

갑상선 미세 유두암종에서 Galectin-3, Cytokeratin 19와 HBME-1의 발현

계명대학교 의과대학 병리학교실
김진환·이상숙

= Abstract =

Immunohistochemical Expression of Galectin-3, Cytokeratin 19 and HBME-1 in Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Gland

Jin Hwan Kim, M.D., Sang Sook Lee, M.D.

Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

With the wide use of ultrasonography and fine needle aspiration of the thyroid gland, the incidence of papillary microcarcinoma of the thyroid gland is rapidly increasing nowadays. To improve the diagnostic accuracy of histopathologic findings of papillary thyroid carcinoma, various molecular markers have been used recently.

We analysed the expression of galectin-3, cytokeratin 19 and HBME-1, using immunohistochemical technique in 37 cases of papillary microcarcinoma of the thyroid gland to evaluate the diagnostic value of these molecular markers.

Immunohistochemically, galectin-3 expression was found in 37 cases of papillary microcarcinoma. Its localization was mostly cytoplasmic. Cytokeratin 19 expression was found in 36 cases. It was mostly localized to the cytoplasm and membrane. HBME-1 expression was found in all cases. Its localization was plasma membrane. The expression of these three molecular markers was negative in the adjacent normal thyroid tissue and accompanying benign lesions, although there are scattered foci of incomplete positive staining in cases of Hashimoto's thyroiditis.

Our findings suggest that the immunohistochemical staining using antibodies for galectin-3, cytokeratin 19 and HBME-1 is an useful adjunctive method for the histopathological diagnosis of a papillary microcarcinoma of the thyroid gland.

KEY WORDS : Papillary microcarcinoma · Thyroid · Galectin-3 · Cytokeratin 19 · HBME-1.

서 론

갑상선 결절은 내분비 질환 중 가장 흔한 질환의 하나이며 촉진할 수 있는 결절은 약 4~7% 정도이다¹⁾. 부검이나 초음파에서 발견되는 결절을 포함하면 갑상선 결절의 빈도

는 30~50%에 이르는 것으로 알려져 있다²⁾. 최근 갑상선 초음파 검사와 함께 미세침흡인 세포검사가 보편화됨에 따라서 갑상선암을 조기 진단할 수 있게 되었으며 그에 따라 갑상선암의 유병률도 증가하는 추세를 보인다. 특히 과거에는 발견할 수 없었던 아주 작은 크기의 갑상선암의 진단도 가능하게 되었다.

갑상선암 중 가장 흔한 조직형은 유두암종으로 전체 갑상선암의 80%를 차지하고 있다.

갑상선 미세 유두암종은 WHO 정의에 의하면 종양의 직경이 1.0cm 이하의 갑상선 유두암종의 이형으로³⁻⁵⁾ 전체

교신저자 : 이상숙, 700-712 대구광역시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 병리학교실
전화 : (053) 250-7483 · 전송 : (053) 250-7852
E-mail : sangsook@dsmc.or.kr

갑상선 유두암종의 30%를 차지하는 중요한 아형 중의 하나이다. 현재 갑상선 유두암종의 진단은 핵의 유리질 양상(ground glass nuclei), 핵 봉입체(nuclear inclusion body)와 핵의 중심을 가로지르는 줄(nuclear groove) 등의 특징적인 핵의 변화와 함께 유두상 구조(papillary fronds), 간질의 결체 증식(stromal desmoplasia) 및 석회화(psammoma body) 등과 같은 병리조직학적 소견을 바탕으로 이루어진다⁶⁾. 보통 임상적으로 아무 증상이나 증후가 없는 갑상선 미세 유두암종은 방사선 영상 기술의 발달로 더욱 그 빈도가 높아질 것이 예상되어 이들 암종의 진단의 정확도를 높이는 것이 무엇보다 중요하다. 특히 병변의 크기가 작은 미세 유두암종의 경우나 배경에 하시모토 갑상선염과 같이 심한 염증을 동반한 경우에는 특징적인 암 병소를 찾기 힘든 경우가 종종 있다. 그러나 현재의 병리조직학적인 검사만으로 한계점을 가진다. 왜냐하면 전통적으로 갑상선암을 진단하는 특징적인 병리조직학적인 소견이 정상 갑상선이나 갑상선의 양성 병변, 특히 하시모토 갑상선염이나 결절성 증식에서도 보일 수 있기 때문이다^{6,7)}. 특히 병변이 작아 현미경적 검사로도 발견하기 어려운 갑상선 미세 유두암종의 진단에 있어서는 그 어려움이 더욱 크다. 따라서 보다 정확한 갑상선암의 진단을 위해 병리조직학적 진단의 보조적 역할을 수행할 분자 표지자의 필요성이 크게 대두되게 되었다.

