

갑상선 결절에서 Galectin-3 및 Thyroid Peroxidase의 발현

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 라파엘내과¹

배규환 · 윤현대¹ · 배종엽¹ · 손호상 · 정의달 · 홍승표 · 김명환 · 이선아 · 김현숙 · 안선영

Galectin-3 and Thyroid Peroxidase Expression in Thyroid Nodules

Gyu Hwan Bae, Hyun Dae Yoon¹, Jong Yup Bae¹, Ho Sang Son, Eui Dal Jung,
Sung Pyo Hong, Myung Hwan Kim, Sun Ah Lee, Hyun Sook Kim, Sun Young Ahn

Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University College of Medicine; and
Raphael Internal Medicine Clinic¹

ABSTRACT

Background: The accurate diagnosis of a thyroid nodule is important in deciding a patient's treatment plan and for predicting the prognosis. The histopathological diagnosis of resected specimens are largely positively accomplished, but the consistency of the diagnosis is low when the specimen shows a small carcinomatous cytological feature or the nodule does not express papillary proliferation. Therefore, the need for supplementary diagnostic measures is increased. Herein, the expressions of galectin-3 and thyroid peroxidase (TPO) of resected specimens were investigated using immunohistochemical staining, and their potential for contributing to an accurate diagnosis studied.

Methods: The specimens included 195 resected thyroid nodules obtained from 179 patients having undergone thyroid surgery. Immunohistochemical staining for two useful antibodies, galectin-3 and TPO, were performed, and the expressions of these two antibodies investigated with regard to the histological diagnosis.

Results: The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of galectin-3 and TPO for detecting papillary carcinomas were all 100%, but these values were low for other forms of carcinoma.

Conclusion: Our data showed the diagnosis of thyroid nodules, using immunohistochemical staining for galectin-3 and TPO, was very useful for detecting thyroid papillary carcinoma, but insufficiently sensitive for follicular carcinoma. Immunohistochemical staining for TPO is also useful for distinguishing cases when a false positive result for galectin-3 is obtained. (J Kor Endocrine Soc 22:105~111, 2007)

Key Words: Galectin-3, Molecular markers, Thyroid nodules, Thyroid peroxidase

서 론

최근 초음파검사의 확대와 적극적인 검진 등으로 갑상선 결절 및 갑상선암 환자의 수는 급속히 늘어나 2005년 보건 복지부 암 등록 기록에 의하면 갑상선암 환자의 수는 이미 여성암의 4위에 기록되어 있다. 갑상선 결절의 치료 및 예후

의 결정에 있어 정확한 진단은 매우 중요하다. 현재 진단에 있어 “gold standard”는 일반적인 hematoxylin-eosin (H&E) 염색을 이용한 병리학적 검사이다. 그러나 갑상선 양성결절 과 악성결절 간의 형태학적 유사성이 많이 알려져 있다. 예를 들면 갑상선 결절에서 여포 구조와 유두 구조는 양성결절이나 악성결절 모두에서 발견될 수 있다. 갑상선암의 종류로는 유두암(papillary carcinoma)이 대부분이고 그 외 소수의 여포암(follicular carcinoma) 등이 포함된다. 갑상선 유두암은 유두상 배열과 특징적인 핵소견으로 대부분 세포 및 조직에서 쉽게 진단되나 유두상 배열이 뚜렷하지 않고 특징

접수일자: 2006년 11월 15일
통과일자: 2007년 3월 7일
책임저자: 윤현대, 라파엘내과

적인 핵소견 또한 부분적으로만 가지기 때문에 소수의 세포 도말 표본이나 심지어 조직소견으로도 감별이 쉽지 않을 수 있다. 갑상선 여포암은 특히 명료한 피막 침윤과 혈관 침습이 확인되어야 하므로 고분화 여포암에서도 여포선종과의 구분이 쉽지 않은 경우가 있다. 또한 악성임을 시사하는 소견들에 대한 판독은 판독자에 따라 매우 주관적인 소견으로 병리학자들 간에서의 진단 불일치 등이 보고되고 있다.

