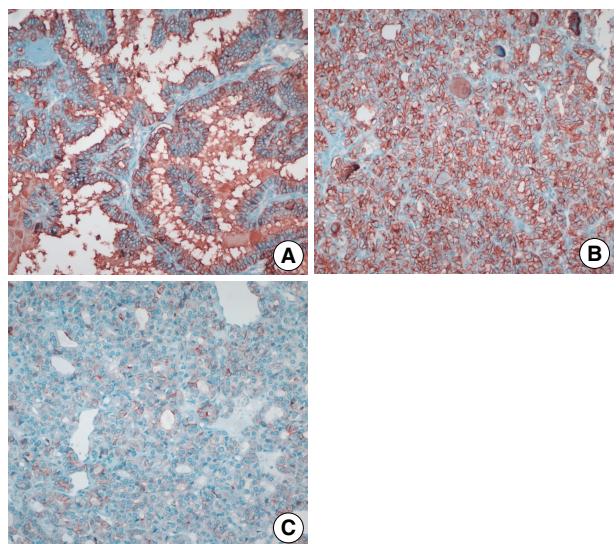


Fig. 2. Immunohistochemical staining for HBME-1. Classic papillary thyroid carcinoma (A) and follicular variant papillary thyroid carcinoma (B) show diffuse strong positivity in cytoplasm and cytoplasmic membrane. Follicular carcinoma (C) shows only focal weak expression.

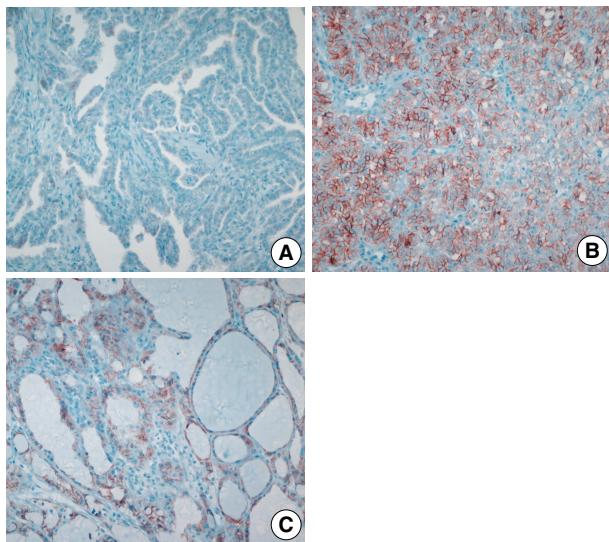


Fig. 3. Immunohistochemical staining for CD56. While classic papillary thyroid carcinoma (A) is mostly negative, follicular variant papillary thyroid carcinoma (B) shows diffuse positivity in cytoplasm and cytoplasmic membrane. Nodular hyperplasia (C) shows diffuse positivity in cytoplasmic membrane.

소포변이 갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종의 면역조직화학염색 표지자의 발현 차이

소포변이 유두갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종에서 면역조직화학염색 표지자의 발현의 차이를 알아보기 위하여 각각의 경우를 비교해 보았다. 이때 소포변이 유두갑상샘암종은 표준형

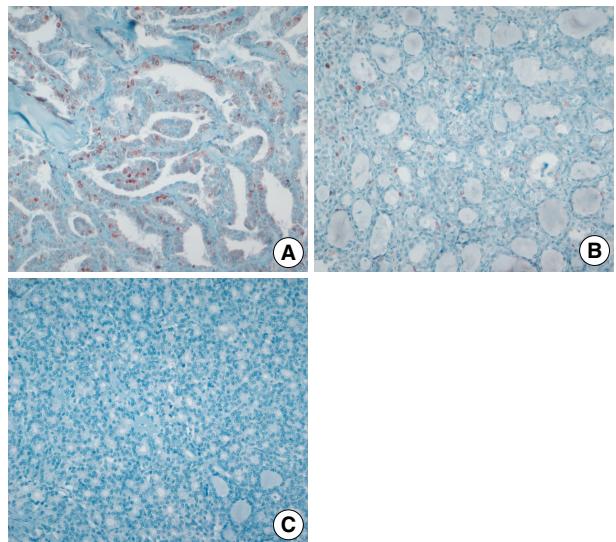


Fig. 4. Immunohistochemical staining for p63. Classic papillary thyroid carcinoma (A) and follicular variant papillary thyroid carcinoma (B) show focal nuclear positivity. Follicular carcinoma (C) shows negative reactivity.

