

유두상 갑상선암에서 최소 갑상선외 침범의 의의*

전북대학교 의학전문대학원 외과학교실 유방·갑상선외과
이병길·이민주·윤현조·정성후

= Abstract =

Significances of Minimal Extrathyroidal Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma*

Byoung Kil Lee, MD, Min Joo Lee, MD, Hyun Jo Youn, MD, Sung Hoo Jung, MD

Division of Breast-Thyroid Surgery, Department of Surgery, Chonbuk National University Medical School,
Jeonju, Korea

Background and Objectives : In the TNM 6th classification system, extrathyroidal invasion of differentiated thyroid carcinoma has been classified into T3 (minimal invasion), T4a (extended invasion), and T4b (more extensive unresectable invasion) according to the degree and it has been recognized as an important prognostic factor. In this study, we investigated the prognostic significances of minimal extrathyroidal invasion in papillary thyroid carcinoma (PTC).

Material and Methods : We retrospectively studied 221 patients who are underwent thyroidectomy due to PTC from September 2003 to December 2006. Fifty-four (24.4%) patients had a PTC with minimal extrathyroidal invasion (Group A) and 167 (75.6%) patients had a PTC without extrathyroidal invasion (Group B). The existence of minimal extrathyroidal invasion was based on operative and pathological findings.

Results : Minimal extrathyroidal invasion in PTC was related to tumor size, lymph node metastasis, and operative method ($p < 0.001$). But, there is no significant difference in age, gender, and multifocality between Group A and B. Hashimoto's thyroiditis was observed more frequently in Group B ($p = 0.019$).

Conclusion : These findings suggest that minimal extrathyroidal invasion is related to poor prognostic factors in PTC. Therefore, aggressive surgical approach is required when there is evidence of minimal extrathyroidal invasion in preoperative radiologic examination or operative finding.

KEY WORDS : Minimal extrathyroidal invasion · Papillary thyroid carcinoma · Prognostic factor.

서 론

유두상 갑상선암은 전체 갑상선암의 약 80~90%를 차지하고 10년 생존율이 90% 이상으로 보고되는 예후가 좋은 암이지만 병기와 그에 따른 예후, 그리고 치료 방법에 대해서는 다양한 의견들이 제시되고 있다.^{1,2)} 유두상 갑상

선암의 갑상선외 침범은 UICC/AJCC TNM classification 6th edition에서 종양의 크기와 관계없이 T3 이상에 해당하고 예후를 예측하는 분류 체계인 AGES (patient age, histologic grade of the tumor, extent and size of the tumor), AMES (patient age, presence of distant metastasis, extent and size of the tumor), MACIS (metastasis, patient age, completeness of surgical resection, local invasion, and tumor size) scoring system에 모두 포함되는 가장 중요한 예후 인자 중의 하나이다.^{3,4)}

TNM classification 5th edition에서 갑상선외 침범은 모두 T4로 분류되었으나 최근 개정된 6th edition에서는 갑상선외 침범에 대해서 최소 침범 (minimal invasion) 과 중증 침범 (extensive invasion) 이라는 개념이 도입되면서 최

*본 논문의 요지는 2007년 대한외과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

교신저자 : 윤현조, 561-712 전북 전주시 덕진구 금암동 634-1
전북대학교 의학전문대학원 외과학교실 유방·갑상선외과
전화 : (063) 250-1570 · 전송 : (063) 271-6197

E-mail : yhj0903@chonbuk.ac.kr

소 침범의 경우 T3 로 낮추어 저병기화 하였으며 갑상선 외 침범의 예후 인자로서의 의의에 대해서도 침범 정도에 따라 다를 것이라는 의견들이 제시되었다.^{5,6)}

이에 본 연구는 수술을 시행한 유두상 갑상선암 환자에 서 최소 갑상선의 침범을 동반한 군과 동반하지 않은 군의 임상병리학적 특징을 비교 분석하여 최소 갑상선의 침범의 예후 인자로서의 중요성에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 9월부터 2006년 12월까지 수술을 시행 받고 유두상 갑상선암으로 진단 받은 환자 중 완결 갑상선 절제술 (completion thyroidectomy)을 시행 받았거나 중증 갑상선 외 침범(T4 lesion in TNM classification 6th edition)이 있었던 환자를 제외한 총 221명의 환자를 대상으로 하였다. 수술 소견 혹은 수술 후 조직병리학적 검사 상 최소 갑상선의 침범이 확인된 군(Group A)은 54명(24.4%)이었고 갑상선의 침범이 없는 군(Group B)은 167명(75.6%)이었다. 의무기록 열람을 통한 후향적 연구로 두 군의 임상 병리학적 특징들(나이, 성별, 하시모토 갑상선염의 동반 여부, 수술 방법, 종양의 크기, 다발성, 림프절 전이)을 비교 분석하였다. 또한 수술 전 갑상선 초음파와 경부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)을 시행하여 종양이 갑상선 피막에 닿아있거나 종양에 의해 피막이 들러있는 경우 또는 주변 띠 근육(strap muscle)에 침습이 있는 경우를 최소 갑상선의 침범으로 진단하였을 때 각 검사 방법의 최소 갑상선의 침범에 대한 진단적 유효성을 비교 분석하였다. 통계 분석은 Windows용 SPSS 14.0의 Independent t-test와 Chi-square test를 이용하였으며, p값이 0.05미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

