

갑상선 유두암에서 MHC class II 항원의 발현과 임상양상과의 관계

충남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹, 을지외과대학교 내과학교실²

이준철 · 김설영 · 최윤선 · 배연선 · 김윤정 · 이인석 · 권기현 · 나소영
구본정 · 김영건 · 노흥규 · 이생금¹ · 김진만¹ · 조영석² · 송민호

The Relationship between the Expression of MHC Class II Antigens and the Clinical Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma Patients

Jun Chul Lee, Seul Young Kim, Yun Sun Choi, Youn Sun Bai, Yun Jeung Kim,
Ihn Suk Lee, Ki Hyun Kwon, So Young Rha, Bon Jeong Ku, Young Kun Kim,
Heung Kyu Ro, Shengjin Li¹, Jin Man Kim¹, Young Suk Jo², Minho Shong

Department of Internal Medicine, Department of Pathology¹, Chungnam National University College of Medicine; and
Department of Internal Medicine², Eulji University Hospital

ABSTRACT

Background: Papillary thyroid carcinoma is among the most curable cancers, but some patients are at high risk for recurrence or even death. MHC antigens are essential molecules for the pathogenesis of carcinoma and also the physiologic immune responses against tumor. However, there is no data about the relationship between the expression of MHC antigens and the clinical prognosis of papillary thyroid carcinoma patients.

Methods: We analyzed the relationship between the various prognostic factors and the MHC antigen expression by conducting a retrospective study of 215 patients, who had undergone thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma between 1987 and 2003.

Results: The expressions of MHC class II antigens were more frequent in papillary thyroid carcinoma than in the other thyroid diseases. Yet there was no statistically significant relationship between most of the clinicopathological factors and the expression of MHC class II antigens in papillary thyroid carcinoma patients. Interestingly, an HLA-DR expression was found in 8 (30.8%) of the 26 patients in the recurrence group and in 13 (76.5%) of the 17 patients in the non-recurrence group, and HLA-DP/DQ immunoreactivity was positive in 10 (38.5%) cases of the recurrence group and in 14 (82.4%) cases of the non-recurrence group.

Conclusion: Papillary thyroid carcinoma showed a more frequent expression of MHC Class II antigens. However, the recurred papillary thyroid carcinoma showed a tendency to downregulate the expression of MHC class II antigens. Hence, the molecular mechanism for the expression of MHC class II antigens might have a role in the recurrence of papillary thyroid carcinoma. (J Kor Endocrinol Soc 22:26~34, 2007)

Key Words: Major histocompatibility complex, Papillary thyroid carcinoma, Recurrence

서 론

갑상선암은 최근 들어 발생률이 급격히 증가하는 암으로 '2002년 한국중앙암등록사업 연례 보고서'에 의하면 전체

악성종양의 약 4.9%를 차지하여 6번째로 흔한 암이며 여성에서는 4번째로 많이 발생하는 암으로 조사되었다[1]. 갑상선 유두암은 전체 갑상선암의 약 80%를 차지하며 갑상선 상피세포에서 기원하는 것으로 알려져 있으며[2,3] 10년 생존율이 90% 이상으로 보고되고 있다. 그러나 재발된 갑상선 유두암의 경우에는 50~60%의 높은 사망률을 보이고, 기도 및 식도 등의 주변 장기를 침범하는 침습성 갑상선 유두암

접수일자: 2006년 7월 27일

통과일자: 2006년 11월 16일

책임저자: 송민호, 충남대학교병원 내분비내과

인 경우에도 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다 [4~5]. 따라서 진단 당시에 갑상선 유두암의 재발 가능성을 예측할 수 있는 분자표지자의 개발과 침습성 또는 난치성 갑상선암의 새로운 치료 방법에 관한 연구가 임상적으로 중요한 과제로 제기되고 있다.

최근 암의 발생과 이에 대한 면역학적 반응에 대한 다양한 연구의 결과로 생체 내 정상적으로 존재하는 면역감시기구 중 T세포나 자연살해세포(natural killer cell) 등의 세포성 면역기능의 활성화가 종양세포를 인지하고 소멸시키는 주요 역할을 담당함이 알려지고 있다. 많은 조직학적 연구 결과에서 대부분의 종양에서는 T림프구, 자연살해세포, 대식세포 등의 단핵구의 침윤이 관찰되며 종양 주변의 림프절에서 다수의 활성화된 림프구와 대식세포들이 관찰되었다. 또한 악성 흑색종이나 유방암의 일부에서는 면역반응에 의한 종양 내 림프구의 침윤이 있는 경우 림프구의 침윤이 없는 종양에 비해 좋은 예후를 나타낸다는 것이 증명된 바도 있다[6].

종양세포에 특이적으로 작용하는 T세포의 활성화 과정은 이를 조절하는 항원전달세포(antigen-presenting cell)의 역할이 선행되어야만 한다. 주조직적합복합체항원(major histocompatibility complex antigen, MHC antigen)은 항원전달 과정에서 가장 필수적인 분자로 세포 표면에 발현되어 펩티드(peptide) 형태로 가공된 종양항원(tumor antigen)을 T세포에 전달하는 역할을 담당한다. 종양세포는 이러한 정상적인 면역반응을 극복하기 위해 MHC class II 항원의 발현을 억제하는 능력을 가지고 있으며, 이는 간세포암이나 일부 악성 림프종에서 MHC class II 항원 발현의 억제가 종양의 재발 및 예후와 밀접한 관련이 있다는 보고를 통해 뒷받침되고 있다[7,8]. 그러나 Hwang 등[9]은 RET/PTC (rearranged in transformation/papillary thyroid carcinoma) 재배열을 지닌 갑상선 유두암에서 MHC class II 항원의 발현이 증가된다는 보고를 한 바 있다.

