

갑상선의 여포상 종양의 감별에 있어서 TCM-9의 발현양상

한림대학교 의과대학 병리학 교실

김 윤 정 · 심 정 원 · 안 혜 경 · 박 영 의

= Abstract =

Demonstration of TCM-9 Monoclonal Antibody in Follicular Neoplasm of Thyroid

Yun Jung Kim, M.D., Jung Weon Shim, M.D., Hye Kyung Ahn, M.D.,
and Young Euy Park, M.D.

Department of Pathology, Hallym University, College of Medicine

Monoclonal antibody(TCM-9) against human thyroid cancers have been studied by screening with human thyroid cancers, normal and benign thyroid tissue, and normal human serum protein. A monoclonal antibody(TCM-9) that is known to have strong specificity for human thyroid cancer but not for Graves' disease, adenoma or normal thyroid does not bind to native or mature human thyroglobulin(Tg). We used to TCM-9 antibody by immunohistochemical staining on 5 follicular cancer, 2 follicular adenoma, 1 follicular neoplasm with suspicious invasion, 2 papillary cancer to ascertain being of help in differentiation between follicular carcinoma and adenoma. Reactivity of TCM-9 was observed in follicular carcinoma and papillary carcinoma but not observed in follicular adenoma. Thus TCM-9 is a novel monoclonal antibody against the thyroid cancer.

Key words: TCM-9, Papillary cancer, Follicular cancer, Follicular adenoma

서 론

일반적으로 갑상선암의 수술전 진단은 촉진, 초음파, 전산화 단층촬영, 방사선 동위원소 조영법 그리고 자기공명영상촬영법 등 다양한 방

사선학적 검사와 세침흡인검사에 의존하고 있다. 특히 세침흡인 검사시 유두상암종은 핵내 붕입체와 핵구 등의 세포학적인 소견을 보이기 때문에 진단에 많은 도움을 주지만 여포상 종양에 있어서는 세포학적인 이형성보다는 피

막 혹은 혈관으로의 침윤으로 결정되기 때문에 세침흡인 검사시 암종과 선종의 감별은 진단하기에 어려움이 있고 조직학적으로 진단할 때에도 피막 및 혈관 침윤이 불확실할 수 있다.

Sugawa 등이 갑상선 조직의 막으로부터 분리한 TCM-9은 선종이나 혈청 단백질이 아닌 갑상선 암종과 반응성을 보이는 단클론성 항체로서 IgG2b라고 알려져 있다¹⁾. 따라서 저자들은 여포상 종양에서 암종과 선종의 감별이 가능한지 알아보기 위하여 단클론성 항체인 TCM-9¹⁾을 실제의 예에 적용하여 보았다.

재료 및 방법

저자들은 지난 3년간의(1993~1995년) 갑상선 선종과 암종 조직중에 파라핀 포매조직의 상태가 양호한 여포상 암종 5예, 의심스러운 침윤을 가진 여포상 종괴 1예, 여포상 선종 2예, 유두상 암종 2예를 선택하였다(Table 1) 이들은 모두 formalin에 고정되고 파라핀에 포매하는 해부병리과의 일반적인 처리과정을 거쳐 보관되었다.

이 조직을 2 μ m로 절단하여 전하를 띤 plus slide에 부착, 37°C oven에서 하루 이상 건조시켰다. Xylene을 이용하여 탈랍(dewax)시키고 단계 농도의 alcohol로 재수화(rehydration)시키고 3% hydrogen peroxidase로 내인성 peroxidase를 방치하고 Tris buffered saline(TBS)으로 흐르게 씻어내린 후 단백질분해 처리를 위해 pepsin을 사용하였다. TCM-9 항체를 100 μ l로 60분 동안 처리한 후 TBS로 씻은 후 이차항체를 투여하고 20분 동안 처리하였다. 그 후 현미경으로 색을 관찰하면서 aminoethyl carbazol로 발색시켰다. Mayer's hematoxylin으로 대조 염색하고 crystal mount를 하였다.