최근 이를 극복하기 위하여 보조적인 검사 방법 중에는 주로 cytokeratin 19, galectin-3, thyroid peroxidase (TPO), HBME-1 등을 이용한 면역조직화학적 검사가 주를 이룬다. Galectin-3은 30-kDa의 β -galactoside 결합 단백질로 여러 면역 세포들과 다양한 상피 세포들에서 발현됨이 알려져 있다. Galectin-3은 세포 내부와 외부 구획에 모두 발견되며 이러한 소견은 galectin-3의 다양한 기능을 시사한다[1]. Galectin-3는 세포의 분화, 성장 조절, 부착상호작용(adhesive interaction), 세포자연사(apoptosis), 종양 이행(neoplastic transformation)과 침습성(invasiveness)에 관여한다고 알려져 있다[2]. 상피세포 기원의 모든 형태의 갑상선암에서 galectin-3의 발현이 증가되나 갑상선 양성결절이나 정상 갑상선조직에서는 발현이 약하거나 결여되어 있다. 갑상선암들 중 특히 갑상선 여포세포의 종양형성과 진행에 관련이 있어 특히 유두암에 높은 빈도로 발현된다[3~5]. TPO는 갑상선 호르몬 생성에 관여하는 갑상선 여포세포 특이 효소로 갑상선의 정상적인 기능을 반영하며 MoAb47로 명명된 단클론 항체로 시행한 면역화학염색에서 갑상선암에서의 발현이 감소됨이 알려져 있다. 갑상선암을 진단하는데 있어 TPO의 유용성에 대한 여러 연구들이 있었는데 97%에서 100%로 우수한 민감도를 보인다[6,7].

저자들은 갑상선 유두암에서 다른 면역조직화학검사에 비해 발현이 높은 galectin-3과 갑상선암에서의 발현이 낮은 TPO의 발현 양상을 분석하여 수술로 절제된 갑상선의 다양한 결절성 병변에서 조직학적 진단에 대한 보조적인 역할에 대한 가능성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자 및 검체

2000년 10월 10일부터 2005년 12월 31일까지의 본원에서 갑상선 절제술을 시행한 179명의 환자로부터 절제된 195개의 갑상선 결절성 병변을 대상으로 하였다. 환자의 임상정보는 임상기록을 참고하였다.

2. 조직학적 진단 및 분류

조직학적 진단은 통상적인 hematoxylin-eosin 염색으로 판독된 병리 결과지를 재검토 하였고, 결과지에 조직학적 분류가 불확실하게 기술된 예나, 유두암 중 여포 아형(follicular

variant)과 여포암은 슬라이드를 재검토하여 결정하였다.

3. 면역조직화학 염색

검체는 10% 중성 포르말린으로 고정하고 파라핀 포매된 조직을 사용하였다. 결절을 포함하는 대표적인 블록을 4 μ m 두께로 절편을 만들어 xylene으로 탈 파라핀하고 고농도 알코올에서 저 농도의 알코올을 거쳐 증류수로 흡수시켰다. 항원의 노출을 위하여 citric acid buffer에서 오븐을 이용하여 1분 30초간 끓였다. 내인성 과산화효소(peroxidase)의 활성을 억제하기 위하여 3% 과산화수소수로 15분간 처리하였다. 다시 증류수로 2분간 세척하고 Tris buffer로 10분간 처리하였다. 정상 염소 혈청을 도포하여 비특이적 결합을 억제하였다. 일차 항체인 galectin-3, TPO (Oncogene, Boston, MA, USA)를 각각 1:50으로 희석하여 4°C에서 밤새 반응시켰다. 이차 항체를 40분간 처리하고 다시 Tris buffer에서 10분간 처리한 후 streptavidin-biotin universal detection system (Immunotech, Marseille, France)를 적용하였다. Tris buffer에 10분간 수세하고 DAB chromogen kit (Immunotech)로 발색한 다음 증류수로 수세하고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 하여 각 항원을 발현을 조사하였다. 판독은 galectin-3는 조직 내 대식세포를 양성 대조로 하여 10% 이상의 세포에서 이와 유사하거나 비슷한 정도로 염색이 된 경우를 양성으로 하였다[8]. TPO의 경우는 주위의 정상 여포세포를 양성 대조로 하여 비슷하거나 더 강하게 나오는 경우를 양성으로 하였고, 종양세포의 전부 또는 90%이상 발현이 안 되는 경우는 음성으로 하였다.