이에 저자들은 갑상선 유두암과 다른 악성 종양 및 자가면역성 또는 비자가면역성 양성 질환에서의 MHC class II 항원의 발현이 차이가 있는지 확인하고, 갑상선 유두암에서 MHC class II 항원 발현이 간세포암이나 악성림프종에서와 같이 임상양상에 영향을 미치는지를 조사하고자 이 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1987년 11월부터 2003년 8월까지 갑상선 절제술을 시행 받았던 환자 215명을 대상으로 하였다. 전체 173명의 갑상선암 환자들 중 갑상선 유두암이 138명, 갑상선 여포암이 28명, 갑상선 수질암이 4명, 역형성암이 3명이었으며, 양성

질환으로 진단을 받은 환자들은 결절성 과형성이 6명, 미만성 과형성이 5명, 이급성 갑상선염이 2명, 하시모토 갑상선염이 10명, 여포성 선종이 21명이었다. 대상 환자 중 2명은 병리학적으로 유두암과 하시모토 갑상선염을 동시에 진단 받았다.

2. 면역조직화학적 염색

염색을 위해서 우선 10% 포르말린(formalin) 고정 후 파라핀(paraffin) 포매된 조직을 4 µm 두께의 절편으로 깎은 후 슬라이드에 붙여 60°C 오븐에서 1시간 동안 가열하고, histoclear와 크실렌(xylene)을 3:1로 혼합한 탈랍제(dewaxing agent)에 60°C에서 3회, 실온에서 1회 처리하여 탈과라핀화 하였다. 무수알코올에 실온에서 4회 처리하여 흡수시키고 내재성 과산화효소 활성을 없애기 위하여 0.3% H₂O₂-methanol을 40°C에서 2분간 가한 후 완충액으로 세척 하였다. 다음으로 정상 차단혈청과 40°C에서 2분간 반응시킨 후 일차항체로 MHC class-I (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, 1:200), HLA-DR (Abcam Inc, Cambridge, MA, 1:50)과 HLA-DQ (Abcam Inc, Cambridge, MA, 1:50)를 사용하여 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. 세척 후 바이오틴(biotin)화된 이차항체와 상온에서 30분간 반응시키고 세척 후 peroxidase enhancer reagent를 1회 처리하였다. 색소원(chromogen)을 40°C에서 10분간 2회 반응토록 하였으며 헤마톡실린(hematoxylin) 대조염색을 하였다. 세척 후 수성매체로 봉입하고 건조시켰다.

MHC class I 항원과 MHC class II 항원을 발현하는 것으로 알려진 림프구, 섬유모세포, 혈관내피세포 등의 간질세포(stromal cell)를 양성대조군으로, 정상 갑상선 상피세포를 음성대조군으로 하여 대상 환자의 조직에서 MHC 항원의 특이성 및 면역반응의 정도를 평가하였다. 염색의 강도와 염색된 세포의 비율에 따라 반정량적으로 평가하여 등급을 분류하였다. 전혀 염색이 되지 않은 경우를 0등급, 국소적 염색 양상을 보이거나 매우 약한 염색 강도를 보이는 경우를 1등급, 조직 내 대부분의 세포에서 중등도의 양성을 보이는 경우를 2등급, 대부분의 세포에서 강한 양성을 보이는 경우 3등급으로 정의하였고 최종적으로 0등급과 1등급을 음성으로 판정하였으며 2등급과 3등급을 양성으로 판정하였다(Fig 1).

3. 임상양상 분석

임상양상에 대한 분석은 의무기록을 검토하였으며 병리학적인 진단 및 진단 당시의 나이 및 성별 등의 임상적 인자들을 조사하였다. 갑상선 유두암 환자의 경우, 수술 시 종양의 크기와 림프절 전이, 주변조직 침습 여부, 원격전이 여부 등의 병리학적인 인자들과 수술 후 재발에 대한 추적조사 결과를 후향적으로 분석하였다. 림프절 전이는 수술 전 시행한 경부 림프절 생검이나 수술 중 림프절 절제를 통해 조직학

