

여포상 갑상선암종의 종양맥관형성도*

연세대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실**
정웅윤 · 이미경** · 장항석 · 박정수

= Abstract =

An Immunohistochemical Study of Tumor Angiogenesis in Follicular Thyroid Carcinoma

Woong Youn Chung, M.D., Mi Kyung Lee, M.D.,**
Hang Suk Chang, M.D., Cheong Soo Park, M.D.

Department of Surgery and Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives : We performed an immunohistochemical study to examine the place of neovascularization in the tumorigenic process of follicular thyroid carcinoma and to determine whether tumor angiogenic activity in follicular carcinoma plays a role in tumor aggression.

Materials & Methods : We studied 63 follicular thyroid carcinomas and compared with 22 follicular adenomas. The areas of capsular invasion, vascular invasion and cellular atypism of the tumor were confirmed on H & E stains. The paraffin embedded tissues were stained by the use of monoclonal antibodies against Ag CD34. Microvessels were counted in the area of highest vascular density at 200 times magnification. The microvessel densities(MVD) were analyzed in relation to histologic type and location of the tumors.

Results : There were 59 minimal invasive types and 4 widely invasive types of carcinoma. In the histologic specimens of carcinomas, capsular invasion was identified in all the cases, vascular invasion in 46 and cellular atypism in 24. Mean values of the MVDs of the minimal invasive carcinomas, the widely invasive carcinomas and the adenomas were 263.8 ± 69.2 , 256.1 ± 49.3 and 241.5 ± 159.4 , respectively and there was no significant difference between each group. In follicular carcinomas, there was a regional difference of the MVDs. The areas of tumor showing cellular atypism and adjacent to or penetrating the capsule, in which represents the tumorigenic process of carcinoma, had a higher rate of vascularization, than other areas of the tumor($p < 0.05$). However, these features were not noted in the follicular adenomas.

Conclusion : Although there was no significant difference of the MVD between follicular carcinomas and adenomas, there was a regional difference of the MVD within the carcinomas and the values were significantly higher in the more malignant areas, as indicated by cellular atypism and capsular invasion. Therefore, tumor angiogenic activity measured by MVD may

*본 논문의 요지는 1998년 3월 29일 제 6차 아시아 내분비 외과 학술회(말레이시아)에서 구연발표되었음.

*연구비 : 본 논문은 1996년도 연세대학교 의과대학 학술연구비 보조로 이루어졌음.

play a role in tumor aggression in follicular thyroid carcinoma.

KEY WORDS : Follicular thyroid carcinoma · Tumor angiogenic activity · Immunohistochemical study.

서 론

최근의 암세포 생물학의 연구는 종양세포의 성장조절이 비정상적으로 규제되며 분화되지 않는것에 초점을 맞추어 암세포의 증식과 분화를 조절하는 인자 및 유전자에 대한 연구에 집중되고 있는데, 종양의 신생혈관형성(angiogenesis)은 전이과정 뿐만 아니라 종양세포의 생존과 성장에 필수적이며 신생혈관의 생성과 종양세포의 성장속도는 밀접한 것으로 밝혀졌다¹⁾²⁾. 즉, 악성 종양의 진행과정 중 중요한 것은 암세포와 숙주의 맥관계 사이에서 일어나야 하는 여러 가지 반응인데, 이는 새로운 혈관을 형성하여 암세포가 확장하고 암세포가 전이하는데 필수적인 반응이다. 따라서 암종과 신생혈관형성과의 연관성을 연구하는 것은 악성종양의 진행과정을 이해하는데 필요하다.

갑상선암종 중 여포상 암종(follicular thyroid carcinoma)은 현미경적으로 피막 혹은 혈관의 침윤 정도에 따라 widely invasive type과 minimal invasive type으로 나누어지고 사망률은 각각 55~75%, 0~30%로 보고되고 있으며³⁾, 유두상 암종과는 달리 림프절 전이는 10%로 낮은 반면 혈행성 원격전이가 빈번히 일어나는 것으로 알려졌다. 특히, widely invasive type은 초진시 최고 19%까지 폐, 뼈, 간, 뇌 등에 원격전이를 보이며⁴⁾, 80%는 병의 진행과정 중 언젠가는 원격전이를 나타내며, 20%는 이 원격전이가 사망의 원인이 되는 것으로 보고되고 있다⁵⁾. 따라서, 여포상 암종에서의 종양의 신생혈관형성도는 종양의 악성도 및 예후와의 연관성이 존재할 것으로 기대된다.