4. 통계 처리

Galectin-3와 TPO에 대하여 각각의 갑상선유두암과 갑상선여포암의 진단 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 계산하였다. 민감도는 조직학적 진단이 양성인 결절에서 galectin-3 혹은 TPO에 대한 면역조직화학 염색 결과 양성으로 나온 경우, 즉 galectin-3에 양성이거나 TPO에 음성인 예들의 비율로 정의 하였다. 특이도는 조직학적 진단이 양성인 결절에서 galectin-3 혹은 TPO에 대한 면역조직화학 염색에서 음성의 결과로 나온 경우, 즉 galectin-3에 음성이거나 TPO에 양성인 결절들의 비율로 정의하였다. 양성 예측도는 양성인 결절이 있음을 가려낼 수 있는 가능성에 대한 예측도로서, 면역조직화학 염색에서 양성 결과, 즉 galectin-3에 양성 혹은 TPO에 음성으로 나온 병변들 중 조직학적으로 양성인 결절의 비율로 정의 하였으며, 음성 예측도는 양성 결절로 진단할 수 있는 가능성에 대한 예측도로서, 면역조직화학 염색에서 음성 결과, 즉 galectin-3에 음성이거나 TPO에 양성으로 나온 결절들 중 조직학적으로도 양성인 예의 비율로 정의하였다.

결 과

Galectin-3에 대한 면역조직화학염색을 시행한 전체 환자군의 특성은 평균 연령 50.9세, 연령 범위 16~79세, 여성이 전체 179명 중 161명(89.9%)이었으며, 전체 195예(100%)의 결절에서 galectin-3 면역조직화학염색을 시행하였다. 갑상선 유두암은 120예(61.5%), 여포암 6예(3.1%), 여포선종(follicular adenoma) 32예(16.4%), 악성도 불명 고분화종양(well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: WDT-UMP) 6예(3.1%), 휘틀세포암종(Hürthle cell carcinoma) 1예(0.5%), 휘틀세포선종(Hürthle cell adenoma) 6예(3.1%), 수질암(medullary carcinoma) 2예(1.02%), 갑상선 결절과증식(modular hyperplasia)이 19예(9.7%)였다(Table 1). 갑상선암 중 가장 많은 galectin-3 면역조직화학염색을 시행한 갑

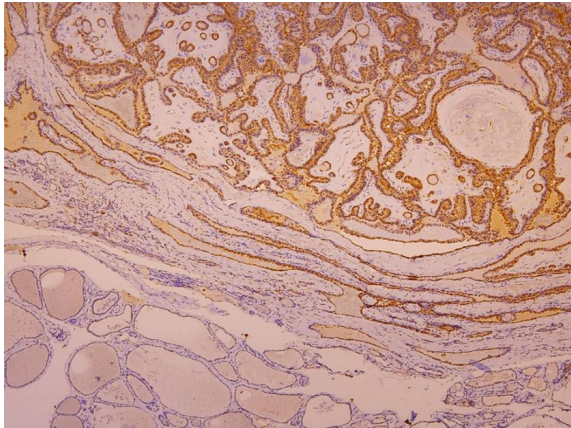


Fig. 1. Galectin-3 is positive in papillary carcinoma. (Immunohistochemical stain, $\times 100$)

상선 유두암의 환자군의 임상 인자를 살펴보면 평균 연령 49.9세, 여성이 전체 108명 중 94명(87%)이었으며, TNM 병기에 따라 분류하면 I기 73명(67.6%), II기 3명(2.7%), III기 21명(19.4%), IVa기 11명(10.3%)으로 분포되어 있었다. 갑상선 유두암 중 classical type은 113예(94.2%), 여포아형은 7예(5.8%)였으며, tall cell type은 없었다.

갑상선 유두암은 전체 120예 중 모든 예(100%)에서 galectin-3 양성 소견을 보였다(Fig. 1). 갑상선 여포암에서는 전체 6예 중 3예(50%)에서 galectin-3 양성 소견을 보였으며 종양의 변연부에서 피막에 침윤하는 세포군들에서 양성이었다. 갑상선 여포선종은 전체 32예 중 1예(3.1%)에서 galectin-3 양성 소견을 보였고, 갑상선 악성도 불명 고분화종양에서는 전체 6예 중 3예(50%)에서 양성 소견을 보였다. 휘틀세포암종은 1예는 galectin-3 양성 소견을 보였고, 휘틀세포선종은 전체 6예 중 3예(50%)에서 galectin-3 양성 소견을 나타내었다. 결절과증식은 전체 19예 모두 음성이었다(Table 1).

