

## Pathology and FNA of Thyroid Cancer

원자력병원 병리과  
이 승 숙

갑상선 암은 미국이나 유럽 등 서양에서는 전체 암 발생의 1% 이내의 드문 종양이지만, 우리나라에서는 전체 암 발생빈도 6위(4.9%), 여성 암 발생의 4위(9.5%)를 차지하는 빈도 높은 암이다. 최근 건강검진을 받는 인구가 증가하면서, 우연히 발견되는 빈도가 늘고 있다.

다른 장기의 암에 비하여 예후가 좋다는 점으로 인해 병리의사들에게는 병리학적 예후인자를 찾으려는 의욕을 별로 불러일으키지 못할 뿐 아니라, 갑상선암의 병리진단이 비교적 쉽고 정형화되어 있으며 분류에 있어서도 수십년간 크게 달라진 부분이 없다는 점 등으로 인해, 우리나라에서 빈도가 높은 암임에도 불구하고 다른 암에 비해 병리의사의 관심과 애정을 충분히 받지 못하고 있는 것이 현실이다. 병리에 입문하면서 제일 처음 진단할 수 있었던 암이 바로 갑상선의 유두암(papillary carcinoma)이다. 그러나 실전에 있어서 악성종양 간의 조직형 구분보다도, 악성과 양성의 경계를 구분 짓기 어려운 경우들을 종종 만나게 되기 때문에, 병리진단에 있어서는 웃으며 들어왔다 울며 나가게 되는 분야라고도 할 수 있다.

### 갑상선암의 분류

갑상선 암의 분류는 크게, follicular cell origin의 differentiated carcinoma로 papillary carcinoma와 follicular carcinoma, poorly differentiated carcinoma, undifferentiated carcinoma(anaplastic carcinoma), 그리고 parafollicular C-cell origin의 medullary carcinoma로 나눌 수 있고, 각각에 여러 가지의 조직학적 variants가 존재한다.

갑상선 암의 90% 이상을 차지하는 것이 differentiated carcinoma에 속하는 유두암(papillary carcinoma)과 여포암(follicular carcinoma)이다. 전체의 70% 이상을 차지하는 papillary carcinoma는 그 명칭이 의미하는 바대로 papillary structure를 보이는 것이 특징이지만, 실제 진단의 근거가 되는 것은 종양세포의 핵에서 보이는 특징들이다. 즉, ground glass(optically clear) nuclei, nuclear pseudo-

inclusions, nuclear grooves 등 핵의 특징을 관찰함으로써 진단할 수 있다. Papillary carcinoma 진단의 근거가 핵의 특징이므로 세포자체를 보는 세침흡인 세포검사(FNA: fine needle aspiration cytology)에서의 진단이 용이하고 정확도가 높다. 이에 반해, follicular carcinoma의 진단근거는 세포 개개의 모양이 아니라 조직학적 패턴에 의존한다는 점에서 동결절편검사나 FNA에 의한 진단이 사실상 불가능하다. Follicular carcinoma는 크게 minimally invasive carcinoma(encapsulated)와 widely invasive carcinoma로 나눈다. Minimally invasive follicular carcinoma는 두꺼운 섬유성 피막으로 둘러싸여 있고, 종양세포들은 대개 작고 단일한 여포세포로 구성되는데 유두암과는 달리 핵질의 변화는 별로 없다. 이러한 종양세포들이 크고 작은 뺨뺨한 follicle의 형태, 육주형(trabecular) 혹은 solid sheet를 이루고 있다. Minimally invasive follicular carcinoma는 세포의 모양이나 패턴에 있어서는 양성병변인 follicular adenoma와 구별이 불가능하고 오로지 종양세포의 피막내 침윤(capsular invasion) 또는 혈관침윤(vascular invasion)을 관찰함으로써만 follicular carcinoma로 진단할 수 있다. 절제된 갑상선에서 종괴를 둘러싸는 피막 전체 절편을 모두 관찰함으로써 adenoma와 carcinoma를 감별할 수 있다. 이런 방식으로 진단이 추구되어도 때로 follicular adenoma로 진단되었던 예에서 10년 혹은 20년 쯤 후 뜻하지 않은 골 전이를 발견하게 됨으로써 처음의 진단이 잘못되었음을 발견하게 되는 경우도 드물게 접할 수 있다. Minimally invasive follicular carcinoma는 림프절 전이나 원격전이도 드물고, 있다 해도 나중에 일어난다. 예후는 매우 좋아서 장기 생존률이 95% 이상이다. 이에 비해 widely invasive follicular carcinoma는 종양주변 갑상선조직으로의 침윤양상이 명백한 경우인데 주변 림프절전이(13~24%) 또는 원격전이(29~50%)가 비교적 흔하고 예후도 불량하여 장기 생존률이 30~50%에 불과하다. 유두암의 핵 특징을 보이지 않고 등근 핵을 가지고 있어 유두암과의 감별진단이 비교적 용이하며, 동결절편검사라도 주변 갑상선 실질로의 침윤이