현재 갑상선 유두암종의 진단에 면역조직화학적 분자 표지자로 galectin-3, cytokeratin 19, HBME(human bone marrow endothelial cell)-1, p53, CD26, thyroperoxidase, telomerase와 Ki-67 등과 같은 여러 항체들을 이용한 연구가 활발하게 진행되고 있으며 많은 논문들이 발표되고 있다⁸⁻¹²⁾. 그러나 연구 대상이 갑상선 미세 유두암종에 국한된 논문은 거의 없는 실정이었다¹³⁾.

이에 저자는 이들 중 galectin-3, cytokeratin 19와 HBME-1 항체를 사용하여 면역조직화학적으로 갑상선 미세 유두암종에서의 발현 양상을 분석하고 그 결과를 바탕으로 이들 분자 표지자들의 진단적 유용성 여부를 알아보았다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2003년 3월부터 2006년 6월까지 계명대학교 동산의료원 외과에서 적출한 갑상선암 조직 중 갑상선 미세 유두암종으로 병리조직학적으로 확인된 37예를 대상으로 하였다. 연구 대상은 남자 1명, 여자 36명이었으며, 연령은 26세에서 69세로 평균 연령은 47세이었다. 병변의 크기는 갑상선 미세 유두암종의 WHO 정의에 따라 직경이 1.0cm 이하의 병변들로 평균 크기는 0.6cm이었다.

2. 연구 방법

계명대학교 동산의료원 병리과에 보관되어 있는 37예의 병리 슬라이드를 재검하여 미세유두암종과 주변 갑상선조직을 포함한 갑상선의 대표적 부위를 3~6 군데를 선택하여 슬라이드상방에 해당부위를 동그라미로 표시한 후 해당하는 부위를 동일 파라핀 블록에서 2~3mm 직경으로 작은 구멍을 내어 절취하였다. 이것을 새로운 파라핀 몰드에 조직 배열(tissue microarray) 방법으로 재배열하여 이번 연구를 위한 파라핀 블록을 다시 제작하였다. 면역조직화학적 염색을 위해 BenchMark(Ventana Medical System, Inc., USA) 기계에 내장된 XT IHC/ISH 염색 모듈 과정에 따라 염색을 시행하였다. 일차 항체는 rabbit anti-galectin-3 antibodies(Zymed Laboratories, South San Francisco, USA), monoclonal mouse anti-human cytokeratin 19(DAKO, Glostrup, Denmark) 그리고 monoclonal mouse anti-human mesothelial cell, clone HBME-1(DAKO, Carpinteria, USA)을 사용하였다. 이들 항체들은 각각 2,000배, 600배, 200배로 희석하여 사용되었다. 일차 항체는 42°C에서 32분간 두었으며 나머지 과정은 BenchMark(Ventana Medical System, Inc., USA) 기계에 내장된 XT IHC/ISH 염색 모듈 과정에 따라 시행하였다. Hematoxylin으로 대조 염색을 한 후 염색 결과를 판독하였다. 음성 대조군은 편도조직을 이용하였고 양성 대조군은 Galectin-3, cytokeratin 19의 경우는 위암 조직을 사용하였고 HBME-1의 경우는 폐 조직을 사용하여 실험군과 같은 방법으로 염색하여 면역조직화학적 염색의 적합성을 판정하였다. 새로 제작한 조직 배열 슬라이드 중 한 장은 hematoxylin/eosin 염색을 하여 병리조직학적 특성인 핵의 이형성, 유두상 구조, 간질의 결체 증식, 석회화 소견을 관찰하였다. 나머지 3장의 조직 배열 슬라이드는 각기 galectin-3, cytokeratin 19와 HBME-1 항체를 이용하여 면역조직화학적 염색을 시행 한 후 그 결과를 비교 분석하였다. 염색의 결과는 주로 염색의 강도에 의하여 판독하였다. 염색이 안 된 경우를 음성(-)으로, 약하거나 중간정도로 염색된 경우를 양성(+)으로, 강하게 염색된 경우를 강양성(++)으로 분류하였다. Galectin-3의 염색 양성은 세포질에 염색된 경우로 한정하였고, cytokeratin 19는 세포질과 세포막을 따라 염색되었을 때를 양성으로 판독하였다. HBME-1은 세포막을 따라 염색된 경우를 양성으로 판독하였다.