이에 저자들은 면역조직화학염색을 이용하여 여포상 갑상선암종의 종양맥관형성능(tumor angiogenic activity)을 측정하여, 여포상 선종 및 여포상 암종의 widely invasive type과 minimal invasive type에 따른 차이를 알아보고, 아울러 각 종양의 부위별 차이를 분석함으로써 여포상 암종의 종양형성과정을 이해하고 종양맥관형성능과 악성도와와의 상관관계를 알아보

고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1986년 1월부터 1996년 12월까지 본원에서 여포상 갑상선암종으로 수술을 시행받은 98예의 파라핀에 포매된 조직 중 보관 상태가 양호하고 면역조직화학염색에 적합한 63예를 대상으로 하였으며, 비교대상으로 여포상 선종 22예를 포함시켰다.

2. 광학현미경적 검색

10% 중성 포르말린에 고정후 파라핀에 포매하여 보관된 블록을 연속 절편하여 hematoxylin-eosin 염색을 하여 세포밀도, 혈관형성정도, 종양내 괴사여부 등을 관찰하여 면역조직화학염색에 적합한지를 알아보았으며, 조직괴사가 심한 경우는 제외시켰다. 광학현미경하에서 암세포의 괴사 및 혈관침윤 부위를 검색하였으며, 세포의 형태, 세포밀도, 핵 및 인의 상태, 체세포 분열 상상을 고려하여 이형성(atypism) 부위를 확인하였다.

3. 면역조직화학염색법

원발병소 종양조직 및 인접 정상조직을 포함하는 파라핀에 포매된 조직을 대상으로 CD34 항원에 대한 단클론항체(Immunotech, MA, USA) 및 LSAB Kit(DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA)을 이용한 면역조직화학염색을 시행하였다. 파라핀에 포매된 조직을 3um 두께로 절단한 후 탈파라핀과 함수과정을 거쳐 3% 과산화수소수(LSAB kit)로 세포내에 존재하는 페록시다제 활성도를 제거하였다. 조직항원이 잘 노출될 수 있도록 Pepsin용액(Bimoda Corporation, Foster, CA, USA)을 조직 위에 4분간 부치하였다. 조직항원과 항체간의 반응에 있어서 비특이적 결합을 억제하기 위하여 Tissue conditioner용액(LSAB kit)을 4분간 부치한 후, citric acid buffer(pH 6.0)에 침수시킨체로 10분간 microwave에 처리한 후 실온에서 1 : 100으로 희석된 항체와 함께 약 60분간 반응시

킨 후 4℃에서 12시간 정도 부치하였다. 페록시다제의 역할을 증가시키기 위해 페록시다제 enhancer(Biomedica Corporation, Foster, CA, USA) 처리 후 발색제로 AEC Chromogen(3-Amino-9-ethylcarbazole)을 10분간 부치한 후 Hematoxylin으로 대조염색을 시행하였다. 염색의 전 과정에서 완충액은 10X immunoassay buffer(Biomedica Corporation Foster, CA, USA)을 사용하였다.

4. 검사판독

각 조직절편 중 원발병소의 종양조직 및 인접 정상조직에서 염색된 미세혈관이 가장 많은 부위를 저배율(40배 or 100배)의 현미경 시야에서 찾은 후 그 부위를 200배(0.785mm² per field) 시야에서 혈관수를 측정하여 미세혈관밀도(microvessel density, MVD)로 표현하고 혈관 중에서 6~8개 이상의 적혈구가 들어갈만한 큰 직경의 혈관, 두꺼운 근층이 있는 혈관, 괴사 염증 및 경화가 있는 부위는 구복반응으로 인한 이차적인 혈관의 증식으로 높은치를 보일 수 있으므로 제외하였다. 각 조직절편 중 암조직은 정상부위, 피막, 피막침윤부위, 세포이형성부위 및 병소중심부위에서 미세혈관밀도를 각각 측정하였으며, 선종인 경우는 정상부위, 피막, 피막 근접부위, 병소 중심부위에서 측정하였다.

