

분화 좋은 갑상선암종의 세포 및 병리학적 의미

연세대학교 의과대학 병리학교실

홍순원

Cytologic and Pathologic View Point of Well Differentiated Thyroid Cancer

Soon-Won Hong, MD

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

Debate and controversy between the well differentiated thyroid cancer, especially follicular carcinoma and follicular variant papillary carcinoma and benign lesion such as follicular adenoma and adenomatous hyperplasia are currently discussed more. Here the diagnostic main problems and pitfalls will be described.

Key Words: Follicular proliferative lesion, Fine needle aspiration cytology, Pathology, Thyroid carcinoma

서론

분화 좋은 갑상선암종이라 하면 분화 좋은 여포성 암종(follicular carcinoma, FC), 전형적인 유두상 암종, 유두상 암종 중 여포성변이(follicular variant of papillary thyroid carcinoma, FVPTC), 피막성 변이, 낭성변이, 와르틴양 변이 등이 분화 좋은 암종에 속하고, 수질암종 중 분화 좋은 암종을 포함할 수 있다(Table 1). 그러나 이중에 전형적인 유두상 암종이나, 여포성 변이를 제외한 다른 변이 또는 분화 좋은 수질암종은 진단에 문제가 되지 않기에 여기에서는 논외로 하겠다. 여기서 논하고자 하는 것은 여포 구조를 가지고 있는 갑상선

종양으로써 악성과 양성의 진단이 어려운 종양을 포함하여 언급하고자 하며 이에 대한 진단적인 도움이 되는 소견이나 현재까지 문헌에서 언급되고 있는 사항들에 대해서 논하고자 한다.

세포학적 진단의 문제

여포성 구조를 갖는 갑상선 종양

여포성 구조를 갖는 갑상선 종양에는 여포성 갑상선종(follicular adenoma, FA), 갑상선여포암종(FC), 여포성 변이를 보이는 유두상 암종(FVPTC), 선종성 갑상선종대(adenomatous hyperplasia, AH) 등이 있고 이들의 진단에 있어서 세포 및 병리학적으로 겹치는 부분들이 많아 진단에 어려움을 겪을 때가 많고 이는 또한 임상 의사들이 환자의 치료 및 추적 관찰에 있어서도 영향을 미칠 수 있는 질환 군이다. 이들에 대한 근본적인 이해가 진단 뿐 아니라 치료 및 추적 관찰에 도움을 줄 것으로 생각한다.

이들의 진단에 있어서 전형적인 세포학적 소견으로는 AH인 경우 다양한 세포가 나오고 대식세포와 출혈 등을 관찰할 수 있다는 것이고, FVPTC의 경우 특징적

Table 1. Classification of well differentiated thyroid cancer

Follicular carcinoma, well differentiated
Papillary carcinoma, conventional type
follicular variant
encapsulated variant
cystic variant
warthin-like variant
Medullary carcinoma, well differentiated

논문접수일: 2008년 10월 21일 / 심사완료일: 2008년 11월 5일

교신저자: 홍순원, 서울시 강남구 언주로 612 (도곡동 146-92), ☎ 135-720, 영동세브란스병원 진단병리과

Tel: 02-2019-3543, Fax: 02-3463-2103, E-mail: soonwonh@yuhs.ac

인 유두암종의 핵모양을 갖는 단일세포의 도말로 진단이 가능하며, 여포성 갑상선 종양(follicular neoplasm, FN)은 모양이 비슷한 세포가 주로 도말 되며 세포가 풍부하게 나오며 미세여포 구조가 자주 관찰되면 진단이 가능하다. 그러나 이런 전형적인 소견이 잘 나오지 않고 다른 병변을 의심할 만한 소견이 겹쳐서 보일 때 진단에 있어서 어려움을 느낀다. 따라서 2007년에 발표된 갑상선결절 및 암 진료 권고안에서 갑상선결절의 진단에 있어 세침흡인 세포검사(fine needle aspiration cytology, FNAC)의 역할이라는 항목에서 “FNAC는 갑상선결절을 진단하는데 가장 정확하고 비용-효율적인 방법이다. 전통적으로 FNAC의 결과는 비진단적, 악성, 미결정, 양성 세포소견과 같은 네 가지 범주로 분류된다.”라고 기술하면서 미결정(Indeterminate)은 종종 “의심스러운(suspicious)”, “여포병변(follicular lesion)”, “여포종양(follicular neoplasm)”으로 보고되는 경우라고 정의하고 있고,¹⁾ 여기서 논하고자 하는 병변이 거의 이 항목에 해당하는 질환이다.