관찰되면 진단이 가능하다. 그러나, 일부에서 유두암과 여포암 간의 감별진단이 어려운 경우들이 있는데, 드물지 않게 보는 것이 follicular variant of papillary carcinoma의 경우이다. 핵의 특징은 유두암, 조직학적 패턴은 여포암의 것을 따르므로 혼동되기 쉬우며 특히 FNA나 동결절편의 경우 판단이 어렵다.

그 밖에 수질암(medullary carcinoma), poorly differentiated carcinoma, anaplastic carcinoma 등은 그 빈도가 매우 낮지만, 각각 특징적인 조직소견을 보이므로 비교적 진단이 용이하고 differentiated carcinoma에 비해 예후가 나쁘다고 알려져 있다. Poorly differentiated carcinoma는 대부분 insular carcinoma(poorly differentiated follicular carcinoma)를 말하지만, 유두암과 여포암의 중간단계로 볼 수 밖에 없는 세포로 구성된 종양도 이에 속한다.

### 갑상선암 감별진단의 어려움

갑상선암에서는 조직형 구분 보다 더 문제가 되는 경우가 비종양성 양성병변인 nodular hyperplasia(adenomatous goiter)와 유두암 혹은 여포암과의 감별이다. 임상에서는 nodular hyperplasia와 cancer의 감별이 어려운 경우가 종종 있다는 것을 아마도 이해하기 어려울 것이다. 조직슬라이드에 모든 답이 적혀있는 것으로 생각하기 쉽지만 갑상선의 경우 특히 그 구분이 어려운 경우를 심심치 않게 만나게 된다. Nodular hyperplasia에서 papillary structure가 동반되는 경우 papillary carcinoma와의 감별을 요하는데, 우선 핵의 특징을 살펴야하고 최근에는 cytokeratin 19(CK19)의 면역염색이 진단에 매우 도움이 된다. 파라핀 포매조직에서 쉽게 면역염색을 할 수 있어 유용성이 높은 CK19는 papillary carcinoma에서는 미만성 강양성의 염색패턴을 보이는 반면 양성병변에서는 간간히 몇 개의 세포에만 양성반응을 보이므로 감별에 큰 도움이 된다. Follicular adenoma과 nodular hyperplasia와의 감별은 각기 전형적인 경우는 문제될 것이 없으나, 때로 구별하기 힘든 경우가 있다. 일반적으로 follicular adenoma는 단일종괴이며 두꺼운 피막형성이 있다는 점을 감별점으로 강조하지만 이러한 소견만으로는 해결되지 않는 난제도 있다. 심지어 follicular carcinoma와 nodular hyperplasia와의 감별이 어려운 경우도 있는데 때로 Ki-67 proliferation index가 감별에 도움이 되기도 한다.

### 갑상선에서의 FNA와 Frozen Section

갑상선 암의 진단과정은 일반적으로 세침흡인 세포검사

(FNA), 수술 중 동결절편검사, 갑상선절제에 의한 최종 조직진단의 순서를 밟게 된다. 갑상선종의 수술 전 진단에 있어 FNA는 그 유용성을 이미 널리 인정받아 모든 병원에서 쓰이고 있으며, papillary carcinoma의 경우 진단정확도가 95%를 넘는 매우 우수한 방법이다. 그러나 follicular lesion의 경우는 이와 달리 FNA에 의한 진단정확도가 매우 낮으며 동결절편검사라도 정확한 진단을 얻을 수 없기 때문에 수술로 절제된 표본의 최종 현미경적 검사 이전에는 진단할 수 없다.