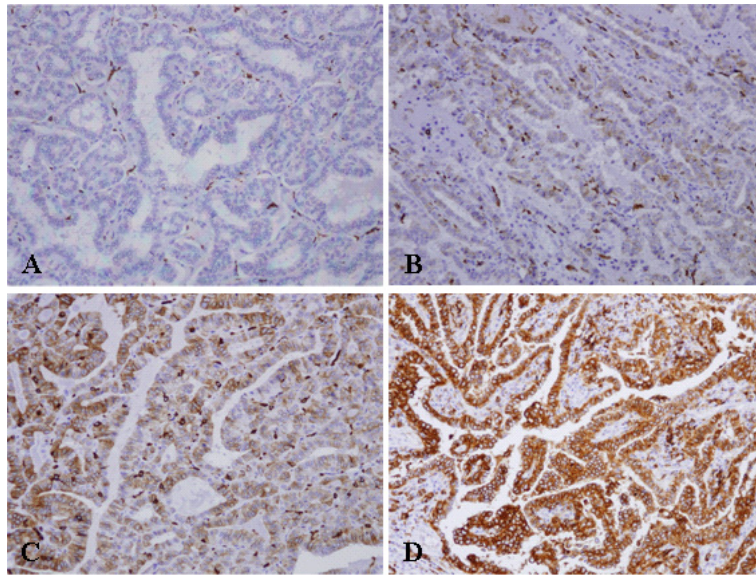


Fig. 1. Immunohistochemical staining of MHC class II antigen expression in papillary thyroid carcinoma.

(A, B) Immunohistochemistry in thyroid epithelium of papillary thyroid carcinoma showed negative value (grade 0 and 1). Original magnification: $\times 200$. (C, D) Immunohistochemistry detecting the MHC class II antigen in papillary thyroid carcinoma showed positive value (grade 2 and 3). Original magnification: $\times 200$.

적으로 확진된 예로 한정하였다. 갑상선암의 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer Recommendations) 2002년 기준에 따랐다[10].

갑상선 유두암으로 수술을 받은 환자들 중 하시모토 갑상선염을 동시에 진단 받은 환자들은 제외한 후 ^{131}I 스캔상 잔여종양이 남아 있지 않고 T_4 투여를 최소 4주 이상 중단하여 내인성 갑상선자극호르몬 농도를 $30 \mu\text{U}/\text{mL}$ 이상으로 올린 상태에서 측정된 갑상선글로불린이 $2 \text{ ng}/\text{mL}$ 미만이며 초음파 검사와 스캔상 이전에 관찰되지 않던 새로운 병변이 없는 경우를 완전관해로 정의하여 43명을 선별하였다. 선별된 환자들을 대상으로 재발 유무를 평가하여 재발군과 비재발군으로 다시 분류하였다. 재발의 정의는 1) ^{131}I 스캔상 이전에 관찰되지 않던 새로운 병변이 관찰된 경우와 2) T_4 투여를 최소 4주 이상 중단하여 내인성 갑상선자극호르몬 농도를 $30 \mu\text{U}/\text{mL}$ 이상으로 올린 상태에서 갑상선글로불린이 $2 \text{ ng}/\text{mL}$ 이상이면서 경과에 따라 증가하는 경우로 하였다[11,12]. 또한 3) 신체검사서 발견된 종괴나 림프절 종대는 반드시 조직 생검을 통해 병리학적으로 암이 확인된 경우를 재발로 정의하였으며 조직학적 진단이 이루어지지 않은 경우는 연구에서 배제하였다. 이 3가지 기준 중에 1가지 이상을 만족하는 경우만을 최종적으로 재발로 판정하였다.

4. 통계분석

주조직적합복합체항원의 발현 유무와 갑상선 유두암의 임상양상 사이의 상관관계는 Pearson Chi-Square test로 분석하였다. 대상군 간의 다양한 변수 비교에는 Independent-samples t-test와 Pearson Chi-Square test를 이용하였으며 기대도수가 5 미만인 경우에는 Fisher's exact test를 사용하였다. 갑상선 유두암의 재발 여부 및 MHC class II 항원의 발현 유무에 따른 종양 크기의 변화 양상을 분석하기 위해 경향 분석을 수행하는 선형 대 선형 결합법 (Linear-by-linear association)을 사용하였다. 통계처리는 SPSS 14.0 for Window 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. 갑상선 질환에 따른 MHC class II 항원의 발현

대상 환자들을 질환에 따라 갑상선암, 하시모토 갑상선염 및 기타 양성 질환군으로 분류한 후 MHC class II 항원의 발현 유무를 조사하였다. 결절성 과형성, 미만성 과형성, 아급성 갑상선염, 여포성 선종 등은 기타 양성 질환으로 분류되었다. 악성 질환군에는 173명, 하시모토 갑상선염군에는 10명, 기타 양성 질환군에는 34명이 포함되었다. 악성 질환

Table 1. Comparisons of MHC class II antigen expressions between malignant diseases, Hashimoto's thyroiditis and other benign diseases

	Malignant disease *	Hashimoto's thyroiditis	Other benign disease †	Overall	P value ‡
HLA-DR					
Positive	52 (30.1)	6 (60.0)	1 (2.9)	59 (27.2)	< 0.01
Negative	121 (69.9)	4 (40.0)	33 (97.1)	158 (72.8)	
HLA-DP/DQ					
Positive	70 (40.5)	8 (80.0)	2 (5.9)	80 (36.9)	< 0.01
Negative	103 (59.5)	2 (20.0)	32 (94.1)	137 (63.1)	

* Malignant disease; papillary thyroid carcinoma (138), follicular thyroid carcinoma (28), medullary thyroid carcinoma (4), anaplastic thyroid carcinoma (3).

† Other benign disease; nodular hyperplasia (6), diffuse hyperplasia (5), subacute thyroiditis (2), follicular adenoma (21).