Group A의 평균 연령은 44.4세(16~87세)였고, Group B는 45.5세(21~71세)로 유의한 차이는 보이지 않았으며, 두 군 간의 성별과 종양의 다발성도 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 1). 그러나 Group A에서 갑상선 전절제술이 더 많이 시행되었고($p<0.001$), 종양의 크기도 더 컸으며($p<0.001$), 림프절 전이도 더 빈번하였다($p<0.001$). 수술 후 조직검사로 확인된 유두상 갑상선암과 하시모토 갑상선염의 동반 빈도는 Group B에서 더 높게 관찰되었다($p=0.019$).

전체 221명의 환자 중 수술 전 갑상선 초음파를 시행한 195명과 경부 CT를 시행한 122명에서 최소 갑상선의 침범에 대한 수술 전 영상학적 진단의 유효성을 분석하였을 때

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients

	Group A(%)	Group B(%)	p-value
Age(years)	16-87	21-71	0.617
Mean	44.4	45.5	
Gender			0.946
Female	48(88.9)	147(88.0)	
Male	6(11.1)	20(12.0)	
Hashimoto's thyroiditis			0.019
(+)	2(3.7)	26(15.6)	
(-)	52(96.3)	141(84.4)	
Operative method			<0.001
Total thyroidectomy	41(75.9)	64(38.3)	
Less than total thyroidectomy	13(24.1)	103(61.7)	
Tumor size (cm)	1.91	1.23	<0.001
- 1.0	11(20.4)	89(53.3)	
1.1 - 2.0	21(38.9)	49(29.3)	
2.1 -	22(40.7)	29(17.4)	
Tumor number	1.24	1.23	0.909
Single	43(79.6)	132(79.0)	
Multiple	11(20.4)	35(21.0)	
Lymph node metastasis			<0.001
(+)	24(68.6)	22(51.2)	
(-)	11(31.4)	21(48.8)	

Table 2. Diagnosis of thyroid ultrasound and cervical computed tomography

	Extrathyroidal invasion	
	(+)	(-)
US* (n=195)		
Invasion (+)	13	0
Invasion (-)	39	143
CT† (n=122)		
Invasion (+)	11	2
Invasion (-)	28	81

* : Ultrasound, † : Computed tomography

Table 3. Diagnostic efficacy of thyroid ultrasound and computed tomography

	US*(%)	CT† (%)	p-value
Sensitivity	13/ 52(25.0)	11/ 39(28.2)	0.617
Specificity	143/143(100)	81/ 83(97.6)	0.909
Postive predictive value	13/ 13(100)	11/ 13(84.6)	0.792
Negative predictive value	143/182(78.6)	81/109(74.3)	0.649
Diagnostic accuracy	156/195(80.0)	92/122(75.4)	0.737

* : Ultrasound, † : Computed tomography

갑상선 초음파는 25.0%(13/52)에서 최소 갑상선의 침범의 진단이 가능하였고, 경부 CT는 28.0%(11/39)에서 진단이 가능하였다(Table 2). 두 검사 방법 간의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 진단적 정확도를 비교 분석하였을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