유두갑상샘암종에 비해 galectin-3의 발현($p=0.001$)이 유의하게 낮았으며, CD56의 발현($p<0.0001$)이 높게 나타났다. 또 HBME-1과 p63의 발현에도 약간의 차이를 보였지만 통계학적 유의성은 없었다(Table 2). HBME-1과 galectine-3의 염색의 경우, 표준형 유두갑상샘암종은 대부분 3 또는 4등급의 양성 소견을 보였으나, 소포변이 유두갑상샘암종은 1, 2, 3등급이 많은

Table 2. The expressions of immunohistochemical markers in FVPTC and CPTC

Markers	FVPTC (n = 69) (%)	CPTC (n = 60) (%)	p-value
Galectin-3	55 (79.7)	59 (98.3)	0.0010
HBME-1	55 (79.7)	52 (86.7)	0.2947
CD56	52 (75.4)	17 (28.3)	< 0.0001
p63	11 (15.9)	8 (13.3)	0.6767

FVPTC, follicular variant papillary thyroid carcinoma; CPTC, classic papillary thyroid carcinoma.

것으로 나타나 소포변이 유두갑상샘암종에서의 염색의 양성 강도가 표준형 유두갑상샘암종에 비해 약하다는 것을 알 수 있었다. 또한 소포변이 유두갑상샘암종을 침윤성 성장을 하는 경우와 피막에 둘러싸인 경우로 구분해 비교해 본 결과, 두 경우의 염색 강도 모두 여러 등급으로 나누어져 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1).

소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종의 면역조직화학염색 표지자의 발현 차이

소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종의 면역조직화학염색 표지자의 발현의 차이를 알아보기 위하여 각각의 경우를 비교해 보았다. 소포변이 유두갑상샘암종은 galectin-3 ($p<0.0001$), HBME-1 ($p=0.0029$), CD56 ($p<0.0001$) 그리고 p63 ($p=0.0066$)의 발현이 모두 소포암종에 비해 높은 비율로 나타났다 (Table 3). 또한 소포암종은 염색의 등급을 나누어 보았을 때 galectin-3, HBME-1에 양성인 중례 중 각각 83%, 100%에서 2, 3, 4등급에 해당하는 강양성 또는 광범위한 염색 양성을 보였으며, 특히 광범위침윤 소포암종의 경우는 모두 3등급 이상의 강양성을 나타내었다(Table 1).

고찰

소포변이 유두갑상샘암종은 피막에 둘러싸인 경우가 많고, 유두상 구조가 관찰되지 않으며 핵의 특징도 불명확한 경우가 많아 진단에 어려움이 많으나,³ 유두상 구조의 유무와 정도로 표준형 유두갑상샘암종과 감별이 가능하다.¹⁻³ 일부에서는 소포변이 유두갑상샘암종이 표준형 유두갑상샘암종에 비해 예후가 나쁘고 다른 장기로의 전이가 더 흔히 일어난다고 보고된 바 있으나,²⁵ 일반적으로는 표준형 유두갑상샘암종과 유사한 임상 양상과 예후를 보인다고 알려져 있다.^{26,27} 소포변이 유두갑상샘암종을 진단할 때 가장 어렵고 논란이 많은 것은 오히려 갑상샘의 소포샘 종 또는 소포암종과의 감별이다.⁴⁻⁶ 본 연구에서 저자들은 galectin-3, HBME-1, CD56 그리고 p63에 대한 면역조직화학염색이 소포변이 유두갑상샘암종의 진단에 어떠한 유용성이 있는지를 알아보고자 하였다.

