

갑상선 장형 유두상 암종의 예후적 의의

- p53, bcl-2 & Leu-M1 단백질 발현 -

한양대학교 및 ¹성균관대학교 의과대학 병리학교실

이원미 · 금주섭¹ · 홍은경 · 박문향 · 이종달

Prognostic Significance of the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

- Expression of p53, bcl-2 & Leu-M1 proteins -

Won Mi Lee, Joo Seob Keum¹, Eun Kyung Hong, Moon Hyang Park, and Jung Dal Lee

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul 133-792, Korea and
Department of Pathology, Kangbuk Samsung Hospital, ¹Sungkyunkwan University

Papillary carcinoma of the thyroid is a well differentiated neoplasm and usually has a good prognosis. However, a subset of morphologically distinct papillary carcinoma has bad prognoses. The tall cell variant of papillary carcinoma (TCPC), characterized by tall columnar cells with a height at least twice the width, is the one of these. In order to differentiate TCPC from usual papillary carcinoma (UPC) in terms of prognosis, we performed immunohistochemical studies for the expression of p53, bcl-2 and Leu-M1 proteins in 25 cases of TCPC, 26 cases of UPC and 14 cases of poorly differentiated, solid type papillary carcinoma (SPC) with an analysis of clinical parameters. The nuclear expression of p53 was noted in one case each of UPC and TCPC. The cytoplasmic p53 expression of TCPC, UPC, and SPC was observed in 17/25 cases (68%), 14/26 cases (54%), 3/14 cases (21%), respectively. bcl-2 expression was 19/25 cases (76%), 18/26 cases (69%), 5/14 cases (36%), and that of Leu-M1 was 21/25 cases (84%), 18/26 cases (69%), 4/14 cases (29%), respectively. There were no statistical significance in the expression of those immunoproteins among these three groups ($p > 0.05$). The p53 protein was consistently expressed in the cytoplasm rather than nucleus in this study and was very well correlated to bcl-2 positivity ($p < 0.01$). There were no statistical significance in any clinical parameters examined among these three groups ($p > 0.05$). In conclusion, TCPC can not be separated from UPC as a distinct entity in this study and the cytoplasmic expression of p53 protein provides another mechanism of p53 inactivation in tumorigenesis of the thyroid papillary carcinoma, possibly by bcl-2 related mechanism. (Korean J Pathol 1998; 32: 1000~1007)

Key Words: Papillary carcinoma of tall cell variant, Thyroid, p53, bcl-2, Leu-M1

서 론

갑상선의 유두상 암종은 갑상선 암종의 75~80%를 차지하는 비교적 좋은 예후를 갖는 암종이지만, 일부의 조직학적 아형은 재발이나 전이가 잘 나타나고, 저분화

도를 보이면서 임상적으로 빠르게 진행할 수 있다. 이 가운데 장형 유두상 암종 (tall cell papillary carcinoma)은 세포의 키가 넓이의 2배 이상이 되는 호산성의 원주 상피로 구성된 유두상 암종의 한 아형으로, 비교적 노령에 발생하며 종양의 크기가 크고 재발이나 갑상선 주변 조직의 침윤성 성장이 빈번하여 예후가 나쁜 아형으로 알려져 왔다.^{1,2} 그러나, 아직 장형 유두상 암종의 진단 기준은 잘 정립되어 있지 않아서 예후 판정에 혼란이 있다. 장형 유두상 암종의 면역 표지자 발현은 통상의 유두상 암종과 다르다는 보고들이 있으나 그 양상은 매

접 수: 1998년 7월 9일, 게재승인: 1998년 9월 2일
주 소: 서울시 성동구 행당동 산 17번지, 우편번호 133-792
한양대학교 의과대학 병리학교실, 홍은경
ISSN : 0379-1149

우 다양하게 보고되고 있다.³⁻⁶

세포 주기에 서로 길항적으로 작용하는 것으로 알려진 p53 단백질과 bcl-2 단백질은 여러 장기의 종양에서 증식과 관련하여 예후 인자 및 종양의 분화도의 지표로 활용되고 있고, 갑상선 암 중 분화도에 따른 조직학적 유형에 따라 서로 달리 발현함이 알려져 있다.^{6,7} 단핵구 및 과립백혈구와 관련된 면역 표지자인 Leu-M1은 최근 조혈세포가 아닌 여러 상피세포 종양, 특히 선암종에서 발현함이 알려져 있고,⁸ 장형 유두상 암종 및 불량한 예후를 보이는 갑상선 종양에서 특히 Leu-M1 양성률이 높음이 알려져,^{3,5} 통상의 유두상 암종과 다르다는 보고가 있다. 이에 저자들은 장형 유두상 암종을 포함한 유두상 암종에 p53 단백질, bcl-2 단백질 및 Leu-M1 면역 염색을 실시하여 장형 유두상 암종이 통상의 유두상 암종 예후관련 표지자에서 어떻게 다르게 발현하는지 조사하고, 이런 인자들과 임상적인 예후관련 인자들 간의 상관관계를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

1985년 1월부터 1996년 12월까지 12년간 한양대학병원 조직병리과에서 수술로 절제되어 진단된 갑상선의 유두상 암종 168예의 조직학적 표본을 재검토하여 통상의 고분화성 유두상암종, 장형 유두상암종, 저분화성의 고형성 유두상암종의 예들을 선택한 후 조직 보관 상태가 양호한 65예 (장형 유두상암종 25예, 고분화성 유두상암종 26예 그리고 저분화성 유두상암종 14예)를 이용하여 본 연구를 시행하였다. 장형 유두상 암종은 종양의 50% 이상이 키 큰 원주상피로 되어 있을 때로 하였고, 저분화성 유두상 암종은 유두상 암종의 세포학적 소견을 보이나 종양 전체가 유두상 구조없이 세포 밀도가 높고 충실성 세포집단이나 육주형 배열을 보일 때로 하였다.

