

소포성 갑상샘 유두암종의 세침흡인 세포검사의 정확도와 Galectin-3 면역염색의 유용성

가톨릭대학교 의과대학 병원 병리학교실

정 찬 권 · 신 정 하 · 이 현 승 · 이 아 원 · 정 은 선 · 최 영 진 · 이 교 영

The Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology and the Diagnostic Usefulness of Galectin-3 Immunostaining for the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

Chan-Kwon Jung, M.D., Jung-Ha Shin, M.D.,
Hyun-Seung Lee, M.D., Ahwon Lee, M.D.,
Eun-Sun Jung, M.D., Yeong-Jin Choi, M.D. and
Kyo-Young Lee, M.D.

Department of Hospital Pathology, College of
Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,
Korea

논문접수 : 2008년 7월 17일
논문수정 : 2008년 8월 22일
게재승인 : 2008년 8월 29일

책임저자 : 이 교 영
주 소 : 137-701 서울시 서초구 반포동 505 가톨릭대
학교 강남성모병원 병리과
전 화 : 02-590-1556
팩 스 : 02-592-4190
E-mail address : leekyoyo@catholic.ac.kr

The cytologic diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FVPTC) has become one of the common causes of false negative diagnoses when performing fine needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroid gland. We retrospectively reviewed all the aspirates for which a diagnosis of FVPTC had been made based on the surgically excised specimens, regardless of the cytologic diagnosis. 145 FNACs was performed in 135 patients. The cytologic diagnoses were categorized as 2 unsatisfactory specimens (1.4%), 16 benign (11.0%), 49 atypical (33.8%) and 78 malignant lesions (53.8%). The tumor cells consistently showed significant nuclear overlapping, irregular nuclei and fine chromatin in all cases; however, nuclear grooves and inclusions were scarce. Galectin-3 immunostaining was performed on the cell blocks of 65 cases and this was positive for 45 cases (69.2%). The results of our study demonstrate that the determination of minimal cytologic criteria is needed to raise the sensitivity of detecting FVPTC by FNAC, and galectin-3 immunostaining is useful to make decisions on the surgical treatment of cytologically atypical thyroid nodules.

(*Korean J Cytopathol* 2008;19(2):160-163)

Key Words : Fine needle aspiration, Thyroid cytology,
Follicular variant of papillary thyroid carcinoma, Galectin-3

서 론

소포성 갑상샘 유두암종 (follicular variant of papillary thyroid carcinoma, FVPTC)은 표준형(classic) 유두암종 다음으로 가장 흔한 아형으로 전체 갑상샘 유두암종의 10-15% 정도에서 나타난다.¹ FVPTC는 조직학적으로 소포 구조와 표준형 유두암종의 핵모양을 보이며, 임상적으로 표준형 유두암종과 동일한 경과를 보이기 때문에 표준형 유

두암종과 동일하게 치료한다.²

갑상샘 세침흡인 세포 검사(fine needle aspiration cytology, FNAC)는 갑상샘 결절의 진단에 있어서 가장 정확하고 효율적인 방법이다. 표준형 유두암종은 FNAC에서 유두 구조와 전형적인 유두암종의 핵 모양이 잘 관찰되기 때문에 대부분 유두암종으로 진단되지만, FVPTC는 유두 구조가 보이지 않으며 전형적인 유두암종의 핵모양도 잘 안 보일 수 있기 때문에 FNAC에서 악성으로 진단되는 비

율은 표준형에 비해 많이 떨어진다.^{1,3-6}

최근 갑상샘 결절의 수술전 진단에 있어 악성 진단율을 높이기 위한 목적으로 galectin-3가 유용한 생물학적 표지자로 사용되고 있다.⁷ 저자들은 병원에서 진단용으로 2006년부터 갑상샘 결절 세침흡인 검체에서 세포블럭을 만들어 galectin-3에 대한 면역화학염색을 시행해 오고 있으며, FNAC 세포학적 진단에 많은 도움을 받고 있다.

본 연구에서는 갑상샘 적출술을 시행 받고 조직학적으로 FVPTC로 진단된 135명의 환자들을 대상으로 수술전 갑상샘 결절 FNAC를 재검토하여 세포학적 진단의 정확도와 진단에 어려움을 주는 세포학적 소견들을 고찰하고, galectin-3 면역화학염색의 FVPTC에 대한 진단적 가치를 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

2000년 1월부터 2008년 6월까지 가톨릭대학교 강남성모병원에서 갑상샘 적출술을 받은 환자들 중 조직학적으로 FVPTC로 진단된 증례를 먼저 찾고, 이들 중 수술전 FNAC 세포병리 진단 기록도 같이 있는 135명의 환자를 대상으로 하였다. 수술 후 조직학적으로 FVPTC로 진단된 결절은 총 145개였으며, 이 결절에서 세침흡인된 세포학적 진단 기록 및 슬라이드를 비교 검토하였다.