따라서 많은 세포학적 감별점들을 이용하여 진단하지만 초음파소견이나 임상적인 소견을 참고하여 진단에 도움을 받기도 하고 핵생검이나 분자생물학적인 표지자의 이용을 권장하기도 한다. 그러나 이러한 검사

Table 2. Comparison of independent preoperative diagnostic modality of thyroid nodule

	FNAC	Core biopsy	Molecular marker
PTC in AH	Suspicious	Miss	(Braf) Impossible
FVPTC	Suspicious	Suspicious	Impossible
FA/FC	Impossible	Impossible	Impossible

FNAC: fine needle aspiration cytology, PTC: papillary thyroid carcinoma, AH: adenomatous hyperplasia, FA/FC: follicular adenoma/follicular carcinoma

Table 3. Usefulness of ancillary technique in FNAC

	FNAC	FNAC+CB	FNAC+MM
PTC in AH	Suspicious	Not necessary	(Braf or Gal-3) Braf - possible Gal-3-useful
FVPTC	Suspicious	No additional	Braf - negative Gal-3-useful
FA/FC	Impossible	No additional	Braf - negative Gal-3-useless

MM: molecular marker

방법들은 단독시행은 불가할 것으로 생각하며(Table 2), 한정적인 예들에 대해서 미세세침흡인 세포검사의 보조적인 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다(Table 3).²⁾

병리학적 진단의 문제

여포성 구조를 갖는 갑상선 종양

세포학적 진단에서도 문제가 되지만 병리학적 진단에서도 어려움을 겪는 것이 여포성 구조를 갖는 갑상선 종양이다.

여포성 갑상선 종양(FN)과 선종성 갑상선종대(AH)의 감별

FA와 AH는 전형적인 경우 감별의 어려움이 없다(Table 4). 그러나 두 병변의 발생에 있어서 공유하는 과정이 있는 것을 여러 논문에서 보고하고 있고(Fig. 1)³⁾ 실제로 병리학적인 진단을 할 때에 감별이 어려운 부분이 있어 이들의 진단에 대한 병리학자간 이견이 있다. Baloch와 LiVolsi는 다발성이든 단독결절이든 상관없이 분명한 증식성 양상을 보이고(미세여포, 대여포, 육주형), 피막 안에 있고, 주위 조직과 다른 성장양상을 보일 때만 FA로 진단한다고 하였고,⁴⁾ DeMay는 주변 갑상선 조직에 손상의 흔적이 있거나 종양내부에 퇴화의 증거가 있으면 AH로 진단한다고 하였다.⁵⁾

저자는 이런 의견들과 경험을 바탕으로 단독이든 다

Table 4. Histopathological differential diagnosis between neoplastic and hyperplastic thyroid nodule

	Follicular adenoma	Hyperplastic nodule
Capsule	Complete	Absence or incomplete
No. of nodule	Single	Multiple
Extra-nodule follicular cell	Different	Identical
Secondary changes within the nodule	Infrequent	Often

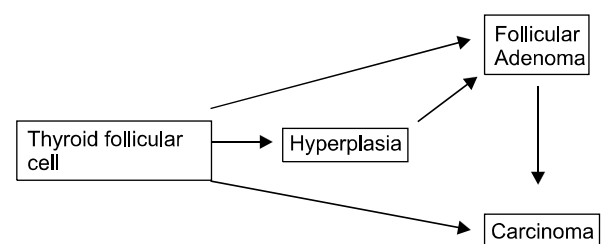


Fig. 1. Thyroid tumorigenesis.

발성이든 완전한 피막으로 둘러싸이고 그 피막이 두꺼울수록 FA로 진단하고 있다(Fig. 2).