5. 통계분석

SPSS Program으로 t-test를 이용하여 판독된 미세혈관밀도의 여포상선종 및 여포상암종의 widely invasive type과 minimal invasive type에 따른 차이를 알아보고, 각 종양의 부위별 차이를 분석함으로써 암종의 악성도와의 상관관계를 알아보았으며, 통계학적 유의수준은 95% 이상(p<0.05)으로 정하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

남녀비는 1 : 6.9로 각각 8명(12.7%), 55명(87.3%)이었으며 평균연령은 38.6세(12~67세)이었다. 평균 추적기간은 67개월(13~141개월)이었으며, 추적기간 동안 국소재발은 없었으나 다발성 원격전이에 의한 사망이 1예 있었다.

2. 병리조직학적 소견

63예 중 minimal invasive type이 59예 이었으며,

widely invasive type이 4예 이었다. 전 예에서 피막 침윤이 있었고 46예(73.0%)에서는 혈관침윤이, 24예(38.1%)에서는 세포 이형성(cellular atypism) 부위가 확인되었다.

3. 미세혈관밀도(microvessel density, MVD)의 분포

여포상 암종의 종양내에 미세혈관밀도가 가장 높았던 경우는 피막침윤부위(Fig. 1)가 41예(65.1%)로 가장 많았고 세포 이형성부위(Fig. 2)가 16예(25.4%), 병소중심부에서는 6예(9.5%)로 피막침윤부위 및 세포 이형성부위에서 미세혈관밀도가 높음을 알 수 있었다.

4. 조직학적 분류에 따른 미세혈관밀도 비교

Minimal invasive cancer, widely invasive cancer, 여포상 선종에서 측정된 미세혈관밀도의 평균값은 여포상 암종이 여포상 선종보다 높았으나 통계적으로

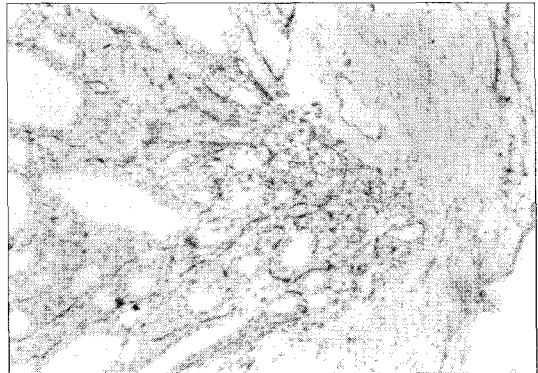


Fig. 1. Follicular carcinoma showing higher microvessel density in the area of tumor penetrating the capsule (×100).

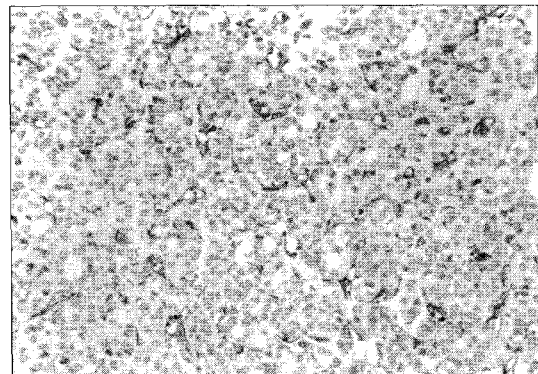


Fig. 2. Immunohistochemical staining on the area of cancer showing cellular atypism in the histologic specimen(×200). Many microvessels were represented by brown clusters which were highlighted from other tissue.

유의한 차이는 없었다($p > 0.1$) (Table 1).