FNAC 슬라이드는 대부분 Papanicolaou 염색과 May-Grunwald-Giemsa 염색이 병행 되었으며 일부에서는 Papanicolaou 염색만 시행되었다. 세포학적 진단은 네 가지 카테고리 진단법에 의해 1) 부적절 검체(unsatisfactory), 2) 양성(benign), 3) 비정형세포(atypical cells), 4) 악성(malignant)으로 분류되었다. 부적절 검체의 진단 기준은 적어도 10개의 잘 보존된 소포 세포로 구성된 세포 집단이 최소 5~6 이상 있을 경우로 하였다.⁸ 비정형세포 진단은 "악성 의심스러운(suspicious for malignancy)", "소포병변(follicular lesion)", "소포종양(follicular neoplasm)"을 포함하고 있었으며, 흔히 "미결정(indeterminate)"으로 판독되는 세포학적 소견에 해당 하였다.

면역화학염색은 FNAC 세포블럭에서 galectin-3 (1:400, clone 9C4, Novocastra Lab., Newcastle upon Tyne, UK) 일차항체와 Envision plus System (Dako, Carpinteria, CA, USA)를 이용하여 시행하였다. Galectin-3 면역염색은 전체 소포세포의 5% 이상에서 염색된 경우를 양성으로 판

정하였다.

결 과

전체 대상군 135명(남자 15명, 여자 120명)의 평균 연령은 48.5세로 17세에서 70세의 범위에 있었다.

145개의 갑상샘 결절의 FNAC 세포학적 진단 중 "악성"이 53.8%(78예)로 가장 많았고, "비정형세포"가 33.8%(49예), "양성"이 11.0%(16예), "부적절 검체"가 1.4%(2예)를 차지하였다(Table 1). "악성"으로 판독된 모든 경우에서 세포병리 결과지에는 "유두암종"의 구체적인 진단명으로 보고되었다.

Table 1. FNAC results in patients with a final diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma by histology

Cytologic diagnosis	No. of cases
Unsatisfactory	2 (1.4%)
Benign	16 (11.0%)
Atypical cells	49 (33.8%)
Malignant	78 (53.8%)
Total	145

Galectin-3 면역화학염색은 FNAC 검체로 제작된 세포블럭에서 시행되었고, 전체 145개의 갑상샘 결절 중 65개에서 염색이 가능하였다. 65개의 갑상샘 결절 중 45개(69.2%)가 galectin-3에 양성을 보였으며, FNAC의 세포학적 진단이 "악성"인 경우에 galectin-3 양성율이 82.9%로 가장 높았고, "양성"으로 판독된 경우에는 모두 음성이었다(Table 2).

FNAC 진단이 "양성"으로 보고되었으나 환자들이 추적 관찰의 대상이 되지 않고 수술을 받게 된 원인을 분석하였다. 이들 중 10예는 2~3개의 악성 결절을 가지고 있었기 때문에 비록 하나의 결절의 FNAC에서 양성으로 진단되었

Table 2. Galectin-3 results according to cytologic diagnosis of thyroid nodules diagnosed as follicular variant of papillary thyroid carcinoma after surgery

Cytologic diagnosis	Galectin-3 positive
Benign (n = 7)	0 (0%)
Atypical cells (n = 17)	11 (64.7%)
Malignant (n = 41)	34 (82.9%)
Total (n=65)	45 (69.2%)

으나 다른 결절에서 악성으로 진단되어 수술을 받게 되었다. 4예에서 결절의 크기가 3 cm 이상으로 커져 있어 수술을 받았고, 나머지 2예는 초음파 검사의 소견에서 악성이 의심되어 수술을 받게 되었다.

FNAC 진단이 "양성"이었던 16예를 대상으로 세포학적 소견을 재조사하였다. 5예에서 비록 검체 적절성에 대한 진단 기준으로는 적절한 검체로 분류되었으나, 세포밀도가 너무 낮아 슬라이드 재검에서도 진단에 한계가 있었다. 세포의 배열 양상에서 규칙적인 벌집모양은 전혀 보이지 않았고 대신 날개로 흩어진 세포와 뭉쳐진 세포군집을 이루고 있었다. 모든 예에서 자주 관찰되는 소견은 정상보다 큰 핵, 불규칙한 핵막, 미세한 과립상의 염색질이었다. 핵고랑과 핵막 주변부로 치우친 핵소체는 모든 예에서 보이기는 하나 드물었다. 핵내세포질봉입체는 모든 예에서 발견할 수 없었다.

