

세침흡인 검사로 진단된 갑상선 유두상 암종의 세포학적 소견

국립의료원 해부병리과

박정희·장희진·강경하·손진희·서정일

=Abstract=

Cytologic Feature of Papillary Carcinoma of the Thyroid

Jeong Hee Park, M.D., Hee Jin Chang, M.D., Kyung Ha Kang, M.D.,
Jin Hee Sohn, M.D., and Jung Il Suh M.D.

Department of Anatomical Pathology, National Medical Center

Fine needle aspiration biopsy cytology (FNA) is an important diagnostic tool in the management of thyroid nodule. Especially, papillary carcinoma of the thyroid has distinct morphologic features that allow a definite cytologic diagnosis with high degree of accuracy.

We examined the characteristic cytologic features of 57 cases of papillary carcinoma of the thyroid, and their frequency and diagnostic significance were evaluated. The results obtained are summarized as follows :

1. In pattern of cellular arrangement, papillary structure with or without stroma is predominant feature (96%).
2. In individual cell morphology, grooved nuclei (95%), intranuclear cytoplasmic invagination (89%) and nuclear lobulation (74%) are most frequent and important cytologic findings.
3. Chromatin pattern is usually fine. Coarse chromatin is infrequent finding (37%). Nucleoli are inconspicuous. Cytoplasm is plump and distinctly eosinophilic.
4. Psammoma bodies are identified only in 4 cases (7%), but they are considered as helpful diagnostic features.
5. There are other associated findings including multinucleated giant cells (51%), macrophages (37%) and cystic degeneration (16%).

Key words : Papillary carcinoma, Thyroid, Aspiration cytologic features

서 론

세침흡인 검사는 갑상선의 종양 또는 비종양적 질환의 진단에 중요한 도움을 주며, 이 중 특히, 갑상선 유두상 암종에 있어서는 다수의 뚜렷한 형태학적 특징들을 보여주고 있어서 명확한 세포학적 진단을 가능하게 해주며 정확도도 매우 높은 것으로 알려져 왔다.

저자들은 1988년 초부터 1990년 말까지 3년간에 걸쳐 세침흡인 검사로 진단된 갑상선 유두상 암종의 다양한 형태학적 변화를 연구하여 이 질환의 세포학적 소견에는 어떠한 것들이 있으며, 또 기타 동반되는 소견으로는 어떠한 것들이 나타나는지를 조사하는 한편 그러한 소견들이 어느 정도의 빈도로 나타나는지를 연구하여 앞으로의 세침흡인 검사에 의한 갑상선 유두상 종양의 진단에 도움이 되고자 본 연구를 실시하였다.

연구재료 및 방법

1988년 1월초부터 1990년 12월말까지 3년간에 걸쳐 국립의료원 해부병리과에서 실시한 갑상선의 세침흡인 검사는 총 908 예였고, 이 중 갑상선 유두상 암종으로 62 예가 진단되었다. 남녀의 비는 여자가 월등히 많아서 여자 대 남자의 비율은 55:7이었다.

62 예 중 후에 조직검사로 확인된 것이 35 예로 조직학적 진단은 모두 갑상선 유두상 암종이었으며, 이 중 세포학적 진단이 위양성이나 위음성으로 나타난 예는 없었다.

세침흡인 검사는 22 gauge 바늘을 사용해서 실시하였으며, 얻어진 검사물은 슬라이드에 도말되어 95% 알코올 용액에 즉시 고정되었다. 이중 슬라이드의 광학현미경적 재검토가 용이했던 57 예가 연구되었다.

염색방법은 hematoxylin-eosin, Giemsa, periodic acid Schiff (PAS) 및 Papanicolaou 염색을 사용하였

으며, 본 연구에는 hematoxylin-eosin 염색된 슬라이드를 위주로 재검토 되었다.

연구내용은 세포의 배열형태에서는 유두상으로 나타는지, 유두상 중에서도 가운데 혈관이 있는 참유두상인지 판상 또는 합포체인지, 개개의 세포로만 출현하는지 또는 여포형태를 위주로 나타나는지가 연구되었다.