여포성 갑상선종(FA)과 갑상선여포암종(FC)의 감별

FA와 FC의 감별은 세포학적으로는 불가능한 것이고, 피막의 침윤 여부와 혈관의 침윤 여부로만 가능하다. 피막이나 혈관침윤에는 분명한 기준이 있다. LiVolsi와 Baloch는 종양이 피막을 뚫고 주변 조직으로 들어간 것을 확인해야 하고 이것이 피막 안쪽의 종양과 연결되어 있음을 확인하여야 한다고 강조하였다(Fig. 3, Fig. 4).⁶⁾ 그러나 피막의 50% 내에 침윤한 것을 침윤으로 보는가에 대한 의견이 있으나 공식적으로 50% 이상 침윤한 것을 침윤으로 취급하여야 하고 피막의 전층을 침윤하는 것이 안전한 침윤의 기준으로 여기고 있다. 혈관침윤의 기준은 종양세포군집의 일부 또는 전체가 내

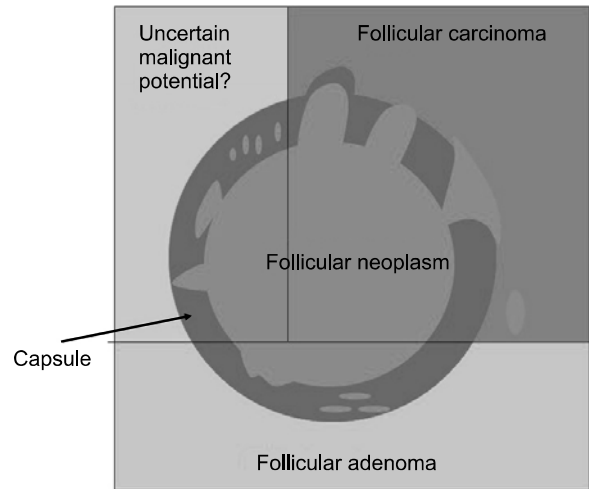


Fig. 3. Capsular invasion of follicular neoplasm.

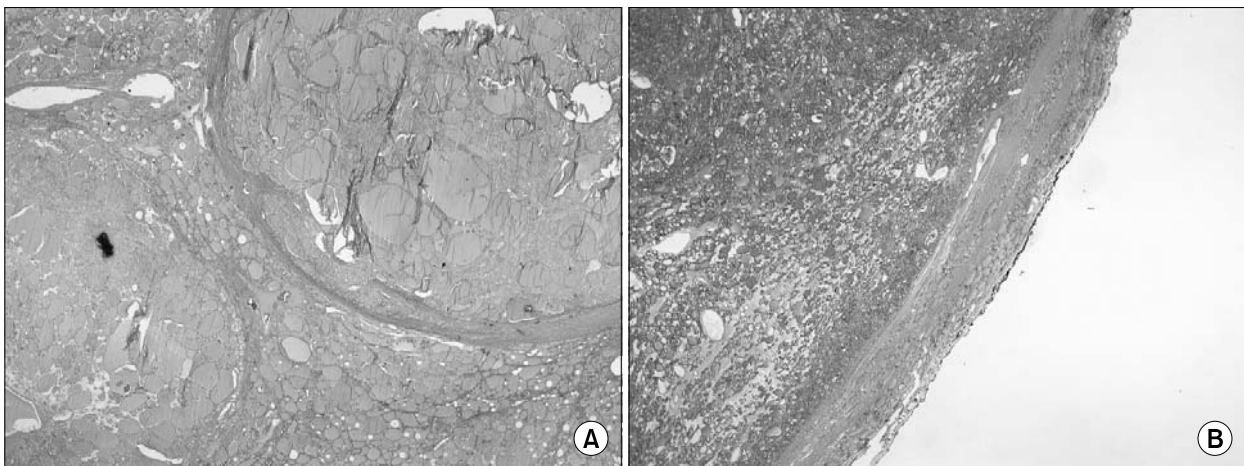


Fig. 2. (A) Adenomatous hyperplasia. (B) Follicular adenoma (H&E, ×40).