결 과

1. 병리조직학적 소견

병리조직학적 소견을 살펴보면 36예에서 핵의 이형성이 관찰되었다. 한 예에서 종양은 0.1cm 크기로 유두상구조

는 관찰되었으나 핵의 이형성 유무는 분명하지 않았다. 34예에서 유두상 구조(Fig. 1)와 33예에서 간질의 결체 증식이 보였다. 10예에서 석회화된 사중체(psammoma body)의 소견이 보였다. 이들 중 다중심성 병변이 6예였다. 동반 병변으로는 하시모토 갑상염이 8예, 림프구 갑상선염이 4예, 과증식성 결절이 6예, 여포선종이 1예였다. 림프구 갑상선염은 국소적 림프구의 침윤은 있으나 하시모토 갑상염의 특징적인 림프세포의 형성이 적을 뿐 아니라 형질세포나 Hurthle 세포가 없거나 드문 경우로 하시모토 갑상선염과 구분하였다.

2. Galectin-3 면역조직화학 염색

Galectin-3는 37예 모두에서 갑상선 종양 세포에 염색이 되었다. 그러나, 정상 갑상선 조직과 양성 갑상선 병변에서는 염색되지 않았다. 37예 중 17예에서 강하게 염색되었으며 20예에서는 중간 정도의 염색을 보여주었다(Table 1). 염색부위는 대부분 갑상선 종양 세포의 세포질에 염색되었다(Fig. 2).

3. Cytokeratin 19 면역조직화학 염색

Cytokeratin 19는 37예 중 1예를 제외한 36예에서 염색되었다. 16예에서는 강하게, 20예에서는 중간 정도로 염

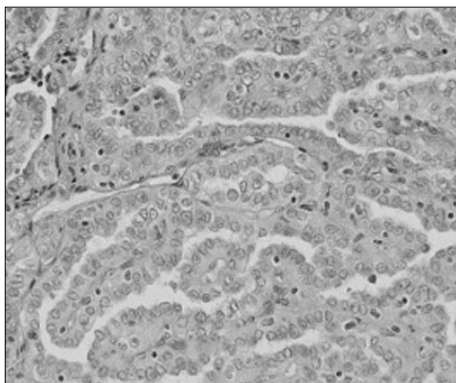


Fig. 1. Light microscopy of papillary microcarcinoma of the thyroid gland shows papillary structure with typical overlapping and ground glass nuclei with inclusion bodies (H&E, ×200).

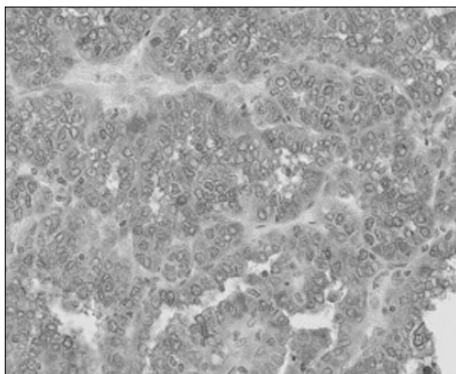


Fig. 2. Immunoreactivity for galectin-3. The staining is confined to the cytoplasm of tumor cells (×200).

색되었다(Table 1). 주로 염색되는 부위는 갑상선 종양 세포의 세포질과 세포막을 따라 강하게 염색되었다(Fig. 3). Cytokeratin 19 역시 정상 갑상선 조직에서는 염색되지 않았다.

4. HBME-1 면역 염색

HBME-1은 37예 모두에서 염색되었다. 이중 16예에서는 강하게 염색되었고 21예에서는 중간 정도로 염색되었다(Table 1). 염색되는 부위는 갑상선 종양 세포의 세포막에 강하게 염색되었다(Fig. 4). HBME-1도 정상 갑상선 조직 및 양성 갑상선 병변에서는 염색되지 않았다.