고 찰

본 연구에서 FVPTC의 FNAC 진단 결과는 "악성(53.8%)", "비정형세포(33.8%)", "양성(11.0%)", "부적절 검체(1.4%)"으로 분류되었으며, 이는 FNAC의 형태학적 소견만으로는 진단에 한계가 있음을 시사한다. 기존에 보고된 연구 결과들도 FVPTC의 FNAC 진단은 대부분 "악성"보다는 "악성 의심스러운" 혹은 "소포종양"으로 진단되어 본 연구 결과와 일치하였다.^{1,3,4,9}

갑상샘 결절의 FNAC 진단양식은 다양하여 악성 진단에 대한 정확한 통계를 산출하기에 어려움이 있다. 카테고리 진단을 하지 않는 경우도 있으며 카테고리 진단을 하더라도 분류법에는 약간씩 차이가 있다. 표준화된 진단양식에 대한 시도는 서구에서 Papanicolaou Society of Cytopathology에 의해 처음으로 시작되었다. 그 결과 1996년 첫 표준화된 진단양식이 발표되어 "non-diagnostic/unsatisfactory", "benign", "indeterminate", "malignant"의 사용을 권고하였으며,¹⁰ 이듬해 다시 "non-diagnostic/unsatisfactory", "benign", "atypical cells present", "suspicious for malignancy", "malignant"으로 개정되었다.⁸ 이후에도 여러 단체에서 다양한 진단양식이 발표되고 있으나 "부적절 검체", "양성", "악성"의 진단형식은 대부분 동일하게 사용되나 미결정형 카테고리에서 분류의 차이가 있을 뿐이다.^{11,12} 국내에서는 갑상샘 결절 FNAC 진단양식

에 관한 구체적인 논의는 없었다. 2007년 "갑상선결절 및 갑상선 림프관염"이 발표되었으나 이는 미국 갑상선학회의 권고안을 따른 것이었다.¹³ 이 권고안에 따르면 "비진단적", "양성", "미결정형", "악성"의 4가지 카테고리로 진단할 것을 권장하고 있다. 그런데 최근 주목할만한 것은 미국의 "NCI Thyroid Fine Needle Aspiration-State of the Science Conference"에서 2008년 최종안으로 인터넷에 배포한 자료로 "benign", "follicular lesion / atypia of undetermined significance", "follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm", "suspicious for malignancy", "malignant", "nondiagnostic"의 6가지 카테고리 진단을 권고하고 있다.¹⁴ 저자들의 병원에서는 갑상샘 결절을 포함한 모든 장기의 FNAC 검사를 "부적절검체", "양성", "비정형세포", "악성"으로 진단하며 각 카테고리내에 구체적인 세포학적 소견을 기술하고 있다. 특히, "비정형세포"의 진단 카테고리내에는 양성과 악성을 모두 포함할 수 있어 임상 의사가 환자를 평가할 때는 어려움을 겪을 수 있기 때문에 더 구체적인 기술을 하고, 악성을 의심하여 수술적 치료가 필요할 것으로 판단 될 때는 "악성 의심"으로 진단하고 있다.

갑상샘 유두암종의 세포학적 진단에서 민감하며 진단적인 핵 모양은 핵고랑과 핵막의 불규칙성이며, 핵내세포질봉입체 또한 유두암종의 가장 중요한 진단적 소견이다.¹⁵ 그러나 FVPTC에서 핵고랑과 핵내세포질봉입체는 매우 드물게 관찰되기 때문에 진단적 한계가 있다.¹⁴ 본 연구에서 FNAC의 진단이 악성인 경우에는 핵고랑과 핵내세포질봉입체는 비교적 쉽게 관찰되어 진단에 어려움이 없었으나, 양성으로 판독하였던 16예에서는 핵내세포질봉입체는 전혀 발견할 수 없었으며 핵 고랑은 드물게 관찰되었다. 유두암종의 세포의 세포질은 풍부하고 진하여 Hurthle 세포나 편평세포 같은 모습을 보일 수 있다.¹⁵ 본 연구에서 양성으로 진단된 많은 예에서 이와 같은 세포를 Hurthle 세포로 오인되기도 하였다. FNAC로 FVPTC를 정확히 진단하기 위한 많은 시도가 있었다. FNAC의 세포학적 소견에서 El Hag 등¹⁶은 "multi-layered rosettes", "branching monolayered sheets", "balls of thick pinkish colloid"을 중요시 하였고, Wu 등⁵은 "flat/syncytial sheets", "nuclear enlargement", "fine chromatin"의 소견을 가장 민감한 표지자로 간주하였다. 본 연구에서는 날개 혹은 소포구조를 이루며 3차원으로 뭉쳐진 세포집단, 정상보다 큰 핵, 불규칙한 핵막, 미세한 과립상의 염색질의 세포학적 소견이 항

상 자주 관찰되어, FVPTC를 진단하는데 있어 이 소견들이 가장 민감한 세포학적 소견일 것으로 생각하였다.