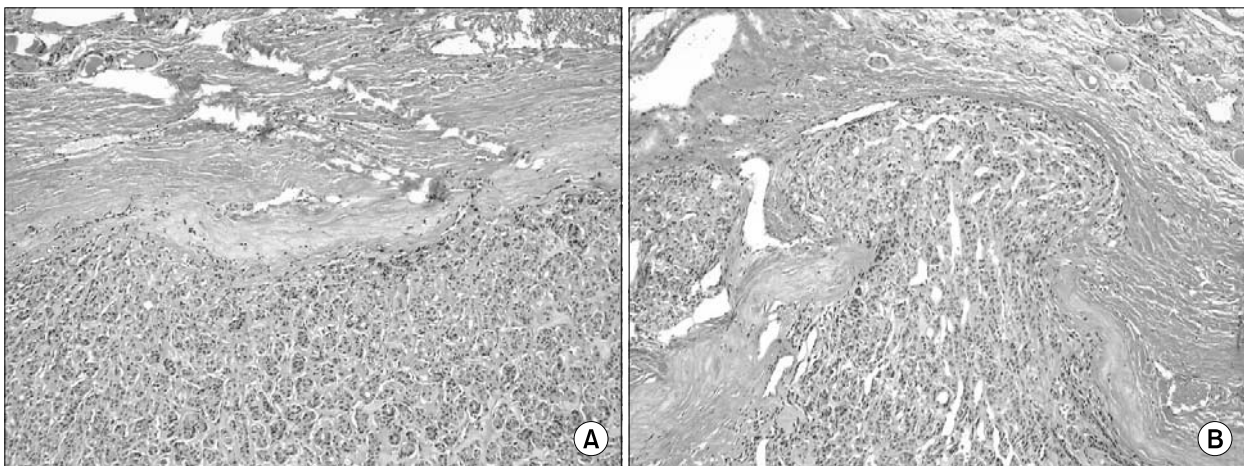


Fig. 4. (A) No capsular invasion. (B) Capsular invasion (H&E, ×40).

피세포로 둘러싸여서 혈관안에 있을 때로 하고 있으나 일부 연구자는 내피세포로 둘러싸이지 않아도 혈관벽에 붙어 있으면 혈관 침윤으로 인정해야 한다고 주장한다.⁷⁾ 그러나 종양세포 덩어리가 혈관벽에 붙어 있지 않고 떠 있을 때는 혈관 침윤으로 보지 않는다는 것에는 의견의 일치를 보고 있다(Fig. 5).

악성도를 알 수 없는 분화 좋은 종양(Well-differentiated tumor of indeterminate malignant potential)⁸⁾

최근에 몇몇 병리의사들이 모여 피막의 미세침윤을 보이는 종양의 대부분이 예후가 좋기 때문에 이들을 “well-differentiated tumor of indeterminate malignant potential” 또는 “follicular tumor of uncertain malignant potential”로 명명하자는 주장을 하였다.⁸⁾ 그러나 극히 드물지만 이런 종양도 장거리 전이를 하는 경우가 보고되고 있어 통용화되기는 어려울 것으로 생각한다.^{4,9,10)}

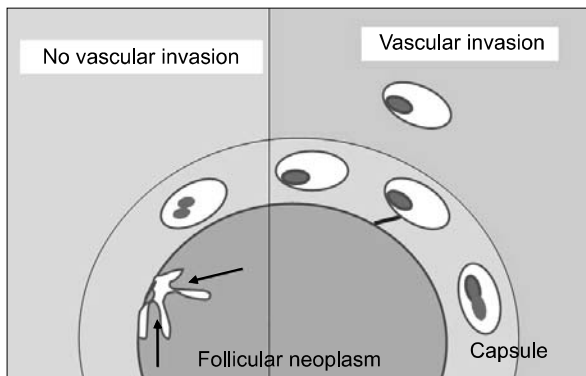


Fig. 5. Vascular invasion of follicular neoplasm.

갑상선여포암종의 미세침윤과 광범위 침윤의 감별

갑상선여포암종의 미세침윤(microinvasive)과 광범위 침윤(widely invasive)의 감별도 분명한 경우에는 별로 문제가 되지 않지만 그 경계가 불명확한 경우가 있다. 문헌을 고찰해보면 광범위한 혈관 및 피막의 침윤과 갑상선의 조직으로 퍼져나간 경우가 광범위 침윤여포성 암종으로 정의되어 있고 미세침윤 암종은 그 침윤 정도가 제한적이라고 정의되어 있다. 그러나 침윤의 수나 제한된 침윤의 정도를 어디까지 볼 것인지에 대한 정의가 분명치 않다. Thompson에 의하면 미세침윤 암종은 피막이나 피막주변의 작거나 중등도 정도의 혈관에 침윤한 것까지를 의미한다고 정의하였다.¹¹⁾ Chan도 4개 이상의 혈관에 침윤한 것도 미세침윤으로 정의하고 있고 광범위 침윤은 갑상선 주변으로 종양이 나간 경우로 정의하고 있다.¹²⁾ 이런 정의에 따르면 갑상선내에 있으나 갑상선을 광범위로 침범한 경우 어떤 진단을 해야 하는가 하는 문제가 있다. 저자는 Thompson과 Chan의 의견을 종합하여 4개 이상의 혈관에 침윤하고 큰 혈관에 침윤하면서 침윤성 종양이 갑상선내에 있으나 주 종양의 피막에서 많이 벗어나서 암종이 존재할 때도 광범위 침범 암종으로 진단할 수 있다고 생각한다.

