

갑상선 유두암의 여포성 변이; 임상병리학적 특징

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹영상의학교실, ²병원병리학교실, ³내과학교실

김신영 · 채병주 · 정소령¹ · 정찬권² · 임동준³ · 송병주 · 김정수 · 김승남 · 배자성

Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma; Clinicopathologic Features

Shinn Young Kim, M.D., Byung Joo Chae, M.D., So Ryeong Jung, M.D.¹, Chan Kwon Jung, M.D.², Dong Jun Lim, M.D.³, Byung Joo Song, M.D., Jeong Soo Kim, M.D., Seung Nam Kim, M.D. and Ja Seong Bae, M.D.

Purpose: The follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FVPTC) is the most common subtype of papillary thyroid carcinoma (PTC). However, the clinicopathologic features of patients with FVPTC with those of patients with pure PTC is ill-understood. This study evaluated differences in clinicopathologic features of FVPTC compared with pure PTC.

Methods: All patients with FVPTC or pure PTC diagnosed between January 2006 and August 2008 at our institution were retrospectively reviewed. The two groups were compared in terms of clinicopathological features.

Results: Of 417 patients, 370 had PTC, and 47 patients had FVPTC. The meanage was 47.1 years. There was no difference in age and sex ratio between the two groups, and both groups were similar in terms of tumor size, presence of multifocality, thyroid capsular invasion, and extrathyroidal extension. However, FVPTC patients had significantly lower lymph node metastases ($P=0.015$) and significantly higher tumor encapsulation ($P=0.031$). Galectin-3 expression was decreased in FVPTC ($P=0.012$).

Conclusion: The clinicopathologic features of FVPTC are more favorable. The possibility of FVPTC could be considered when thyroid nodules with negative galectin-3 expression have suspicious or malignant fine needle aspiration biopsy. (Korean J Endocrine Surg 2009;9:65-68)

Key Words: Papillary thyroid cancer, Pure papillary thyroid cancer, Follicular variant

중심 단어: 갑상선 유두암, 순수 갑상선 유두암, 여포성 변이

Departments of Surgery, ¹Radiology, ²Hospital Pathology, ³Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

서론

분화 갑상선암은 갑상선암의 대부분을 차지하는 조직학적 형태이다. 분화 갑상선암은 갑상선 유두암과 갑상선 여포암으로 구성되어 있는데 갑상선 유두암이 80% 이상을 차지하고 있고 갑상선 여포암은 약 10%를 차지하고 있다.(1,2) 최근에 갑상선암의 유병율은 급격히 증가하고 있으며 2005년도 국내 암 발생률에 의하면 여성에서 갑상선암은 유방암에 이어 2위를 차지하고 있다.(3)

갑상선 유두암은 그 변이가 다양하여 약 50% 이상을 차지하는 순수 갑상선 유두암 뿐만 아니라 다양한 변이의 유두암이 보고되고 있다.(4) 이러한 변이 중 가장 흔한 형태는 갑상선 유두암의 여포성 변이로 약 40%까지 차지하는 것으로 보고되고 있다.(5,6)

갑상선 유두암의 여포성 변이는 약 50년 전 처음 보고되었지만 진단이나, 예후, 생물학적 특징에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.(5,7-9)

본 연구는 갑상선 유두암의 여포성 변이의 임상병리학적 특징을 알아보고 순수 갑상선 유두암과 비교하여 어떠한 차이점이 있는지 알아보려고 하였다.

방 법

2006년 1월부터 2008년 8월까지 의과대학 병원에서 수술을 시행한 환자 중 갑상선 유두암 환자 417명을 대상으로 하였다. 모든 환자는 본 병원에서 수술 전 초음파 및 세침흡인검사를 시행하는 것을 원칙으로 하였으며 타 병원에서 세침흡인검사를 시행한 경우에는 병리조직슬라이드를 다시 판독하여 갑상선암 유무를 판단하였다. 수술은 갑상선 전절제술 및 중앙립프절광청술을 원칙으로 하였다. 수술 전 검사에서 측경부림프절전이 의심될 경우 변형경부림

책임저자 : 배자성, 서울시 서초구 반포4동 505
☎ 137-701, 가톨릭대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2258-6107, Fax: 02-596-2992
E-mail: drbae@catholic.ac.kr
게재승인일 : 2009년 6월 15일