5. 종양내 부위별 미세혈관밀도 비교

선종인 경우 종양부위가 피막 및 정상부위보다 높았으나 ($p < 0.05$), 종양내 피막근접부위와 병소중심부에서의 측정값은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 악성 종양인 경우는 종양부위가 피막 및 정상부위보다 높았음은 물론, 종양내에서도 부위적 차이를 보여 피막침윤부위에서의 미세혈관밀도가 종양내 타부위보다 월등히

Table 1. MVD*s by the histologic types of the tumor

Histologic type	MVD* (Mean ± SD)	p-value
Adenoma (n=22)	241.5 ± 159.4	
Minimally invasive cancer (n=59)	263.8 ± 69.2	NS ⁺
Widely invasive cancer (n=4)	256.1 ± 49.3	NS ⁺

* : Micro-Vessel Density

Table 2. MVD*s by the location of the tumor

Location	MVD* (Mean ± SD)	p-value
Adenoma (n=22)		
Normal	75.8 ± 18.9	
Capsule	56.9 ± 13.7	NS ⁺
Center	242.8 ± 62.1	<.05 ⁺⁺
Adjacent to capsule	228.1 ± 57.8	NS ⁺
Carcinoma (n=63)		
Normal	102.7 ± 27.4	
Capsule	78.3 ± 26.2	NS ⁺
Center	211.7 ± 84.3	<.05 ⁺⁺⁺
Capsular invasion	272.6 ± 72.8	<.05

* : Micro-Vessel Density

+ : Not Significant

++ : Normal or Capsule vs Center or Adjacent to capsule

+++ : Normal or Capsule vs Center or Capsular invasion

Table 3. MVD*s by the location of the tumor with cellular atypism (n=24)

Location	MVD* (Mean ± SD)	p-value
Normal	98.2 ± 21.5	
Capsule	83.2 ± 16.4	NS ⁺
Center	221.3 ± 54.7	<.05 ⁺⁺
Cellular atypism	291.7 ± 82.3	<.05
Capsular invasion	259.4 ± 72.1	NS ⁺

* : Micro-Vessel Density

+ : Not Significant

++ : Normal or Capsule vs Center or Cellular atypism or Capsular invasion

높았다 ($p < 0.05$) (Table 2). 또한 세포 이행성부위가 확인된 24예에서 이 부위의 미세혈관밀도는 피막침윤부위와는 차이는 없었으나 타 병소중심부보다 높음을 알 수 있었다 ($p < 0.05$) (Table 3).

고 찰

분화성 갑상선암종인 여포상 암종과 유두상 암종은 종양의 성장속도가 느리고 예후가 매우 좋아 대부분 장기생존을 하는 것으로 알려져 있으나, 일부에서는 동일한 병기 및 분화도에도 불구하고 수술 후 국소재발 및 원격전이에 의한 사망을 상당수 관찰할 수 있다. 이는 기존의 고분화암이 미분화암으로 변이 (transformation) 되는 가능성 혹은 형태학적이거나 생물학적으로 고분화암과 미분화암의 중간적인 성상을 보이는 저분화암의 존재에 대한 연구⁶⁻⁸⁾로 일부 설명될 수 있으며, 다른 한편으로는 분자생물학 및 면역조직화학법을 이용해 종양의 악성도를 예측할 수 있는 새로운 위험인자를 찾기 위한 노력이 계속되고 있다.

모든 생체조직에 있어서 혈관은 필수적이며, 특히 악성 종양에서의 혈관형성은 암종의 영속적인 분열, 주위 조직으로의 침윤, 원격전이에 관여하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 또한 혈관형성은 신생혈관의 증식을 자극하는 인자들과 이를 억제하는 인자의 평형에 의해 조절이 되는데 종양에서는 자극인자의 분비가 증가되고 억제인자의 분비가 감소하여 혈관형성이 활발하게 일어난다고 알려져 있다^{9,10)}.