‡ Malignant disease vs. Other benign disease, Pearson Chi-Square test.

Table 2. Comparisons of MHC class II antigen expression between follicular thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma

MHC class II-no. (%)	Positive	Negative	P value *
HLA-DR			
Papillary thyroid carcinoma	51 (37.0)	87 (63.0)	< 0.01
Follicular thyroid carcinoma	1 (3.6)	27 (96.4)	
Overall	52 (31.3)	114 (68.7)	
HLA-DP/DQ			
Papillary thyroid carcinoma	66 (47.8)	72 (52.2)	< 0.01
Follicular thyroid carcinoma	3 (10.7)	25 (89.3)	
Overall	69 (41.6)	97 (58.4)	

* Papillary thyroid carcinoma vs. Follicular thyroid carcinoma, Pearson Chi-Square test.

군 중 52명(30.1%)에서 HLA-DR 항원이 양성이었으며 70명(40.5%)에서 HLA-DP/DQ 항원이 양성이었다. 자가면역성 양성 질환군에서는 6명(60.0%)에서 HLA-DR 항원이 양성이었으며 8명(80.0%)에서 HLA-DP/DQ 항원이 양성이었다. 한편 기타 양성 질환의 경우 HLA-DR 항원과 HLA-DP/DQ 항원이 각각 1명(2.9%), 2명(5.9%)에서만 양성이었으며 모두 이급성 갑상선염으로 진단을 받은 환자들이었다($P < 0.01$, Table 1).

2. 갑상선 분화암의 조직학적 유형에 따른 MHC class II 항원의 발현

악성 질환군에서 수술암으로 진단 받은 4명과 역형성암으로 진단 받은 3명은 통계학적 분석에서 제외된 후 나머지 166명의 환자에서 MHC class II 항원의 발현 양상을 살펴 보았다. HLA-DR 항원의 경우 갑상선 유두암에서 51명(37.0%)이 양성으로 확인되어 1명(3.6%)만이 양성으로 확인된 갑상선 여포암에 비해 보다 흔하게 발현됨을 알 수 있었으며($P < 0.01$, Table 2) HLA-DP/DQ 항원의 경우 유두암에서 66명(47.8%), 여포암에서 3명(10.7%)이 양성으로,

역시 갑상선 유두암에서 흔하게 발현됨을 확인하였다($P < 0.01$, Table 2).

3. 갑상선 유두암에서 MHC class II 발현 유무에 따른 임상조직학적 특성

갑상선 유두암에서 MHC class II항원의 발현을 확인한 저자들은 이들의 발현 유무에 따른 임상양상의 차이에 대해 조사하였다. 전체 갑상선 유두암 환자 138명을 대상으로 분석을 수행하였으며, 병기에 따른 환자수는 I기가 93명(67.4%)으로 가장 많았으며 II기가 8명(5.8%), III기가 32명(23.2%), IV기가 5명(3.6%)이었다. HLA-DR 항원의 경우 발현 유무에 따라 성별, 종양의 크기, 림프절 전이, 주위조직 침습 여부, 원격전이 여부, 병기 등에 유의한 차이가 없었으나 항원이 양성인 환자들의 나이가 46.0 ± 14.8 세로 음성인 환자들의 40.7 ± 14.8 세에 비해 더 많았다($P = 0.04$, Table 3). 이와는 달리 HLA-DP/DQ 항원의 경우 발현 유무에 따른 여러 임상적 인자 및 병리학적 인자들의 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

Table 3. Comparisons between clinical and pathological factors according to the MHC class II antigen expression

Characteristics	HLA DR		P	HLA DP/DQ		P
	Positive	Negative		Positive	Negative	
Age-no. (%)						
< 45 yr	25 (49.0)	56 (64.4)	0.11*	38 (57.8)	43 (59.7)	0.93*
≥ 45 yr	26 (51.0)	31 (35.6)		28 (42.2)	29 (40.3)	
Mean (yr)	46.0 ± 14.8	40.7 ± 14.8	0.04‡	42.5 ± 14.2	42.8 ± 15.7	0.91‡
Gender-no. (%)						
Female	42 (82.4)	74 (85.1)	0.86*	57 (86.4)	59 (81.9)	0.63*
Male	9 (17.6)	13 (14.9)		9 (13.6)	13 (18.1)	
Tumor size (T)-no. (%)						
T ≤ 2 cm	26 (51.0)	33 (37.9)	0.31†	30 (45.5)	29 (40.3)	0.34†
2 cm < T ≤ 4 cm	20 (39.2)	47 (54.0)		32 (48.5)	35 (48.6)	
T > 4 cm	5 (9.8)	7 (8.0)		4 (6.1)	8 (11.1)	
Mean (cm)	2.5 ± 1.7	2.6 ± 1.1	0.82‡	2.5 ± 1.5	2.7 ± 1.2	0.36‡
Extrathyroid invasion-no. (%)						
No	35 (68.6)	65 (74.7)	0.57*	48 (72.7)	52 (72.2)	1.00*
Yes	16 (31.4)	22 (25.3)		18 (27.3)	20 (27.8)	
Nodal metastasis-no. (%)						
No	30 (58.8)	52 (59.8)	1.00*	39 (59.1)	43 (59.7)	1.00*
Yes	21 (41.2)	35 (40.2)		27 (40.9)	29 (40.3)	
Distant metastasis-no. (%)						
No	0 (0)	0 (0)	1.00*	0 (0)	0 (0)	1.00*
Yes	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Stage-no. (%)						
I	29 (56.9)	64 (73.6)	0.07*	43 (65.2)	50 (69.4)	0.81*
II	3 (5.9)	5 (5.7)		5 (7.6)	3 (4.2)	
III	18 (35.3)	14 (16.1)		16 (24.2)	16 (22.2)	
IV	1 (2.0)	4 (4.6)		2 (3.0)	3 (4.2)	

* Pearson Chi-Square test.

