

(672)

갑상선 유두상 암종에서의 구핵

부산대학교 의과대학 병리학교실

이 창 훈 · 서 강 석

= Abstract =

Grooved Nuclei in Thyroid Papillary Carcinoma

Chang Hun Lee, M.D. and Kang Suek Suh, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Pusan National University

Recently nuclear grooving has been introduced to be a reliable diagnostic criterion for papillary thyroid carcinoma, in addition to known clear nuclei and intranuclear cytoplasmic inclusions. Now this study is undertaken to assess the diagnostic value of this new clue.

The results obtained are as follows :

1) 35 follicular carcinomas, 106 follicular adenomas and 56 adenomatous goiters were studied as control groups. Grooved nuclei were positive in 22.9% of follicular carcinomas, 19.8% of follicular adenomas and 5.4% of adenomatous goiters, whereas intranuclear cytoplasmic inclusions in 11.4%, 11.3% and 7.1%: and clear nuclei in 22.9%, 23.6% and 5.4%, respectively.

2) Among 105 papillary carcinomas the frequencies of grooved nuclei, intranuclear cytoplasmic inclusions and clear nuclei were 93.3%, 84.8% and 79.0%, respectively. Incidence difference between grooved nuclei and clear nuclei was significantly recognized ($p < 0.05$).

3) Among variants of papillary carcinoma including mixed, pure, occult sclerosing and follicular types, the frequencies of grooved nuclei were 96.7% (59/61), 86.2% (25/29), 100% (13/13) and 50.0% (1/2), respectively. In comparison the frequency of the mixed types was mildly more increased than that of the pure ($p < 0.05$).

4) Among 44 aspiration biopsy cytology cases, which were identified histologically as papillary carcinoma, the frequencies of grooved nuclei and intranuclear cytoplasmic inclusions were 65.9% and 70.5%, respectively.

Therefore it is suggested that grooved nuclei be a valuable diagnostic feature of papillary thyroid carcinoma, along with other nuclear findings.

Key Words : Grooved nuclei, Papillary thyroid carcinoma, Thyroid

서 론

갑상선에는 다양한 암이 발생되며, 조직학적 유형에 따라 생물학적 습성과 병리학적 특성에 많은 차이가

있으므로 정확한 병리조직학적 진단이 필수적이다¹⁻³. 갑상선암은 분화가 좋은 유두상 암종과 여포상 암종이 대부분이고, 분화가 불량한 수질 암종, 미분화 암종 등은 소수인데, 전자와 후자는 쉽게 감별된다⁴.

유두상 암종은 갑상선 암의 대부분을 차지하고 예후가 매우 좋은 종양이다. 조직학적으로 이 종양은 순수 유두상 구조로만 이루어지거나 또는 여포상 구조와 유두상 구조가 혼재되어 나타나고, 드물게는 여포상 구

접 수 : 1990년 5월 23일, 게재승인 : 1991년 3월 28일
주 소 : 부산직할시 서구 아미동1가 10, 우편번호 602-061
부산대학교 의과대학 병리학교실, 이 창 훈

조로만 되어있기도 하나 그 비율이 예후에는 큰 영향을 미치지 않는다고 알려져 있다²⁻⁶. 유두상 암종은 여포상 암종과는 생물학적 습성과 병리학적 특성에 차이가 있으므로 반드시 감별하여야 한다. 그러나 가끔 유두상 구조가 애매하고 완전히 여포상 구조로만 구성될 경우 오진을 범할 수 있어서 근래에는 유두상 암종의 진단시 세포학적 소견이 강조되고 있다⁷. Lindsay⁸는 갑상선의 유두상 암종의 특징적인 소견으로 투명핵을 소개하였고 이후 투명핵은 가장 중요한 세포학적 소견으로 인정되어 왔다. 그러나 투명핵은 경우에 따라서 유두상 암종에서 국소적으로 나타나거나 없을 수도 있으며, 갑상선의 비유두상 암종 및 기타 병변에서도 가끔 관찰되는 핵의 투명현상과 혼동을 초래할 수 있다^{9,10}.

핵내 세포질 봉입체도 유두상 암종의 세포학적 진단에 있어서 중요한 소견으로 소개되었는데 이는 환자의 30~91%에서 발견된다고 한다¹¹⁻¹³, 그러나 이 봉입체는 여포상 종양¹⁴⁻¹⁷, 수질 암종^{18,19}, 기타 다른 조직²⁰에서도 드물게 보고되며, 인공물(artifact)로 생길수 있는 위양성 현상과도 감별을 요하므로, 진단의 절대적 기준으로 적용하기에 어려운 점이 있다.

최근 Chan 및 Saw⁹는 조직표본에서 구핵이 유두상 암종의 중요한 조직학적 소견이 됨을 보고하였다. 이들은 구핵이 유두상 암종 89예 전예에서 발견되었으나, 갑상선의 다른 종양 및 비종양성 병변에서는 거의 발견되지 않았다고 하였다. Kini²¹도 구핵은 세포학적으로 유두상 암종을 진단시 분진성(dusty) 염색질, 핵소체 및 핵내 세포질 봉입체와 더불어 중요한 진단적 소견이라고 하였다.

따라서 저자들은 갑상선의 유두상 암종 세포핵의 특징인 구핵, 핵내 세포질 봉입체 및 투명핵의 진단적인 가치를 재확인 하면서 세가지 소견간의 출현빈도를 비교하여 진단시에 신뢰도의 차이가 있는지를 평가하여 보고자 이 연구를 시도하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

이 연구에 사용된 재료는 1986년 1월 부터 1988년 12월 까지 만 3년간 부산대학교 병원 해부병리과에 의뢰된 갑상선 제거술로 얻어진 갑상선 조직에서 확진

된 원발성 갑상선 암종 141예와 같은 기간 동안에 얻어진 갑상선의 양성종양 및 비종양성 병변 194예를 대상으로 하였다(Table 1).

Table 1에서 보는 바와 같이 갑상선 암종은 유두상 암종 105예, 여포상 암종 35예 및 수질 암종 1예였고, 갑상선 양성종양 및 병변은 여포상 선종 106예, 선종성 갑상선종 56예, Graves병 2예, Hashimoto 갑상선염 11예, 아급성 갑상선염 7예, 만성 비특이성 갑상선염 4예, 퇴행성 낭종 5예 및 정상 갑상선 조직 3예였다. 유두상 암종은 대부분이 유두상 구조물로 구성되어 있는 29예의 전형적인(pure) 유형, 주로 여포상 성장을 보이나 유두상 암종의 전형적 핵을 보이는 2예의 여포상(follicular) 유형, 유두상 및 여포상 구조물로 구성된 61예의 혼합성(mixed) 유형, 그리고 종양의 장경이 1 cm이하 이면서 경화증이 동반된 13예의 잠재성 경화성(occult sclerosing) 유형으로 분류하였다.