2. 연구 방법

1) **임상-병리학적 예후관련 인자:** 갑상선 종양에서 예후적으로 의미있는 인자로 알려져 있는 소견을 조사하였다. 환자의 나이, 성별, 종양의 크기, 갑상선 주변조직으로의 침윤, 림프절 전이 및 원격 전이, 재발 등의 소견을 환자의 병력지 및 병리학적 보고서를 검토하여 기재하였다.

2) **면역조직화학 염색:** p53 단백질의 면역조직화학 염색은 자연형과 변이형 p53 단백질을 동시에 검출할 수 있는 p53-DO7 마우스 단클론성 항체 (Novocastra, United Kingdom)를 이용하여 avidin-biotin immunoperoxidase complex (ABC) 염색법으로 면역조직화학 염색을 시행하였다. 파라핀에 포매된 조직을 5 μ m 두께로 박절하여 poly-L-lysine으로 피복된 슬라이드에 부착시키고 60°C 부란기 안에서 1시간 반응시킨 후 xylene과 alcohol을 이

용하여 탈파라핀하고 수세하였다. pH 6.0의 구연산 완충액 (citric acid buffer)에 슬라이드를 잠기게 한 후 전자렌지에서 5분간 2회 끓였다. 이후 증류수에 2회 세척 후 pH 7.6 Tris 완충액에 약 10분간 중화시켰다. 3% 과산화수소수에 5분 간 작용시켜 내인성 과산화효소의 작용을 차단시킨후 물로 5분 세척하였다. 다시 pH 7.6 Tris 완충액에 10분 중화시킨후 차단혈청 (blocking serum)에 10분 간 작용시켜 비특이성 단백질의 염색을 차단하였다. p53에 대한 일차 항체는 1 : 100배로 희석하여 사용하였고 약 1시간 실온에서 반응시킨 후 pH 7.6 Tris 완충액에 약 5분간 2회 중화시켰다. 이차 항체로 biotinylated rabbit anti-mouse IgG link antibody를 떨어 뜨려 실온에서 20분간 배양 후 Tris 완충액에 10분 간 2회 세척하고 streptavidin-biotin complex (Dako, LSAB kit, Denmark)에 약 20분간 작용시켰다. 이후 Tris 완충액으로 10분간 2회 세척하였다. Diaminobenzidine 발색제에 5~10분 간 발색시키고 흐르는 물에 수세한 후 Canada balsam으로 봉입하였다.

bcl-2 단백질의 염색은 anti-human bcl-2 단클론성 항체 (Dako, Denmark)를 이용하여 p53항체와 동일한 방법으로 시행하였다. bcl-2 단백질에 대한 일차 항체는 1 : 100 배로 희석하여 사용하였다.

Leu-M1 단백질의 염색은 Leu-M1 단백질에 대한 mouse 단클론성 항체 (CD15, Dako, Denmark)로 p53, bcl-2항체의 염색과 동일한 방법으로 시행하였다. Leu-M1에 대한 일차 항체는 1 : 100배로 희석하여 사용하였다.

p53, bcl-2, leu-M1 단백질의 발현도의 판독은 전체 종양의 5% 이상에서 염색되었을 경우를 양성, 그 이하 혹은 발현이 전혀 없을 때를 음성으로 하였다. bcl-2 단백질과 Leu-M1은 세포질에서 발현하였으며, p53은 핵의 발현율이 매우 낮고, 여러 번의 양성 대조군과의 비교 염색에서 세포질 발현을 보여서 핵과 세포질 발현을 각각 따로 판독하였다.

3) **통계처리:** 갑상선 유두상 암종의 세 군에서 p53 단백질, bcl-2 단백질, Leu-M1 단백질, 연령, 성별, 종양의 크기, 림프절 전이유무 그리고 갑상선 주위 조직 침윤간의 유의성을 보기 위해 모든 변수를 명목변수로 처리한후 χ^2 -test를 사용하였다. p53과 bcl-2 단백질의 발현율의 일치도를 보기 위해서 κ (kappa) 지수를 구하였다.

결 과

1. 임상 병리학적 소견

총 65예의 유두상 암종의 임상병리학적 소견은 다음과 같다 (Table 1).

통상의 유두상 암종 26예의 연령 분포는 20세에서 74세로 평균 41.5세이었으며 이 중 23명이 여자, 3명이 남자로 남녀의 비가 1 : 7.7이었다. 장형 유두상 암종 25예는 25세에서 63세로 평균 50세이었으며, 이 중 1명을 제외하고 모두 여성에서 발생하였다. 고형성 암종은 7세

Table 1. Clinicopathologic Parameters of Papillary Carcinoma

| Subtype | Age (mean) | sex | | size (mean) (cm) | Perithy ext (%) | LN (%) | Recur (%) |
|---------|--------------|-----|----|---------------------|-----------------|---------|-----------|
| | | M | F | | | | |
| Tall | 25 ~ 63 (49) | 1 | 24 | 0.8 ~ 5.5 (2.3) | 17 (68) | 10 (40) | 6 (24) |
| Usual | 20 ~ 74 (41) | 3 | 23 | 0.5 ~ 2.8 (2.3) | 15 (58) | 12 (46) | 4 (15) |
| Solid | 7 ~ 74 (32) | 3 | 11 | 1 ~ 3.5 (2.4) | 7 (50) | 7 (50) | 1 (7) |

perithy ext: perithyroidal extension

LN: lymph Node

recur: recurrence

*: Differences in all parameters are statistically insignificant ($p > 0.05$)