양성 판정은 세포질에 적갈색으로 염색된 것을 양성으로 하였다. 염색 강도에 따라 경도(+), 중등도(++), 강도(+++)로 구분하였다. 양성인 경우는 미만성으로 염색되었기 때문에 염색 비율에 따른 구분은 하지 않았다.

결 과

여포상 암종 5예 모두(Fig. 1)와 유두상 암종 2예 모두(Fig. 2)는 TCM-9에 양성이었다고 여포

Table 1. Original diagnosis and immunostaining intensity for TCM-9

Case No.	Age/Sex	Original Diagnosis	Immunostaining Intensity
1	35/F	Minimally invasive follicular Ca	+
2	21/F	Follicular Ca(with metastasis)	+++
3	58/F	Follicular Ca, trabecular type	++
4	18/F	Follicular Ca, insular pattern	++
5	58/F	Follicular adenoma with suspicious invasion	-
6	45/F	Follicular adenoma	-
7	55/M	Follicular adenoma	-
8	25/F	Follicular Ca	+++
9	27/F	Papillary Ca	+++
10	64/F	Papillary Ca	+++

- : 음성, +: 약양성, ++: 중등도 양성, +++: 강양성, Ca: carcinoma

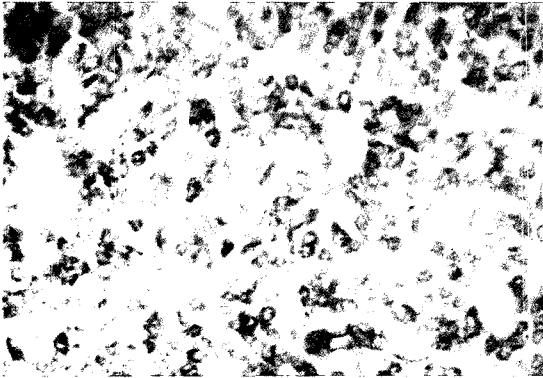


Fig. 1. Follicular carcinoma with metastasis shows strong TCM-9 positivity in the cytoplasm with granular pattern (×400, TCM-9).

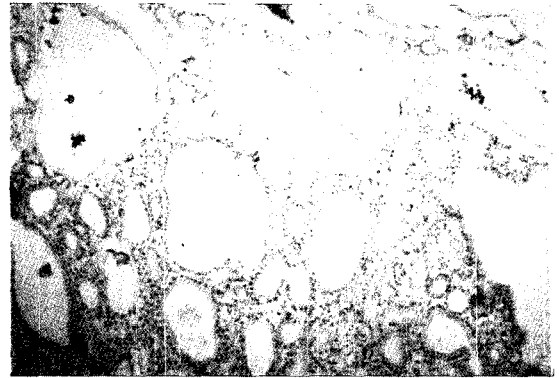


Fig 3. TCM-9 is negative in the cytoplasm of follicular adenoma (×100).

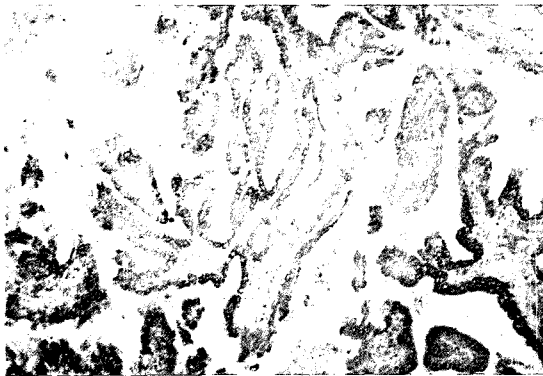


Fig. 2. TCM-9 is diffusely strong-positive with granular pattern in the cytoplasm of papillary carcinoma (×100, TCM-9).

성 선종 2예 모두(Fig. 3)와 정상 여포 상피에
는 음성이었다.