갑상선암의 galectin-3의 진단 민감도는 96.1%로 나타났다. 각 암종별 민감도는 유두암에서 100%, 여포암에서 50%, 휘틀세포암종에서 100%, 수질암에서 0%로 나타났다. 갑상선암의 진단 특이도는 89.1%였다. 각 암종별 진단 특이도는 유두암에서 100%, 여포암에서 96.9%, 휘틀세포암종에서 50%였다. galectin-3의 양성 예측도는 94.6%, 암종별로는 유두암에서 100%, 여포암에서 75%, 휘틀세포암종에서 25%로 나타났다. galectin-3의 음성 예측도는 92%였으며, 각 암종별로는 유두암 100%, 여포암 91.2%, 휘틀세포암종 100%로 나타났다(Table 2).

TPO에 대한 면역조직화학염색을 시행한 전체 환자군의 특성은 평균 연령 50.2세, 연령 범위 16~78세, 여성이 전체

Table 1. Results of galectin-3 and TPO staining*

| Histologic Type | Galectin-3 expression | | | Thyroid peroxidase expression | | |
|------------------------|-----------------------|-----|-------|-------------------------------|----|----------|
| | Total (n = 195) | + | (%) | Total (n = 138) | + | (%) |
| Nodular Hyperplasia | 19 | 0 | 19 | 8 | 8 | 0 |
| Papillary Carcinoma | 120 | 120 | (100) | 94 | 0 | 94 (100) |
| Follicular adenoma | 32 | 1 | (3.1) | 22 | 22 | 0 |
| WDT-UMP | 6 | 3 | (50) | 1 | 1 | 0 |
| Follicular carcinoma | 6 | 3 | (50) | 6 | 6 | 0 |
| Hürthle cell adenoma | 6 | 3 | (50) | 3 | 3 | 0 |
| Hürthle cell carcinoma | 1 | 1 | (100) | 0 | 0 | 0 |
| Medullary carcinoma | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 (100) |
| Thyroiditis | 3 | 0 | 3 | 2 | 2 | 0 |

TPO; thyroid peroxidase, +; positive, -; negative, WDT-UMP; well-differentiated tumor of uncertain malignant potential.

* A positive result for galectin-3 or a negative result for TPO is consistent with cancer

* Numbers in parentheses are the percentage of cases

Table 2. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values*

| Histologic Type | Galectin-3 | TPO |
|--|---------------|--------------|
| Sensitivity (%) | 96.1 | 94.1 |
| Papillary (n = 120, n = 94) [†] | 100 (120/120) | 100 (94/94) |
| Follicular (n = 6) | 50 (3/6) | 0 (0/6) |
| Hürthle (n = 1) | 100 (1/1) | - |
| Medullary (n = 2) | 0 (0/2) | 100 (2/2) |
| Specificity (%) | 89.1 | 100 |
| Papillary | 100 (19/19) | 100 (8/8) |
| Follicular | 96.9 (31/32) | 100 (22/22) |
| Hürthle | 50 (3/6) | 100 (3/3) |
| Positive predictive value (%) | 94.6 | 100 |
| Papillary | 100 (120/120) | 100 (94/94) |
| Follicular | 75 (3/4) | 0 (0/0) |
| Hürthle | 25 (1/4) | - |
| Negative predictive value (%) | 92.0 | 85.7 |
| Papillary | 100 (19/19) | 100 (8/8) |
| Follicular | 91.2 (31/34) | 78.6 (22/28) |
| Hürthle | 100 (3/3) | - |

TPO; thyroid peroxidase.

* Numbers in parentheses are the numbers of cases or number/total number, n = total number of cases.

[†] Total number of cases that performed galectin-3 positive and TPO negative immunostaining, respectively.