유두상 갑상선암의 예후 인자로서 갑상선외 침범의 중요성에 대해서는 이전의 여러 연구에서 공통적으로 강조하고 있는데 Shaha 등¹⁾은 갑상선외 침범이 있는 경우 국소 재발의 위험도가 증가하고 생존율이 낮아 불량한 예후 인자가 될 수 있다고 보고하였고, Bellantone 등⁷⁾은 갑상선외 침범이 나이, 종양의 크기, 림프절 전이, 원격 전이 등과 함께 생존율에 의미 있는 영향을 주는 인자라고 보고하였다. 또 다른 연구에서도 갑상선암의 생존율에 영향을 주는 예후 인자로 종양의 크기, 갑상선외 침범, 조직학적 형태가 있다고 보고하는 등⁸⁾ 갑상선외 침범의 예후 인자로서의 중요성에 대해서는 반론의 여지가 없다. 그러나 최근 갑상선외 침범의 예후 인자로서의 해석에 있어 서로 다른 의견들이 제시되고 있고 그에 따라 치료 방법도 차이를 두어야 한다는 주장이 나오고 있는데, 이는 2002년 개정된 TNM classification 6th edition에서 갑상선외 침범에 대해 최소 갑상선외 침범(minimal extrathyroid invasion to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissue)을 T3로 구분하고 그 외의 갑상선외 침범(massive extrathyroid invasion to subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve)을 T4a로 분류하면서 변화된 병기의 타당성에 대한 연구가 진행된 것이 그 원인으로 생각된다.^{9,10)} T3에 해당하는 최소 갑상선외 침범은 적절한 치료를 시행할 경우 갑상선외 침범이 없는 군과 무병 생존 기간을 포함한 생존율에 차이를 보이지 않으므로 저병기화 하는 것이 합당하다는 연구 결과가 보고되어,^{5,6)} 이에 본 연구에서는 유두상 갑상선암의 최소 갑상선외 침범 여부에 따른 무병 생존율 혹은 재발과의 관계에 대한 그래픽적인 해석과는 다른 관점으로 이미 중요한 예후 인자로 알려진 나이, 종양의 크기, 림프절 전이 등과의 상관관계를 파악하여 최소 갑상선외 침범의 예후 인자로서의 의의에 대해 알아보하고자 하였다.

Ortiz 등¹¹⁾은 유두상 갑상선암에서 50세 이상, 피막이 없는 크기가 4cm 이상인 종양, 림프절 전이 등이 갑상선외 침범과 관계있는 예후 인자들임을 보고하였고 본 연구에도 최소 갑상선외 침범이 있는 경우 침범이 없는 경우에 비하여 종양의 크기가 더 크고, 림프절 전이도 빈번하였다. 이는 분화 갑상선암의 갑상선외 침범이 높은 림프절 및 원격 전이와 관계있는 중요한 예후 인자라는 Machens 등¹²⁾의 보고와 갑상선외 침범이 있는 경우와 없는 경우 림프절 재발 빈도가 각각 41%와 15%였다는 Anderson 등¹³⁾의 보고와도 일치하는 결과였다.

유두상 갑상선암에서 경부 림프절 전이는 약 47~80%의

높은 빈도로 보고되며 국소 재발 및 원격 전이의 가장 강력한 예후 인자로서 생존율을 낮출 수 있는 중요한 요인으로 알려져 있다.^{14,15)} Mirallie 등¹⁶⁾은 갑상선암의 피막이 없는 경우와 종양의 갑상선외 침범 시 림프절 전이 가능성이 87%에 이르므로 이런 경우 반드시 림프절 절제술을 시행해야 한다고 주장하였고 Pellegriti 등¹⁷⁾은 림프절 전이와 관계있는 인자로 45세 이상의 나이, 피막 침범, 비우연종이 있으며 림프절 전이가 원격 전이의 예후 인자라고 보고하였다. 또한 국내의 보고에서도 Lee 등¹⁸⁾이 단기간의 추적 관찰 동안 국소 재발에 영향을 미치는 요인으로 종양 및 측경부 림프절 전이가 의미 있는 예후 인자였고 피막과 주위 조직 침범 및 림프절 전이 등의 위험 요소가 있는 환자에서는 보다 적극적인 치료가 필요하다고 하였다.

이와 같이 갑상선외 침범이 갑상선암의 중요한 예후 인자인 림프절 전이와 상관관계가 있으므로 이의 치료 방법에 있어서도 갑상선 전절제술과 종양 혹은 측경부 림프절 절제술 등의 적극적인 치료 방법이 시행되어야 하며, 본 연구에서도 최소 갑상선외 침범이 있었던 Group A의 경우 75.9%에서 갑상선 전절제술이 시행되었고 그 외의 경우도 모두 갑상선 아전절제술 이상의 수술이 시행되었으나 Group B에서는 38.3%에서 갑상선 전절제술이 시행되어 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($p<0.001$), 이는 최소 갑상선외 침범의 예후 인자로서의 중요성을 고려한 결과라 생각한다.

수술 후 시행한 조직병리학적 소견에서 유두상 갑상선암과 하시모토 갑상선염의 동반은 최소 갑상선외 침범이 없는 Group B에서 더 많이 관찰되었다($p<0.001$). Shim 등¹⁹⁾은 하시모토 갑상선염을 동반한 유두상 갑상선암이 TNM stage와 AMES, MACIS score가 낮아 양호한 예후와 관계있다고 보고하였고, 본원의 다른 연구 결과에서도 하시모토 갑상선염을 동반한 유두상 갑상선암에서 동반하지 않은 군에 비해 종양 및 측경부 림프절 전이가 통계학적으로 의미 있게 낮아(미발표) 하시모토 갑상선염이 동반된 유두상 갑상선암의 경우 예후가 양호할 것으로 추측할 수 있겠으나 최소 갑상선외 침범과 하시모토 갑상선염의 상호 관련성에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