2. 방 법

관찰대상이 된 조직들은 병소부로부터 조직편을 절취하여 10% 중성 formalin에 충분히 고정하였다. 고정된 조직편들은 paraffin에 포매하여 4~6 μm 두께로

Table 1. Thyroid tumors and lesions included in this study

Carcinoma (N=141)	
Papillary	105
Mixed	61
Pure	29
Occult sclerosing	13
Follicular	2
Follicular	35
Medullary	1
Benign tumors and lesions (N=194)	
Follicular adenoma	106
Adenomatous goiter	56
Hashimoto's thyroiditis	11
Subacute thyroiditis	7
Cyst, degenerated	5
Chronic thyroiditis	4
Normal thyroid	3
Graves' disease	2

박절하여 hematoxylin-eosin 중 염색을 실시한 뒤 구핵, 투명핵 및 핵내 세포질 봉입체의 유무를 검경하였다.

상기한 세가지 핵의 관찰은 무작위로 선택한 5개의 고배율($\times 400$)시야에서 반정량적(semiquantitative)으로 시행하였고 각 소견의 평가방법은 전 시야에서 관찰되지 않을 경우에 (-)로, 단지 1개의 시야에서 미만성으로 관찰될 경우에 (1+)로, 2~3개의 시야에서 관찰될 경우에 (2+)로, 그리고 4개 이상의 시야에서 관찰될 경우에 (3+)로 하였다. 부가하여 조직에서 유두상 암종으로 확진된 44예의 천자생검 세포진 표본에서도 세가지 핵의 출현빈도를 전 도말표본의 고배율시야에서 조사하였다.

이상의 관찰성적들은 χ^2 -test를 사용하여 통계학적인 의의를 검토하였다.

결 과

1. 갑상선 종양 및 비종양조직에서 구핵, 핵내 세포질 봉입체 및 투명핵의 출현빈도

갑상선의 원발성 암종 141예와 양성종양 및 비종양성 조직 194예의 상피세포에서 구핵, 핵내 세포질 봉

입체 그리고 투명핵의 관찰성적은 Table 2에서 보는 바와 같다

이 Table을 보면 악성종양중 유두상 암종과 여포상 암종에서, 양성병변중 여포상 선종과 선종성 갑상선종에서 상기한 3가지 핵소견들이 관찰되었다.

유두상 암종 105 예중 구핵(Fig. 1)의 출현빈도는 1+가 5예, 2+가 36예, 3+가 47예로서 93.3%의 양성율을, 핵내 세포질 봉입체(Fig. 2)는 1+가 15예, 2+가 45예, 3+가 29예로 84.8%의 양성율을, 그리고 투명핵(Fig. 3)은 1+가 16예, 2+가 17예, 3+가 50예로 79.0%의 양성율을 보였다. 여포상 암종 35예중 구핵의 출현 빈도는 1+가 5예, 2+가 1예, 3+가 2예로 22.9%의 양성율을, 핵내 세포질 봉입체는 1+가 2예, 2+가 2예로 11.4%의 양성율을, 그리고 투명핵은 1+가 1예, 2+가 7예로 22.9%의 양성율을 보였다.

양성병변인 여포상 선종(Fig. 4A) 106예중 구핵의 출현빈도는 1+와 2+가 각각 10예, 3+가 1예로 19.8%의 양성율을, 핵내 세포질 봉입체는 1+가 8예, 2+가 4예로 11.3%의 양성율을, 그리고 투명핵은 1+가 8예, 2+가 13예, 3+가 4예로 23.6%의 양성율을 보였고, 선종성 갑상선종(Fig. 4B) 56예중 구핵은 1+만이 3예로 5.4%의 양성율을, 핵내 세포질 봉입체는 1+와

Table 2. Frequencies of grooved nuclei, intranuclear cytoplasmic inclusions and clear nuclei in papillary carcinomas and nonpapillary lesions

Type	No. of Cases	Grooved nuclei				Posi. (%)	Inclusions				Posi. (%)	Clear nuclei				Posi. (%)
		-	1+	2+	3+		-	1+	2+	3+		-	1+	2+	3+	
Carcinoma(N=141)																
Papillary	105	7	15	36	47	93.3	16	15	45	29	84.8	22	16	17	50	79.0
Follicular	35	27	5	1	2	22.9	31	2	2	0	11.4	27	1	7	0	22.0
Medullary	1	1	1	0	0	0.0	1	0	0	0	0.0	1	0	0	0	0.0
Benign tumors and lesions(N=194)																
Follicular adenoma	106	85	10	10	1	19.8	94	8	4	0	11.3	81	8	13	4	23.6
Adenomatous goiter	56	53	3	0	0	5.4	52	2	2	0	7.1	53	1	2	0	5.4
Graves' disease	2	2	0	0	0	0.0	2	0	0	0	0.0	2	0	0	0	0.0
Hashimoto's thyroiditis	11	11	0	0	0	0.0	11	0	0	0	0.0	11	0	0	0	0.0
Chronic thyroiditis	4	4	0	0	0	0.0	4	0	0	0	0.0	4	0	0	0	0.0
Subacute thyroiditis	7	7	0	0	0	0.0	7	0	0	0	0.0	7	0	0	0	0.0
Degenerated cyst	5	5	0	0	0	0.0	5	0	0	0	0.0	5	0	0	0	0.0
Normal thyroid	3	3	0	0	0	0.0	3	0	0	0	0.0	3	0	0	0	0.0

Note: -, negative; 1+, mild; 2+, moderate; 3+, marked. Posi., Positivity.