갑상선여포암종의 광범위 침윤(widely invasive FC)과 선종성 갑상선종대(AH)와의 감별

Widely invasive FC의 경우는 AH와의 감별이 필요한 경우가 있다. FC인 경우 각 결절의 세포의 배열이나 세포밀도가 같은 반면 AH인 경우는 각 결절마다

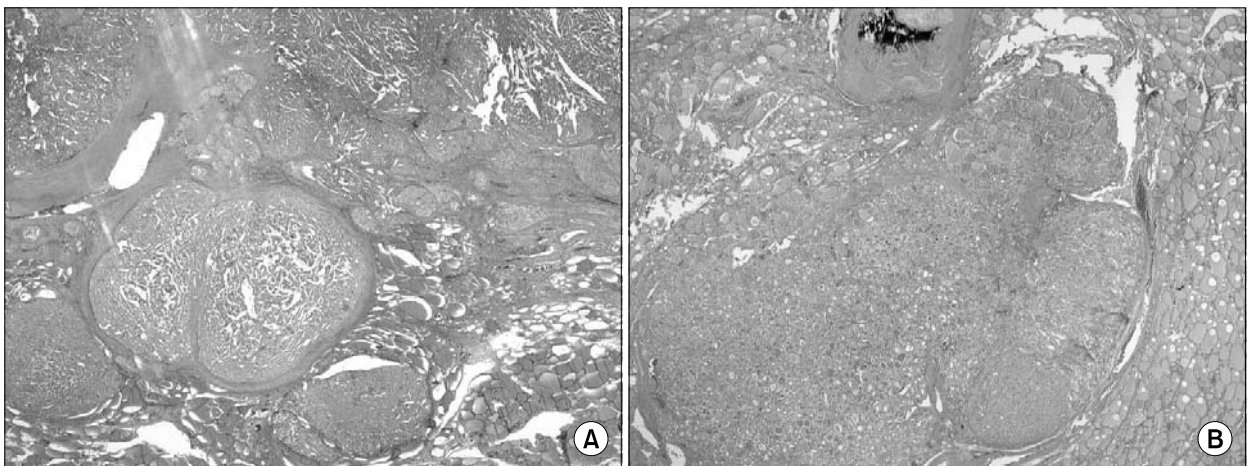


Fig. 6. (A) Widely invasive follicular carcinoma. (B) Adenomatous hyperplasia (H&E, × 40).

다른 것으로 감별할 수 있다. 또한 혈관 침윤을 발견하면 FC로 진단할 수 있다(Fig. 6).

여포상 암종의 면역조직화학염색 및 분자생물학적 감별

피막 침윤은 조직학적인 소견으로만 판단할 수 있으나 혈관침윤은 혈관염색 즉 CD34, CD31, factor VIII 등으로 혈관을 확인하여 좀 더 세밀하게 진단할 수 있다. 이런 침윤은 없으나 악성을 의미하는 면역염색으로 galectin-3 염색에 대해 언급하고 있다. 대부분의 유두암(papillary thyroid carcinoma, PTC)에는 아주 특징적으로 미만성으로 염색되지만 FC에서는 약하지만 많은 경우에 염색되는 것이 보고되고 있다.^{13,14)} HBME-1이 특히 FC에서 높게 약 90%까지 나오는 것으로 보고되어 있으나 FA에서도 약 50% AH에서도 20% 정도 양성 소견을 보여서 그 특이도에 문제를 가지고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ CK19가 FA보다는 FC에서 약하지만 미만성으로 염색될 수 있다는 보고가 있어 민감도는 낮지만 보조적으로 사용할 수 있을 것으로 생각한다.¹⁷⁻²⁰⁾

FC의 발생에는 두 가지 중요한 분자생물학적 변화가 보고되어 있다. 그 하나는 RAS 유전자의 점돌연변이이고,²¹⁾ 다른 하나는 PAX8와 PPAR유전자의 전이이다.²²⁾

여포성 갑상선 종양(FN) 및 선종성 갑상선 종대(AH)와 여포성 변이의 유두암종(FVPTC)의 감별

PTC는 특징적으로 핵이 맑고 빈듯한 소견을 보여서 Orphan Annie eye nuclei라는 별명을 갖고 있으며 핵내 붕입체, 핵고랑과 사중체 및 유두 구조가 있으면 유두암종으로 진단할 수 있다(Fig. 7).