프절광청술을 시행하였다. 또한 양성 갑상선질환으로 갑상선 열절제술 후 최종조직검사 결과에서 갑상선암으로 판명된 경우에는 환자가 원하거나, 크기가 1 cm 이상이거나, 갑상선외침범이 의심될 때 잔여갑상선절제술을 시행하였으며 그 외의 경우에는 재수술을 시행하지 않았다. 중앙림프절광청술은 동측의 기관주위림프절과 기관앞 림프절을 제거하였으며 수술 전 양측 갑상선암으로 진단 받은 경우 양측 중앙림프절광청술 시행을 원칙으로 하였다. 모든 수술 환자에 있어 성별, 나이, 종양의 다발성, 갑상선의 침범유무, 종양의 크기, 위치, 림프절 전이 유무, 혈관침범, 신경침범과 같은 임상병리학적 특징을 순수 갑상선유두암과 여포성 변이 갑상선 유두암으로 나누어 조사하였다. 통계학적 분석은 SPSS version 12.0를 사용하였으며 Chi-square test와 Student T-test를 이용하여 단변량 분석을 시행하였고, 두군의 차이가 $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

총 417명의 환자 중 여포성 변이를 나타내는 환자는 47명(11.3%)이었다. 환자의 평균 나이는 47세였으며 여자와 남자의 비율이 7.2 : 1이었다. 평균 암종의 크기는 1 cm였고 제거된 림프절 개수는 평균 7.7개였으며 림프절 전이의 평균 개수는 1.3개였다. 수술은 대부분의 환자(86.3%)에서 갑상선절제술 및 중앙림프절광청술을 시행하였고 열절제술 및 중앙림프절광청술만 시행한 경우는 16명(3.8%)이었다(Table 1). 순수 갑상선 유두암군과 갑상선 유두암의 여포성 변이군을 비교하였을 때 수술 전 진단에서 세침흡인검사에서 갑상선암 의심으로 나온 비율이 순수 갑상선 유두암과 갑상선 유두암 여포성 변이 각각 83.1%와 83.3%로 차이가 없었다. 그러나 갑상선 유두암 여포성 변이에서는 세침흡인검사상 양성으로 판명된 경우가 3명 있었으며 순수 갑상선암의 경우에 세침흡인검사상 양성으로 판명된 경우는 없

Table 1. Demographics of the patients and tumor

Patient characteristics	No. of patients (n=417)
Mean age±SD (range [y])	47.1±11.3 (15~80)
Sex ratio (Female : Male)	366 : 51 (7.2 : 1)
Mean tumor size (range [mm])	10±6.8 (2~48)
Mean number of metastatic lymph nodes	1.29
Mean number of retrieved lymph nodes	7.76
Op method	
Total thyroidectomy with CCND	360
Total thyroidectomy with MRND	41
Hemithyroidectomy with CCND	16

SD = standard deviation; CCND = central compartment node dissection; MRND = modified radical neck dissection.

었다. 순수 갑상선암 환자 26명 및 여포성 변이 환자 5명은 세침흡인검사 소견을 찾을 수 없었다. Galectin-3 검사에서 여포성 변이는 10명(32.3%)에서 음성 소견을 나타내어 순수 갑상선암의 29명(12.4%)에서 음성을 나타낸 것에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.012$). 수술 후 병리 조직검사 소견을 두군에서 비교하였을 때 종양의 피막형성에 있어 갑상선 유두암의 여포성 변이가 유의하게 높았다($P=0.031$). 림프절 전이는 갑상선 유두암의 여포성 변이에서 통계학적으로 유의하게 낮았다($P=0.015$). 그 외에 다발성빈도, 갑상선외 침범, 갑상선막 침범에 있어서는 순수 갑상선 유두암군과 갑상선 유두암의 여포성 변이군과 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Comparison of follicular variant of papillary thyroid carcinoma with classic type of papillary thyroid carcinoma

	Classic type (n=370)	Follicular variant (n=47)	P value
Age (mean age)	46.68±11.32	50.06±10.75	0.645
≥45 years	153 (41.4%)	15 (31.9%)	0.270
<45 years	217 (58.6%)	32 (68.1%)	
Sex			
Female	327 (88.4%)	39 (83.0%)	0.341
Male	43 (11.6%)	8 (17.0%)	
Multiplicity			
Absent	236 (63.8%)	25 (53.2%)	0.200
Present	134 (36.2%)	22 (46.8%)	
Tumor encapsulation			
Absent	339 (91.6%)	38 (80.9%)	0.031
Present	31 (8.4%)	9 (19.1%)	
Thyroid capsular invasion			
Absent	118 (31.9%)	17 (36.2%)	0.620
Present	252 (68.1%)	30 (63.8%)	
Extrathyroidal extension			
Absent	202 (54.6%)	26 (55.3%)	0.999
Present	168 (45.4%)	21 (44.7%)	
Size			
<1 cm	220 (59.5%)	28 (59.6%)	0.999
≥1 cm	150 (40.5%)	19 (40.4%)	
Lymph node metastasis			
Absent	233 (63.0%)	38 (80.9%)	0.015
Present	137 (37.0%)	9 (19.1%)	
Galectin-3			
Negative	29 (12.4%)	10 (32.3%)	0.012
Positive	204 (87.6%)	21 (67.7%)	
FNAB			
Benign or atypical	58 (16.9%)	7 (16.7%)	0.999
Suspicious	286 (83.1%)	35 (83.3%)	