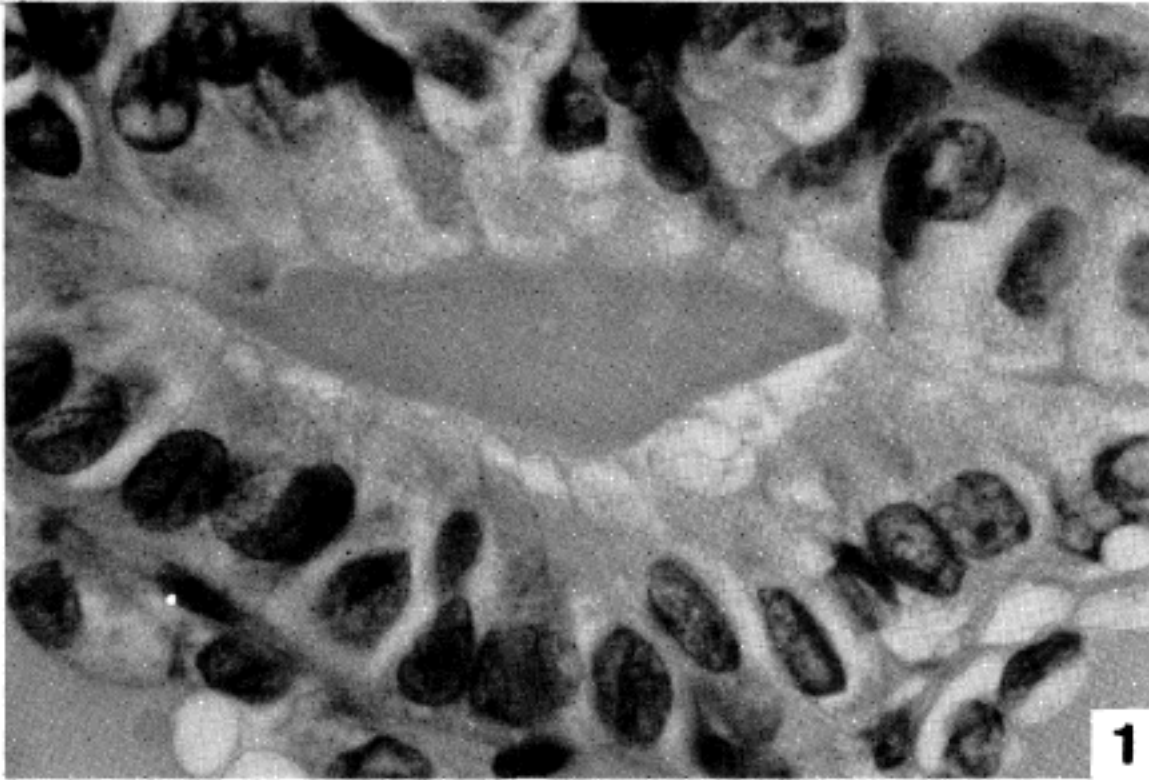


Fig. 1. Longitudinal nuclear grooves in papillary carcinoma of the thyroid gland.



Fig. 2. Intranuclear cytoplasmic inclusion bodies.

2+가 각각 2예로 7.1%의 양성율을, 투명핵은 1+가 1예, 2+가 2예로 5.4%의 양성율을 보였다.

2. 유두상 암종, 여포상 종양 및 선종성 갑상선종에서 구핵, 핵내 세포질 봉입체 및 투명핵의 출현을 비교

Table 3-1에서 Table 3-3에 있는 성적들은 갑상선 종양 및 비종양성 병변들을 유두상 암종과 비유두상 종양 및 기타 병변으로 대별하고, 특징적 핵 소견의 출

현율의 정도를 1+이하와 2+이상으로 구분하여 핵 소견의 출현율을 비교한 것들이다.

Table 3-1은 유두상 암종과 비유두상 종양 및 선종성 갑상선종에서 구핵의 출현빈도를 비교한 성적이다. 구핵 출현빈도는 1+이하가 유두상 암종에서 22예 (21.0%), 비유두상 종양 및 기타 병변에서 183예 (92.9%)인데 비해, 2+이상은 전자에서 83예(79.0%), 후자에서 14예(7.1%)로, 유두상 암종에서 구핵의 출현 빈도가 현저히 높았다($p < 0.01$).

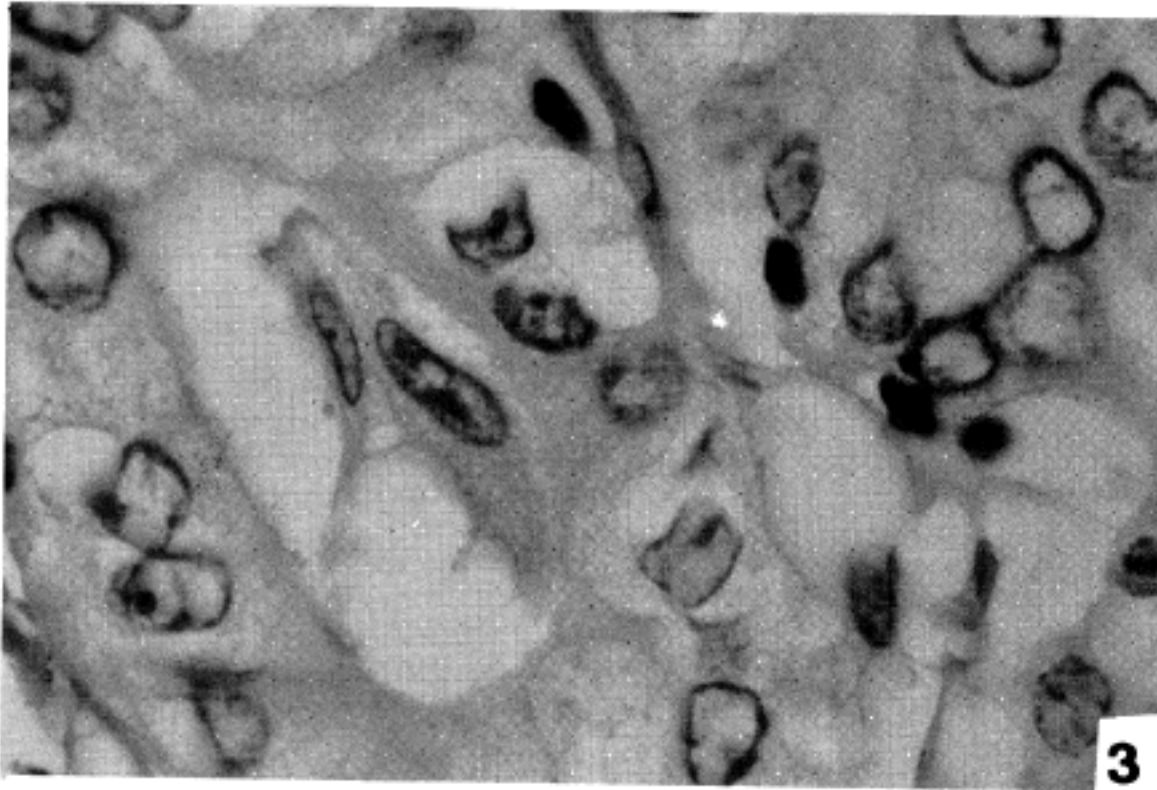


Fig. 3. Clear or ground glass nuclei.