Table 3. The expressions of immunohistochemical markers in FVPTC and FC

Markers	FVPTC (n = 69) (%)	FC (n = 40) (%)	p-value
Galectin-3	55 (79.7)	6 (15)	< 0.0001
HBME-1	55 (79.7)	21 (52.5)	0.0029
CD56	52 (75.4)	14 (35)	< 0.0001
p63	11 (15.9)	0 (0)	0.0066

FVPTC, follicular variant papillary thyroid carcinoma; FC, follicular carcinoma.

Galectin-3와 HBME-1은 갑상샘의 결절에서 양성과 악성의 구분에 가장 도움이 되는 면역조직화학염색 표지자로 알려져 있는데^{7,8,10-12,14} 특히 galectin-3는 갑상샘 소포암종에서 양성률이 낮아 악성 병터 중에서도 유두갑상샘암종의 진단에 좀 더 유용하고, HBME-1은 소포암종에서도 민감도가 높은 것으로 보고된 바 있다.^{10,11} 본 연구에서는 galectin-3와 HBME-1의 발현이 소포변이 유두갑상샘암종에서 각각 79.7%, 표준형 유두갑상샘암종에서는 각각 98.3%와 86.7%로 나타나 두 가지의 표지자가 유두갑상샘암종에서 다른 병터에 비해 높은 비율로 발현됨을 확인할 수 있었다.

또한 소포변이 갑상샘암종에서 두 가지 표지자에 대한 발현율은 소포암종, 소포샘종, 과다결절형성 등의 유두갑상샘암종을 제외한 나머지 병터들에 비해 상당히 높았으나, 표준형 유두갑상샘암종에 비해서는 약간 낮은 정도였다. 그리고 소포변이 유두갑상샘암종의 경우에는 양성인 경우에도 표준형 유두갑상샘암종에 비해 염색의 강도나 비율이 낮은 경우가 많았다. 이와 같이 소포변이 유두갑상샘암종은 헤마黠실린과 에오진 염색의 유리슬라이드 판독 시 유두갑상샘암종의 특징을 불명확하게 가지며 다른 병터과의 공통점도 가지고 있어 진단에 어려움을 초래하고 면역조직화학염색의 발현에 있어서도 유두갑상샘암종과 다른 병터들의 사이에 해당하는 양상을 나타낼을 확인할 수 있었다.

갑상샘 소포암종에서 HBME-1은 52.5%, galectin-3는 15%에서 양성으로 나타나, HBME-1은 소포암종에서 비교적 민감도가 높고 galectin-3는 소포암종에서 양성인 비율이 낮다는 이전의 연구 결과들^{10,11}과 부합하는 소견을 보였다. 반면 소포샘종과 과다결절형성 등의 양성 병터에서는 HBME-1가 각각 32.5%와 12.8% 그리고 galectin-3가 각각 30%와 7.5%의 낮은 비율에서만 양성으로 나타나 악성 병터에서의 높은 발현율과 차이를 나타내었다. 따라서 galectin-3와 HBME-1은 갑상샘의 악성 종양에서 높은 비율로 발현되어 양성 병터과의 감별에 도움이 되며, 유두갑상샘암종과 다른 병터들과의 감별에도 상당히 유용함을 확인할 수 있었다.

소포변이 유두갑상샘암종에서의 면역조직화학염색 양상을 다른 종류의 갑상샘 병터과 직접 비교해 본 연구는 그리 많지 않다. Prasad 등⁷이 소포변이 유두갑상샘암종과 Hurthle 세포암종을 포함하는 소포암종 사이에서 galectin-3와 HBME-1의 발현의

차이를 알아본 결과에 따르면 두 가지 표지자 모두 본 연구에서와 같이 소포변이 갑상샘암종에서 더 높은 비율로 발현되었으나, HBME-1만이 통계학적으로 유의성이 있는 차이를 나타내었다. 그러나 Park 등⁸의 연구에서는 소포변이 유두갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종 사이에서 galectin-3와 HBME-1 모두 통계학적으로 유의하지 않은 차이를 보였고, 소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종 사이에서는 앞선 Prasad 등⁷의 연구 결과와는 상반되게 galectin-3만이 통계학적 유의성을 가지는 차이를 보였다.