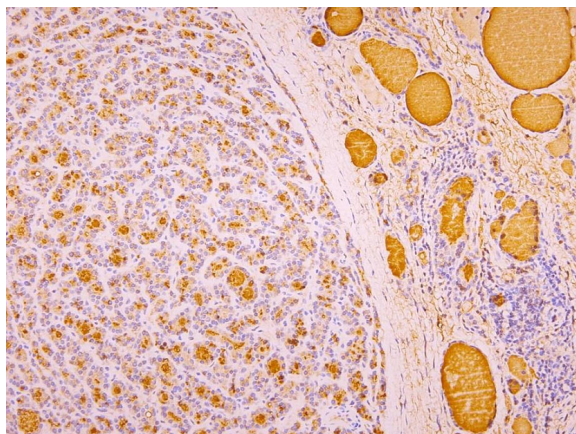


Fig. 2. Thyroid peroxidase is strongly expressed in follicular adenoma. (Immunohistochemical stain, ×100)

118명 중 103명(87.3%)이었으며, 195개의 결절들 중에서 138개에서 시행하였다. 이 중 유두암은 94예(67.4%), 여포암은 6예(4.3%), 여포선종은 22예(16%), 갑상선 악성도 불명 고분화 종양 1예(0.7%), 휘틀세포선종 3예(2.2%), 수질암 2예(1.44%), 결절과증식 8예(5.8%), 갑상선염이 2예(1.44%)로 구성되어 있다(Table 1).

갑상선암 중 가장 많은 TPO 면역조직화학염색을 시행한 갑상선유두암의 환자군의 임상 인자를 살펴보면 평균 연령

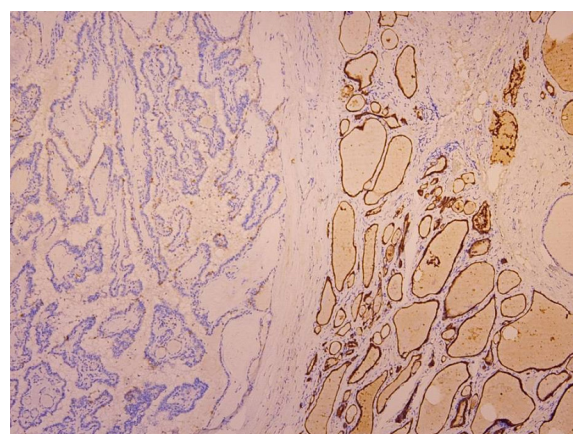


Fig. 3. Thyroid peroxidase is not expressed in papillary carcinoma. Surrounding normal thyroid follicular cells are positive for thyroid peroxidase. (Immunohistochemical stain, ×200)

50.4세, 여성이 전체 84명중 70명(83.3%)이었으며, TNM 병기에 따른 분류에 의하면 I기 56명(66.7%), II기 2명(2.4%), III기 17명(20.2%), IVa기 9명(10.7%)이었다. TPO에 대한 면역조직화학염색은 유두암 전체 94예 중 94예(100%)에서 음성(Fig. 2), 여포암은 전체 6예 모두 양성, 수질암은 전체 2예 모두(100%) 음성이었다. 여포선종은 전체

22예 모두(100%)에서 양성(Fig. 3), 갑상선 악성도 불명 고분화종양 1예는 TPO에 양성, 휘틀세포선종은 전체 3예 모두(100%)에서 TPO에 양성이었다(Table 1).

TPO의 경우 갑상선암에서 음성 결과를 나타낸다는 연구를 사용하여 암종 진단의 민감도를 분석해 본 결과, 유두암과 수질암에 대해서는 100%를 나타내었으나, 여포암에 대해서는 0%를 나타내었다. TPO에 대해 양성을 보일 경우를 암종이 아닌 것으로 정의하면 본 연구에서 전체 암종에 대한 TPO의 진단 특이도는 100%였고, 암종별로 유두암 100%, 여포암 100%, 휘틀세포암종 100%로 나타났다. 양성 예측도는 100%였으며, 유두암에서 100%, 여포암에서 0%였다. 음성 예측도는 85.7%였으며, 유두암에서 100%, 여포암에서 78.6%로 조사되었다(Table 2).