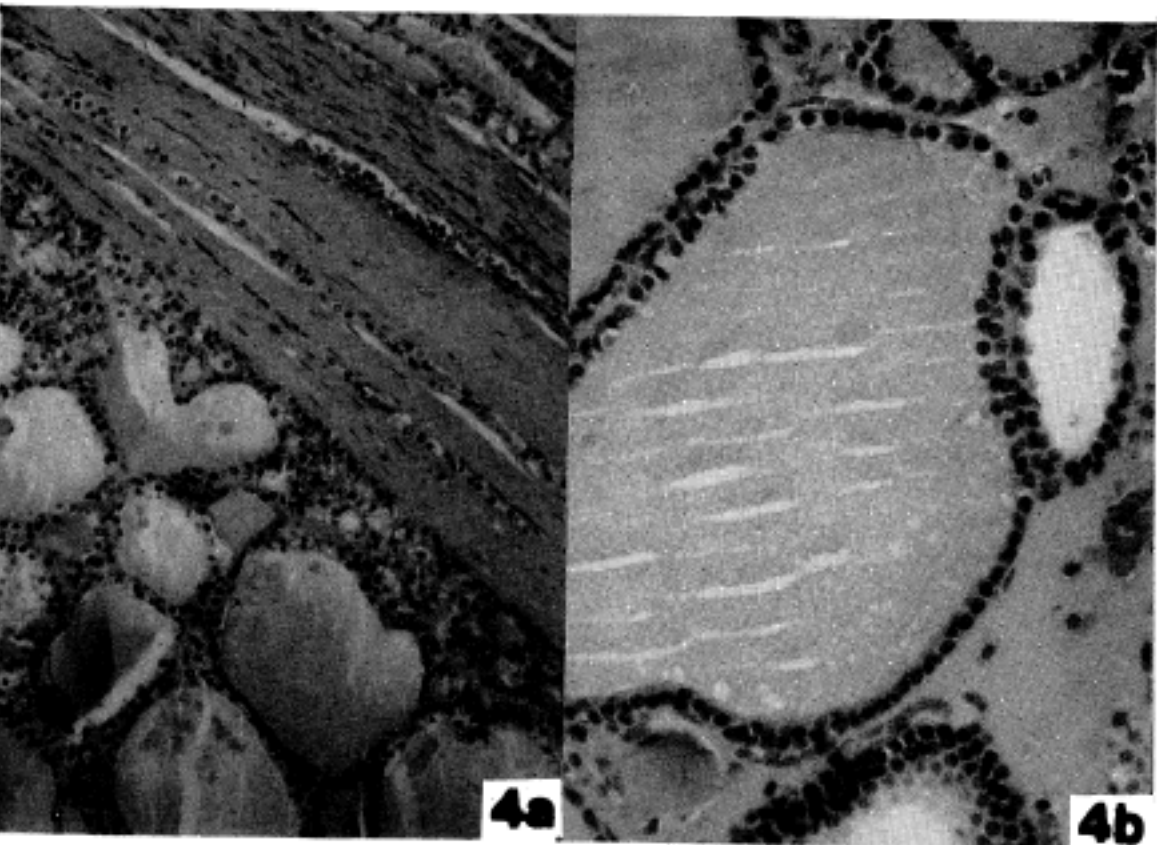


Fig. 4A. Follicular adenoma showing uniform-sized follicles and fibrous capsule.

Fig. 4B. Adenomatous goiter showing variable-sized follicles lined by epithelial cells with round, darkly staining nuclei.

Table 3-2는 상기한 두군에서 핵내 세포질 봉입체의 출현빈도를 비교한 성적이다. 핵내 세포질 봉입체의 빈도는 1+이하가 유두상 암종에서 31예(29.5%), 비유두상 종양 및 기타 병변에서 189예(95.9%)인데 비해, 2+이상은 전자에서 74예(70.5%), 후자에서 8예(4.1%)로 유두상 암종에서 핵내 세포질 봉입체의 출현빈도가 현저히 높았다($p < 0.01$).

Table 3-3은 상기한 두군에서 투명핵의 출현빈도를

비교한 성적이다. 투명핵의 빈도는 1+이하가 유두상 암종에서 38예(36.2%), 비유두상 종양 및 기타 병변에서 171예(86.8%)인데 비해, 2+이상은 전자에서 67예(63.8%), 후자에서 26예(13.2%)로서 역시 유두상 암종에서 투명핵의 출현빈도가 현저히 높았다($p < 0.01$).

Table 3-1. Frequency comparison of grooved nuclei between papillary carcinomas and nonpapillary lesions

Type	Grade		Total No.(%)
	-~1+ No.(%)	2+~3+ No.(%)	
Papillary carcinoma	22(21.0)	83(79.0)	105(100.0)
Follicular tumor and adenomatous goiter	183(92.9)	14(7.1)	197(100.0)
Total	205	97	302

Note: Refer to the foot note of table 2. $\chi^2=121.62$ ($p<0.01$).

Table 3-2. Frequency comparison of intranuclear cytoplasmic inclusions between papillary carcinomas and nonpapillary lesions

Type	Grade		Total No.(%)
	-~1+ No.(%)	2+~3+ No.(%)	
Papillary carcinoma	31(29.5)	74(70.5)	105(100.0)
Follicular tumor and adenomatous goiter	189(95.9)	8(4.1)	197(100.0)
Total	220	82	302

Note: Refer to the foot note of table 2. $\chi^2=149.96$ ($p<0.01$).

Table 3-3. Frequency comparison of clear nuclei between papillary carcinomas and nonpapillary lesions

Type	Grade		Total No.(%)
	-~1+ No.(%)	2+~3+ No.(%)	
Papillary carcinoma	38(36.2)	67(63.8)	105(100.0)
Follicular tumor and adenomatous goiter	171(86.8)	26(13.2)	197(100.0)
Total	209	93	302

Note: Refer to the foot note of table 2. $\chi^2=66.99$ ($p<0.01$).

Table 4. Frequency comparison of three nuclear findings within papillary carcinomas

Nuclear finding	Grade		Total No.(%)
	-~1+ No.(%)	2+~3+ No.(%)	
Grooved nuclei(A)	22(21.0)	83(79.0)	105(100.0)
Inclusions(B)	31(29.5)	74(70.5)	105(100.0)
Clear nuclei(c)	38(36.2)	67(63.8)	105(100.0)

Note: Refer to the foot note of table 2. $\chi^2_{A:B}=2.04$ ($p>0.05$) and $\chi^2_{A:C}=5.96$ ($p<0.05$).