이미 여러 암종에서 종양의 미세혈관형성 정도가 암의 진행 및 악성도와 연관관계가 있다는 연구결과가 보고되었으며, 갑상선 암종에서도 factor VIII 이나 CD34에 대한 단클론성 항체를 이용한 종양의 맥관형성능에 대한 연구가 일부에서 이루어진 바 있다. 1996년 Fontanini 등¹¹⁾은 여러 갑상선 암종에서 CD34에 대한 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학염색을 통해 종양맥관형성도와 예후와의 상관관계를 알아보려 하였는데, 유두상 암종, 여포상 암종, 미분화 암종의 경우는 생존군과 사망군간의 종양맥관형성도의 차이는 없었지만 수질암종의 경우는 두군간에 통계학적인 차이가 있어 종양맥관형성도가 수질암종의 새로운 예후인자로서의 가능성을 주장한 바 있으며, 1998년 Goldenberg 등¹²⁾은 CD34에 대한 단클론성 항체를 이용하여 38예의

분화성 갑상선 암종의 맥관형성도를 측정하여 예후와의 연관성을 알아보았으나 특별한 연관성이 없음을 보고한 바 있다. 본 저자들¹³⁾도 120예의 유두상암조직에서 factor VIII과 CD34에 대한 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하여, 측정된 맥관형성도와 각 병기 및 환자의 예후와의 상관관계를 분석하고 새로운 위험인자로서의 임상적 의의를 조사한 결과 원격전이가 있던 stage IV에서의 중앙맥관형성도가 다른 병기와 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있어 원격전이의 가능성을 예측할 새로운 위험인자로서의 가능성을 확인한 바 있다.

여포상 암종은 다른 갑상선 암종과는 달리 수술전 세침흡입검사를 통한 진단율이 8~40%로 매우 낮으며, 수술중 동결절편검사에서조차도 진단이 어려우므로, 대부분 수술후 조직조직에서 피막침윤 및 혈관침윤의 소견이 확인됨으로써 진단된다. 또한, 피막침윤 및 혈관침윤의 정도에 따른 여포상 암종의 minimal invasive type과 widely invasive type의 수술전, 수술중 감별은 더욱 어려워 치료는 일단 환측엽 절제술을 시행한 후에 최종 병리결과에서 minimal invasive type인 경우는 추적관찰만을 시행하고 widely invasive type인 경우는 완결 갑상선 전절제술(completion total thyroidectomy)을 시행한 후 방사성 동위원소치료를 행하는 것이 보편적이다. 이는 widely invasive type이 minimal invasive type에 비해 원격전이율이 월등히 높아 예후가 불량하므로 이에 대한 보다 적극적인 치료가 필요하기 때문이지만, 같은 widely invasive type간은 물론 minimal invasive type 간에도 국소재발 및 원격전이의 발생에 따른 예후적 차이를 보임으로써 단지 기존의 병리적 기준으로만은 불량한 예후를 예측하기에는 미흡하다고 생각된다.

따라서, 본 저자들은 유두상 암종과 달리 림프절 전이보다 혈행성 원격전이의 위험도가 높은 여포상 갑상선 암종의 중앙맥관형성능을 측정하여 조직학적으로 유사한 여포상 선종과 비교하고, 특히 여포상 암종의 widely invasive type과 minimal invasive type간의 명백한 차이를 확인함으로써 중앙맥관형성능이 여포상 암종의 국소재발 및 원격전이의 가능성을 예측할 새로운 위험인자로서의 유용성을 확인할 수 있으리라고 생각하였으며, 특히 minimal invasive cancer에 대한 치료에 있어서 보존적인 술식 후 높은 중앙맥관형성능

을 보이는 경우에는 원격전이의 가능성을 고려한 조기 치료의 방법으로 완결 갑상선 전절제술의 시행과 동위원소 치료를 추가시행함으로써 원격전이에 의한 사망율을 낮출 수 있는 근거를 제시할 수 있으리라고 생각하였다. 그러나 본 연구결과는 비록 여포상 암종의 미세혈관밀도가 여포상 선종보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 특히 minimal invasive cancer와 widely invasive cancer의 미세혈관밀도는 각각 263.8 ± 69.2 , 256.14 ± 9.3 으로 오히려 minimal invasive cancer에서 높게 측정이 되었다. 이러한 결과는 파라핀에 포매된 보관 상태가 양호하고 면역조직화학염색에 적합한 대상조직 중 대부분이 minimal invasive cancer이었고 widely invasive cancer는 원격전이가 있었던 1예를 포함하여 단지 4예에 불과하여 적절한 비교대상이 되지 못하였기 때문으로 생각할 수 있으며, 앞으로 widely invasive cancer의 실험예가 많아지면 정확한 결과를 알 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서 확실한 비교대상이 되었던 여포상 선종과 minimal invasive cancer간의 미세혈관밀도의 차이가 뚜렷하지 않았는데, 이는 두 종양이 지극히 국소적인 피막침윤 및 혈관침윤위에 뚜렷한 형태학적인 차이점이 없기 때문으로 생각할 수 있으며, 대부분 극히 좋은 예후를 보이는 minimal invasive cancer의 생태학적인 특성과 연관지을 수 있을 것이다.