세포검사서서 갑상선종에 대한 진단의 범주는 1) *Inadequate for diagnosis*, 2) *Benign* (e.g. nodular goiter, cyst, Hashimoto's thyroiditis), 3) *Follicular lesion* (cellular adenomatoid nodule vs. follicular neoplasm), 4) *Follicular neoplasm*, 5) *Suspicious of malignancy*, 6) *Malignant neoplasm* (e.g. papillary carcinoma, medullary carcinoma, anaplastic carcinoma)으로 나누어 보고하도록 권하고 있다.

최근 FNA와 동결절편검사(frozen section)의 유용성에 관한 비교에 관심이 모아졌는데, 세포검사로 분명한 malignancy 혹은 분명한 benign으로 보고된 경우 동결절편검사는 불필요하다는 것이 대세다. FNA에서 suspicious malignancy 혹은 intermediate나 atypical cells로 진단된 경우에는 동결절편검사가 유용한 경우가 있지만, 분명한 양성 혹은 악성의 경우에는 FNA결과와 동결절편검사결과가 달라지는 경우가 흔치 않으므로 불필요하게 수술시간을 연장하게 된다는 반대급부가 강조되고 있다. Follicular neoplasm의 경우 역시 동결절편검사로 더 이상 얻을 정보가 없다는 점에서 그 필요성에 관해 회의적이다. 따라서 FNA상 suspicious malignancy 혹은 intermediate나 atypical cells로 진단된 경우에 한해서 동결절편검사를 하는 것이 바람직 하겠다. 다른 수술에 비하여 갑상선 수술시의 동결절편검사는 병리의사로서 가끔은 피하고 싶은, 가장 골치 아픈 분야에 틀림없다. 특히, 동결절편검사서서 nodular hyperplasia, follicular adenoma, encapsulated follicular carcinoma, follicular variant of papillary carcinoma(모두 follicular & encapsulated lesion)의 감별진단은 병리의사 실력과 경험의 많고 적음을 떠나 해결하기 어려운 한계임을 인식하고 수술방침에 크게 영향을 미치지 않는 한 동결절편검사에 의존하지 않는 방향을 택하도록 권하고 싶다.

### 갑상선암의 예후인자

갑상선암의 예후인자로 쓰이고 있는 것은, 병기결정의 항목인 환자 나이(45세), 종양의 크기(1cm, 4cm), extrathy-

roidal extension, 전이 유무 등이 일반적으로 알려져 있고 이외에도 histologic type, poorly differentiated component의 혼재 등을 예후인자로 보고 있다. 그 밖에 여러 biological markers (ras mutation, p53 immunoreactivity, E-cadherin loss, DNA ploidy) 등이 의미있게 보고 되고 있어 더 많은 연구결과가 축적되면 향후 새로운 예후예측인자로 활용될 가능성이 있다.

### 갑상선암의 Molecular Genetic Features

갑상선암에서의 molecular event로 가장 유명한 것은 proto-oncogene *RET*(a receptor tyrosine kinase)의 활성화

화인데, *RET/PTC* rearrangement는 유두암의 약 30~40%에서 보고되어 있다. 여포암에서는 ras gene mutation과 *PAX8/PPAR $\gamma$*  fusion이 각각 관련성을 보인다고 알려지고 있다.

※ 갑상선암 환자의 진단과 치료과정 중, 병리에서 제공할 수 있는 정보를 얻는데 있어서, 각 암종의 특징을 알고 FNA와 frozen section의 장점과 한계상황을 이해함으로써 불필요한 노력을 줄이고 병리와 임상간의 원활한 의사소통을 바탕으로 서로가 원하고 필요로 하는 바를 알게 되면 보다 مطمئن히 적절하게 환자를 치료해 나가는데 도움이 될 것으로 기대한다.