갑상샘 유두암종에서 galectin-3은 표준형인 경우 많은 경우 100%에 이르는 양성율을 보이지만 소포형에서는 양성율이 떨어진다. Torregrossa 등의 연구에서 FVPTC의 galectin-3에 대한 양성율은 65% (90/138)였다.¹⁷ 본 연구에서는 양성율이 69.2%였으며 FNAC의 세포학적 진단이 "악성"인 경우에 양성율이 가장 높았으나 "양성"으로 판독된 경우에는 모두 음성이었던 점으로 보아 세포학적 소견이 전형적인 유두암종의 소견을 더 잘 보일수록 galectin-3의 양성율도 높고 galectin-3가 발현될 수록 악성으로 진단할 가능성이 높은 것으로 생각된다. 본 연구에서 세포학적으로 "비정형세포"로 진단된 증례의 64.7%는 galectin-3에 양성을 보였기 때문에, 세포학적 소견만으로 진단이 모호한 경우에 galectin-3 염색을 시행함으로써 그 결과에 따라 세포학적 진단을 좀 더 구체화하여 수술적 치료를 유도하는데 도움을 줄 것으로 판단된다.

결 론

저자들은 FVPTC의 세포학적 진단의 어려움을 확인하였다. FVPTC는 FNAC에서 핵고광과 핵내세포질봉입체와 같은 전형적인 유두암종의 핵 모양을 잘 안 보이기 때문에 진단에 신중을 기해야 한다. 도달된 세포의 양에 상관 없이 정상보다 큰 핵, 불규칙한 핵막, 미세한 과립상의 염색질을 갖는 세포가 중첩되어 보일 때는 "유두암종 의심스러운 (suspicious for papillary carcinoma)"으로 진단하여 수술적 치료를 유도하는 것이 바람직할 것으로 생각한다. Galectin-3 면역염색은 비록 표준형 유두암종보다는 양성율이 낮지만 FVPTC에서 약 70% 정도는 양성을 보이므로 세포학적 진단에 있어 보조적으로 함께 시행한다면 많은 도움을 줄 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, et al. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2003;134:1005-12; discussion 12.
2. 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.
3. Jogai S, Adesina AO, Temmim L, Al-Jassar A, Amir T, Amanguno HG. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma -- a cytological study. *Cytopathology* 2004;15:212-6.
4. Jain M, Khan A, Patwardhan N, Reale F, Safran M. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study of histopathologic features and cytology results in 141 patients. *Endocr Pract* 2001;7:79-84.
5. Wu HH, Jones JN, Grzybicki DM, Elsheikh TM. Sensitive cytologic criteria for the identification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2003;29:262-6.
6. Gallagher J, Oertel YC, Oertel JE. Follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: fine-needle aspirates with histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1997;16:207-13.
7. 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.
8. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. *Diagn Cytopathol* 1997;17:239-47.
9. Barbaro D, Simi U, Lopane P, et al. Thyroid nodules with microfollicular findings reported on fine-needle aspiration: invariably surgical treatment? *Endocr Pract* 2001;7:352-7.
10. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1996;15:84-9.
11. Redman R, Yoder BJ, Massoll NA. Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. *Thyroid* 2006;16:1003-8.
12. Wang HH. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol* 2006;34:67-76.
13. Kim WB, Kim TY, Kwon HS, et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *J Korean Soc Endocrinol* 2007;22:157-87.
14. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference: The Final Draft of the Review and Conclusions. <http://thyroidfnacancergov/files/folders/769/download.aspx>; Accessed on: July 18, 2008.
15. Hong SW. Diagnostic guideline of fine needle aspiration cytology of thyroid gland and cytopathologic features of papillary carcinoma. *Korean J Cytopathol* 2005;16:1-9.
16. El Hag IA, Kollur SM. Benign follicular thyroid lesions versus follicular variant of papillary carcinoma: differentiation by architectural pattern. *Cytopathology* 2004;15:200-5.
17. Torregrossa L, Faviana P, Camacci T, et al. Galectin-3 is highly expressed in nonencapsulated papillary thyroid carcinoma but weakly expressed in encapsulated type: comparison with Hector Battifora mesothelial cell 1 immunoreactivity. *Human Pathol* 2007;38:1482-8.