본 연구에서는 소포변이 유두갑상샘암종을 진단할 때 흔히 감별이 필요한 소포변이 유두갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종 그리고 소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종에서의 galectin-3 와 HBME-1의 발현 정도의 차이를 알아보았다. 그 결과 소포변이 유두갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종과의 비교에서는 galectin-3만이, 소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종의 비교에서는 galectin-3와 HBME-1 두 가지 모두에서 p 값이 0.05 이하로 나타나 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 실제로 소포변이 유두갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종의 감별에 어려움을 겪는 경우는 많지 않을 것으로 생각되며, 흔히 부딪치게 되는 문제 중 하나인 소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종의 감별에 galectin-3와 HBME-1의 발현 유무가 유용할 것으로 판단된다.

CD56은 자연독성세포(natural killer cell), 활성화된 T 림프구, 거대과립림프구 그리고 특정 내분비계통의 장기와 뇌 조직 등에서 발현되는 신경세포 부착 분자로 정상 갑상샘의 상피세포에서도 발현이 되는 것으로 알려져 있다.^{19,28} 또한 세포의 운동성, 신경세포의 결합, 신경 돌기 증식 자극 등을 조절하는 물질로도 생각되고 있으며, 상처의 재생과 종양의 침윤 및 전이와도 연관성이 있고 종양의 침윤이 있는 경우 발현이 감소된다고 보고된 바 있다.^{17,18} 따라서 갑상샘의 악성 종양에서도 CD56의 발현이 감소될 것으로 추정해 볼 수 있으나, 갑상샘의 병터를 대상으로 한 CD56의 발현에 관한 연구는 소수에 불과하다.

최근 Scarpino 등²⁹이 면역조직화학염색과 중합연쇄반응을 이용하여 시행한 연구에 따르면 유두갑상샘암종에서 CD56의 발현이 현저히 감소되거나 소실되었다고 하였다. 또한 El Demellawy 등⁹은 유두갑상샘암종을 제외한 여러 갑상샘 병터에서 CD56이 발현되었으나, 유두갑상샘암종에서는 100% 증례에서 CD56의 발현이 소실되었다고 보고하였다. 이들은 CD56이 음성인 경우에는 의미 있는 표지자이지만, 유두갑상샘암종에 대해서는 민감도와 특이도가 가장 높은 표지자이며, 유두갑상샘암종의 진단은 물론이고 소포변이 유두갑상샘암종과 다른 종류의 갑상샘 병터를 감별함에 있어서도 상당한 도움을 얻을 수 있을 것이라 제시하였다. 본 연구에서는 비교적 쉽게 악성으로 진단할 수 있는 표준형 유두갑상샘암종과 소포암종에서 CD56 발현율이 각각 28.3%와 35%로 비교적 낮은 비율로 나타났으며, 양성 병터인 소포샘종과 결절과다형성에서는 67.5%와 77.5%에서 CD56이

발현되어 침윤성을 가지는 악성인 경우에 CD56의 발현율이 낮다는 점에서는 Scarpino 등²⁹의 연구 결과와 일부 공통점이 있었다. 그러나 유두갑상샘암종을 제외한 나머지 병터들에서도 CD56이 음성으로 나타나는 경우가 있으며, 유두갑상샘암종에서 발현되는 증례들이 있어 CD56 발현의 소실이 유두갑상샘암종의 진단에 매우 민감하며 특이적이라는 El Demellawy 등⁹의 연구 결과와는 큰 차이를 보였다. 특히 소포변이 유두갑상샘암종의 경우에는 CD56 발현율이 75.4%로 표준형 유두갑상샘암종(28.3%)이나 소포암종(35%) 등의 다른 악성 종양에 비하여 매우 높은 비율에서 발현되었으며, 심지어 양성 종양인 소포샘종(67.5%)에 비해서도 발현율이 높았다. 이러한 연구 결과의 차이는 El Demellawy 등⁹의 연구와 본 연구가 각각 다른 제조사에서 생산된 CD56 시약을 사용한 것에 기인하였을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 그러나 본 연구에서는 소포변이 유두갑상샘암종뿐 아니라 표준형 유두갑상샘암종 28.3%에서 양성 소견을 보이는 결과를 보임으로써 CD56이 유두갑상샘암종의 진단에 100% 민감하고 특이적인 면역 표지자는 아니라고 판단되지만, 다른 면역 표지자들의 결과와 종합하였을 때는 도움이 될 수 있을 것이라고 생각된다.