그리고 개개 세포의 모양에 있어서는 특히 핵의 모양을 위주로 검토하였는데, 핵의 대소부동증, 투명핵 또는 핵의 젖빛 유리모양, 핵둘레 염색질률의 응축, 핵내 봉입체, 구, 핵막의 분열 등의 소견을 보았다.

사종체의 출현과 체세포 분열의 유무도 검토되었다. 기타 배경에 동반되는 소견으로 낭성 변화가 있는가, 다헥 거대세포가 나타나는가 또는 대식세포들의 출현이 있는가 등이 관찰 대상이었다.

결 과

갑상선 세침흡인 검사에 의해 진단된 62 예의 갑상선 유두상 암종 중 57 예를 연구하였다.

도말소견에서 세포의 배열양상과 개개 세포의 특징적 소견, 그리고 배경에 동반되는 소견을 위주로 연구하였다.

세포의 배열형태에 있어서는 중심에 혈관과 결체조직이 있는 진성 유두상 구조, 혈관은 없이 세포가 유두상으로 배열되어 있는 유두상 합포체, 주로 여포상의 구조를 이루는 것 그리고 개개 세포로 떨어져 나오는 것으로 나뉘었다(Table 1).

Table 1. Pattern of cellular arrangement

Pattern	Case No.	Percentage
True papilla	39	68
Papillary cluster	16	28
Follicular	1	2
Individual cell	1	2
Total	57	100

1. 세포의 배열양상

진성 유두상 구조는 복잡한 분지성 구조를 가지면서 중심에 혈관과 결체조직을 포함하고 있으며, 주변에 한층 또는 여러층의 종양세포로 둘러싸여 있다 (Fig. 1). 이는 57 예 중 67%인 39 예에서 관찰되었다.

이와는 달리 단순 유두상 합포체는 세포들이 유두상으로 배열되어 있으면서 주변으로는 핵의 관병식상 배열을 보이며 중심에는 혈관과 결체 조직이 없는 구조이다 (Fig. 2).

이는 여포성 증식때에도 나타날 수 있으므로 진성 유두상 구조보다 그 진단적 가치는 떨어지는 것으로 생각된다. 단순 유두상 합포체는 57 예 중 총 45 예에서 발견되었고 이중 진성 유두상 구조가 같이 나타나지 않고 단순 유두상 합포체로만 구성되어 있는 예는 16 예였다.

이 둘의 구별없이 유두상 구조가 나타났던 예는 55 예로서 전체의 96%에서 보였다. 또는 중앙에 작은 내강을 갖는 여포상 구조로만 구성되었거나 전 영역에서 개개의 종양세포로만 구성되고 다른 구조를 이루지 않은 경우도 각각 1 예씩 관찰되었다.

2. 세포형태학적 특성들 (Table 2)

개개 세포는 약간씩 커져 있었고, 세포간의 간격이 뚜렷지 않았으며 대부분 풍부한 호산성의 창백하거나 과립상으로 나타나는 세포질을 가지고 있었다 (Fig. 3). 세포질 내에 미세한 공포가 형성되는 소견도 가끔 나타났다. 핵은 약하게 대소부동증을 보였으며, 핵소체도 가끔씩 관찰되었으나 대부분의 세포에서는 뚜렷지 않았다.

핵분열상은 2 예에서만 보였다. 핵내의 염색질이 미세하게 퍼져 있으면서 투명하거나 젖빛 유리모양으로 보이는 소위 투명핵은 38 예로 67%에서 보였