FNAB = fine needle aspiration biopsy.

고 찰

본 연구에서의 결과는 갑상선 유두암의 여포성 변이가 순수 갑상선 유두암 보다 상대적으로 덜 공격적인 성질을 가졌다는 점이다. Hagag 등(10)은 갑상선 유두암 여포성 변이에서 통계적으로 유의하지 않지만 높은 빈도의 림프절 전이를 보였으며 다른 논문에서는 비율은 적지만 통계적으로 의미없는 림프절전이를 보였다.(11) 그러나, 본 연구에서는 갑상선 유두암의 여포성 변이 환자의 림프절 전이 비율이 19%로 순수 갑상선 유두암의 림프절 전이 비율인 37%에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.015$). 또한 중앙 피막형성에 있어 갑상선 유두암의 여포성 변이의 경우 19%로 순수 갑상선 유두암의 8.3%에 비해 통계적으로 유의하게 많아 비교적 예후가 좋은 생물학적 특성을 나타내는 것을 보여 주었다.

그 외에 인자인 갑상선외침범 및 다발성 종괴 유무는 본 연구에서는 차이가 없었으나 다른 연구에서는 갑상선 유두암의 여포성 변이에서 적은 빈도를 보여 예후가 좋은 생물학적 특성을 가지고 있다는 사실을 뒷받침해주었다.(4,8)

갑상선 유두암은 순수 형태 외에 다양한 변이를 가지고 있는데 이는 세계보건기구(WHO)의 분류에 의한다.(12) 이중 가장 흔한 변이로 알려져 있는 것이 여포성 변이이다. 여포성 변이의 비율은 보고자 마다 다양하여 적게는 9% 부터 많게는 40%까지 보고하고 있다.(5,13) 본 연구에서는 전체 417명의 갑상선 유두암 환자 중 47명(11.3%)의 비교적 적은 비율의 여포성 변이를 보고하고 있다. 이러한 비율의 차이점은 갑상선 유두암의 여포성 변이가 여포성 선종 혹은 여포성암으로 잘못 진단되어 나타날 수도 있고 또한 순수 갑상선암도 여포성 패턴을 보이거나 일부 미세갑상선 유두암도 갑상선유두암의 여포성 변이로 오인될 수도 있다.(14,15) 따라서 이러한 차이를 줄이기 위해서는 병리 판독을 표준화하고 검사자간의 차이를 최소화하는 것이 중요하다.

갑상선암을 진단하기 위한 방법으로서 현재 세침흡인검사가 가장 많이 이용되고 있다. 갑상선 유두암의 여포성 변이의 세침흡인검사를 통한 진단은 어려운 것으로 알려져 있다. 최근 연구에서 갑상선 유두암의 여포성 변이는 세침흡인검사서 상대적으로 낮은 민감도를 나타내었다.(16,17)

본 연구에서는 세침흡인검사서 순수 갑상선유두암과 갑상선 유두암의 여포성변이와의 진단율에 있어 차이는 없었다. 그러나 갑상선 유두암 여포성 변이에서는 수술 전 세침흡인검사서 양성으로 나온 예가 3예 있었다. 비록 통계적인 검증을 하지는 못했으나 이는 갑상선 유두암 여포성 변이의 증례수가 적어 발생하는 문제라고 생각된다. 세침흡인검사외에 분자생물학적 표지자도 갑상선암 진단을 위해 활발히 연구되고 있고 가장 많이 이용되고 있는 것이

