

갑상선 결절에서 면역 염색 표지자의 의미: TPO와 Galectin-3

울산의대 서울아산병원 병리과

공경엽

The Significance of Immunohistochemical Staining in Thyroid Nodule:
TPO and Galectin-3

G Gong

Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

최근 들어 건강검진 등을 통한 경부 초음파 검사의 이용 확대로 갑상선 결절의 발견율이 현저히 증가하여, 갑상선암 환자 수도 급격히 늘어나는 추세이다. 2005년 보건복지부 발표에 의하면 여성암의 4위에 기록되어 있으며, 암 증가율에 있어서는 1위를 차지하였다. 갑상선 결절에 대한 술전 진단 방법으로는 초음파 촬영, 핵의학 검사 등이 있다. 다행히 갑상선 결절의 90~95%가 양성 결절이지만, 문제는 5~10%에서 암이 존재한다는 것이다. 무엇보다 암의 조기 진단 및 치료를 결정하기 위해서는 침생검과 세침흡인 세포검사를 통한 확진이 필요하다. 침생검은 합병증도 많이 생길 수 있고 경제적인 면 등 여러 측면에서 효율적이지 못하여 세침흡인 세포검사를 일차 검사로 주로 많이 이용한다. 세침흡인 세포검사가 안전하며 정확하고 빠른 검사법으로 널리 쓰이고 있다. 이 검사를 통해 도입 이전에는 61%에 이르던 결절의 수술률이 37%로 낮아졌고, 수술 시 갑상선암 발견율이 18%에서 35%로 높아졌다[1]. 세침흡인 세포검사는 유두상 암종, 수질암, 미분화암 및 림프종 등의 악성을 진단하는데는 90% 이상의 정확도를 보이나, 여포상 종양일 경우에는 여포성 종양의 15% 정도가 악성임에도 불구하고 세침흡인 세포검사 자체가 갖는 한계도 있고 여포성 병변 자체의 특수성도 있어 증식성 결절, 갑상선 선종 및 암종을 포함하는 여포성 병변의 감별진단은 거의 불가능하다. 또한 양성 변화를 동반하는 유두상암의 진단에도 어려움이 있고, Hashimoto 갑상선염에 결절이 동반된 경우 유두상 암종을 감별하기 위해 세침흡인검사를 시행하는데 세포학적 소견으로 Hürthle 세포와 암종 세포간의 감별이 어렵다. 세포학적 검사뿐만 아니라 조직학적 검사 때도 세포진단 시 겪는 유사한 어려움이 존재한다. 여포성 종양인 경우 암종과 선종을 감별할 때 피막 및 혈관 침습이 중요한데, 피막 침습정도를 판단하는 것도 쉽지 않으며 혈관 침윤 감별도 어려운 경우가 많다. 최근