고 찰

갑상선 결절의 최종 진단은 절제된 표본의 조직학적 진단에 의해 결정되며 치료와 예후를 판정하는 기준이 되므로 매우 중요하다. 그러나 최근 Saxen 등이 갑상선 암종의 WHO 분류의 재현성을 조사한 연구에 의하면 암종의 분류에 있어 진단 일치율이 58%에 불과하다는 보고는 정확한 진단에 다른 보조적인 방법이 필요함을 시사한다[9]. 특히 유두암의 여포 아형과 여포선종이나 여포암의 진단 일치율은 더 낮을 것으로 생각된다. 그 외 때로는 양성 유두상 증식성 병변과 암종을 구분하는 일도 매우 어려운 경우가 있고 이런 경우도 병리학자마다 진단의 불일치율이 상당히 높을 것으로 추정된다.

세침흡인 세포 검사는 수술 여부를 결정해야 하는 술 전 검사로 매우 중요하다. 그러나 이 또한 소수의 도말된 세포에 의존하여 진단이 이루어지므로 유두암의 경우 특징적인 핵내 봉입체나 groove는 대부분 종양세포의 일부에서만 보이기 때문에 이러한 세포들이 없는 검체인 경우는 위음성률이 높고 여포암은 조직학적 소견에서 피막이나 혈관 침습이 확인이 되어야 감별되므로 세포학적 소견만으로는 진단이 안 되는 것이 일반적인 사실이다[8,10].

최근 이러한 통상적인 검사방법의 제한점을 보완하기 위해 cytokeratin-19, CD26/DPPIV, CD44v6, galectin-3, TPO, HBME-1 등에 대한 면역조직화학 염색이 보조적인 검사법으로 많은 연구가 이루어져 있다[6~8,10~12]. 이 중 galectin-3는 여러 실험적 결과를 바탕으로 이미 실제로 이용되어 도움이 되고 있다. Xu 등에 의하면 수술 후 절제된 갑상선 결절에서 모든 갑상선유두암 및 여포암에서 galectin-3가 발현되고[4], Fernandez 등에 의하면 갑상선유두암 18예 중 모든 예, 갑상선여포암 8예 중 4예에서 galectin-3가 발현된다[5]. 최근 Bartolazzi 등에 의하면 수술로 절제된 갑상선 결절과 세침흡인술로 얻은 세포도말 검체에 대한 galectin-3

단백질에 대한 면역화학염색을 시행하였으며 갑상선암의 발현에 있어 galectin-3 단백질의 민감도와 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 94%에서 100%에 이른다고 보고하고 있다[8]. 그러나 이는 주로 유두암을 감별하는데 보조적으로 이용되고 있고 다른 결절성 병변에서 어떻게 발현되는지에 대한 연구가 부족하여 활용에 제한점이 있다[13]. 유두암에서도 연구자마다 달라서 양성률이 84%에서 100% 정도이고 여포선종, 여포암, 휘틀세포선종, 수질암 등에도 상당수 발현이 되는 것으로 보고되어 있다[3,8,12,14]. 본 연구에서도 유두암은 100% 모두 galectin-3에 양성을 보여 지금까지 보고된 연구결과와 같이 높은 민감도를 나타내었다. 여포선종은 32예 중에 1예에서, 여포암은 6예 중 3예에서, 휘틀세포선종은 6예 중 3예에서 부분적으로 약 양성을 보였을 뿐이므로, 이러한 염색 양상과 조직학적 소견을 함께 고려하면 진단에 어려움을 주는 예는 없었다. 호산성 이형 여포선종의 일부에서 미만성으로 약 양성을 보인 원인은 이미 다른 연구에서 알려진 바와 같이 내인성 바이오틴에 의한 위음성으로 해석할 수 있다[15]. 그러므로 특히 세포학적 검사 시에 형태학적인 소견과 염색 양상 등을 고려하는 주의를 요한다. 본 연구에서는 수질암 2예는 모두 galectin-3에 음성이었다. 결절성 병변 주위 갑상선에 하시모토씨 갑상선염이 있는 예에서는 림프구 침윤에 의해 둘러싸여 있는 호산성 비정형세포들에서 대부분 galectin-3가 약하게 발현이 되었다[15]. 이러한 현상 또한 하시모토씨 갑상선염과 갑상선암과의 연관성에 대한 가설을 거론하는 근거로 제시되고 있으나 이는 아직은 앞으로 밝혀져야 할 과제이며 도말표본에서 판독 시 주의를 요한다.