3. 유두상 암종에서 구핵, 핵내 세포질 봉입체 및 투명핵의 출현율 비교

유두상 암종의 진단에서 구핵과 다른 두가지 핵소견간에 신뢰도의 차이가 있는지를 검토하기 위하여 이들의 출현 빈도를 비교한 성적은 Table 4와 같다.

이 Table에서 보는 바와 같이 1+이하와 2+이상은 구핵에서 각각 22예(21.0%)와 83예(79.0%)로, 핵내 세포질 봉입체에서 각각 31예(29.5%)와 74예(70.5%)로, 그리고 투명핵에서 38예(36.2%)와 67예(63.8%)로서, 구핵과 핵내 세포질 봉입체 간에는 유의한 차이를 보이지 않았으나($p>0.05$), 구핵과 투명핵 간에는 유의한 차이가 인정되었다($p<0.05$).

4. 유두상 암종의 아형들에서 구핵의 출현율

유두상 암종의 전형적인 유형, 여포상 유형, 혼합성 유형, 잠재성 경화성 유형들에서 구핵 출현율을 비교한 성적은 Table 5와 같다.

이 Table을 보면 유두상 암종의 구핵은 혼합성 유형(Fig. 5A) 61예중 1+가 7예(11.5%), 2+가 22예(36.0%), 3+가 30예(49.2%)의 양성율을, 전형적인 유형(Fig. 5B) 29예중 1+가 7예(24.2%), 2+와 3+가 각각 9예(31.0%)의 양성율을, 잠재성 경화성 유형(Fig. 5C) 13예중 1+가 1예(7.7%), 2+가 5예(38.5%), 3+가 7예(53.8%)의 양성율을, 그리고 여포상 유형(Fig. 5D) 2예중 -와 3+가 각각 1예(50%)의 양성율을 보였다. 구핵 출현율은 유두상 암종의 혼합성 유형에서 전형적인 유형보다 높았으나($p<0.05$), 다른 아형들 간에는 유의한 차이가 인정되지 않았다($p<0.05$).

Table 5. Frequency comparison of grooved nuclei between four variants of papillary carcinomas

Variant	Grade				Total No. (%)
	- No.(%)	1+ No.(%)	2+ No.(%)	3+ No.(%)	
Mixed(A)	2(3.3)	7(11.5)	22(36.0)	30(49.2)	61(100.0)
Pure(B)	4(13.8)	7(24.2)	9(31.0)	9(31.0)	29(100.0)
Follicular(C)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	2(100.0)
Occult sclerosing(D)	0(0.0)	1(7.7)	5(38.5)	7(53.8)	13(100.0)
Total	7	15	36	47	105

Note: Refer to the foot note of table 2. $\chi^2_{A:B} = 6.26(p < 0.05)$, $\chi^2_{A:C} = 1.98(p > 0.05)$ and $\chi^2_{A:D} = 0.51(p > 0.05)$.

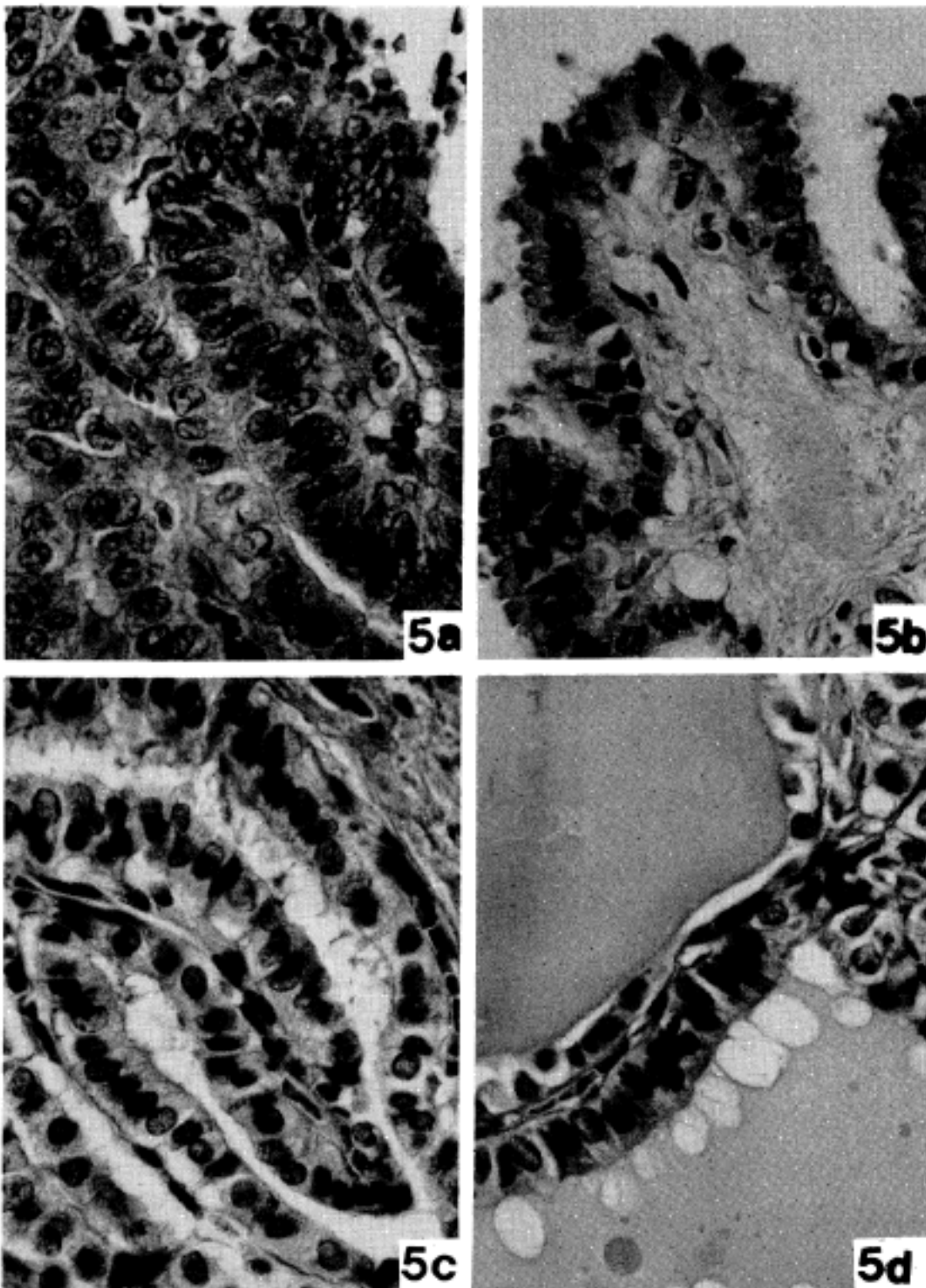


Fig. 5. Grooved nuclei in the variants of papillary carcinoma. A: mixed type, B: pure type, C: occult sclerosing type, D: follicular type.