Table 2. Positivity for p53, bcl-2 & Leu-M1 immunohistochemical stains

| Subtype (cases) | p53 (%) | Leu-M1 (%) | bcl-2 (%) |
|-----------------|---------|------------|-----------|
| Tall (25) | 17 (68) | 21 (84) | 19 (76) |
| Usual (26) | 14 (54) | 18 (69) | 18 (69) |
| Solid (14) | 3 (21) | 4 (29) | 5 (36) |
| Total (65) | 34 (52) | 43 (66) | 42 (65) |

Table 3. Correlation between p53 and bcl-2 protein expression

| | p53 | | Total (%) |
|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | + (%) | - (%) | |
| bcl-2 + (%) | 33 (50.8) | 9 (13.8) | 42 (64.6) |
| bcl-2 - (%) | 1 (1.5) | 22 (33.8) | 23 (35.3) |
| Total | 34 (52.3) | 31 (47.6) | 65 (100) |

* : $k=0.7$, p value < 0.01

에서 74세로 평균 28세이었으며 11명이 여자, 3명이 남자로 남녀비는 1 : 3.7이었다. 연령 분포는 3군 간의 차이가 없었으며 ($p > 0.05$) 모두 여성에 우세하였고 고형성 아형에서는 남자 및 소아에 발생 비율이 높았으나 통계학적 유의성은 없었다 ($p > 0.05$). 종양의 크기는 0.5 ~ 5.5 cm의 크기로 평균 2.4 cm이었으며 3군 간의 통계학적 유의성은 없었다. 병리학적 보고서 및 슬라이드를 재검토하여 종양의 갑상선 피막을 벗어난 주위 조직으로의 침윤 여부를 조사한 결과 통상의 유두상 암종, 장형 및 고형성 암종에서 각각 58%, 68%, 50%의 전반적으로 높은 갑상선 주위 조직 침윤이 보였으나 각 군 간의 유의한 차이는 없었다 ($p > 0.05$). 주변 림프절 전이도 유의한 차이가 없었다. 환자의 추적기간은 한달에서 10년으로 평균 3년 9개월이었다. 재발은 장형 유두상 암종 25예 중 6예, 통상 유두상 암종 26예 중 4예, 고형 유두상 암종 14예 중 1예에서 있었다.

2. p53 단백질, bcl-2 단백질, Leu-M1 단백질의 면역조직화학 염색의 결과 (Table 2)

1) p53 단백질: 5회 이상의 양성 대조군과의 비교 염색 결과 통상 유두상 암종 1예, 고형 유두상 암종 1예에서 만 매우 국소적으로 핵의 염색이 관찰되었다. 장형 유두상 암종 25예 중 17예 (68%), 통상 유두상 암종 26예 중 14예 (54%), 고형 유두상 암종 14예 중 3예 (21%)에

서 핵에 염색됨이 없이 미만성으로 세포질에 염색되었다. 종양 주위 갑상선 조직은 모두 음성이었다. 따라서 세포질에 염색된 결과를 의미있다고 생각하여 양성으로 판독하여 비교 분석하였다. 고형 유두상 암종에서 두 군에 비해 p53의 세포질 발현율이 낮았으나 통계적인 유의성은 없었다 ($p > 0.05$).

2) bcl-2 단백질: bcl-2 단백질은 세포질에 미만성으로 염색되는 양상이었다. 장형 유두상 암종 25예 중 19예 (76%), 통상 유두상 암종 26예 중 18예 (69%) 그리고 고형 유두상 암종 14예 중 5예 (36%)에서 양성이었다. 고형 유두상 암종에서 두 군에 비해 약간 발현율이 낮았으나 통계적인 유의성은 없었다 ($p > 0.05$).

3) Leu-M1 단백질: Leu-M1 단백질은 세포의 막을 따라 염색되고, 미약하게 세포질에도 염색되는 양상이었다. 장형 유두상암종 25예 중 21예 (84%), 통상 유두상암종 26예 중 18예 (69%), 고형 유두상암종 14예 중 4예 (29%)에서 양성이었다. 장형 유두상 암종이 다른 두 군에 비해 높은 양성률을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다 ($p > 0.05$).