그러나 FVPTC는 Lindsay 가 1960년에 처음 보고하

였고,²³⁾ 주로 여포성 성장 양상을 보이거나 PTC의 특징적인 핵모양을 보이는 종양이다. 이를 침윤성과 피막성으로 구분하고 있다. 정의상 특징적인 핵모양을 보이는 것으로 되어 있으나 FNAC나 동결절편 검사시 민감도가 낮은 것이 사실이다.

또 다른 문제는 PTC의 소견이 일부 또는 여러 현미경적인 부위에서 관찰될 때이다(Fig. 8). 이에 대한 이견들이 있다. 1) 양성 결절내에 여러 부위에 유두암종이 있다고 해석하거나, 2) 불분명한 악성도를 보이는 여포성 종양(follicular tumor of uncertain malignant potential)으로 해석하거나, 3) 전체가 FVPTC라고 해석하는 것이다.^{8,24)}

세포학적인 특징이 잘 보이지 않을 때 분자생물학적인 도움을 받고자 하는 노력들이 계속되어 왔다. 그러나 불행히도 아직까지 분명하고 믿을 만한 표지자는 없다. 지금까지 알려진 표지자들로는 사중체, HLA-DR S-100 protein, Ck19, Galectin3, HBME1, Ret/PTC, BRAF mutation 등이 있는데 이들은 FVPTC에만 발현되고 다른 양성 병변에 발현되지 않는 것은 없는 것으로 밝혀졌다(Fig. 8). 그럼에도 불구하고 여러 가지 면역염색 결과와 분자생물학적 연구들을 종합하여 진단에 도움을 주고자 연구 중에 있는 물질들이 있다.

이 분야의 병리의사들이 모여 FVPTC에 대한 기준을 발표하였다.²⁵⁾ 이 모임에서는 종양이 피막이 없이 확실한 침윤을 보일 때는 문제가 없었다. 그러나 피막이 있는 경우에 어려움을 느꼈고 이견이 발견되었다. LiVolsi와 Baloch는 피막이 있는 경우 어떤 부위든 분명한 유두암의 핵모양을 보이면 FVPTC로 진단할 수 있다고²⁴⁾한 반면 Chan은 피막이 있는 FVPTC인 경

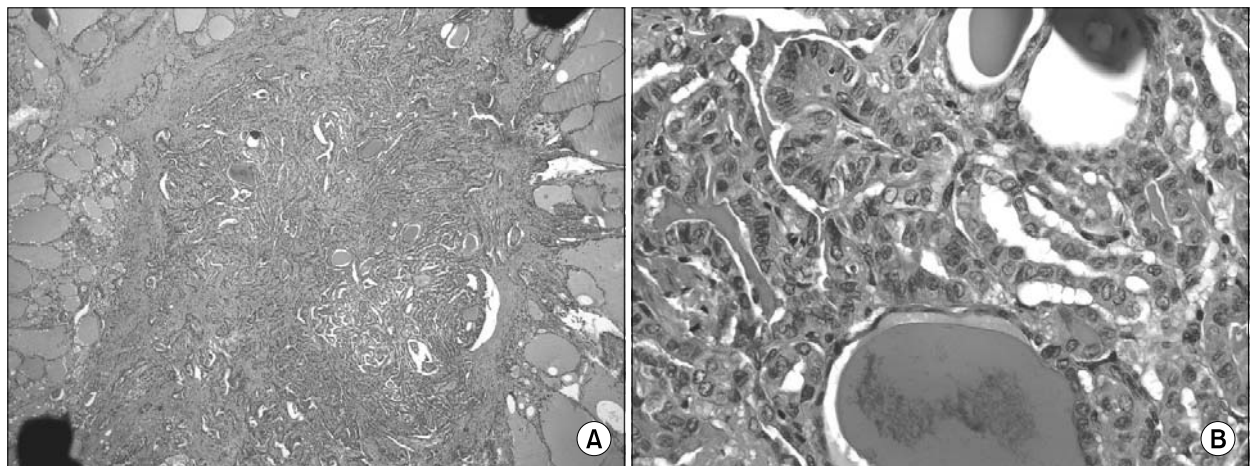


Fig. 7. Papillary carcinoma (A; H&E, x40, B; H&E, x400).