Table 6. Frequency comparison of grooved nuclei and intranuclear cytoplasmic inclusions in aspiration biopsy cytology

Finding	Grooved nuclei	Inclusions
Positive (%)	29(65.9)	31(70.5)
Negative (%)	15(34.1)	13(29.5)

5. 유두상 암종의 천자생검 세포진 표본에서 구핵과 핵내 세포질 봉입체의 출현율

조직학적으로 확진된 유두상 암종중 44예의 도말표본에서 구핵과 핵내 세포질 봉입체 출현율에 관한 성적은 Table 6과 같다.

유두상 암종 도말표본 44예중 구핵(Fig. 6A)은 29예(65.9%)에서 그리고 핵내 세포질 봉입체(Fig. 6B)는 31예(70.5%)에서 양성이었다.

고 찰

원발성 갑상선 암종 유두상 암종은 가장 흔한 악성 종양(60~70%)으로서 조기에 림프절 전이를 잘하지만 예후는 매우 좋은 질환이다^{1,22,23}. 이 종양의 조직학적 진단은 전통적으로 유두상 증식물로 구성되어 있을 때

로 한정하였으나 완전히 여포상 구조물로 이루어진 종양이더라도 유두상 암종의 생물학적 습성을 취하는 경우가 보고됨에 따라 근래에는 이 종양의 진단에 있어서 기본적인 인식이 변화되었다. 즉, 첫째는 주로 여포상 성장을 하더라도 소수의 유두상 증식물이 있을 경우 유두상 암종의 생물학적 습성을 취한다는 인식과, 둘째는 이 종양의 진단에는 구조보다도 세포의 핵 소견이 훨씬 더 신뢰성이 높다는 것이다⁶. 따라서 최근에는 유두상 암종의 세포학적 소견이 가장 중요한 진단적 가치를 가진것으로 인정되고 있다.

Lindsay⁸가 유두상 암종의 진단적 가치로 투명핵의 중요성을 소개한 이후 투명핵의 중요성이 재확인 되어 왔다^{6,7,14,24}. 투명현상을 Gray와 Doniach²⁵는 핵내 세포질 봉입체의 확장으로 생각하였고, Hapke와 Dehner²⁴는 Hodgkin 임파종의 Reed-Sternberg 세포에서와 비슷한 인공적 열공(lacuna)형성 현상으로 고정 및 염색처리 과정의 인공물로 생각하였다. 유두상 암종에서 투명핵의 출현빈도는 Carcangiu등²⁶의 55.1%, Hapke 와Dehner²⁴의 83.0%, Chan과 Saw⁹의 84.3%등 보고자에 따라 차이를 보였는데 저자들의 관찰에서는 79.0%에서 양성을 나타내어 Hapke와 Dehner²⁴의 성적과 부합되었다. Hapke와 Dehner²⁴는 17예의 Graves병중 64.7%에서 위투명핵(Pseudoclear nuclei)을 관찰하고, 투명핵을 유두상 암종의

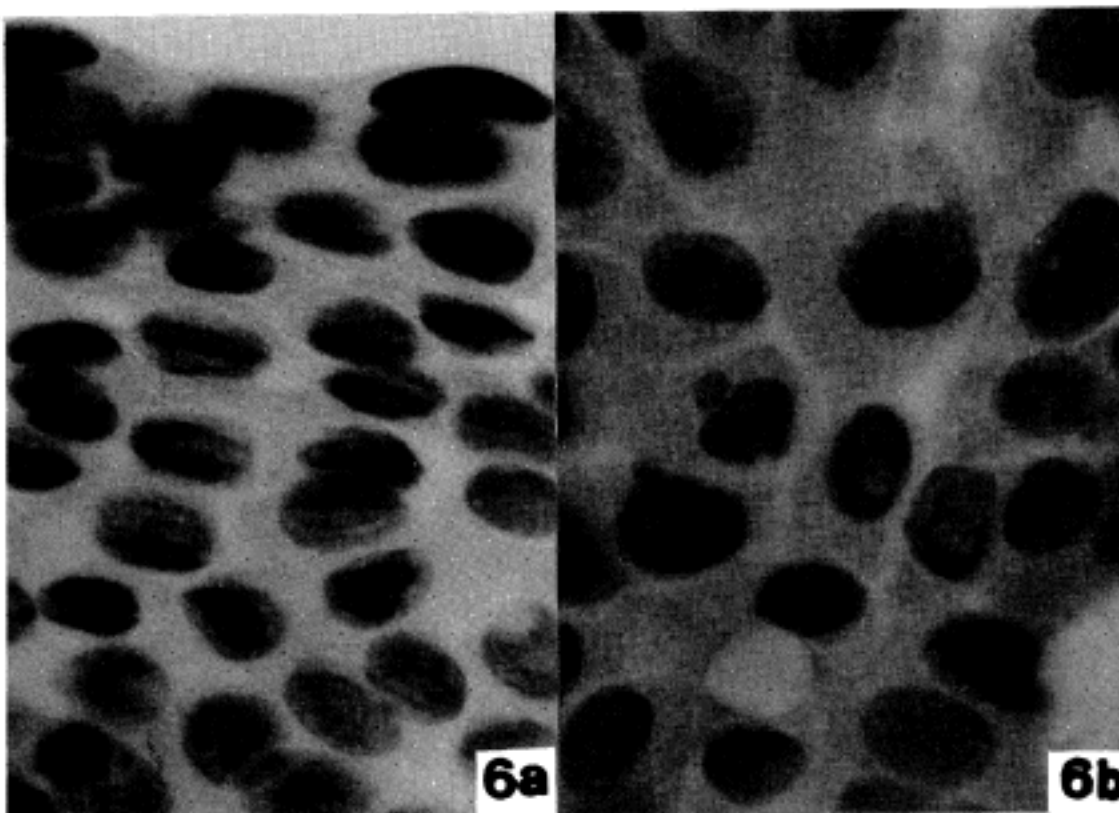


Fig. 6A. Numerous grooved nuclei in a fine needle aspirate of papillary thyroid carcinoma (Papanicolaou stain, ×1000).
Fig. 6B. Distinct intranuclear cytoplasmic inclusion bodies in a fine needle aspirate (Papanicolaou stain, ×1000).