5. 동반 병변에서 Galectin-3, Cytokeratin 19와 HBME-1 면역조직화학 염색 양상

갑상선 미세 유두암종과 동반된 병변으로는 하시모토 갑상염이 8예, 림프구 갑상선염이 4예, 과증식성 결절이 6예, 여포 선종이 1예였다. 이중 하시모토 갑상선염 환자의 위축된 선구조, Hurthle 세포 일부에서 이들 분자 표지자들 중 cytokeratin 19가 3예에서 불완전하지만 약하게 염색되었다. 여포선종이나 다른 양성 동반 병변에서는 3가지 분자 표지자 모두가 염색이 되지 않았다.

고 찰

임상적으로 아무 증상이나 증후가 없는 갑상선 미세 유

Table 1. Immunohistochemical expression of galectin-3, cytokeratin 19 and HBME-1 in papillary microcarcinoma of the thyroid gland (n=37)

Antibody	Intensity	No. of cases (%)		
		++	+	-
Galectin-3		17 (49.5)	20 (54.1)	0 (0.0)
Cytokeratin 19		16 (43.3)	20 (54.1)	1 (2.6)
HBME-1		16 (43.3)	21 (56.7)	0 (0.0)

++ : Strong staining in the majority of tumor cells, + : Mild/Moderate staining in the majority of tumor cells, - : No staining

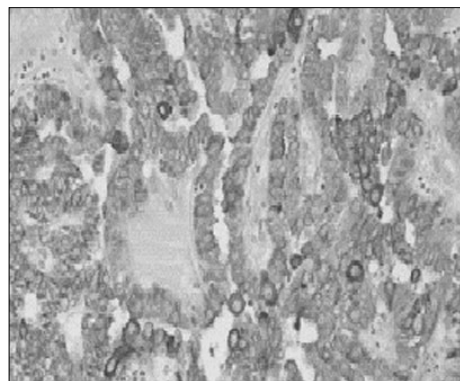


Fig. 3. Immunoreactivity for cytokeratin 19. The tumor cell cytoplasm is strongly reactive (×200).

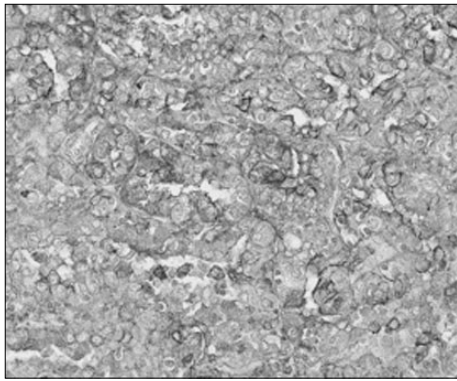


Fig. 4. Immunoreactivity for HBME-1. Positive staining is present primarily within the plasma membranes of the tumor cells($\times 200$).

두암종은 방사선 영상 기술의 발달로 더욱 그 빈도가 높아질 것이 예상되어 이들 암종의 진단의 정확도를 높이는 것이 무엇보다 중요하다. 전통적으로 갑상선암을 진단하는 특징적인 병리조직학적인 소견이 정상 갑상선이나 갑상선의 양성 병변, 특히 하시모토 갑상선염이나 결절성 증식에서도 보일 수 있어 한계점을 가진다⁶⁾⁷⁾. 특히 병변이 작아 병리학적 검사로도 발견하기 어려운 갑상선 미세 유두암종의 진단에 있어서는 그 어려움이 더욱 크다. 보다 정확한 진단을 위해 galectin-3, cytokeratin 19와 HBME-1 분자 표지자들의 진단적 유용성 여부를 알아보았다.

Galectin은 β -galactoside 결합 lectin 계열의 탄수화물-결합 단백질로 상피세포, 면역 세포 등에 발현되며 세포 성장 조절, 세포 유착, 염증 반응, 악성 전환 및 암 전이와 관련된 기능이 있는 것으로 추정하고 있다⁶⁾¹³⁻¹⁵⁾. Galectin 단백질은 세포질, 핵, 세포막 및 세포외 기질에 분포한다. Galectin의 한 아형인 galectin-3는 갑상선 유두암종으로 전환된 세포를 체외에서 유지시키는데 필요하지만 정상 갑상선 조직이나 양성 병변을 가진 갑상선 조직에서는 발현되지 않는다. 이번 연구에서 면역조직화학법으로 갑상선 미세 유두암 37예를 염색한 결과 모든 예에서 galectin-3가 발현되는데 반해 정상 갑상선 및 양성 갑상선 조직에서는 발현되지 않았다. Xu 등¹⁶⁾은 갑상선 조직에서 면역조직화학법으로 염색한 결과 갑상선 유두암종과 여포암종 환자 전 예에서 galectin-3가 발현되는데 반해 정상 갑상선 및 양성 갑상선조직에서는 발현되지 않음을 보고하였다. 이후 여러 연구에서도 갑상선 유두암종 조직에서 85~100%의 발현이 보고되었다¹⁷⁻¹⁹⁾. 따라서 galectin-3는 갑상선 종양에서 악성과 양성을 감별할 수 있는 효과적인 분자 표지자로 생각된다.