일반적으로 악성 종양은 양성 종양과 구별되는 특징적인 암 세포의 형태, 세포밀도, 핵 및 인의 상태, 체세포 분열 성상을 보이는데 이러한 암세포의 형태학적 특성의 정도에 따른 분화도의 차이는 암종의 악성도를 표현하며 환자의 예후와 연관성이 높다. 갑상선 암종도 C-cell 기원의 수질암을 제외하고 분화도에 따라 유두상 암과 여포상암이 속하는 고분화암과 미분화암으로 나누고 있는데 조직학적, 임상적으로 극명한 차이를 보이고 있다. 이 중 미분화암은 치료방법에 상관없이 대부분 매우 불량한 예후를 보이지만, 고분화암은 그 예후가 다양하여 고분화암 중 불량한 예후를 보인 경우에 대한 형태학적인 특징을 찾으려는 연구가 이루어졌으며, 임상적이나 생물학적으로 고분화암과 미분화암의 중간적인 저분화암의 존재가 밝혀지게 되었다. 저분화암은 특징적인 세포 및 세포들의 군집형태에 따라 Insular, solid, trabecular type의 세가지 아형으로 구분되고 있으며, columnar cell, tall cell variant, macrofol-

lucular variant type 등의 아형들에 대한 보고들도 있는데^{6,8)}, 이러한 특징적인 세포 및 세포들의 군집이 대개는 고분화암과 미분화암의 일부에서 존재하기 때문에 고분화 암세포의 역분화(dedifferentiation) 과정의 표현형으로 설명될 수 있다.

이같은 조직학적 연구를 통해 더욱 세분화된 여러 형태학적 특징들이 밝혀지면, 불량한 예후의 예측에 따른 적절한 치료방법의 결정에 많은 도움이 될 것으로 생각되는데, 특히 다른 암종과 달리 수술전, 수술중 진단율이 낮은 여포상 암종에 대하여 저분화암의 발견뿐만 아니라 여포상 선종과는 다른 여포상 암종 자체의 세포학적, 형태학적 특징을 발견하고 minimal invasive cancer와 widely invasive cancer의 감별진단이 가능하게 되면 적절한 치료방법 결정에 많은 도움이 될 것으로 생각된다. 그러나, 현재까지는 여포상 암종에서 피막침윤 및 혈관침윤의 조건과 그 정도의 차이 외에는 특별한 진단적 특징은 발견되지 못하였으며, 단지 대부분의 악성 종양의 특징적인 세포형태 및 세포군집의 양상과 유사한 이형성(atypism) 부위의 존재여부와 그 정도차이에 대해 임상적 의의를 밝히려는 연구들이 계속되고 있는데, 1983년 Kahn등¹⁴⁾은 여포상 암종의 위험인자에 대한 연구에서 높은 체세포 분열도를 보이는 이형성 부위의 존재가 위험인자로서 가능성이 있음을 보고하였으며, 1993년 Jorda등¹⁵⁾도 세포 이형성 부위의 존재가 여포상 암종의 예후인자로서 가능성이 있음을 보고한 바 있으나 아직까지는 그 의의가 명백히 규명되지 못하고 있는 실정이다.