또한 본 연구에서 CD56이 표준형 유두갑상샘암종과 달리 소포변이 유두갑상샘암종에서 상당히 높은 발현율을 보였는데, 이에 대해서는 추후 더 많은 연구를 통하여 표준형 유두갑상샘암종과 소포변이 유두갑상샘암종에서의 CD56의 의의에 대해 규명하는 것이 필요하다고 생각된다. 결국 CD56 단독 염색만으로는 소포변이 유두갑상샘암종 또는 유두갑상샘암종의 진단에 큰 유용성이 없다고 할 수 있다.

소포변이 유두갑상샘암종과 다른 병터들 사이의 CD56의 발현 차이를 살펴본 결과, 소포변이 유두갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종 그리고 소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종의 비교 모두에서 CD56의 발현의 정도가 통계학적으로 유의한 차이를 나타냈다. 그러나 앞서 언급하였듯이 소포변이 유두갑상샘암종에서 CD56의 발현율이 악성임에도 불구하고 매우 높게 나타났으며, 다른 병터들에서 발현된 정도와도 연관성이 없으므로 이 통계학적 분석의 결과만을 신뢰하여 CD56을 소포변이 유두갑상샘암종과 다른 병터들을 감별하는 데 이용하는 데는 무리가 있다. 또한 갑상샘의 병터에서 CD56의 발현에 대한 연구는 아직 미미한 실정이므로 앞으로 더 연구해 볼 가치가 있다고 할 수 있다.

p63 역시 갑상샘 병터와의 관계에 대해서는 소수의 연구만이 보고된 바 있다.^{9,21-24} Unger 등²³과 El Demellawy 등⁹은 유두갑상샘암종에서 p63이 높은 비율에서 양성을 나타내어 유두갑상샘암종과 다른 종류의 갑상샘 병터를 감별하는 데 도움이 된다고 보고한 반면 Kim 등²²이 시행한 연구에서는 모든 유두갑상샘암종에서 p63이 발현되지 않았으며 소포암종 또는 분화가 좋지 않은 갑상샘암의 일부에서만 양성을 보여 p63은 갑상샘 종양의 진행 과정 중 후반부에 작용하는 인자일 것이라고 하였다.

본 연구에서 p63은 소포변이 유두갑상샘암종의 15.9%, 표준형 유두갑상샘암종의 13.3% 그리고 소포샘종의 2.5%에서만 발현이 되었으며 소포암종과 결절과다형성에서는 전혀 발현이 되지 않았고, 소포샘종에서 양성을 보인 1예에서도 부분적인 약양성을 보였다. 이와 같이 p63은 발현이 되는 비율은 낮지만 유두갑상샘암종에서만 주로 발현이 되는 양상을 나타냈다. 따라서 p63은 소포변이 갑상샘암을 포함한 유두갑상샘암종에서 민감도는 낮지만 특이도와 양성 예측치가 매우 높아 유두갑상샘암종과 다른 종류의 갑상샘 병터들을 감별함에 있어 의미가 있다고 판단된다. 그러나 p63을 단독으로 사용하는 경우에는 낮은 민감도로 인해 문제가 될 수 있으므로 HBME-1 또는 galectin-3 등의 유두갑상샘암종의 진단에 유용한 다른 종류의 면역조직화학염색 표지자와 함께 이용한다면 유용성을 높일 수 있을 것이다.

소포변이 유두갑상샘암종과 다른 종류의 병터에서 p63 발현의 차이를 살펴본 결과, 소포변이 유두갑상샘암종과 표준형 유두갑상샘암종의 비교에서는 두 경우 모두 p63이 비슷한 비율로 발현되었으므로 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 소포변이 유두갑상샘암종과 소포암종의 비교에서는 유두갑상샘암종에서 p63이 발현되는 비율이 낮았고, 소포암종의 경우에는 전혀 발현이 되지 않았는데 이는 p값이 0.05 이하로 통계학적 유의성이 있는 차이였다. 이러한 결과로 미루어 보아 p63은 소포변이 유두갑상샘암종의 진단에 도움이 될 것으로 보인다.