† Linear-by-linear association.

‡ Independent-samples t-test.

4. 갑상선 유두암의 재발 유무에 따른 MHC 항원의 발현

43명의 갑상선 유두암 환자를 대상으로 재발 또는 완전 관해 등의 임상양상에 따른 MHC class I과 MHC class II 항원의 발현의 차이에 대해 분석하였다. 연구 대상에 포함된 환자들의 평균 연령은 45.3 ± 14.8세였으며 여자가 35명으로 81.4%를 차지하였고 수술 이후의 추적관찰 기간은 평균 106.2 ± 46.7개월이었다. 재발군에는 26명이 포함되었고 비재발군에는 17명이 포함되었다. 조직 검사를 통해 재발이 확인된 환자는 14명이었으며 ¹³¹I 스캔과 갑상선글로불린의 측정을 통해서 재발로 판정 받은 환자는 8명이었고 이들의 갑상선자극호르몬과 갑상선글로불린의 평균값은 74.5 ±

30.7 uU/mL, 59.2 ± 69.1 ng/mL이었다. ¹³¹I 스캔상 재발의 증거가 없으나, 갑상선글로불린의 상승으로 재발이 확인된 환자는 2명으로 이들의 갑상선글로불린치는 각각 11.5 ng/mL, 17.0 ng/mL이었다. 재발군과 비재발군에서 추적관찰 기간이 각각 120.0 ± 50.1개월, 85.2 ± 32.0개월로 재발군에서 더 길었으나(P = 0.01) 나이 및 성별 분포는 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 또한, 주변조직으로의 침윤, 림프절 전이 및 원격전이 등의 병리학적 예후 인자에서는 유의한 차이를 확인할 수 없었으나 진단 당시 종양의 평균 크기 경우 재발군이 3.2 ± 1.5 cm으로 비재발군의 평균 크기인 2.2 ± 0.7 cm에 비해서 컸으며(P = 0.01, Table 4) AJCC 기준에 따라 종양의 크기를 분류하고 분석한 결과 갑상선 유두암이 재발한 경우가 비재발군에 비하여

Table 4. Baseline characteristics of patients between recurrence group and non recurrence group in papillary thyroid carcinoma

Characteristics	Recurrence group (N = 26)	Non recurrence group (N = 17)	Overall (N = 43)	P value *
Follow-up duration (month)	120.0 ± 50.1	85.2 ± 32.0	106.2 ± 46.7	0.01
Age-no. (%)				
< 45 yr	11 (42.3)	9 (52.9)	20 (46.5)	0.71 [†]
≥ 45 yr	15 (57.7)	8 (47.1)	23 (53.5)	
Mean (yr)	45.5 ± 17.0	45.1 ± 11.0	45.3 ± 14.8	0.94
Gender-no. (%)				
Female	21 (80.8)	14 (82.4)	35 (81.4)	1.00 [‡]
Male	5 (19.2)	3 (17.6)	8 (18.6)	
Tumor size (T)-no. (%)				
T ≤ 2 cm	9 (34.6)	10 (58.8)	19 (44.2)	0.03 [§]
2 cm < T ≤ 4 cm	10 (38.5)	7 (41.2)	17 (39.5)	
T > 4 cm	7 (26.9)	0 (0)	7 (16.3)	
Mean (cm)	3.2 ± 1.5	2.2 ± 0.7	2.8 ± 1.3	0.01
Extrathyroid invasion-no. (%)				
No	15 (57.7)	12 (70.6)	27 (62.8)	0.59 [†]
Yes	11 (42.3)	5 (29.4)	16 (37.2)	
Nodal metastasis-no. (%)				
No	12 (46.2)	11 (64.7)	23 (53.5)	0.38 [†]
Yes	14 (53.8)	6 (35.3)	20 (46.5)	
Nodal metastasis-no. (%)				
No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00 [†]
Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Stage-no. (%)				
I	14 (53.8)	12 (70.6)	26 (60.5)	0.03 [†]
II	0 (0)	2 (11.8)	2 (4.7)	
III	11 (42.3)	1 (5.9)	12 (27.9)	
IV	1 (3.8)	2 (11.8)	3 (7.0)	

* Recurrence group vs. Non-recurrence group.

† Pearson Chi-Square test.

‡ Fisher's exact test.

§ Linear-by-linear association.

|| Independent-samples t-test.

크기가 큰 경향을 보였다($P = 0.03$, Table 4). 또한 재발군에 속한환자들이 통계학적으로 의미 있게높은 병기에 속함을 알 수 있었다($P = 0.03$, Table 4).