세포 이형성은 일부에서 염색 및 세포손상에 의한 이차적 반응으로도 나타날 수 있으나 대부분 악성 세포로의 이행단계에 나타나는 세포의 중간형태이고 악성 종양에 비해 악성종양에서 그 발견빈도가 현저히 높으므로 이에 대한 연구는 여포상 선종과 여포상 암종의 감별진단에 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 다른 악성 종양에서와 마찬가지로 세포 이형성 부위는 여포상 암종의 피막침윤 혹은 혈관침윤 부위를 제외한 종양내 타부위에 비해 악성도가 높다고 생각할 수 있다. 본 연구에서도 숙련된 병리전문의가 대상조직들에 대한 현미경적 검색을 실시하였는데 여포상 선종은 3예(13.6%), 여포상 암종은 24예(38.1%)에서 세포 이형성 부위를 발견하여 이 같은 가능성을 확인할 수 있었다.

따라서, 여포상 암종에서 피막침윤 혹은 혈관침윤 부위뿐만 아니라 세포 이형성 부위도 종양내 타부위에 비해 악성도가 높고, 이에 따라 미세혈관밀도가 높게 나타날 것으로 생각할 수 있는데, 1996년 Segal등¹⁶⁾은 50예의 minimal invasive type의 여포상 암종 조직에서 factor VIII에 대한 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하여 피막침윤이 있는 부위와 세포 이형성 부위에서의 종양맥관형성도가 종양내의 다른 부위보다 높아 종양맥관형성능이 여포상 암종의 피막외 침윤(extracapsular extension) 및 악성화의 진행에 중요한 역할을 할 것이라고 주장한 바 있다. 본 연구에서도 여포상 암종에서 미세혈관밀도가 가장 높았던 경우는 피막침윤부위(65.1%) 및 세포 이형성부위(25.4%)에서 절대적으로 많았으며, 여포상 선종과는 달리 여포상 암종에서는 종양내에서의 부위적 차이를 확인할 수 있었는데, 즉 피막침윤부위에서의 미세혈관밀도가 종양내 타부위보다 월등히 높았고($p < 0.05$), 또한 세포 이형성부위가 확인된 24예에서 이 부위의 미세혈관밀도는 피막침윤부위와는 차이는 없었으나 타부위보다 높게 나타났다($p < 0.05$).

이 같은 결과는 본 연구를 통해 비록, 여포상 선종, minimal invasive cancer, widely invasive cancer, 간에 명백한 종양맥관형성능의 차이를 확인할 수 없어 종양맥관형성능이 여포상 암종의 새로운 위험인자로서 유용한지는 밝히지 못하였으나 여포상 암종의 진행과정과 연관성이 있음을 시사하였으며, 또한 세포 이형성 부위의 악성도가 높음을 확인함으로써 앞으로 이에 대한 임상연구를 통해서 그 의의가 충분히 확인될 수 있으며, 조직학적 검색을 통해 여포상 암종의 진단 및 치료에 도움을 줄 것으로 생각되었다.

한편, 갑상선암도 다른 암종과 마찬가지로 그 생태학적 특성과 진행 정도에 따라 다양한 임상양상과 예후적 차이를 보이므로 암의 발생 및 진행과정에 관련된 종양 유전자 및 조절인자에 대한 연구¹⁷⁾가 활발히 진행되고 있으며, 최근 악성 종양의 원격전이에 관계되는 Cadherin 및 Integrin의 표현도가 갑상선 암종의 예후인자로서 가능성이 있다고 보고되었는데¹⁸⁻²⁰⁾, 향후 특히 혈행성 원격전이율이 높은 여포상 암종의 생태학적 특성과 진행과정의 이해를 위해서 종양맥관형성능에 대한 확대연구와 아울러 Cadherin과 Integrin의 표현도에 대

한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

여포상 암종의 종양형성과정을 이해하고 종양맥관형성능과 악성도와의 상관관계를 알아보고자 22예의 여포상 갑상선선종 및 63예의 여포상 갑상선암조직(59 minimal invasive type, 4 widely invasive type)을 대상으로 CD34 항원에 대한 단클론항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하여 종양맥관형성도를 측정하였으며, 조직학적 분류 및 종양내 부위별 차이를 분석하였다. 비록 여포상 선종, minimal invasive cancer, widely invasive cancer 간에 명백한 종양맥관형성능의 차이를 확인할 수 없어 종양맥관형성능이 여포상 암종의 새로운 위험인자로서 유용한지는 밝히지 못하였으나, 악성도가 높은 피막침윤부위 및 세포 이행성 부위의 종양맥관형성능이 종양내 타부위보다 높음을 확인함으로써 종양맥관형성능이 여포상 암종의 진행과 경과 연관성이 있음을 알 수 있었다.