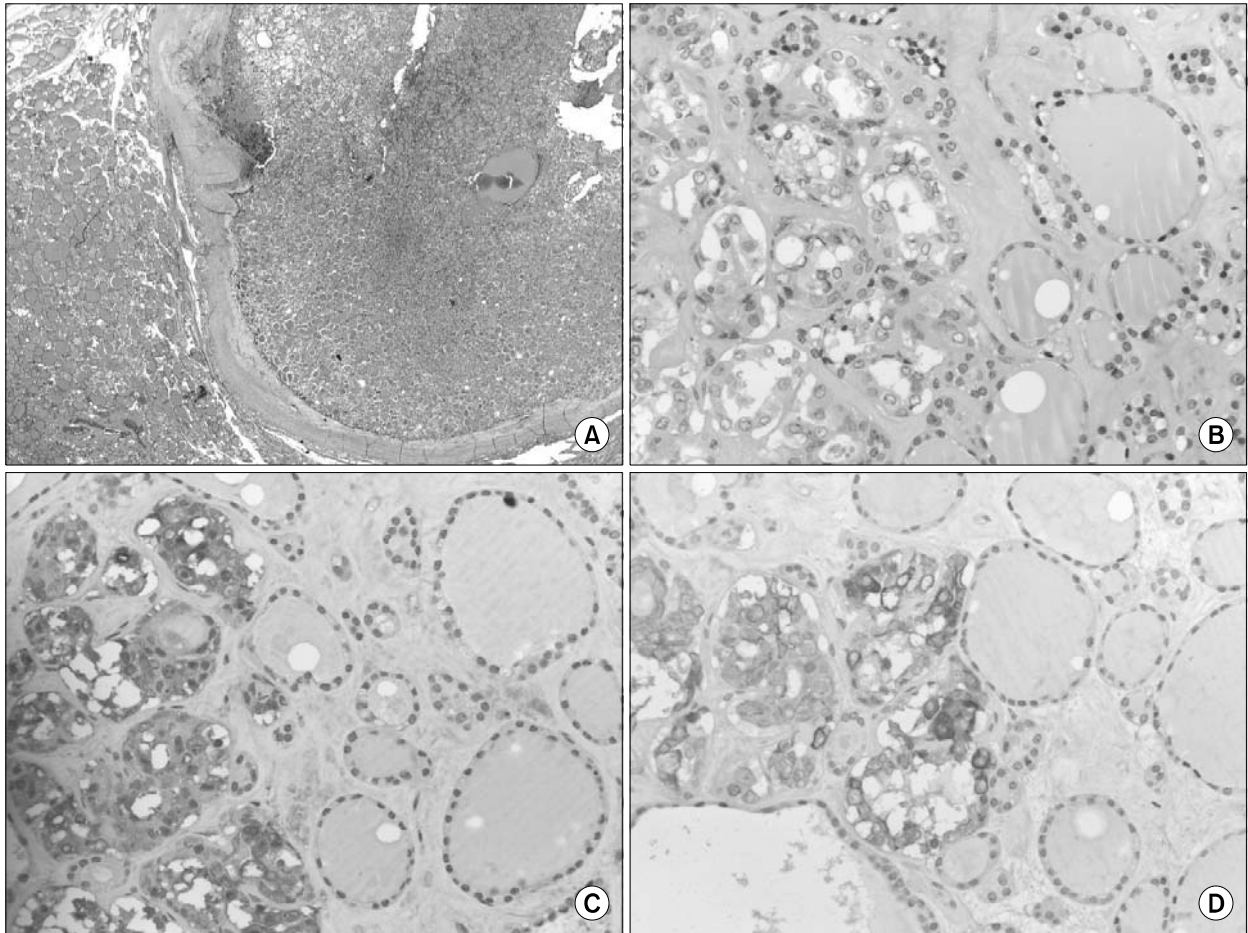


Fig. 8. (A) Follicular variant papillary thyroid carcinoma (H&E, $\times 40$). (B) Focal area shows typical papillary carcinoma nuclear features (H&E, $\times 400$). (C) Galectin-3 for this lesion reveals positive reaction to typical papillary carcinoma area. (D) CK19 also reveals positive reactivity to the lesion (C&D; Immunohistochemical stain, $\times 400$).