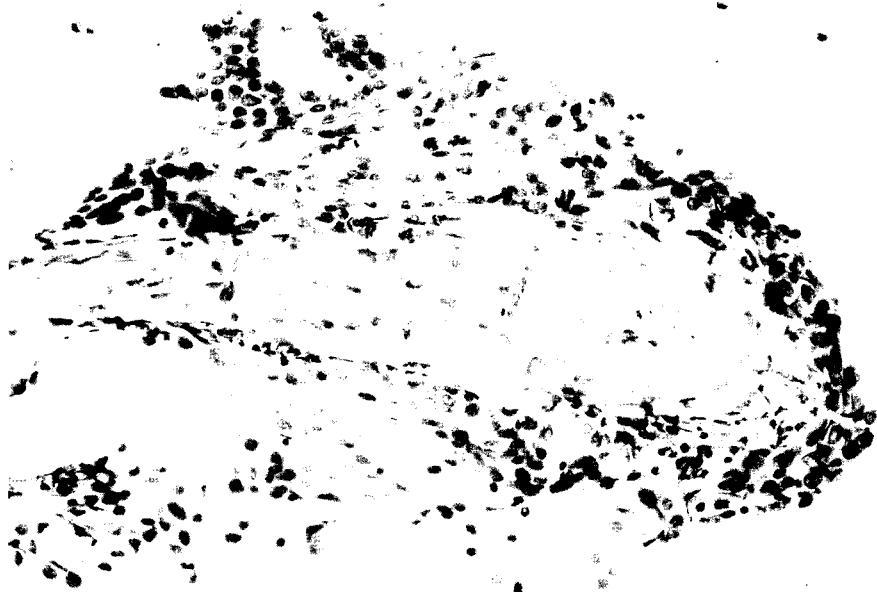


Fig. 1. A true papilla with fibrovascular core is surrounded by one or several layers of neoplastic cells (H-E, $\times 100$).



Fig. 2. A papillary cluster shows peripheral palisading of nuclei without central fibrovascular core (H-E, $\times 400$).

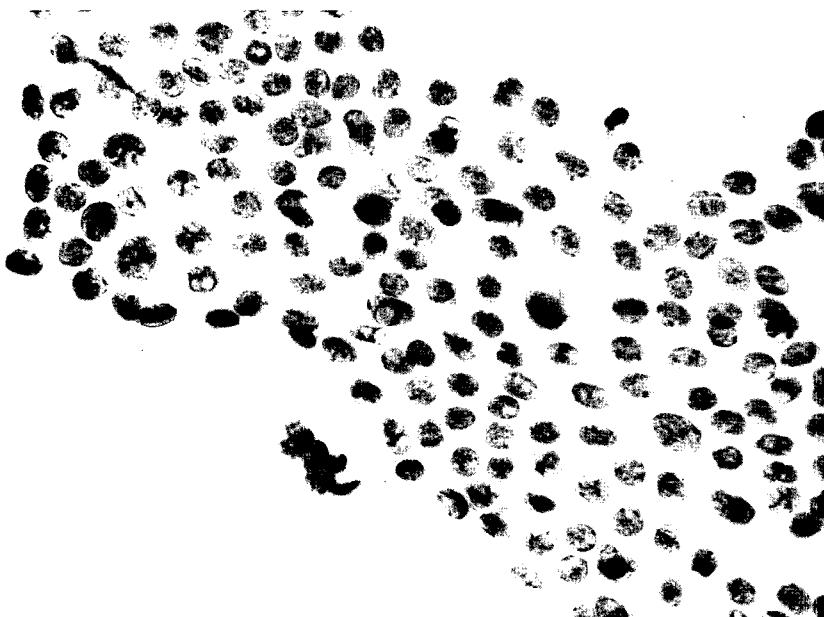


Fig. 3. The tumor cells have abundant eosinophilic granular cytoplasm. Nuclear groove, intranuclear cytoplasmic invagination, and nuclear lobulation are remarkable (H-E, $\times 400$).

Table 2. Individual cell morphology of papillary carcinoma

Characteristics	Case No.	Percentage
Clear ground glass nucleus	38	67
Coarse chromatin	21	37
Nuclear groove	54	95
Intranuclear invagination	51	89
Lobulation of nucleus	42	74
Psammoma body	4	7

다.

핵막 즉 염색질룬이 비후되어 있는 현상은 21 예 즉, 37%에서 보였다.

구핵은 촛점면을 이동하면서 관찰해보면 핵의 종축을 따라 양극에서 핵막과 연결되어 있는 세로선으로 정의되며^{1,2)} 95%인 54 예에서 발견되어서 핵의 모양에 대한 특징 중 가장 흔하게 발견되는 소견으로 나타났다. 핵내 세포질 봉입체는 감상선 유두상

종양의 특징적인 양상으로 경계가 뚜렷한 원형 또는 난원형으로 나타나며 염색도가 낮고 주변은 농축된 염색질에 의해 둘러싸여 있다.