References

- 1) Folkman J : *The role of the angiogenesis in tumor growth. Semin Cancer Biol.* 1992 ; 3 : 65-71
- 2) Folkman J : *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med.* 1995 ; 1 : 27-31
- 3) Mazzaferri EL : *Thyroid carcinoma : Papillary and follicular. In Mazzaferri EL and Samaan NA(ed) Endocrine tumors. Boston Blackwell Scientific Publ.* 1993 ; 278-333
- 4) Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA : *Distant metastasis in differentiated thyroid carcinoma : A multivariate analysis of prognostic variable. J Clin Endocrinol Metab.* 1988 ; 67 : 501-508
- 5) Lang W, Choritz H, Hundeshagen H : *Risk Factors in follicular thyroid carcinoma. A retrospective follow-up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings. Am J Surg Pathol.* 1986 ; 10 : 246-255
- 6) Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J : *Poorly differentiated('insular') thyroid carcinoma : A reinterpretation of Langhans 'wuchernde Struma'. Am J Surg Pathol.* 1984 ; 9 : 655-668

- 7) Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV : *Columnar-cell carcinoma : Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Clin Pathol.* 1988 ; 89 : 264-267
- 8) Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F : *The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. Hum Pathol.* 1991 ; 22 : 1195-1205
- 9) Kim KJ, Li B, Winer J, Aramanini M, Gillert N, Phillips HS, Ferrara N : *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. Nature.* 1993 ; 362 : 841-844
- 10) Samato K, Ikezaki K, Ono M, Shono T, Kihno K, Kuwano M, Fukui M : *Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors. Cancer Res.* 1995 ; 55 : 1189-1193
- 11) Fontanini G, Vignati S, Pacini F, Pollina L, Basolo F : *Microvessel Count : An indicator of poor outcome in medullary thyroid carcinoma but not in other types of thyroid carcinoma. Mod Pathol.* 1996 ; 9 : 636-641
- 12) Goldenberg JD, Portugal LG, Wenig BL et al : *Well-differentiated thyroid carcinomas : p53 mutation status and microvessel density. Head & Neck March.* 1998 ; 152-158
- 13) Park CS, Chung WY, Suh JH, Kim HG : *An immunohistochemical study of tumor angiogenesis and EMA reactivity in papillary thyroid carcinoma. J Korean Cancer Assoc.* 1997 ; 19(3) : 454-465
- 14) Kahn NF, Perzin KH : *Follicular carcinoma of the thyroid : An evaluation of histological criteria used for diagnosis. Pathol Annu.* 1983 ; 13 : 221-253
- 15) Jorda M, Conzalez-Campora R, Mora J, Herrero-Zapatero A, Otal C, Galera H : *Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med.* 1993 ; 117 : 631-635
- 16) Segal K, Shpitzer T, Feinmesser M, Stern Y, Feinmesser R : *Angiogenesis in follicular tumors of the thyroid. J Surg Oncol.* 1996 ; 63 : 95-98
- 17) Ryu KS, Soh EY, Yim H, Kim MW : *Implications of angiogenesis and expression of VEGF in follicular thyroid tumor. Korean J Head & Neck Oncol.* 1998 ; 14(1) : 70-75
- 18) Walgenbach S, Sternheim E, Bittinger F, Gorges

- R, Andreas J, Junginger : *Prognostic significance of e-cadherin in papillary thyroid carcinoma. Chirurg.* 1998 ; 69 : 186-190
- 19) Ensinger CH, Obrist P, Bacher-Stier C, Mikuz G, Moncayo R, Riccabona G : *B1-Integrin expression in papillary thyroid carcinoma. Anticancer Reserch.* 1998 ; 18 : 33-40
- 20) Graff JR, Greenberg VE, Herman JG et al : *Distinct pattern of e-Cadherin CpG Island Methylation in papillary, follicular, Hurthle cell and poorly differentiated human thyroid carcinoma. Cancer Reserch.* 1998 ; 15 : 2063-2066