결론적으로 소포변이 유두갑상샘암종을 진단하고 다른 갑상샘 병터들을 감별하는 데 있어 galectin-3, HBME-1, p63은 유용성이 있으며 CD56은 큰 도움이 되지 않는다는 것을 알 수 있다. 그러나 galectin-3, HBME-1, p63 등이 진단에 절대적인 표지자는 아니므로 단독으로 사용하기보다는 2가지 또는 3가지의 면역조직화학염색을 함께 시행하여 결과를 종합적으로 판독한다면 소포변이 유두갑상샘암종의 진단의 정확도를 높일 수 있을 것이다.

참고문헌

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004.
- Rosai J, Carcangiu M, DeLellis RA. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the thyroid gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
- Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. Cancer 2003; 97: 1181-5.
- Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 2002; 117: 16-8.
- Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 2004; 28: 1336-40.
- Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to "overdiagnose" the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 2002; 117: 19-21.
- Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Mod Pathol 2005; 18: 48-57.
- Park YJ, Kwak SH, Kim DC, et al. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27 (kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. J Korean Med Sci 2007; 22: 621-8.
- El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. Diagn Pathol 2008; 3: 5.
- Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. Cell Mol Biol Lett 2004; 9: 305-28.
- de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpção LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. Histopathology 2005; 47: 391-401.
- Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 710-3.
- Park MI, Kang DY. Usefulness of galectin-3, cytokeratin 19, p53, and Ki-67 for the differential diagnosis of thyroid tumors. Korean J Pathol 2006; 40: 86-92.
- Sheibani K, Esteban JM, Bailey A, Battifora H, Weiss LM. Immunopathologic and molecular studies as an aid to the diagnosis of malignant mesothelioma. Hum Pathol 1992; 23: 107-16.
- Miettinen M, Kärkkäinen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours. Virchows Arch 1996; 429: 213-9.
- Cavallaro U, Niedermeyer J, Fuxa M, Christofori G. N-CAM modulates tumour-cell adhesion to matrix by inducing FGF-receptor signalling. Nat Cell Biol 2001; 3: 650-7.
- Prag S, Lepekhin EA, Kolkova K, et al. NCAM regulates cell motility. J Cell Sci 2002; 115: 283-92.
- Fogar P, Basso D, Pasquali C, et al. Neural cell adhesion molecule (N-CAM) in gastrointestinal neoplasias. Anticancer Res 1997; 17: 1227-30.
- Zeromski J, Dworacki G, Jenek J, et al. Protein and mRNA expres-

- sion of CD56/N-CAM on follicular epithelial cells of the human thyroid. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12: 23-30.
20. Levrero M, De Laurenzi V, Costanzo A, Gong J, Wang JY, Melino G. The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct functions. *J Cell Sci* 2000; 113: 1661-70.
21. Preto A, Reis-Filho JS, Ricardo S, Soares P. P63 expression in papillary and anaplastic carcinomas of the thyroid gland: lack of an oncogenetic role in tumorigenesis and progression. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 449-54.
22. Kim YW, Do IG, Park YK. Expression of the GLUT1 glucose transporter, p63 and p53 in thyroid carcinomas. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 759-65.
23. Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? *Hum Pathol* 2003; 34: 764-9.
24. Burstein DE, Nagi C, Wang BY, Unger P. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and hashimoto's thyroiditis: a stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis. *Hum Pathol* 2004; 35: 465-73.
25. Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 143-50.
26. Birmingham AR, Krishnan J, Davidson BJ, Ringel MD, Burman KD. Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 840-4.
27. Yuksel O, Kurukahvecioglu O, Ege B, et al. The relation between pure papillary and follicular variant in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Regul* 2008; 42: 29-33.
28. Lanier LL, Testi R, Bindl J, Phillips JH. Identity of Leu-19 (CD56) leucocyte differentiation antigen and neural cell adhesion molecule. *J Exp Med* 1989; 169: 2233-8.
29. Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, Talerico C, Cancrini A, Ruco L. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM (CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cells. *J Pathol* 2007; 212: 411-9.