크게 하나 또는 작게 여러개가 한 핵내에 출현할 수 있다. 핵내 세포질 봉입체는 구핵 다음으로 흔하게 나타났던 소견으로서 89%인 51 예에서 보였다.

또한 핵막의 분엽도 자주 나타났는데 이는 전체의 74%인 42 예에서 관찰되었다. 구심성으로 충상화된 석회체로서 유두돌기 내에 흔히 보이는 사종체(Fig. 4)는 대부분 호염기성으로 염색되며 본 예에서는 57 예 중 4 예에서만 나타나서 전체의 7%에서만 보였다.

이상의 여러 세포학적 특성들 중에서 가장 높은 빈도로 출현하는 구핵, 핵내 세포질 봉입체와 핵막의 분엽상 3 가지 소견에 대해서는 한 예당 그러한 소견이 얼마나 자주 나타나는지를 알기 위해 15 개 고배율 시야에서 그런 소견을 갖는 세포의 수를 모



Fig. 4. Concentric lamellated calcified bodies are present in the papillary fronds (H&E, $\times 1,000$).

두 세어 0부터 3등급 까지의 4단계로 나누어 보았다.

구핵의 경우(Table 3) 15개 고배율 시야당 전혀 없으면 0등급, 1개 이상에서 15개 이하까지 나타나는 경우는 1등급, 16개 이상에서 100개 이하까지 보이는 예를 2등급, 101개 이상인 경우는 3등급으로 나누었다. 이때 0등급은 3예, 1등급이 11예, 2등급이 33예이고, 3등급은 10예였다. 따라서 57예 중 0등급과 1등급을 제외한 43예에서는 평균 한 고배율 시야당 1개 이상의 구핵을 갖는 세포를 볼 수 있는 것으로 나타났다.

핵내 세포질 봉입체(Table 4)와 핵막의 분열(Table 5)에 있어서는 15개 고배율 시야당 전혀 없으면 0등급, 1개 이상에서 5개 이하를 1등급, 6개 이상에서 15개 이하는 2등급, 16개 이상은 3등급으로 정하였다.

핵내 세포질 봉입체의 경우는 0등급이 6예, 1등급이 17예, 2등급이 13예, 3등급이 21예로서 전체 57예 중 3등급의 21예를 제외한 36예는 1고배율 시야당 1개 또는 그 미만으로 핵내 세포질 봉입체가 나타나므로 되도록 여러 고배율 시야에서 관찰해야

겠다.

핵막의 분열에 있어서는 0등급이 16예, 1등급이 17예 2등급이 14예, 3등급이 10예로서 구핵이나 핵내 세포질 봉입체보다는 적게 나타나지만 비교적 많은 수에서 나타났다.

3. 동반되는 배경소견(Table 6)

다핵거대 세포는 크기가 매우 크고 핵은 조직구와 유사하며 한 세포내에서 보이는 핵의 수는 다양하다. 세포질은 두꺼우면서 풍부하고 일반적으로 세포질 내에 탐식체는 관찰되지 않는다. 이들은 전체 57예 중 51%인 29예에서 관찰되었다.

탐식세포는 조직구로서 세포질내에 있거나 혹은 없을 수도 있으며, 이러한 세포들은 전체의 37%인

Table 6. Other associated findings

Other findings	Case No.	Percentage
Multinucleated giant cell	29	51
Macrophage	21	37
Cystic degeneration	9	16

Table 3. Occurrence of grooved nuclei

	0 (0/15HPF)	I (1-15/15HPF)	II (16-100/15HPF)	III (↑ 100/15HPF)	Total
Grade					
Case No.	3	11	33	10	57

Table 4. Occurrence of intranuclear cytoplasmic invagination

	0 (0/15HPF)	I (1-15/15HPF)	II (6-15/15HPF)	III (↑ 16/15HPF)	Total
Grade					
Case No.	6	17	13	21	57

Table 5. Occurrence of lobulation of nuclear membrane

	0 (0/15HPF)	I (1-15/15HPF)	II (6-15/15HPF)	III (↑ 16/15HPF)	Total
Grade					
Case No.	16	17	14	10	57

21 예에서 관찰되었다.