TPO는 Umeki 등의 연구 결과에 의하면 갑상선암에서 mRNA의 억제에 의해 발현이 제한되는 것으로 알려져 있다[16,17]. De Micco 등에 의하면 갑상선암에서 TPO의 발현이 100% 관찰되지 않으나 양성 병변의 경우 대부분에서 발현이 관찰되며, Henry 등에 의하면 갑상선암의 진단에 있어서 TPO 면역화학염색의 민감도, 특이도는 100%, 86.7%로 보고하고 있다[6,7,11]. 이는 본 연구에서도 유두암의 100%에서 발현이 안 되는 것으로 위의 연구와 일치하는 결과이다. 비 여포세포 기원인 수질암에서 발현이 안 되는 것은 예측이 가능하며 본 연구에서도 비록 2예에 불과하지만 모두 TPO 발현이 안 되었다. 그 외 다른 결절성 병변에서는 모두 TPO를 발현하였고, 특히 여포선종 및 여포암에서는 주위 갑상선 조직보다 오히려 더 강하게 양성을 보였다. 여포암에서 TPO가 발현된다는 사실은 여포선종과는 감별에 도움이 안 되겠지만 진단에 문제가 될 수 있는 여포아형 유두암과 여포암종을 감별하는 데는 기여할 수 있을 것이다[18]. 그러나 지금까지 다른 연구자의 갑상선암에서 면역조직화학적 방법에 의한 발현 음성률은 50%에서 100%에 이르기까지 매우 다양하다[7,19]. Mizukami 등이 단클론 항체(38E)를

사용한 연구에 의하면 유두암에서 비정상적인 거친 과립상의 TPO 양성 소견을 보였대[19]. Lima 등은 여포선종인 경우 78.8%에서만 발현되었고 여포암의 20%에서도 양성을 보였대[20]. Kaite 등의 연구에서도 유두암에서는 50%만이 발현이 안 되었고, 여포암 11예 중에 1예가 음성이었다[18]. 그러나 이 한 예는 galectin-3에 양성으로 유두암의 여포 아형일 가능성을 배제하기는 어려울 것으로 사료된다. 또 Christensen 등이 갑상선 냉결절에서 단클론 항체(MoAb47)를 이용한 TPO의 발현에 관한 연구에 의하면 유두암의 경우 모든 예에서 음성을 보여 양성예측도 1.0으로 본 연구 결과와 일치하였대[21]. 그러나 여포선종 15예 중 1예에서 TPO 음성을 보였는데 이 예는 세포도말 검사에서 악성 소견을 보였다는 사실로 볼 때 본 연구에서 분류한 진단 기준으로 악성도 불명 고분화종양에 해당할 것으로 사료된다.

이와 같이 연구자마다 galectin-3와 TPO에 대한 결과가 위와 같이 차이를 보이는 이유는 아직 불확실하나 일부는 사용한 단클론성 항체의 종류 및 면역조직화학 염색 과정의 차이에 의한 것으로 추정된다. 따라서 진단에 도움을 극대화하기 위해서는 가장 민감도와 특이도가 높은 일차항체를 선택하여 정확한 방법으로 면역조직화학 염색을 시행하여 각자의 자료 축적과 경험이 필요하리라 사료된다.

이상의 본 연구의 결과로 galectin-3와 TPO는 갑상선 유두암을 진단하는데 100%의 민감도를 보이고 조직학적 소견을 함께 고려하면 거의 100%의 특이도를 보이므로 보조적인 진단 수단으로 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 나아가 술 전 세포도말 표본에서 galectin-3에 대한 면역세포화학 검사는 수술적인 처치가 필요한 유두암의 가능성이 높은 여포 기원 종양을 구분하는 데 도움이 될 것이며 세침흡인 검체에서 확인이 필요하리라 사료된다.