3. p53 단백질과 bcl-2 단백질의 상관관계

p53 단백질과 bcl-2 단백질의 세포질 염색에 모두 발현된

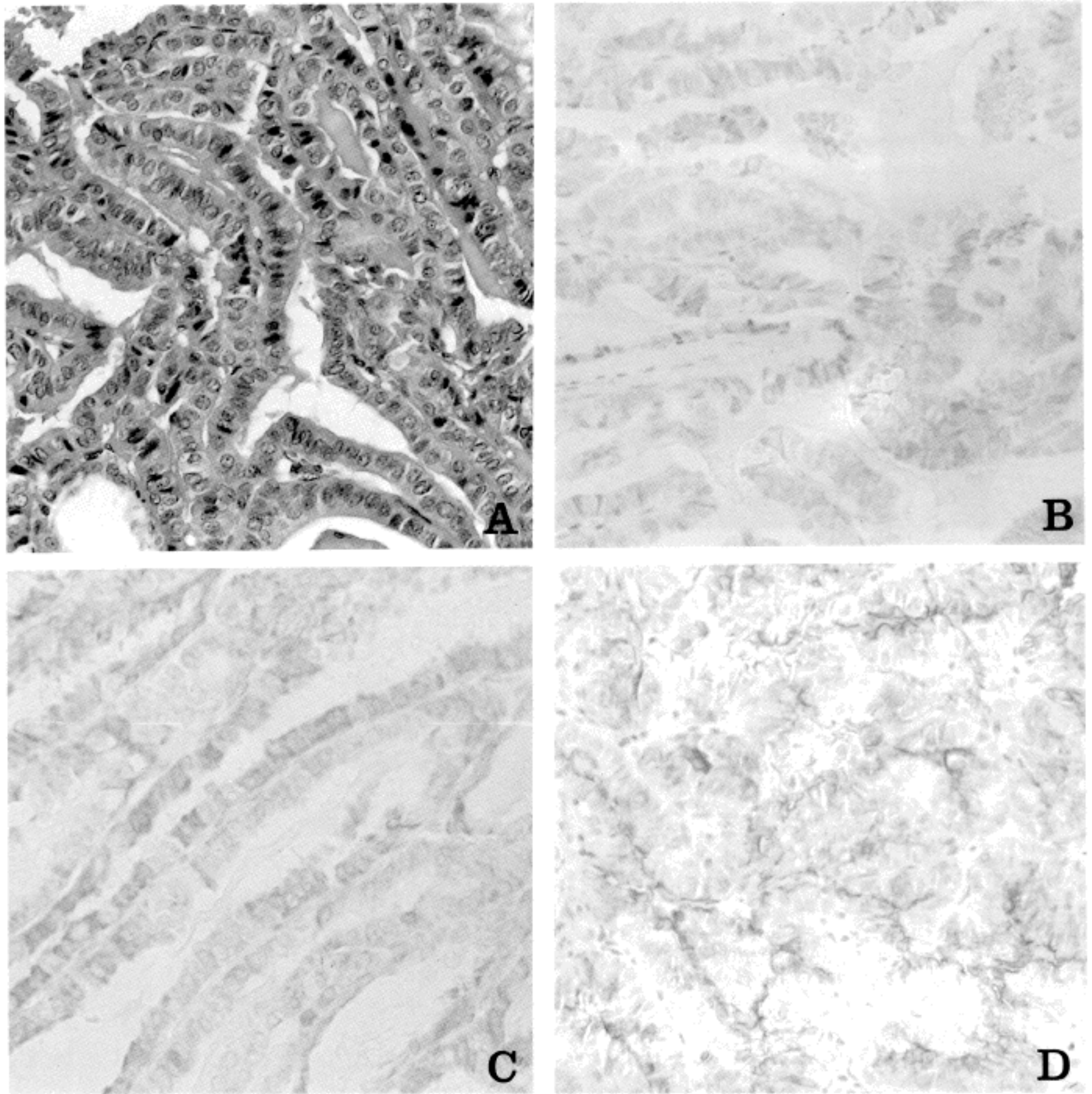


Fig. 1. Tall cell variant of papillary carcinoma. A. Light microscopic finding shows tall columnar cells with a height at least twice the width, B & C. Immunohistochemical stains for p53 (B) and bcl-2 proteins (C) show cytoplasmic reactivity, D. Intracytoplasmic and perimembranous staining for Leu-M1 protein

예는 총 65예 중 33예, 둘 다 발현되지 않은 예는 22예, bcl-2 단백질에는 양성이고 p53 단백질에는 음성인 예는 9예, bcl-2 단백질에는 음성이고 p53 단백질에는 양성인 예는 1예로 이 두 단백질의 세포질 발현 간의 상관관계를 조사하였다 (Table 3). p53 단백질과 bcl-2 단백질의 발현율의 일치도를 보기 위해 방법으로 κ 지수를 계산하였고 그 값은 0.7로 p53과 bcl-2 단백질 발현의 일치율은 좋았다 ($p < 0.01$).

고 찰

정상 p53 단백질은 핵 내에 위치하는 인 단백질로 세포 성장과 종양 발생에 억제 작용을 하며, 손상된 DNA를 가진 세포가 세포주기를 돌 때 G1 후기에 작용하여 DNA 복구를 위한 시간을 제공하고, DNA 복구가 불가능할 때 세포 사멸을 유도하는 기능이 있다고 알려져 있다.⁹ 이러한 p53 단백질 기능의 불활성화는 인체 종양