MHC class I 항원의 발현은 불분명한 염색으로 인해 판정이 불가능한 7명을 제외한 36명에서 조사되었는데 재발군에서는 4명(25.0%)이 양성이었으며 비재발군에서는 7명(35.0%)이 양성으로 확인되어 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다($P = 0.39$). 또한 MHC class I 항원의 발현 유무에 따라 나이, 성별, 종양의 크기, 림프절 전이, 주위조직 침습, 원격전이, 병기 등의 임상병리학적 인자들을 비교해 본 결과

통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(자료 제시 안 함). 그러나 MHC class II 항원의 경우 재발군에서 HLA-DR 항원과 HLA-DP/DQ 항원은 각각 8명(30.8%), 10명(38.5%)에서 양성이었으나 비재발군에서는 HLA-DR 항원과 HLA-DP/DQ 항원이 각각 13명(76.5%), 14명(82.4%)에서 양성으로 확인되어 통계학적으로 의미 있는 차이를 나타내었다(HLA-DR; $P = 0.01$, HLA-DP/DQ; $P = 0.01$, Table 5)

Table 5. Comparisons of differences in the expression of MHC antigens in recurrence group and non-recurrence group in papillary thyroid carcinoma

MHC antigens-no. (%)	Positive	Negative	P value*
MHC class I			
Recurrence group	7 (35.0)	13 (65.0)	0.39
Non-recurrence group	4 (25.0)	12 (75.0)	
Overall	11 (30.6)	25 (69.4)	
HLA-DR			
Recurrence group	8 (30.8)	18 (69.2)	0.01
Non-recurrence group	13 (76.5)	4 (23.5)	
Overall	21 (48.8)	22 (51.2)	
HLA-DP/DQ			
Recurrence group	10 (41.7)	16 (84.2)	0.01
Non-recurrence group	14 (58.3)	3 (15.8)	
Overall	24 (55.8)	19 (44.2)	

* Recurrence group vs. Non-recurrence, Pearson Chi-Square test.

고 찰

갑상선암은 가장 흔한 내분비계 악성 종양으로 원발 종양에 대한 수술을 통해 완치를 기대할 수 있는 암이다. 그러나 갑상선 분화암 환자의 약 10~20%에서 재발을 경험하며 이 경우 예후는 급격하게 악화되는 것으로 알려져 있다[5]. 현재까지 진행된 많은 연구에도 불구하고 갑상선암의 진행에 따른 재발 및 주위조직에 대한 침습 성향을 미리 예상할 수 있는 적당한 분자표지자가 없는 상태이다.

체액성 면역반응 보다는 세포성 면역반응이 이식된 종양 세포에 대한 거부반응에 더욱 깊게 관여한다는 사실은 이미 동물실험을 통해 밝혀진 상태이다[13]. 현재 인간의 T림프구에 의해 인지되는 종양항원에 대한 연구들이 광범위하게 진행되고 있으며 종양세포에 특이적으로 작용하는 T세포의 활성화 과정에 선행되는 MHC 항원의 항원전달 과정에 대한 연구가 지속되고 있다. MHC 항원은 펩티드 항원과 결합한 후 세포표면에 발현되어 항원특이 T세포에 항원을 전달하는 역할을 담당한다. 구조적으로 서로 다른 MHC class I 과 MHC class II 항원으로 발현되며 이는 각각 CD8 양성 세포독성 T림프구와 CD4 양성 T림프구에 의해 인지된다. MHC class I 항원은 핵을 지닌 모든 세포에서 발현되며 비정상적으로 발현된 단백질이나 돌연변이 자가단백(mutated self-protein)의 형태로 나타나는 종양항원과 결합하여 세포 표면에 발현된다. 이와 달리 MHC class II 항원은 수지상 세포(dendritic cell), B림프구, 대식세포 등의 특정 세포에만 발현되어 탐식된 세포의 미생물이나 단백질과 결합하여 세포 표면에 발현되며 이는 대식세포의 탐식작용을 활성화시키거나 B림프구에 의한 항체 생산을 유발한다[14].

세포 내 종양항원에 반응하는 MHC class I 항원은 대부분의 종양세포에서 발현이 증가되어 있으며 종양세포에 대한 방어기전으로 인해 발현이 억제되는 경우 수지상세포 등의 세포성 면역반응의 공격 대상이 된다[15,16]. 또한 종양 세포는 MHC class II 항원의 발현을 억제함으로써 CD4 양성 T림프구의 활성화를 억제하여 세포독성 T림프구 반응을 유도하는 것을 억제하는 것으로 알려져 있다. 실제로 유방암이나 대장암 등에서 진행된 연구를 통해 MHC class II 항원의 발현이 억제될수록 림프절 전이의 가능성이 높다는 사실이 밝혀진 상태이고 간세포암의 경우 부분적인 간절제술 이후 HLA-DR의 발현이 억제될수록 간내 재발의 가능성이 높은 것으로 최근 보고된 바 있다[7,17,18]. 그리고, 고환이나 중추신경계와 같이 림프절 이외의 장기에 발생한 B세포 림프종에서는 면역반응에 관련된 다양한 유전자들과 함께 MHC class II mRNA의 발현이 감소하여 종양에 대한 면역반응이 저하되고 결국 재발의 증가와 나쁜 예후를 시사하는 것으로 보고되었다[8]. 뿐만 아니라 ras와 myc 등 각종 종양유전자(oncogene) 및 아데노바이러스(adenovirus), B형 간염 바이러스(hepatitis B virus), 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 등의 바이러스가 MHC 항원의 발현을 변조할 수 있다는 점이 연구를 통해 밝혀졌다[19~23]. 이와 같이 종양세포에서의 MHC 항원의 발현은 종양에 대한 면역반응에 영향을 미치며 종양세포의 생존에 영향을 미칠 수 있는 중요한 표현형이다. 따라서, 저자들은 MHC 항원의 발현이 갑상선 유두암의 예후에 영향을 줄 것으로 예상하였다.