남성 변화는 16%인 9 예에서 관찰되었으며, 출혈 소견과 아울러 혈切尔을 탐식한 대식세포, 교질 등이 함께 나타났다.

고 안

세침흡인 검사는 갑상선의 결절을 다루는 데 있어서 중요한 진단적 도구가 되어왔다. 갑상선의 유두상 암종은 갑상선 뿐 아니라 모든 내분비계를 통털어 악성종양 중 가장 흔히 진단되는 것으로서²⁾, 갑상선의 다른 병변과 구분되는 독특한 형태학적 양상을 가지고 있어서 확실한 세포학적 진단을 가능하게 해주며, 정확도도 매우 높다.

Kini 등³⁾은 세포학적 검사의 견지에서 본 갑상선 유두상 암종에 대한 6가지의 진단적 기준을 묘사하였고 이를 세침흡인 검사에 적용하여 94%의 정확도를 보였다.

이때 쓰인 기준은 유두상, 단층의 세포판, 조직 파편, 핵내 세포질 봉입체, 사종체 그리고 다크거대 세포였다.

유두상 구조 중에서도 중심에 혈관 및 결합조직을 갖고 있는 진성 유두상이 있을 때는 유두상 합포체가 나타날 때보다 더 의의가 깊은데 이는 갑상선의 다른 여포성 질환에서도 상피세포의 증식이 심하면 유두상으로 세포가 떨어져 나올 수 있기 때문이다⁴⁾.

본 예에서는 진성 유두상이 68%인 39 예, 유두상 합포체가 79%인 45예에서 나타났으며 구별없이 유두상 구조가 나타난 예는 55 예로서 전체의 96%였다. 따라서 거의 모든 갑상선 유두상 암종의 세포검사 소견에서 유두상이 나타났다.

핵내 세포질 봉입체와 구핵은 둘 다 핵막의 불규칙성과 합입때문에 나타나는 현상이다. Michael 등⁵⁾은 갑상선 유두상 암종에서 흡인세포 검사의 소견에 있어서 구핵의 중요성을 강조하여서 많이 나오는 경우, 즉 고배율시야의 25% 이상에서 나오는 경우 유두상 암종의 진단에 유용한 판정기준으로 쓰일 수 있다고 하였다.

Shurbaji 등은 세포학적 검사물에서 구핵은 100%

의 유두상 암종에서 발견되는 반면, 양성 여포성 결절의 1.8%에서만 나타난다고 하였다⁶⁾.

또한 Deligeorgi-Politi's series⁷⁾에서는 37예의 유두상 암종 중 34 예가 세침흡인 검사에서 구핵을 나타낸 반면, 양성 질환에서는 보이지 않았다고 보고하였다.

본 연구에서도 핵의 구는 95%에서 관찰되어 가장 흔히 나타나고 또한 한 예당 많은 수의 세포에서 보이는 중요한 세포학적 소견으로 생각되었다. 핵내 세포질 봉입체 역시 유두상 암종의 세포학적 진단에 중요한 소견으로 알려져 왔으며 전자 현미경 검사상 핵막의 힘입에 의한 것으로 생각되어 왔다.

세침흡인 검사에서 핵내 세포질 봉입체가 미만성으로 관찰될 경우 유두상 암종의 진단에 상당히 특이성이 높은 것으로 보인다⁸⁾. 그러나 이 봉입체는 여포상 종양, 수질 암종, 기타 다른조직에서도 드물게 보고되며 인공물에 의해 생길 수 있는 위양성 현상과도 감별을 요한다고 하였다⁹⁾.

Hürthle 세포암종에서도 뚜렷한 핵내 세포질 봉입체가 발견되었다는 보고도 있다¹⁰⁾ 본 연구에서도 핵내 세포질 봉입체는 구핵 다음으로 흔하게 나타났던 소견으로서 89%인 51 예에서 관찰되었다.

조직절편¹¹⁾에서 고전적인 핵의 모양은 투명하거나 핵내 염색질이 젖빛유리처럼 흐려보이는 모습을 보여서 소위 고아소녀 Annie의 눈으로도 묘사되어 왔다.