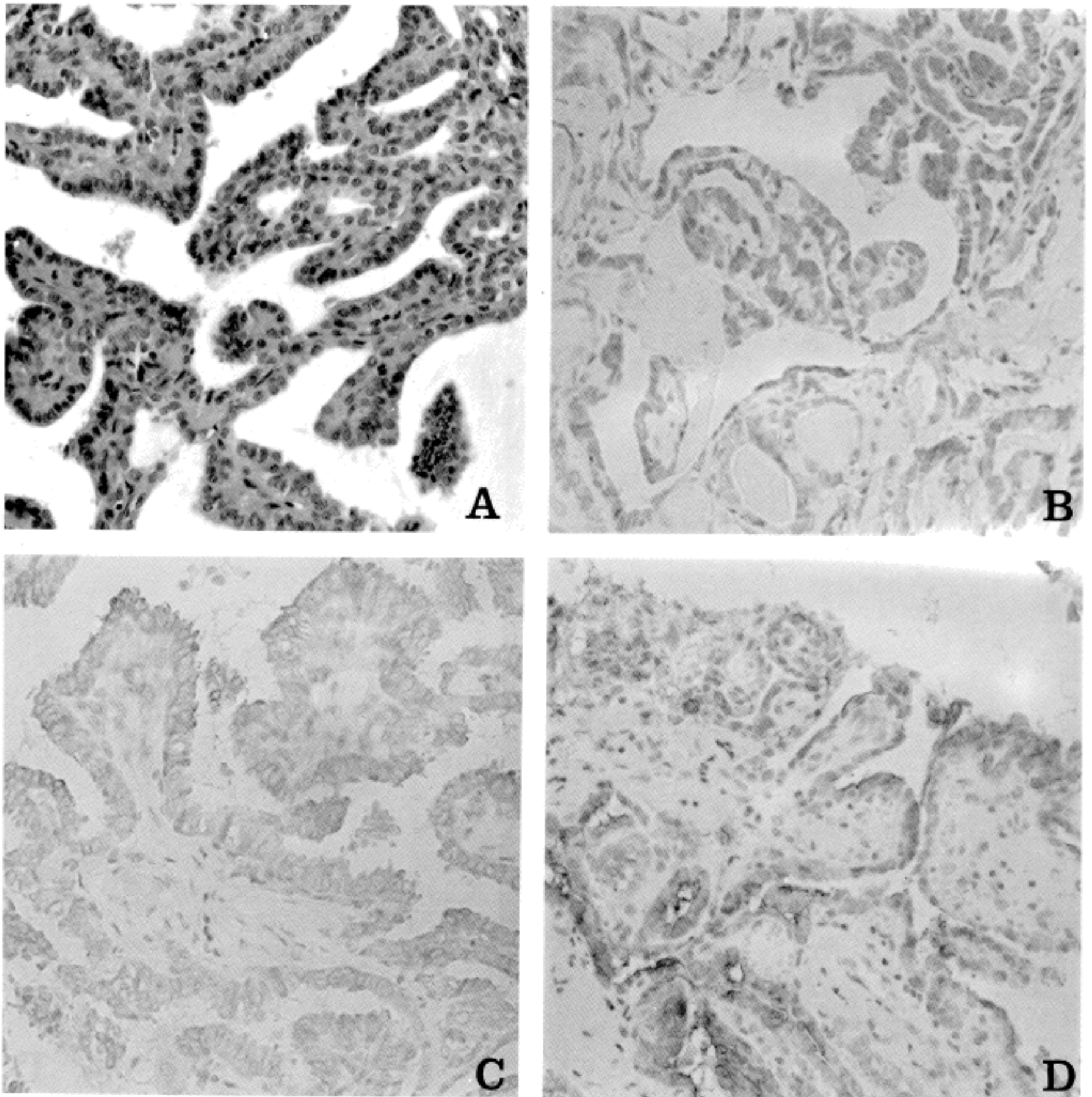


Fig. 2. Usual papillary carcinoma. A. Well formed papillae lined by low cuboidal epithelium, B & C. Immunohistochemical stains for p53 (B) and bcl-2 proteins (C) show cytoplasmic reactivity, D. Intracytoplasmic and perimembranous staining for Leu-M1 protein

형성의 중요한 기전으로 인체 종양의 약 반 수 이상에서 관찰되며, 이 중 점변이성 돌연변이에 의한 변이형 p53 단백질의 출현이 p53 단백질 기능 불활성화의 가장 흔한 기전으로 알려져 있다.⁹ 이러한 변이형 단백질은 그 반감기가 길어 핵 내에 축적되고, 항 p53 단백질 항체를 이용한 면역 염색으로 검출이 가능하다. 그러나, 드물게는 정상 p53 단백질이 다른 단백질과 결합하여 격리되므로써 그 기능의 불활성화를 초래할 수 있다.¹⁰ 이러한 기전으로는 simian virus 40 large T 항원, HPV 16/18 유형의 E6

단백, MDM-2 단백질 등과의 결합을 들 수 있다. 또 다른 기전으로 최근에 언급되는 것으로 핵에서 세포질로 p53 단백질이 격리되는 현상으로, p53 단백질은 핵내에서만 그 기능을 발휘할 수 있고 세포질내로 격리되면 그 기능이 불활성화된다.¹⁰ 신경모세포종은 매우 경과가 나쁜 소아 종양이지만 p53 유전자의 변이가 없는 경우가 많고, p53 단백질의 면역염색에서 흔히 세포질에 발현을 보인다.¹¹ Moll등¹¹은 세포질 발현을 보이는 경우는 대개 염기서열의 변화가 없는 정상 p53 유전자의 형태를 보여서

p53 단백질의 세포질로의 격리가 종양발생의 또 하나의 기전으로 설명할 수 있다고 하였다. 또한 유방암에서도 p53 단백질의 불활성화는 p53 유전자 변이와 세포질로의 격리현상 두 가지 기전 모두에 의한다고 보고된 바 있다.¹⁰ 그러나, 어떠한 기전으로 p53 단백질이 세포질로 격리되는지는 아직 확실하지 않다. Moll등¹¹은 세포질내 p53 단백질은 미분화성 신경모세포종에서만 관찰되고 신경모세포종이 분화하여 분화성 신경모세포종이나 신경절 신경모세포종이 되면 소실되는 것으로 보아 분화가 차단되어 핵내 이동 경로에 이상이 생겨 세포질내 축적되는 것으로 추정하였다. B형 간염 바이러스의 X 유전자 산물인 X 단백질의 전사 활성화 (transcriptional activation)으로 p53 단백질이 세포질 내로 격리되어 X 단백질과 같이 세포질 발현을 함을 보고한 논문도 있다.¹² 이렇게 세포질내로 격리된 p53 단백질은 불활성화될 뿐 아니라 축적되어 면역염색으로 검출이 가능하다.