수술 전 갑상선외 침범을 진단하는 영상학적 방법에 있어서 Shimamoto 등²⁰⁾은 종양이 주변 조직으로 튀어나와 있는 소견을 갑상선외 침범이라고 정의하였을 때 갑상선 초음파의 민감도가 62.9%, 특이도가 97.6%라고 보고하였으나 본 연구에서는 25.0%의 민감도와 97.6%의 특이도를 보여 다른 연구에 비해 민감도가 많이 떨어지는 결과를 보였다. 수술 전 시행한 경부 CT에서도 갑상선 초음파와 유사한 결과를 보여 두 검사 방법의 최소 갑상선외 침범에 대한 진단적 정확도는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이에 향후 림프절 전이 유무를 파악하려는 노력 못지

않게 갑상선의 침범 여부를 미리 예측하고자 하는 노력도 필요할 것으로 생각되며 특히 수술 전 영상학적 검사 상 갑상선암의 크기가 큰 경우와 림프절 전이가 의심되는 경우에는 갑상선의 침범 여부에 대한 좀 더 세심한 주의가 필요할 것으로 사료된다.

결론

유두상 갑상선암에서 최소 갑상선의 침범을 동반한 군이 동반하지 않은 군에 비하여 종양의 크기가 크고 림프절 전이가 빈번하였으며 갑상선 전절제술을 더 많이 시행하였다. 이러한 결과는 최소 갑상선의 침범이 다른 불량한 예후 인자와 밀접한 상관관계를 갖고 있음을 제시하여 주며 수술 전 영상학적 검사 혹은 수술 소견 상 최소 갑상선의 침범이 의심되는 경우에는 갑상선 전절제술 등의 보다 적극적인 수술 방법이 필요할 것으로 생각한다. 향후 장기적인 추적 관찰을 통한 최소 갑상선의 침범과 유두상 갑상선암의 생존율 혹은 재발률과의 관계에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되며, 또한 최소 갑상선의 침범(T3)과 중증 갑상선의 침범(T4a)이 유두상 갑상선암의 예후에 미치는 영향에 관한 연구도 병행 되어야 할 것이다.

중심 단어 : 최소 갑상선의 침범 · 유두상 갑상선암 · 예후 인자.

References

- Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2004;114:393-402.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Gross MD, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med*. 2007;32:440-444.
- Sobin LH, Wittekind Ch, editors. *UICC: TNM Classification of Malignant Tumors*. 6th ed. New York: Wiley-Liss;2002.
- Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol metab clin north Am*. 1990;19:545-576.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: Massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg*. 2006;30:780-786.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. *Surg Today*. 2006;36:12-18.
- Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Ferrante A, Raffaelli M, Rubino F, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of 234 consecutive patients. *J Surg Oncol*. 1998;68:237-241.
- Moreno-Egea A, Rodriguez-Gonzalez JM, Sola-Perez J, Soria-Cogollos T, Parrilla-Paricio P. Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*. 1995;82:1092-1094.
- Wada N, Nakayama H, Suganuma N, Masudo Y, Rino Y, Masuda M, et al. Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:215-218.
- Döbert N, Menzel C, Oeschger S, Grünwald F. Differentiated thyroid carcinoma: The new UICC 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 169 patients. *Thyroid*. 2004;14:65-70.
- Ortiz S, Rodríguez JM, Soria T, Pérez-Flores D, Piñero A, Moreno J, et al. Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: Clinicopathological and prognostic study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:261-265.
- Machens A, Holzhausen HJ, Lautenschlager C, Thanh PN, Dralle H. Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003;98:712-719.
- Anderson PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shaha JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg*. 1995;170:467-470.
- Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98:31-40.
- Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Gaollou B. Microcarcinoma of the thyroid gland. the Gustav Roussy Institute experience. *Cancer*. 1998;83:553-559.
- Mirallie E, Gagan C, Hamy A, Paineau J, Kahn X, Le Néel JC, et al. Predictive factors for node involvement in papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Eur J Cancer*. 1999;35:420-423.
- Pellegriti G, Scolio C, Lumer G, Regalbutto C, Vigneri R. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5cm in diameter: Study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3713-3720.
- Lee JD, Yun JS, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Papillary thyroid microcarcinoma: Clinicopathologic characteristics and treatment strategy. *J Korean Surg Soc*. 2007;72:276-282.
- Shim YS, Lee YS, Lee GH, Lee BC, Jung YW, Lee JW, et al. Clinical assessment and management of papillary thyroid carcinoma with coexistent Hashimoto's thyroiditis. *Korean J Otolaryngol- Head Neck Surg*. 2007;50:537-541.
- Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol*. 1998;29:4-10.