요 약

배경: 갑상선 결절의 정확한 진단은 치료와 예후의 결정에 매우 중요하다. 절제 표본에 대한 병리학적 진단은 대부분 명확하게 이루어지나 특수한 경우 병리학자들 간의 진단 일치율이 매우 낮다. 더욱이 세포도말 표본에서는 세포의 수는 제한적이므로 진단에 어려움이 있어 진단에 보조적인 방법의 개발이 필요하다. 저자들은 절제된 조직에서 galectin-3와 TPO에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 갑상선의 다양한 결절성 병변에서 발현 양상을 조사하여 결절의 정확한 진단에 기여할 수 있는지를 검토하였다

방법: 179명의 환자로부터 절제된 195개의 갑상선 결절성 병변을 대상으로 galectin-3와 TPO에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 조직학적 진단에 따른 두 항원의 발현을 조사하였다.

결과: 갑상선 유두암에서 galectin-3와 TPO의 민감도, 특

이도, 양성 예측도, 음성 예측도는 모두 100%로 나타났으나 다른 암종들에 대해서는 비교적 낮게 나타났다.

결론: 갑상선 유두암종의 진단에 있어 galectin-3와 TPO가 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 예상되며, 세포학적 검사에의 활용성에 대해서도 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H: Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 69:20807-20810, 1994
2. Perillo NL, Marcus ME, Baum LG: Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation and cell death. *J Mol Med* 76:402-412, 1998
3. Beesley MF, McKlaren KM: Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 41:236-243, 2002
4. Xu XC, 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
5. Fernandez PL, Merino MJ, Gomez M, Campo E, Medina T, Castronovo V, Sanjuan X, Cardesa A, Liu FT, Sobel ME: Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. *J Pathol* 181:80-86, 1997
6. De Micco C, Vasko V, Garcia S, Zoro P, Denizot A, Henry JF: Fine-needle aspiration of thyroid follicular neoplasm: Diagnostic use of thyroid peroxidase immunocytochemistry with monoclonal antibody 47. *Surgery* 116:1031-1035, 1994
7. De Micco C, Zoro P, Garcia S, Skoog L, Tani EM, Carayon P, Henry JF: Thyroid peroxidase immunodetection as a tool to assist diagnosis of thyroid nodules on fine-needle aspiration biopsy. *Eur J Endocrinol* 131:474-479, 1994
8. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O: Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 357:1644-1650, 2001
9. Saxen E, Franssila K, Bjarnason O, Normann T, Ringertz N: Observer variation in histologic classification of thyroid cancer. *Acta Pathol Microbiol*

- Scand [A] 86A:483-486, 1978
10. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A: Galectin 3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 17:3495-3502, 1999
11. Henry JF, Denizot A, Porcelli A, Villafane M, Zoro P, Garcia S, De Micco C: Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of thyroid nodules. *World J Surg* 18:529-34, 1994
12. Yatsuki A, Kazumi U, Kazuaki K, Yuji H, Shinya A, Akinobu O, Kazuki N, Tomio K: Diagnostic utility of galectin-3 and CD26/DPPIV as preoperative diagnostic markers for thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 26:366-372, 2002
13. Nascimento MC, Bisi H, Alves VA, Longatto-Filho A, Kanamura CT, Medeiros-Neto G: Differential reactivity for galectin-3 in Hurthle cell adenomas and carcinomas. *Endocr Pathol* 12:275-279, 2001
14. Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P, Hardy B, Sulkes J, Feinmesser R, Stern Y: Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head Neck* 26:960-966, 2004
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. Umeki K, Tanaka T, Yamamoto I, Aratake Y, Kotani T, Sakamoto F, Noguchi S, Ohtaki S: Differential expression of dipeptidyl peptidase IV (CD26) and thyroid peroxidase in neoplastic thyroid tissues. *Endocr J* 43:53-60, 1996
17. Tanaka T, Umeki K, Yamamoto I, Sugiyama S, Noguchi S, Ohtaki S: Immunohistochemical loss of thyroid peroxidase in papillary carcinoma: strong suppression of peroxidase gene expression. *J Pathol* 179:89-94, 1996
18. 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* 122:524-531, 2004
19. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Nakamura S, Arai Y, Kotani T, Ohtaki S, Matsukawa S: Immunohistochemical demonstration of thyroid peroxidase (TPO) in human thyroid tissues from various thyroid diseases. *Anticancer Res* 14:1329-1334, 1994
20. Lima MA, Gontijo VA, Santos MC, Schmitt FC: Thyroid peroxidase expression in diseased human thyroid glands. *Endocr Pathol* 10:223-228, 1999
21. 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