bcl-2 유전자는 사립체, 소포체, 핵 주변부 등 세포내 막성 단백을 형성하며 림프구 발생초기, 과립세포 전구 세포에서 발현하고, 세포의 사멸을 막아 종양 세포의 집단을 팽창시킨다고 알려져 있다.¹³ bcl-2 단백질은 단독으로 세포 증식과 세포의 변환을 유발하지 못하지만 c-myc 등의 암유전자와 같이 작용하여 세포를 변환시킬 수 있으며, bcl-2 단백질은 c-myc과 작용하여 p53 단백질의 기능을 조절할 수 있다.¹³ 최근 bcl-2와 c-myc이 동시에 발현하는 세포에서는 p53 단백질의 세포내 위치가 이동되어 불활성화 된다는 보고가 있다.¹⁴ 따라서 bcl-2, c-myc, p53 단백을 동시에 발현하는 세포는 세포독성 손상에 의해 사멸하지 않고 생존, 증식이 가능하다. 지금까지 p53 단백질은 bcl-2 유전자 발현을 억제하여 서로 길항작용을 함이 알려져 있고 bcl-2의 발현은 악성 림프종 뿐 아니라 폐, 유방, 소화기 등 여러 장기의 종양에서 좋은 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{15,16,17} 갑상선 종양을 대상으로 한 연구에서 bcl-2 단백질은 양성 갑상선 종, 비종양성 갑상선 종대 및 고분화 갑상선 암종에서 높은 발현율을 보이고, 저분화도의 암종에서 그 발현율이 떨어져 분화도 및 예후와 상관관계가 있음을 보여주고 있다.^{6,7} 반대로 p53 단백질은 대개 저분화 또는 미분화 갑상선 암종에서 높은 발현율을 보이며 분화가 좋은 갑상선 유두상 암종에서는 0~26%의 양성률이 보고되고 있다.^{19,23} 따라서 대부분의 보고 예들에서 p53 단백질 발현과 bcl-2 단백질의 발현은 역상관관계를 보였다.

최근 Ruter등⁴은 유두상 암종중 예후가 나쁜 아형인 장형 유두상 암종에서 p53 단백질 발현율을 61%로 보고하여 통상의 유두상 암종의 11%에 비해 유의한 차이를 보인다고 하였고, p53 양성률이 예후와는 뚜렷한 관련을 보이지 않았다고 하였다. 본 연구에서 유두상 암종이 낮은 p53 단백질 핵 양성 반응을 보인 것은 대부분의 문헌 보고와 일치하며, 장형 유두상 암종에서 발현율이 없는 점은 Ruter등의 보고와는 상반되었다. 본 연구에서 관찰된 p53 단백질의 세포질 염색은 아직 갑상선 종양에

서 기술되지 않았으나 65예 중 34예 (52%)에서 관찰되었으며 장형 유두상 암종에서는 17예 (68%)로 통상 유두상 암종의 14예 (54%)에 비해 높았으나 통계학적 유의성은 없었다. 이러한 양성률은 bcl-2 단백질의 발현율과도 일치하여 4예를 제외하고는 장형 및 통상 유두상 암종 모두 p53과 bcl-2 단백질이 공히 같은 세포질의 발현을 보여서 갑상선 유두상 암종의 발생기전에 p53 단백질의 세포질 격리로 인한 불활성화 및 그러한 세포질 이동이 bcl-2 단백질의 기능과 관련이 있음을 시사하였다. 반면 고형성 유형에서 p53 단백질의 세포질 발현이 14예 중 3예에 국한된 것은 위에서 언급한 것과 같은 정상 p53 단백질의 세포질 격리로 인한 불활성화 기전이 고형성 유형의 종양 형성 기전에는 크게 작용하지 않기 때문이라 추측된다.

본 연구에서는 장형 유두상 암종에 특이하게 높은 발현율을 보이는 것으로 알려진 Leu-M1 발현을 조사하였다. Leu-M1은 과립단핵구의 표지자로 과립구, T세포의 일부 및 T세포종양, 만성과립구성 백혈병 등에서 발현되고, 호지킨병의 Reed-Sternberg 세포에서도 발현되지만,²⁴ 상피세포에서도 발현됨이 알려져 있다.⁸ Schroder 등⁵은 갑상선 유두상 암종이 32%에서 발현함을 보고하면서, 특히 높은 병기와 상관관계를 보여 유두상 암종의 불량한 예후와 관련된 표지자로 보고하였다. 최근 Ostrowski 와 Merino는³ 장형 유두상 암종 11예를 포함한 27예의 유두상 암종을 대상으로 Leu-M1 면역염색을 시행하여 장형 및 통상의 유두상 암종에서 각각 100%, 6.25%의 양성률을 보여 장형 유두상 암종이 실지로 통상의 유두상 암종과는 다른, 불량한 예후를 보이는 암종임을 강조하였다. 본 연구에서 Leu-M1의 발현율은 장형 25예 중 21예 (84%), 통상 유두상 암종 26예 중 18예 (69%), 통상 및 고형성 유두상 암종 40예 중 22예 (55%)로 장형 유두상 암종에서 약간 높은 발현율을 보였으나 다른 유형과의 유의한 차이는 없었다. Leu-M1은 고형성 아형에서는 국소적으로 염색되고 그 양성률도 낮아 (29%), p53 및 bcl-2 발현율과 같은 양상을 보였으나, p53 단백질, bcl-2 단백질 양성과는 그 상관관계가 없었다. 본 연구에서는 면역표지자 발현의 비교 분석 뿐 아니라, 예후와 관련된 임상-병리학적 인자에 대해서도 조사하였는데, 갑상선 암종은 그 예후가 매우 좋아 의미있는 생존 곡선을 그리기가 어려웠다. 65예 중 사망한 예는 림프절 전이가 있었던 통상의 유두상 암종 1예로 수술 7년 후 사망하였다. 11예에서 재발을 보였고 장형 유두상 암종과 통상 유두상 암종 간에 유의한 차이는 없었다. 이 외에 종양의 크기, 갑상선 주변 조직의 침윤 여부, 림프절 전이 여부 등을 조사하였으나 세 군 간의 차이를 인정할 수 없었다. 본 연구에서는 이러한 예후 인자 및 면역 염색의 결과를 종합하면 장형 유두상 암종이 통상의 유두상 암종과 뚜렷한 차이를 보이지 않음을 알 수 있었다. 이는 두 가지로 해석할 수 있는데 첫째는 본 연구에서 설정한 장형 유두상 암종의 판정 기준의