투명핵은 유두상 암종의 조직소견에 대한 여러 다른 문헌에서 51.5%, 83%, 88.2%등의 출현빈도를 보였으며, 본 세포학적 연구에서는 38 예인 67%에서 나타났다. 어떤 관찰자에 의하면, 대부분의 세포에서 투명핵의 존재가 발견되면 유두상 구조가 없이도 여포상 유두상 암종으로 진단할 정도로 갑상선 유두상 암종에 진단적이다.

한편으로는 일부에서는 투명핵을 인공물로 보기도 하는데 이는 동결절편이나 세포학적 도말표본에서 종종 투명핵의 소견이 나타나지 않기 때문이다⁴⁾. 또 다양한 종류의 갑상선 질환에서 발견되는 위투명핵¹²⁾과 구별하기 힘든 경우도 있다.

시종체는 7%인 4 예에서만 관찰되었으므로 갑상

선 유두상 종양의 진단에 유용하기는 하나 드물게 나타나는 소견으로 생각되었다. 또한 드물게는 중독성 갑성선종이나 Hashimoto 갑상선염 등의 다른 갑상선 질환에서도 때때로 볼 수 있다고 한다.

기타 동반되는 배경소견에서 다핵거대세포와 대식세포 그리고 낭성 변화등이 보였다.

낭성변화는 전체의 16%인 9 예에서만 나타나서 비교적 드문 것으로 생각되었다. 또한 낭성 퇴행성 변화가 있을 때는 얻어진 양성 여포세포 또는 종양 세포가 변성되어 있으면 판독이 어려워서 양성질환으로 착오하기 쉬우니 주의하여야 하며 충분한 양의 세포를 포함한 검사물을 얻는 것이 특히 중요하다.

결 론

갑상선의 유두상 암종 57 예의 세침흡인 세포학적 소견을 재검토하고 다음과 같은 세포학적 특징을 관찰할 수 있었다.

1. 세포의 배열양상에 있어서는 유두상 구조가 전체의 96%에서 나타나서 거의 모든 예에서 관찰되었다.
2. 개개세포의 형태학적 특성들에 있어서는 구열핵(95%), 핵내 세포질 봉입체(89%), 핵막의 분엽(74%)이 가장 흔히 관찰되는 중요한 소견으로 나타났다.
3. 염색질은 미세한 과립상으로 보였고, 염색질의 비후는 흔히 관찰되지 않았다(37%). 핵소체는 뚜렷하지 않았다. 세포질은 풍부하였고 뚜렷한 호산성을 보였다.
4. 사종체는 4 예(7%)에서만 나타나서 유용한 진단적 소견이나 비교적 드물게 관찰되었다.
5. 기타 동반되는 소견으로서는 다핵거대세포, 탐식세포, 낭성 변화등이 관찰되었다.

참 고 문 헌

1. Gould E, Watzk L, Chamizo W, et al : 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
2. Ramzy I : Clinical cytopathology and aspiration biopsy. Connecticut, Appleton and Lange, 1990, pp 283-286
3. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, et al : Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 24 : 511-521, 1980
4. Livolsi VA : Surgical pathology of the thyroid, Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 136-172.
5. Rupp M, Ehya H : Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 33 : 21-26, 1989
6. Shurbaji MS, Gupta PK, Frost JK : Nuclear grooves : A useful criterion in the cytopathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 4 : 91-94, 1988
7. Deligeorgi PH : Nuclear crease as a cytodiagnostic feature of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol* 3 : 307-310, 1987
8. Schmid KW, Lucchiari P, Ladurner D, et al : Papillary carcinoma of the thyroid gland : Analysis of 94 cases with preoperative fine needle aspiration cytologic examination. *Acta Cytol* 31 : 591-594, 1987
9. 이창훈, 서강석 : 갑상선 유두상 암종에서의 구핵. 대한 병리학회지 25 : 185-195, 1991
10. Thranov I, Francis D, Oslen J : Intranuclear cytoplasmic invaginations in a Hürthle-cell carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 27 : 341-344, 1983
11. 김재영, 이중달 : 갑상선의 유두상 암종에서 투명핵의 진단적 가치. 한양의대학술지 9 : 89-98, 1989
12. Chan JKC, Saw D : The grooved nucleus : A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 10 : 672-679, 1989