이런 어려움을 해결하기 위한 방편으로 다양한 항체를 이용한 면역염색의 유용성이 보고되고 있다. 이들 중에는 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체를 포함하는 호르몬 수용체, high molecular weight cytokeratin, thyroid peroxidase (TPO), E-cadherin, β -catenin, PAX8 -PPAR α 1, CD44v6 및 galectin-3 등이 속한다[2~7]. 면역 염색은 좋은 항체를 선택하여 정도 관리가 잘 되고 있는 검사실에서 검사를 시행하면 항상 일정한 결과를 얻을 수 있어 진단에 도움을 받는다. 그러나 항체 선택도 적절치 못하고 염색도 일관성 있게 이루어지지 않으면 그 결과를 신뢰할 수 없기에 오히려 진단에 혼선을 초래한다. 따라서 면역 염색에 있어서 항체 선택과 염색의 정도 관리가 중요하다. 다음으로 면역 염색에서 중요한 것은 판독 시 판독자의 주관성을 배제하여 결과를 객관화시키는 것이 중요한데 현재 보고되고 있는 면역 염색 결과들은 보고자에 따라 판독기준의 차이가 있는 것이 현실이다. 갑상선 종양의 악성 및 양성 감별진단에 도움을 줄 수 있다고 보고된 여러 면역 염색 표지자들 중 본 학회지에 투고된 TPO와 galectin-3에 대한 내용을 검토해 보고자 한다. 그 중 TPO를 먼저 살펴보면 TPO는 정상 여포 세포에서 발현되며, 갑상선 암종에서는 소실되는 것으로 보고되고 있다. 그러나 면역 염색의 결과를 판독할 때 염색이 일정하게 되고 배경 염색 없이 양성, 음성이 분명하게 나누어지는 것이 중요한데, 면역 염색 시 양성인 것을 인정하는 소위 “positive marker”를 판독하는 것보다 소실되는 것을 의의있다고 인정하는 “negative marker”를 판독하는 것은 객관적으로 분석이 어려운 경우가 많다. 따라서 TPO 면역 염색 결과를 객관적으로 분석하기가 어려울 것으로 생각되는데 역시 보고자에 따라 기준이 다양하고 민감도도 차이가 크다. 본 학회지에 투고한 저자들은 종양세포의 90% 이상 소실이 되는 경우를 의의 있다고 판독하여 유두상 암종에서는 100% 민감

도와 100%의 특이도를 가진다고 보고하였다[8]. 그러나, TPO에 대한 여러 항체 중 현재 가장 좋다고 알려진 같은 항체인 MoAb47를 사용한 두 보고를 비교해 보면[9,10], 암 세포 20% 이상의 염색을 소실로 기준으로 한 경우 민감도 100%라고 보고하였고, 95% 이상의 염색 소실을 인정한 경우는 민감도가 유두상 암종의 경우 50%, 여포성 암종인 경우는 11%에 불과하다고 하였다. 또한 본 학회지에 투고한 저자들도 여포암에 대한 민감도와 양성 예측도를 0%라고 보고한 바에 따르면 여포성 종양에서는 그 한계성이 더 크다고 할 수 있다. 따라서 TPO 검사에 대한 객관적인 결과가 좀더 증명이 되지 않는 한 갑상선 결절에서 악성과 양성 병변을 감별하는데 TPO의 단독 이용에 대한 유용성은 거의 없다 라고 말할 수 있겠다.

최근 lectin 단백 중 세포증식, 악성 변환 및 전이에 관련이 있는 galectin-3에 대한 보고들이 많은데, Bartolazzi 등은 후향적 연구에서 악성 종양 진단에 민감도는 90~94%, 특이도는 94~98%로 보고하였고 전향적 연구에서는 민감도 100%, 특이도 98%로 보고하였다[11]. 이들 연구는 유두상 암에서의 의의가 높은 것 외에 Saggiorato 등의 결과와 유사하게 여포성 종양에서도 93% 이상의 민감도를 보인다고 하였다[11,12]. 이들의 보고는 다 기관의 연구 결과이므로 의미가 있을 것으로 생각되지만, 다른 연구들의 보고를 보면 유두상 암종에는 민감도가 거의 100%에 가까운 정도로 유용성이 높은 반면 여포성 병변에서는 유두상 암종에서 만큼 완벽한 항체는 아닌 것으로 보고하고 있다[13~16]. Kim 등이 보고한 바에 따르면 여포성 병변에서 양성과 악성을 감별하는 정확도는 75% 정도이어서 세포/조직검사에 보조적인 수단으로 쓸 수 있으나, 한계가 있는 항체라고 생각된다[17]. 투고된 원고에서도 유두상암에서는 민감도와 특이도를 100%로 보고하였고, 여포성암에서는 민감도 50%, 특이도 96.9%로 보고하였는데 다른 보고된 내용과 유사하다고 할 수 있다. 그 외 저자가 연구한 대상 중 수질암은 숫자가 너무 적어 분석이 어렵고, Hürthle 세포 병변은 면역 염색 시 내인성 바이오틴 차단 기법을 사용하지 않으면 비특이적 위양성의 결과를 초래할 수 있으므로 분석이 불가능하다.