잘못일 수도 있고 둘째로는 실지로 장형 유두상 암종이 통상의 유두상 암종과 뚜렷이 다른 질환이 아닐 가능성이 있다. 실지로 문헌마다 장형 유두상 암종의 판정 기준은 다르다. 장형 유두상 암종은 유두상 암종의 10% 미만으로, 처음 Hawk와 Hazard¹는 유두상 구조를 보이면서 키 큰 원주 상피와 호산성 세포질을 가진 암종으로 기술하였고, 대부분 종양의 크기가 6 cm 이상이었고, 22%에서 진단 후 수 년내에 사망하였다. 장형 유두상 암종은 통상의 유두상 암종 부위를 거의 예외없이 포함하며 문헌에 따라 장형 부분이 30%^{2,25-27} 또는 70% 이상일 때³를 기준으로 잡고 있다. 본 연구에서는 표본의 반 이상에서 장형의 형태를 보일 때 장형 유두상 암종으로 분류하였으므로, 판정 기준의 잘못은 아니라고 생각한다. 그러나, 장형 유두상 암종의 빈도는 유두상 암종의 14.9%로 문헌 보고보다 다소 높았으며 이는 병리학자의 재검토로 그 빈도가 올라갈 수 있다는 Ruter 등²⁸의 언급과 일치한다. 최근 문헌에서 장형 유두상 암종은 저분화도의 유두상 암종으로 분류되지만, 50세 이상에서 발생하였을 때 특히 예후적인 의미가 있다는 보고도 있다.²⁹ 고령에서의 종양 발생은 갑상선 종양에서 불량한 예후를 갖는 확립된 예후 인자의 하나이고, 장형 유두상 암종은 문헌상 평균 50세 이상에서 호발하므로, 형태학적 유형보다는 고령에 발생한 경우가 많이 포함되어 예후에 의미있는 차이를 가져왔을 수도 있다. 본 연구에서도 통상의 유두상 암종보다 발생연령이 높았으나 유의한 차이는 아니었다. 그러나 Johnson 등²은 장형이 통상의 유두상 암종과 연령 및 성별, 종양크기 등이 비슷한 군에서도, 갑상선 주위 조직의 침윤, 전이 및 재발에서 유의한 차이를 보였다고 하였다. 반면 임상적으로 주위 장기로 침윤을 보이는 유두상 암종 6예를 대상으로 역으로 연구한 논문에 의하면 이 중 5예가 통상의 유두상 암종이었고, 한 예만 장형 유두상 암종이어서 형태학적 유형만으로 임상소견을 예견할 수 없다고 하였다.³⁰ 결론적으로 장형 유두상 암종은 통상의 유두상 암종과는 뚜렷이 구분되는 형태학적 소견을 보이지만, 본 연구에서는 예후와 관련된 면역 표지자 발현 및 임상지표에서 통상의 유두상 암종과 다른 양상을 인지할 수 없었고 슬라이드 재검토에서도 통상의 유두상 암종병소를 항상 포함하고 있으므로 이 두 질환을 서로 다른 질환으로 분리하여 인식하기 어렵다. 예후와 관련된 의미를 부여하기 위해서는 더 오랜기간의 추적과 더 많은 자료의 축적이 필요하리라 생각된다.

결 론

갑상선의 유두상 암종중 장형 유두상 암종의 예후적인 의의를 관찰하고자 장형 유두상 암종, 고분화성 유두상 암종, 저분화성 유두상 암종들을 선택하여 p53, bcl-2, Leu-M1에 대한 면역조직화학 염색을 시행하고 임상-병리학적 예후 인자와 비교분석하였다. 결과를 요

약하면 다음과 같다.

1. 통상의 유두상 암종, 장형 유두상 암종 및 고형성 유두상 암종은 발생연령, 성비, 종양의 크기 및 림프절 전이, 갑상선 주위 조직 침윤, 재발 등에서 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p > 0.05$).

2. p53 및 bcl-2 단백질의 세포질 발현은 통상의 유두상 암종, 장형 유두상 암종 및 고형성 유두상 암종에서 각각 14/26예 (54%), 17/25예 (68%), 3/14예 (21%) 및 18/26예 (69%), 19/25예 (76%), 5/14예 (36%)로 통계학적 차이가 없었다($p > 0.05$).