여포성 종양 중 국소적으로 미세침윤이 의
심된 1예(case 5)에서는 음성이어서 이것은 여
포성 선종과 같은 임상경과를 보일 것으로 생
각했다(Table 1).

고 찰

갑상선 종양 중 여포상 선종과 암종을 감별
하는 것은 어렵고 특히 작은 생검 조직이나
세포학적 소견으로 진단할 때는 더욱 그렇다.
특히 여포성 암종을 진단할 때는 뚜렷한 피막
과 혈관으로의 침윤을 확인하는 것이 중요하다²⁾.

갑상선 조직의 질환을 감별하기 위하여 갑
상선글로불린에 대한 많은 단클론성 항체들이
생산되었고 이들은 주로 갑상선 글로불린의
면역반응에 의해서 생산되었지만^{3~6)} 본 예에서
사용한 TCM-9은 갑상선글로불린에 결합하는
것이 아니라 갑상선 암종에 특이한 항원 결정
기를 인지하는 것으로 인간의 분화된 갑상선
종양세포로 면역시킨 쥐의 비장세포와 다발성
골수종 세포를 이용한 하이브리도마에서 얻은
항체이다¹⁾.

이전에 알려진 모든 갑상선글로불린 특이성
단일클론항체는 갑상선 글로불린의 구조와 분
자의 펩티드 부분을 인지하여 천연 갑상선글
로불린을 인식하는 것으로 알려졌으나 TCM-9

단일클론항체는 천연 갑상선글로불린을 인식하지 않으므로 TCM-9 단일클론항체는 갑상선암 특이항원에 대해 특이한 단일클론항체이다^{1,5)}. 그러므로 이 항체가 갑상선 선종과 암종을 감별하는데 도움을 주리라 생각한다. 이미 Hideo 등의 연구에서 TCM-9을 이용한 면역조직화학적 검색법은 갑상선종양중 암종에 강양성을 보이고 그레이브씨 질환, 선종과 정상 갑상선 조직에는 음성을 보임으로써 특이성이 있다고 하였다¹⁾. 본 예에서도 2예의 유두상 암종과 5예의 여포성 암종에 모두 양성을 보였고 선종에는 모두 음성이었다. 1예의 미세 침윤이 의심되는 여포성 암종에는 음성이어서 이 예는 아마도 여포성 선종이었을 가능성이 있는 것으로 추정하였다.

결 론

TCM-9는 여포성 암종과 선종의 감별에 도움을 주는 단클론성 항체로 생각하며 앞으로 더 많은 증례에서 이를 적용하여 그 특이성을 입증하는 것이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Sugawa H, Miyamoto M, Higuchi K, Smith E, Mori Y, Hmura H: Production and properties of novel human thyroid cancer specific monoclonal antibodies. *Biochem Biophys Reser Communi* 187: 404-412, 1992
2. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE: Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2: 101-122, 1985
3. Heilig B, Hufner M, Dorken B, Schmidt-Gayk H: Increased heterogeneity of serum thyroglobulin in thyroid cancer patients as determined by monoclonal antibodies. *Klin Wochenschr* 64:776-780, 1986
4. Kohno Y, Tarutani O, Sakata S, Nakajima H: Monoclonal antibodies to thyroglobulin elucidate differences in protein structure of thyroglobulin in healthy individuals and those with papillary adenocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 61:343-350, 1985
5. Shimojo, N, Saito, K, Kohno Y, Sasaki N, Tarutani O, Nakajima H: Antigenic determinants on thyroglobulin: Comparison of the reactivities of different thyroglobulin preparations with serum antibodies and T cells of patients with chronic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 66:698-695, 1988
6. Schulz R, Bethaeuser H, Stempka L, Heilig B, Moll A, Huefner M: Evidence for immunological differences between circulating and thyroid tissue-derived thyroglobulin in men. *Eur J Clin Invest* 19:459-463, 1989