진단 기준으로 삼을 때 인공물로 생길 수 있는 핵의 투명현상과의 감별을 지적하였다. 국내의 김 및 이²⁰는 투명핵이 유두상 암종의 67.9%에서 관찰되나, 여포상 종양 및 선종성 갑상선종에서는 관찰되지 않아 유두상 암종의 진단 기준으로서의 특이성은 높지만 감수성은 비교적 높지 않음을 지적하였다.

일찍부터 핵내 세포질 봉입체는 유두상 암종의 세포학적 검사에서 중요한 핵 소견으로 알려져 왔다. 이는 경계가 분명한 핵내소체로서 전자현미경 검사상 세포질에서 발견되는 소기관들을 가지고 있으며 핵막의 함입에 의한 것으로 생각되고 있다²⁰. 천자 생검 세포진 표본에서 핵내 세포질 봉입체가 미만성으로 관찰될 경우 유두상 암종의 진단에 상당히 특이성이 높은 것으로 보이며, 보고자에 따라 유두상 암종의 30~91%에서 양성율을 보고하였다¹¹⁻¹³.

저자들의 성적에서 핵내 세포질 봉입체는 조직에서 84.8%로 Chan과 Saw⁹의 46.1%보다 훨씬 높고, 천자생검 도말표본에서 70.5%로 Gould 등¹⁰의 68.8%와 비슷한 양성율을 보였다. 이러한 차이는 관찰기준의 엄격성의 차이, 관찰자간 오차 외에 가검물의 양적 및 질적 영향도 있을 것으로 사료된다. 핵내 세포질 봉입체도 투명핵과 마찬가지로 여포상 종양¹⁵⁻¹⁷, 수질 암종^{18,19}, 기타 다른 병변²⁰에서 보고된 바 있다.

최근 Chan과 Saw⁹는 유두상 암종의 중요한 진단적 기준으로 구핵을 소개하면서 이는 종양세포 핵의 장축을 따라 최소한 1개 이상의 호염기성 선이 나타나는 핵이라고 하였다. 이들은 89예의 유두상 암종의 관찰에서 투명핵은 84.3%에서, 핵내 세포질 봉입체는 44.9%에서 양성율을 보이나, 구핵은 전예에서 양성을 보였다고 하였고, Cohen 등²⁰도 12예의 유두상 암종의 조직에서 구핵은 91.7%에서 양성율을 보고하였다. 저자들은 105예의 유두상 암종의 관찰에서 구핵이 93.3%에서 양성율을 보여 특히 Cohen 등²⁰의 성적과 잘 부합되었다. Chan과 Saw⁹는 비유두상 종양 및 병변에서 구핵은 33예의 여포상 선종에서 12.1%, 34예의 선종성 갑상선종에서 2.9%로, Cohen 등²⁰은 여포상 암종과 Graves병 각 1예에서 양성을 보고하였다. 저자들이 관찰한 구핵은 35예의 여포상 암종중 22.9%에서, 106예의 여포상 선종중 19.8%에서, 56예의 선종성 갑상선종중 5.4%에서 양성이었다. 이와 같이 구핵은 비유두상 종양 및 기타 병변에서 낮은 빈도의 양

성율을 보여 유두상 암종에서 감수성이 높은 진단적 기준이 될 것으로 사료된다.

유두상 암종에서 저자들이 관찰한 구핵, 핵내 세포질 봉입체 및 투명핵의 양성율은 각각 93.3%, 84.8% 및 79.0%로서 구핵과 투명핵 간에는 출현빈도에 있어서 약간의 유의적 차이가 인정되었으나($p < 0.05$), 구핵과 핵내 세포질 봉입체 간에는 인정되지 않았다($p > 0.05$).

조직학적 검색에서 구핵은 대개 무리를 지어 출현하며 간혹 핵내 세포질 봉입체들과 인접하여 발견되나, 투명핵이 현저히 나타나는 부위에서는 발견되지 않았다. 이러한 소견으로 발생과정에 있어서 구핵과 핵내 세포질 봉입체는 어떤 연관성을 가지나 투명핵은 단순히 고정 및 염색 과정의 인공물을 나타내는 것이 아닌가 생각되었다. 핵내 세포질 봉입체가 핵막의 함입에 기인한 것이라는 기지의 전자 현미경적 소견과 동결절편이나 세포학적 검사물에서 투명핵이 잘 나타나지 않는 현상도 이를 뒷받침하여 주는 것으로 사료된다.

저자들은 조직학적으로 확진된 유두상 암종의 천자생검 세포진 표본 44예에서 구핵과 핵내 세포질 봉입체의 출현빈도를 관찰한 바 구핵은 65.9%에서 그리고 핵내 세포질 봉입체는 70.5%에서 관찰되었다. Gould 등¹⁰은 16예의 유두상 암종에서 구핵은 전예에서 그리고 핵내 세포질 봉입체는 68.8%에서 양성율을 보여 세포학적 검사에서 구핵이 미만성으로 많이 나타날때 유두상 종양의 진단적 소견이라고 하였고, 그렇지 않을 때는 다른 핵소견들과 더불어 진단이 가능하다고 하였다. 이들의 성적은 저자들이 관찰한 구핵의 성적과 상당한 차이를 보였는데 이는 비교 예수, 염색성 및 판독기준의 차이등에 기인할 것으로 사료되었다.

저자들은 또한 유두상 암종을 전형적인 유형, 여포상 유형, 혼합성 유형 및 잠재성 경화성 유형으로 세분하여 구핵의 출현빈도를 비교하였던 바 혼합성 유형은 96.7%, 전형적인 유형은 86.2%, 여포상 유형은 50.0%, 그리고 잠재성 경화성 유형은 13예 전예에서 양성 소견을 보였다. 혼합성 유형과 전형적인 유형간에 출현율에 약간의 차이가 인정되었고($p < 0.05$), 혼합성 유형과 다른 유형들 간에는 차이가 없었다. 그러나 저자들이 관찰한 아형들간의 예수의 차이가 심하여 비교에 부족한 감이 있어 관찰 분석이 더 필요하다고 사료된다.

이상의 구핵에 관한 저자들의 성적과 선인들의 성적을 종합하여 볼때 구핵은 갑상선의 유두상 암종에서 다른 두가지 핵소견과 함께 중요한 조직학적 및 세포학적 진단 기준으로 사용될 수 있다고 사료된다.