3. Leu-M1의 발현도 각각 18/26예 (69%), 21/25예 (84%), 4/14예 (29%)로 통계학적 차이가 없었다 ($p > 0.05$).

4. p53 단백질은 세포질에 발현을 보였고 유형에 관계없이 총 65예 중 p53 단백질과 bcl-2 단백질이 동시에 세포질에 발현되거나 모두 발현되지 않은 예는 각각 33예 (51%), 22예 (34%)로 p53단백과 bcl-2 단백질의 발현율간에 κ (Kappa) 지수가 0.7로 일치도가 높게 나타났고 이는 통계적으로도 유의성이 높았다 ($p < 0.01$). Leu-M1은 p53 및 bcl-2 단백질과의 상관관계가 없었다.

이상의 소견으로 장형 유두상 암종은 통상의 유두상 암종과 예후적 인자의 비교에 있어서 확연히 구분되지 않았고 장형과 통상의 유두상 암종은 암종 발생 중 p53 단백질의 세포질 격리라는 기전으로 p53 단백질의 불활성화를 유도할 가능성이 있고, 이 기전에 bcl-2가 관여하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* 1976; 43: 207-16.
- Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 22-7.
- Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 964-74.
- Ruter A, Dreifus J, Jones M, Nishiyama R, Lennquist S. Overexpression of p53 in tall cell variants of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1996; 120: 1046-50.
- Schroder S, Schwarz W, Rehpenning W, Loning T, Bocker W. Prognostic significance of LeuM1 immunostaining in papillary carcinomas of the thyroid gland. *Virchows Arch A* 1987; 411: 435-9.
- Manetto V, Lorenzini R, Cordon-Cardoc, et al. Bcl-2 and bax expression in thyroid tumors. An immunohistochemical and western blot analysis. *Virchows Arch* 1997; 430: 125-30.
- Pollina L, Pacini F, Fontanini G, Vignati S, Bevilacqua G, Basolo F. bcl-2, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression is related to the degree of differentiation in thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 73: 13-43.

8. Sewell HF, Jaffray B, Thompson WD. Reaction of monoclonal anti LeuM1-a myelomonocytic marker (CD15)- with normal and neoplastic epithelia. *J Pathol* 1987; 151: 279-84.
9. Harris CC, Hollstein M. Clinical implication of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 1318-27.
10. Moll UM, Riou G, Levine AJ. Two distinct mechanisms alter p53 in breast cancer: Mutation and nuclear exclusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7262-6.
11. Moll UM, Laquaglia M, Bernard J, Riou G. Wild-type p53 protein undergoes cytoplasmic sequestration in undifferentiated neuroblastomas but not in differentiated tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4407-11.
12. Takada S, Kaneniwa N, Tsuchida N, Koike K. Cytoplasmic retention of the p53 tumor suppressor gene product is observed in the hepatitis B virus X gene- transfected cells. *Oncogene* 1997; 15: 1895-901.
13. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988; 335: 440-2.
14. Ryan JJ, Prochownik E, Gottlieb CA, et al. c-myc and bcl-2 modulate p53 function by altering p53 subcellular trafficking during the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5878-82.
15. Pezzella F, Turley H, Kuzu I, et al. Bcl-2 protein in non-small cell lung carcinoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 690-4.
16. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1994; 145: 1191-8.
17. Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L, Chiarelli C, Barbareschi M, Viale G. The prevalence of BCL-2 immunoreactivity in breast carcinomas and its clinicopathologic correlates, with particular reference to estrogen receptor status. *Virchows Arch* 1994; 424: 47-51.
18. 이창훈, 서강석. 갑상선 암종에서 Bcl-2 및 p53 단백질의 발현에 관한 면역조직화학적 연구. *부산의대학술지* 1996; 36: 31-44.
19. Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1994; 24: 205-10.
20. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimora H, et al. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 375-81.
21. 이창훈. 갑상선 암종에서 p53 및 MDM2 단백질의 발현에 관한 연구. *대한병리학회지* 1998; 32: 255-60.
22. Ito T, Seyama T, Mizuno T, et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 1992; 52: 1369-71.
23. Donghi R, Longoni A, Pilotti S, Michieli P, Della Porta G, Pierotti MA. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinoma of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1993; 91: 1753-60.
24. de Mascarel A, Coindre JM, de Mascarel I, David B, Trojan M, Broustet A. Leu-M1 antigen expression in acute leukemias. *J Pathol* 1987; 153: 225-32.
25. Terry JH, St. John SA, Karkowski FJ, et al. Tall cell papillary thyroid cancer: incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994; 168: 459-61.
26. Flint A, Davenport RD, Lloyd RV. The tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid. Comparison with the common form of papillary carcinoma by DNA and morphometric analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 169-71.
27. Pilotti S, Collini P, Manzari A, Marubini E, Rilke F. Poorly differentiated forms of papillary thyroid carcinoma: distinctive entities or morphological patterns? *Semin Diagn Pathol* 1995; 12: 249-55.
28. Ruter A, Nishiyama R, Lennquist S. Tall-cell variant of papillary thyroid cancer: disregarded entity? *World J Surg* 1997; 21: 15-21.
29. van den Brekel MWM, Hekkenberg RJ, Asa SL, Tomlinson G, Rosen IB, Freeman JL. Prognostic features in tall cell papillary carcinoma and insular thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 1997; 107: 254-9.
30. Hefer T, Joachims HZ, Eitan A, Munichor M. Are the morphology of papillary thyroid carcinoma and the tumor's behavior correlated? *J Laryngol Otol* 1996; 110: 704-5.