Cytokeratin은 상피 조직에서 발견되는 중간 크기의 미세섬유(filament) 각질(keratins)로 종양의 상피 세포에서 발견된다. 이것은 다시 크게 두가지 형태로 나누어지는데 cytokeratin 19는 이 중 II형에 해당하며 가장 작은 분자

량을 가지는 산성 cytokeratin으로 알려져 있다. Cytokeratin 19는 또한 정상 갑상선 조직이나 양성 병변을 가진 갑상선 조직에서는 발현되지 않으며 갑상선 유두암종에서는 종양 세포의 세포질에서 100%에서 발현함을 보고하였다⁹⁾¹⁸⁾. 이번 연구에서는 면역조직화학법으로 염색한 갑상선 미세 유두암종 37예 중 36예에서 cytokeratin 19가 발현되었다. 한편 일부 하시모토 갑상선염 환자의 위축된 선 구조, Hurthle 세포 일부에서 불완전하지만 약하게 염색되는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 정상 갑상선 조직과 여포선종을 비롯한 다른 갑상선 양성 병변에서는 염색되지 않았다. 이것은 최근 발표된 논문에 의하면 하시모토 갑상선염이 갑상선 조기암으로 변형하는 과정 중 하나라는 것을 뒷받침하는 결과로 볼 수 있다²⁰⁾²¹⁾.

HBME-1은 정상 및 악성 중피 세포의 표면에 풍부하며 기타 상피 세포에도 존재한다. 원래 단클론 항체 HBME-1은 악성 상피성 중피종에서 유래하였으나 현재 갑상선 양성 종양과 악성 종양을 구분하는 분자 표지자로 인정되고 있다. 갑상선 유두암종에서 모든 예에서 발현됨이 보고되었다⁹⁾²²⁾²³⁾. 이번 연구에서도 면역조직화학적으로 갑상선 미세 유두암종 환자 37예 모두에서 HBME-1이 발현되었는데 반해 정상 갑상선 및 양성 갑상선 조직에서는 발현되지 않았다.

이번 연구 결과 갑상선 미세 유두암종에서도 병리조직학적인 소견 중 핵의 이형성(36/37)이 가장 중요한 것으로 나타났다. 또한 유두상 구조(34/37)와 간질의 결체 증식(33/37) 등도 중요한 병리조직학적인 소견임을 다시 한 번 확인할 수 있었다.

면역조직화학적 염색 결과 cytokeratin 19에서 1예를 제외하고는 모든 갑상선 미세 유두암종에서 3가지 분자 표지자 모두가 발현하였다. Galectin-3와 cytokeratin 19는 세포질에 강하게 염색되었고, HBME-1은 원형 세포질에 강하게 염색되었다. 정도의 차이는 조금씩 있었으나 동일 병변에서의 발현도 3가지 분자 표지자들이 서로 비슷한 강도로 나타났다. 3가지 분자 표지자 모두 정상 갑상선에서는 발현되지 않았다. 반면 양성 갑상선 조직 중 하시모토 갑상선염 환자의 위축된 선구조, Hurthle 세포 일부에서 불완전하지만 이들 분자 표지자들이 염색되는 것을 관찰할 수 있었다. 이 결과는 최근 연구에 따르면 하시모토 갑상선염이 갑상선 조기암으로 이행하는 과정 중의 하나라는 제안을 뒷받침한다²⁰⁾²¹⁾. 따라서 이것은 추후 갑상선암의 암화 과정을 밝히는데 있어 중요한 연구 과제가 되리라 생각한다.