Galectin-3이다. Galectin-3는 현재 양성파 악성을 구분하는 가장 믿을 수 있는 표지자로서 높은 민감도와 특이도를 가지고 있다.(18) 그러나, 여전히 Galectin-3 검사가 양성파 악성을 구별하는데 유효하지 않다는 주장이 있어 일반적으로 시행하는 검사로는 받아들여지지 않고 있다.(19) 특히 여포성 종양에서 여포성 선종과 여포성암에 대한 구별에 있어 신뢰도가 떨어진 결과를 나타내고 있다.(20) 또한 갑상선 유두암의 여포성 변이에서는 민감도가 순수 갑상선암에 비해 떨어진다는 보고가 있어 진단시에 주의해야 한다.(21) 본 연구에서도 갑상선 유두암의 여포성 변이에서 Galectin-3의 양성율이 순수 갑상선 유두암에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다. 따라서 Galectin-3가 음성으로 나오더라도 세침흡인검사상 갑상선암으로 의심되면 갑상선 유두암의 여포성 변이를 의심해봐야 할 것으로 생각된다. 이 연구의 제한점은 짧은 추적관찰 기간으로 인하여 재발과 장기생존 같은 결과를 알 수 없었다. Lang 등(4)은 장기간 추적관찰을 통해 갑상선 유두암의 여포성 변이가 좋은 예후인자들을 갖고 있음에도 불구하고 순수 갑상선과 비슷한 결과를 갖는다고 하였다. 그러나, 다른 연구에서는 오히려 공격적인 생물학적 특징을 나타내어 좀 더 적극적인 치료가 필요하다고 주장하는 연구도 있다.(9,10) 따라서 갑상선 유두암의 여포성 변이는 좋은 생물학적 특징에도 불구하고 치료 방법은 순수 갑상선 유두암의 치료 원칙과 동일하게 하는 것이 좋다고 생각되며 추후 장기간 추적관찰을 통해 예후에 어떠한 영향을 미치는지 조사해야 한다고 생각된다.

결 론

본 연구에서 갑상선 유두암의 여포성 변이는 순수 갑상선 유두암에 비해 비교적 좋은 생물학적 특징을 가지고 있다. 그러나 세침흡인검사상 양성 혹은 Galectin-3 음성 같은 갑상선암 진단에 어려움이 있을 수 있어 주의해야 한다. 그리고 장기간 추적관찰을 통하여 생물학적 특징이 예후와 비례하는 결과를 나타내는지 주의 깊게 살펴봐야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1057-62.
- 2) Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. Curr Probl Surg 1994;31:933-1012.
- 3) Cancer incidence from 2003 to 2005 and cancer survival rate from 1993 to 2005 of Korea. Division of Cancer Registration & Surveillance, Ministry For Health Welfare and Family Affairs.
- 4) Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam AK, Wan KY. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term

- outcome. *World J Surg* 2006;30:752-8.
- 5) 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.
 - 6) Jogai S, Adesina AO, Temmim L, Al-Jassar A, Amir T, Amanguno HG. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma- a cytologic study. *Cytopathology* 2004;15:212-6.
 - 7) Crille G Jr, Hazard JB. Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1953;138:33-8.
 - 8) Bumingham AR, Krishnan J, Davidson BJ, Ringel MD, Burman KD. Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:840-4.
 - 9) Chang HY, Lin JD, Chou SC, Chao TC, Hsueh C. Clinical presentations and outcomes of surgical treatment of follicular variant of the papillary thyroid carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:688-93.
 - 10) Hagag P, Hod N, Kummer E, Cohenpour M, Horne T, Weiss M. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical-pathological characterization and long-term follow-up. *Cancer J* 2006;12:275-82.
 - 11) Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006; 107:1255-64.
 - 12) Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. In: WHO International Histological Classification of Tumours. No. 11. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1988.
 - 13) Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
 - 14) Castro P, Fonseca E, Magalhães J, Sobrinho-Simões M. Follicular, papillary, and "hybrid" carcinomas of the thyroid. *Endocr Pathol* 2002;13:313-20.
 - 15) Salajegheh A, Petcu EB, Smith AKY, Lam AKY. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Postgrad Med J* 2008;84:78-82.
 - 16) Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, Mandel SJ, LiVolsi VA, Baloch ZW, et al. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2003;134: 1005-12.
 - 17) Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:984-8.
 - 18) Gasbarri A, Marchetti C, Iervasi G, Bottoni A, Nicolini A, Bartolazzi A, et al. From the bench to the bedside. Galectin-3 immunodetection for improving the preoperative diagnosis of the follicular thyroid nodules. *Biomed Pharmacother* 2004;58: 356-9.
 - 19) Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Shaha AR, Ferlito A. Molecular diagnostic methods in the diagnosis and follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2006; 28:1032-9.
 - 20) Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R, Johnson SJ, Wilson JA, Davies BR, et al. Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms. *Histopathology* 2004;45:493-500.
 - 21) Weber KB, 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* 2004;122:524-31.