본 연구에서 MHC class II 항원은 특징적으로 갑상선 유두암에서 흔하게 발현되며, 다른 양성 질환들과는 달리 하시모토 갑상선염에서도 높게 발현되었다. 이는 최근 Hwang 등[9]이 갑상선암 조직에서 보고된 발암 유전자 돌연변이의

하나인 RET/PTC 재배열과 관련하여 갑상선 유두암과 자가 면역성 질환인 하시모토 갑상선염에서 MHC class II의 발현이 증가되어 있다고 보고한 바와 일치하는 결과이다. 즉 활성화된 RET tyrosine kinase는 갑상선 상피세포 내의 다양한 신호전달 분자들 중의 하나인 STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1)을 인산화시켜 IRF-1 (interferon regulatory factor-1), CIITA (class II transactivator) 그리고 MHC class II같이 면역반응 조절에 관여하는 여러 단백질을 부호화하는 유전자를 활성화하였다. 이러한 과정을 통하여 RET/PTC 재배열로 인한 MHC class II 항원의 발현이 증가될 것으로 추측할 수 있었다.

MHC class II 항원의 발현을 확인한 저자들은 갑상선 유두암에서 MHC 항원의 발현이 지니는 임상적 의미를 밝히기 위해 후향적 연구를 통하여 완치 또는 재발 등의 임상양상의 파악이 가능한 갑상선 유두암 환자들을 선별하여 MHC class I과 MHC class II 항원의 발현에 대해 조사하였으며, MHC class II 항원이 갑상선 유두암의 재발 여부와 관련이 있음을 확인하였다. 또한 갑상선 분화암의 예후인자 중 고령일수록 HLA-DR 항원의 발현이 증가됨을 확인할 수 있었다. 이는 일반적으로 MHC 항원이 연령이 증가함에 따라 발현이 증가되는 것으로 알려져 있고, 간세포암에서도 나이가 많을수록 HLA-DR 항원의 발현이 증가되는 경향이 있다는 보고와 더불어, 연령이 HLA-DR 항원의 발현에 중요한 영향을 미침을 보고한 기간의 연구를 뒷받침하였다[17]. 그러나 연령 이외에 성별, 종양의 크기, 림프절 전이, 주변조직 침습 여부, 원격전이 여부, 병기 등의 예후인자들이 MHC class II 발현 유무와 관련이 없는 것으로 조사되었으며, 재발군과 비재발군 사이에서 추적관찰 기간에 유의한 차이가 있어 결과 해석에 다소 제한이 있었다.

그간의 연구에서 MHC class II 항원의 발현을 억제하는 기전에 대한 연구도 수반되어 왔다. 종양의 진행에 따른 신호전달체계의 변화가 MHC Class II의 발현을 변화시킨다는 가설도 있고, 유전자의 불안정성(genomic instability)에 의한, MHC class II 항원을 부호화(encoding)하고 있는 유전자의 소실도 보고된 바 있다. 향후 갑상선 유두암에서도 MHC class II 항원의 발현을 억제하는 기전에 대한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각한다.

요 약

연구배경: 갑상선 유두암은 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 있으나 재발을 하거나 원격전이 및 주위조직 침습을 동반하는 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 그러나 현재 갑상선 유두암의 예후를 예상할 수 있는 적당한 분자표지자가 없는 상태이다. MHC 항원은 갑상선암의 발생 및 진행에 대한 면역반응에 필수적인 분자로 알려져 있다. 또한

최근 진행된 연구에 의해 MHC class II 항원이 갑상선 유두암의 발암 유전자 돌연변이에 의해 발현이 증가된다는 사실이 알려졌다. 이에 저자들은 MHC class II 항원의 발현 유무와 갑상선 유두암의 임상양상의 관련성을 평가하기 위하여 본 연구를 수행하였다.

방법: 1987년부터 2003년까지 갑상선 절제술을 시행한 215명의 환자를 대상으로 의무기록 검토를 통한 임상양상 및 다양한 예후 인자들에 대한 후향적 분석을 시행하였으며 이들의 갑상선 조직에 대한 면역조직화학적 염색을 통해 MHC class II 항원의 발현 유무를 조사하였다. 추적관찰을 통해 재발 여부를 분명하게 판정할 수 있는 43명의 갑상선 유두암 환자를 선별하여 재발군과 비재발군으로 분류하였으며 두 군 간의 MHC 항원의 발현 양상에 따른 차이를 비교하였다.