우 1) 핵은 둥글기보다는 난원형이어야 하고, 2) 핵이 중첩되어 여포의 극성이 소실되며, 3) 거의 모든 종양 세포에서 맑고 열린 핵질을 보이거나 핵주름을 보이고, 4) 사중체가 존재하는 경우로 상기 4개 중 1개라도 없으면 다음의 보조적인 소견 (1) 유두의 흔적이 있고, (2) 여포의 모양이 특징적으로 길고 불규칙적으로 생기며, (3) 어둡게 염색되는 교질이 있고, (4) 간혹 가성 붕입체가 있으며 (5) 여포강내에 다핵성의 조직구가 있어야 한다. 이 모두 존재하여야 한다고 주장하였다.²⁶⁾

저자는 최대한 Chan의 기준을 따르려 하지만 분명한 핵소견이 있을 때는 LiVolsi와 Baloch의 견해에 따라 진단하고 있다.

결론

이상과 같이 병리학적으로도 여포의 형태를 취하는

종양의 진단에 있어서 어려움이 있는 것을 임상 의사가 이해하고 진단 및 치료에 있어서 담당 병리 의사와 긴밀한 의견교환을 통해 환자의 치료 및 예후 판정에 적용하는 것이 요구된다.

중심 단어: 여포성 증식병변, 세침흡인세포검사, 병리 소견, 갑상선암종.

References

- 1) Kim WB, Kim TY, Kwon HS, Moon WJ, Lee JB, Choi YS, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *J Korean Soc Endocrinol* 2007;22(3):157-87.
- 2) Khoo TK, Baker CH, Hallanger-Johnson J, Tom AM, Grant CS, Reading CC, et al. Comparison of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with core-needle biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2008;14(4):426-31.
- 3) Baloch Z, LiVolsi VA. *Pathology of the thyroid gland.*

- Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p.61-88.
- 4) Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: The bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002; 117(1):143-50.
 - 5) DeMay RM. Follicular lesions of the thyroid. *W(h)ither follicular carcinoma?* *Am J Clin Pathol* 2000;114(5):681-3.
 - 6) Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol* 2007;60(3):244-50.
 - 7) Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2(2):101-22.
 - 8) Williams ED. Guest Editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8(3): 181-3.
 - 9) Evans HL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol* 1987;11(8):592-7.
 - 10) Mizukami Y, Nonomura A, Hayashi Y, Ohmura K, Michigishi T, Noguchi M, et al. Late bone metastasis from an encapsulated follicular carcinoma of the thyroid without capsular and vascular invasion. *Pathol Int* 1996;46(6):457-61.
 - 11) Thompson LD. Malignant neoplasms of the thyroid gland. In: Thompson LD, editor. *Endocrine pathology: A volume in the series foundations in diagnostic pathology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p.102-4.
 - 12) Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher C, editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p.1017-21.
 - 13) Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000;31(4):428-33.
 - 14) 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(6):710-3.
 - 15) 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(4-5):213-9.
 - 16) Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y, et al. HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J* 2003;50(2):173-7.
 - 17) de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpção LV, Metzke K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 2005;47(4):391-401.
 - 18) Raphael SJ, McKeown-Eyssen G, Asa SL. High-molecular-weight cytokeratin and cytokeratin-19 in the diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 1994;7(3):295-300.
 - 19) 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(1):48-57.
 - 20) 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(2):86-92.
 - 21) Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: Evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2318-26.
 - 22) Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science* 2000;289(5483): 1357-60.
 - 23) Lindsay S. Carcinoma of the thyroid gland: A clinical and pathologic study of 293 patients at the University of California Hospital: Thomas; 1960.
 - 24) LiVolsi VA, Baloch ZW. Follicular neoplasms of the thyroid: View, biases, and experiences. *Adv Anat Pathol* 2004;11(6): 279-87.
 - 25) Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(10): 1336-40.
 - 26) Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117(1):16-8.