따라서 비록 투고된 원고에서는 유두상 암종 진단 시 TPO의 유용성을 강조하였으나 앞에서도 이야기했듯이 “negative marker”에 대한 판독 기준에 따른 변수가 커서 단일 항체로 사용하기에는 제한점이 있으며, galectin-3와 함께 사용할 경우에는 보완적인 역할을 할 수 있다고 생각한다. 갑상선 진단에서 도움을 받을 수 있는 단일 항체로는 현재로서는 galectin-3가 가장 적합하다고 생각하며, 특히 유두상 암종에서 유용성이 있다고 결론을 지을 수 있으며, 여포성 병변에서는 galectin-3 결과에만 의존할 수 없고 세포조직학적 소견도 참고하여 종합적인 결론을 내리는 것이 타당하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Garcia-Mayor RV, Perez Mendez LF, Paramo C, Luna Cano R, Rejo Iraeta A, Rejal M, Sierra JM, Fluiters E: Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on clinical practice. *J Endocrinol Invest* 20:482-487, 1997
2. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, Negro F, Massi G: Galectin-3, a marker of well-differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules with cytological atypia. *Histopathology* 40:80-87, 2002
3. Rosai J: Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. *Tumori* 89:517-519, 2003
4. Ghali VS, Jimenez EJ, Garcia RL: Distribution of Leu-7 antigen (HNK-1) in thyroid tumors: its usefulness as a diagnostic marker for follicular and papillary carcinomas. *Hum Pathol* 23:21-25, 1992
5. Aratake Y, Kotani T, Tamura K, Araki Y, Kuribayashi T, Konoe K, Ohtaki S: Dipeptidyl aminopeptidase IV staining of cytologic preparations to distinguish benign from malignant thyroid diseases. *Am J Clin Pathol* 96:306-310, 1991
6. Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R: Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors: Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 147:815-822, 1995
7. Gasbarri A, Martegani MP, Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A: Galectin-3 and CD44v6 Isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 17:3494-3502, 1999
8. GH Bae, HD Yoon, JY Bae, HS Son, ED Jung, SP Hong, MH Kim, SA Lee, HS Kim, SY Ahn: Galectin-3 and Thyroid Peroxidase Expression in Thyroid Nodules. *J Kor Endocrine Soc* 22:105-111, 2007
9. Weber K, Shroyer KR, Heinz DE, Nawaz S, Said MS, Haugen BR: The use of a combination of galectin-3 and thyroid peroxidase for the diagnosis and prognosis of thyroid cancer. *Am J Clin Pathol* 122:524-531, 2004
10. Christensen L, Blichert-Toft M, Brandt M, Lange M, Sneppen SB, Ravnsbaek J, Mollerup CL, Strange L, Jensen F, Kirkegaard J, Sand Hansen H, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U: Thyroperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule. *Clin*

- Endocrinol (Oxf) 53:161-169, 2000
11. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larso O: Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 357:1644-1650, 2001
 12. Saggiorato E, Capia S, Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, Angeli A, Orlandi F: Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5152-5158, 2001
 13. Inohara H, Honijo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K, Okamoto S, Sawada T, Raz A, Kubo T: Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 85:2475-2484, 1999
 14. Kovacs RB, Földes J, Winkler G, Bodó M, Sápi Z: The investigation of galectin-3 in diseases of the thyroid gland. *Eur J Endocrinol* 149:449-453, 2003
 15. 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* 126:710-713, 2002
 16. Papotti M, Volante M, Saggiorato E, Deandreis D, Verri A, Orlandi F: Role of galectin-3 immunodetection in the cytological diagnosis of thyroid cystic papillary carcinoma. *Eur J Endocrinol* 147:515-552, 2002
 17. Kim MJ, Kim HJ, Hong SJ, Shong YK, Gong G: Diagnostic utility of galectin-3 in aspirates of thyroid follicular lesions. *Acta Cytol* 50:28-34, 2006