결과: MHC class II 항원은 양성 질환에 비해 갑상선암에서 발현이 증가되어 있었으며 특히 갑상선 유두암에서 통계학적으로 의미 있게 발현이 증가되어 있었다. 갑상선 유두암에서 나이를 제외한 대부분의 임상적 인자 및 병리학적 인자들이 MHC class II 항원의 발현 유무에 따른 차이를 보이지 않았다. MHC class I 항원은 재발군과 비재발군 사이에서 발현 양상에 차이가 나지 않았으나 MHC class II 항원의 경우 재발군에서 발현이 억제되어 있어 비재발군과 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다.

결론: MHC class II 항원은 갑상선 유두암이 재발한 환자에서 발현이 저하되어 있는 것으로 확인되어 임상양상을 예측할 수 있는 분자표지자로서의 활용 가능성이 높다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea: 2002 annual report of the Korea Central Cancer Registry (based on registered data from 139 hospitals). 2003
2. Hundal SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR: A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. Cancer 83:2638-2648, 1998
3. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ: The epidemiology of thyroid carcinoma. Crit Rev Oncog 4:25-52, 1993
4. Kang JM, Kim TS, Noh DY, Youn YK, Choe KJ, Oh SK: Prognostic factors for locally invasive papillary thyroid carcinomas. J Korea Surg Soc 59:478-487, 2000
5. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C,

- Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 63:960-967, 1986
6. Jager D, Jager E, Knuth A: Immune responses to tumor antigens: implications for antigen specific immunotherapy of cancer. *J Clin Pathol* 54:669-674, 2001
7. Matoba K, Iizuka N, Gondo T, Ishihara T, Yamada-Okabe H, Tamesa T, Takemoto N, Hashimoto K, Sakamoto K, Miyamoto T, Uchimura S, Hamamoto Y, Oka M: Tumor HLA-DR expression linked to early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 115:231-240, 2005
8. Booman M, Douwes J, Gals AM, Reimersma SA, Jordanova ES, Kok K, Rosenwald A, de Jong D, Schuurung E, Kluin PM: Mechanisms and effects of loss of human leukocyte antigen class II expression in immune-privileged site-associated B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 12:2698-2705, 2006
9. Hwang ES, Kim DW, Hwang JH, Jung HS, Suh JM, Park YJ, Chung HK, Song JH, Park KC, Park SH, Yun HJ, Kim JM, Shong M: Regulation of signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) and STAT1-dependent genes by RET/PTC (rearranged in transformation/papillary thyroid carcinoma) oncogenic tyrosine kinases. *Mol Endocrinol* 18:2672-2684, 2004
10. Cooper SC, Doherty GH, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:109-142, 2006
11. Kim KS, Lyu JS, Hong SJ, Kim WB, Song YK: Serum thyroglobulin levels predicting recurrence and distant metastasis after surgery in patients with differentiated thyroid cancer. *J Korea Soc Endocrinol* 18:153-165, 2003
12. Mazzaferri EL, Kloos RT: Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1447-1463, 2001
13. Rosenberg SA: Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 411:380-384, 2001
14. Engelhard VH: Structure of peptides associated with class I and class II MHC molecules. *Annu Rev Immunol* 12:181-207, 1994
15. Smyth MJ, Cretney E, Kelly JM, Westwood JA, Street SE, Yagita H, Takeda K, van Dommelen SL, Degli-Esposti MA, Hayakawa Y: Activation of NK cell cytotoxicity. *Mol Immunol* 42:501-510, 2005
16. Algarra I, Garcia-Lora A, Cabrera T, Ruiz-Cabello F, Garrido F: The selection of tumor variants with altered expression of classical and nonclassical MHC class I molecules: implications for tumor immune escape. *Cancer Immunol Immunother* 53:904-910, 2004
17. Redondo M, Garcia J, Villar E, Rodrigo I, Perea-Milla E, Serrano A, Morell M: Major histocompatibility complex status in breast carcinogenesis and relationship to apoptosis. *Hum Pathol* 34:1283-1289, 2003
18. Warabi M, Kitagawa M, Hirokawa K: Loss of MHC class II expression is associated with a decrease of tumor-infiltrating T cells and an increase of metastatic potential of colorectal cancer: immunohistological and histopathological analyses as compared with normal colonic mucosa and adenoma. *Pathol Res Pract* 196:807-815, 2000
19. Cho KJ, Jang JJ: Expression of ras oncogene product, MHC class II antigens and human papillomavirus 16/18DNA in carcinomas of the uterine cervix. *J Korea Soc Pathol* 27:485-490, 1993
20. Maudsley DJ, Pound JD: Modulation of MHC antigen expression by viruses and oncogenes. *Immunol Today* 12:429-431, 1991
21. Morris A: Modification of histocompatibility antigen expression in cells expressing activated oncogene: Implications for tumor development. *Anticancer Res* 10:1161-1168, 1990
22. Hayashi H, Tanaka K, Jay F, Khoury G, Jay G: Modulation of the tumorigenicity of human adenovirus-12-transformed cells by interferon. *Cell* 43:263-267, 1985
23. Gopas J, Rager-Zisman B, Bar-Eli M, Hammummerling GJ, Segal S: The relationship between MHC antigen expression and metastasis. *Adv Cancer Res* 53:89-115, 1989