갑상선 미세 유두암종을 진단하는데 있어 galectin-3, cytokeratin 19와 HBME-1은 이번 연구의 결과에서 보았듯이 병리조직학적인 소견과 더불어 진단적 유용성이 있다고 생각된다. 그러나 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 전향

적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

갑상선 미세유두암종은 영상 기술의 발달로 더욱 그 빈도가 높아질 것이 예상되므로 진단의 정확도를 높이는 것이 무엇보다 중요하다. 갑상선 미세 유두암종으로 진단 받은 37예를 대상으로 galectin-3, cytokeratin 19와 HBME-1 분자 표지자들을 면역조직화학적 염색을 시행한 결과 cytokeratin 19에서 1예를 제외하고 모든 예에서 갑상선 종양 세포에서 발현하였다. Galectin-3는 갑상선 종양 세포의 세포질에 강하게 염색되었으며 cytokeratin 19는 세포질과 세포막을 따라 강하게 염색되었다. HBME-1은 종양 세포의 세포막에 강하게 염색되었으나 3가지 분자 표지자 모두 정상 갑상선 조직에서는 염색되지 않았다. 이상의 결과에서 볼 때 galectin-3, cytokeratin 19와 HBME-1은 병리조직학적 소견과 함께 갑상선 미세 유두암종을 진단함에 있어 보조적 도움이 되는 표지자로 생각된다.

중심 단어 : 갑상선 미세유두암종 · 분자 표지자.

References

- 1) Gharib H: *Current evaluation of thyroid nodules. Trends Endocrinol Metab.* 1994;5:365-369
- 2) Mazzaferri EL: *Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med.* 1993;328:553-558
- 3) Chow SM, Law SCK, Chan JKC, et al: *Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. Cancer.* 2003;98:31-40
- 4) Piersanti M, Ezzat S, Asa SL: *Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. Endocrine Pathol.* 2003;14:183-192
- 5) Li Volsi VA: *Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia. Saunders, 1990*
- 6) Rosai J, Carcagiu ML, DeLellis RA: *Tumors of thyroid gland. In: Atlas of tumor pathology, Fascicle 5, 3rd Series. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1992*
- 7) Rosai J: *Ackerman's surgical pathology. St Louis. Mosby Co., 2004*
- 8) Aratake Y, Umeki K, Kiyoyama K, et al: *Diagnostic utility of galectin-3 and CD26/DPPIV as preoperative diagnostic markers for thyroid nodules. Diagn Cytopathol.* 2002;26:366-372
- 9) Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV: *Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3, and HBME-1. Endocr Pathol.* 2003;14:55-60
- 10) Garcia S, Vassko V, Henry JF, De Micco C: *Comparison of thyroid peroxidase expression with cellular proliferation in thyroid follicular tumors. Thyroid.* 1998;8:745-759
- 11) Zeiger MA, Smallridge RC, Clark DP, et al: *Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in FNA samples from thyroid neoplasm. Surgery.* 1999;126:1195-1198
- 12) 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
- 13) Cvejic D, Savin S, Petrovic I, et al: *Galectin-3 expression in papillary microcarcinoma of the thyroid. Histopathology.* 2005;47:209-214
- 14) Baronides SH, Cooper DVW, Gitt MA, et al: *Galectins: structure and function of a large family of animal lectins. J Biol Chem.* 1994; 69:20807-20810
- 15) Hapke M, Dehner LP: *The optically clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid? Am J Surg Pathol.* 1979; 3:31-38
- 16) Xu XC, El Naggar AK, Lotan R: *Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. Am J Pathol.* 1995;147:815-822
- 17) Giannini R, Faviana P, Cavinato T, et al: *Galectin-3 and oncofetal-fibronectin expression in thyroid neoplasia as assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction and immunocytochemistry in cytologic and pathologic specimens. Thyroid.* 2003; 13:765-770
- 18) Beesley MF, McLaren KM: *Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. Histopathology.* 2002;41:236-243
- 19) Orlandi F, Saggiolato E, Pivano G, et al: *Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. Cancer Res.* 1998;58: 3013-3020
- 20) Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al: *RAS point mutations and PAX8-PPAR rearrangement in thyroid tumors. Evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2318-2326
- 21) Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, et al: *Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma-like nuclear alterations express molecular markers. Histopathology.* 2004;45:39-46
- 22) van Hoeven KH, Kovatich AJ, Miettinen M: *Immunocytochemical evaluation of HBME-1, CA 19-9, and CD-5 (Leu-M1) in fine-needle aspirates of thyroid nodules. Diagn Cytopathol.* 1998; 18:93-97
- 23) Sack MJ, Astengo-Osuna C, Lin BT, et al: *HBME-1 immunostaining in thyroid fine-needle aspirations: a useful marker in the diagnosis of carcinoma. Mod Pathol.* 1997;10:668-674