결 론

갑상선의 유두상 암종에서 투명핵과 핵내 세포질 봉입체는 중요한 현미경적 진단기준이 되어 왔는데, 최근 구핵이 역시 신뢰성 높은 진단기준으로 지적되었다. 저자들은 갑상선의 유두상 암종 105예와 비유두상 종양 및 기타 병변 230예에서 상기의 세가지 핵소견을 관찰 비교하고 조직에서 유두상 암종으로 확진된 천자생검 세포진 도말표본 44예에서 구핵과 핵내 세포질 봉입체의 출현율을 조사하여 구핵의 진단적 가치를 검토해 보고자 하였다.

언어진 성적을 다음과 같이 요약한다.

1) 갑상선의 유두상 암종의 대조군인 여포상 암종 35예, 여포상 선종 106예 및 선종성 갑상선종 56예에서 구핵 양성에는 각각 22.9%, 19.8% 및 5.4%로, 핵내 세포질 봉입체는 각각 11.4%, 11.3% 및 7.1%로, 그리고 투명핵은 각각 22.9%, 23.6% 및 5.4%로 나타났다.

2) 유두상 암종 105예에서 구핵, 핵내 세포질 봉입체 및 투명핵의 출현율은 각각 93.3%, 84.8% 및 79.0%로 구핵의 빈도가 가장 높았으며, 구핵의 출현율은 투명핵 보다 유의있게 높았다($p < 0.05$).

3) 유두상 암종의 아형들에서 구핵의 출현은 혼합성 유형이 61예중 59예(96.7%), 전형적인 유형이 29예중 25예(86.2%), 잠재성 경화성 유형이 전 13예(100%) 그리고 여포상 유형이 2예중 1예(50%)에서 양성으로 나타났으며, 혼합성 유형에서의 출현율은 전형적인 유형에서보다 약간 증가되었다($p < 0.05$).

4) 유두상 암종의 천자생검 세포진 도말표본 44예에서 구핵과 핵내 세포질 봉입체의 출현율은 각각 65.9%와 70.5%로서 핵내 세포질 봉입체의 빈도가 약간 높았다.

이상의 성적으로 미루어 갑상선의 유두상 암종을 진단시 구핵은 다른 핵소견과 더불어 중요한 세포조직학적 진단기준으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 4th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 1375
- 2) Meissner WA: *Follicular carcinoma of thyroid*. *Am J Surg Pathol* 1: 171-173, 1977
- 3) Russell MA, Gilbert EF, Jaeschke WF: *Prognostic features of thyroid cancer: A long term follow up of 68 cases*. *Cancer* 36: 553-559, 1975
- 4) Meissner WA: *Tumors of the thyroid gland (Supplement)*. (*Atlas of tumor pathology, ser. 2.*) Washington, DC: *Armed Forces Institute of Pathology*, s18-31, 1984
- 5) Evans HL: *Follicular neoplasm of the thyroid: A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years with emphasis on differential diagnosis*. *Cancer* 45: 535-540, 1984
- 6) Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML: *Papillary carcinoma of the thyroid: A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant*. *Am J Surg Pathol* 7: 809-817, 1983
- 7) Chen KTK, Rosai J: *Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: A clinicopathologic study of 6 cases*. *Am J Surg Pathol* 1: 123-130, 1977
- 8) Lindsay S: *Carcinoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 293 patients at the University of California Hospital*. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1960, p33-45
- 9) Chan JKC, Saw D: *The grooved nucleus: A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid*. *Am J Surg Pathol* 10: 672-679, 1986
- 10) Gould E, Watzak L, Chamizo W, Albores-Saavedra J: *Nuclear grooves in cytologic preparations: A study of the utility of this feature in the diagnosis of papillary carcinoma*. *Acta Cytol* 33: 16-20, 1989
- 11) Christ ML, Haja J: *Intranuclear cytoplasmic inclusions (invaginations) in thyroid aspirations: Frequency and specificity*. *Acta Cytol* 23: 327-331, 1979
- 12) Jayaram G: *Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule: Profile of 308 cases with histologic correlation*. *Acta Cytol* 29: 967-973, 1985
- 13) Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ: *Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid*

- by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 24:511-521, 1980
- 14) Saffos RO, Mahoney JP, Rhatigan RM: *Optically clear nuclei in a follicular carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med* 104:164-165, 1980
- 15) Frable WJ: *Thin-needle aspiration biopsy. In Major Problems in Pathology. Edited by Bennington JL, 14th vol., Philadelphia, WB Saunders, 1983, p160, 162, 170-171*
- 16) Gland MD, Berger EK, Davey DD: *Intranuclear cytoplasmic inclusions in aspirates of follicular neoplasms of the thyroid: A report of two cases. Acta Cytol* 28:576-580, 1979
- 17) Thranov I, Francis D, Olsen J: *Intranuclear cytoplasmic invaginations in a Hürthle-cell carcinoma of the thyroid. Acta Cytol* 27:341-344, 1983
- 18) Kini SR, Miller JM, Hamburger JL, Smith J: *Cytopathology of medullary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med* 108:156-159, 1984
- 19) Schaffer R, Muller HA, Pfeifer U, Ormanns W: *Cytological findings in medullary carcinoma of the thyroid. Pathol Res Pract* 178:461-466, 1984
- 20) Tscholl-Ducommun J, Headinger CE: *Papillary thyroid carcinomas: Morphology and prognosis. Virchows Arch(Pathol Anat)* 396:19-39, 1982
- 21) Kini SR: *Guides to Clinical Aspiration Biopsy: Thyroid. New York, Igaku-shoin, 1987*
- 22) Frauenhofer CM, Patchefsky AS, Cobanoglu A: *Thyroid carcinoma. A clinical and pathologic study of 125 cases. Cancer* 43:2414-2421, 1979
- 23) Franssila KO: *Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid?. Cancer* 32:853-864, 1973
- 24) Hapke MR, Dehner LP: *The optically clear nucleus: A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid. Am J Surg Pathol* 3:31-38, 1979
- 25) Gray A, Doniach I: *Morphology of the nuclei of papillary carcinoma. Br J cancer* 23:49-51, 1969
- 26) Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: *Papillary thyroid carcinoma: A study of its many morphologic expression and clinical correlates. Pathol Annu* 20 (1):1-44, 1985
- 27) 김재영, 이중달: 갑상선의 유두상 암종에서 투명핵의 진단적 가치. *한양의대학술지* 9:89-98, 1989
- 28) Albores-Saavedra J, Altamirano-Dimas M, Alcorta-Anguizola B, Smith M: *Fine structure of human papillary thyroid cancers. Cancer* 28:763-774, 1971
- 29) Cohen MB, Miller TR, Beckstead JH: *Enzyme histochemistry and thyroid neoplasia. Am J Clin Pathol* 85:668-673, 1986