

갑상선 후방 피막을 침범하는 갑상선미세유두암의 임상양상에 대한 고찰

고신대학교 의과대학 이비인후과학교실

장성욱 · 오정호 · 김서빈 · 김성원 · 이형신 · 노용재 · 이강대

= Abstract =

Clinical Characteristics of Papillary Thyroid Microcarcinoma Involving Posterior Thyroidal Capsule

Seong Uk Jang, MD, Jung Ho Oh, MD, Seo Bin Kim, MD, Sung Won Kim, MD, Hyoung Shin Lee, MD, Woong Jae Noh, MD, Kang Dae Lee, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan

Background and Objective : Papillary thyroid microcarcinoma(PTMC) is known as slow growing cancer with good prognosis. However, extrathyroidal extension may increase the risk of cervical lymph node metastasis and local invasion to surrounding structures. The aim of this study was to assess the characteristic features of the tumor invading the posterior thyroid capsule.

Material and Methods : We made a retrospective review of 123 PTMC patients with thyroid capsule invasion, pathologically staged as T3 or T4. 74 patients (60.2%) had invasion to posterior thyroid capsule (group A) while 49 patients (39.8%) had invasion to anterior thyroid capsule or anterior wall of trachea (group B). We assessed the clinicopathologic factors of the patients according to the location of capsular invasion of PTMC.

Results : There was no difference regarding age, gender, T and N classification and incidence of lymph node metastasis between two groups. Local invasion rate to recurrent laryngeal nerve was 6.8% in patients with posterior thyroid capsule invasion, while the incidence was zero in those with capsular invasion to other locations

Conclusion : Increased risk of local invasion to the recurrent laryngeal nerve should be considered in patients with PTMC presenting invasion of the posterior capsule.

KEY WORDS : Papillary thyroid microcarcinoma · Posterior thyroidal capsule.

서 론

갑상선미세유두암은 10 mm 이하의 크기를 가진 갑상선암을 의미하며 일반적으로 진행이 느리며 예후가 양호한 것으로 알려져 있다. 최근 갑상선미세유두암의 진단 빈도가 증가하며 적절한 갑상선 수술 범위의 결정과 중심 경부

림프절 절제술 시행의 필요성에 대해 논란이 있다. 갑상선미세유두암에서 중심 경부 림프절 전이, 국소 재발, 국소 침범 등이 동반되는 경우 나쁜 예후를 가진다고 보고되고 있다.¹⁾ 특히 갑상선 피막을 침범한 경우 림프절 전이, 국소 침범 및 재발의 위험성이 증가할 수 있다고 알려져 있다.²⁾

갑상선 후방에는 해부학적으로 기도, 식도, 반회후두신경 등 중요한 구조물들이 존재하며 이러한 종양의 침범은 환자의 예후 및 삶의 질에 큰 영향을 미치게 된다. 종양이 후방 갑상선피막에 위치하는 경우 이러한 구조물의 침범 가능성이 증가할 수 있으며 이는 술전 갑상선 초음파를 통해서도 어느 정도 예측할 수 있다. 저자는 10 mm 이하의

Received : August 17, 2015 / Revised : September 18, 2015

Accepted : October 21, 2015

교신저자 : 이강대, 49267 부산광역시 서구 압남동 감천로 262
고신대학교 의과대학 이비인후과학교실

전화 : (051) 990-6470 · 전송 : (051) 245-8539

E-mail : kdlee59@gmail.com

갑상선미세유두암에서도 갑상선후방피막에 침윤이 있는 경우 이러한 가능성이 증가한다는 것을 경험적으로 인지하였기에 그 임상양상을 후향적으로 연구하고자 하였다. 갑상선후방피막의 정의에 대해 기술한 연구가 없어 저자들이 경부 초음파 영상에서 이를 임의로 정의 하였으며 이를 바탕으로 종양이 갑상선후방피막과 그 외 갑상선피막을 침윤한 경우와 비교하여 림프절 전이, 국소 침범의 빈도 등의 임상양상을 연구하고자 하였다.

연구대상 및 방법

2010년 1월부터 2012년 12월까지 본원 이비인후-두경부 외과에서 갑상선미세유두암으로 수술 받은 801명의 환자 중 10 mm 이하의 단일암을 가진 397명의 환자를 선별 하였으며 이중 갑상선 피막을 침범한 123명의 환자를 대상으로 의무기록을 바탕으로 후향적으로 연구하였다.

갑상선피막침범의 여부는 술 후 병리학적 조직검사 결과를 토대로 결정하였다. 갑상선의 후방 피막이 총경동맥과 만나는 점을 a 그리고 갑상선의 후방 피막과 기관이 만나는 점을 b로 설정하여 그 사이에 있는 갑상선 피막을 갑상선후방피막 A군으로 정의하였으며 그 외의 갑상선 피막을 B군으로 설정하여 두 군의 차이를 분석하였다.(Fig. 1) 수술 범위의 결정은 술 전 초음파 소견과 수술 중 소견을 종합하여 1 cm 이하이고 피막침범이 없으며 임상적으로 임파선 전이가 의심되지 않는 경우는 갑상선 열절제술을 시행하였으며 갑상선 피막 침범이나 임파선 전이가 의심되는 경우 또는 갑상선 협부에 종양이 위치하는 경우에는 갑상선 전절제술을 시행하였다. 모든 경우에서 예방적 기관전방(pretracheal) 및 동측 기관주변(paratracheal) 중심 경부 림프절 절제술을 시행하였으며 수술 중 림프절 전이가 임상적으로 확인된 경우는 반대측 기관주변 림프절 절제

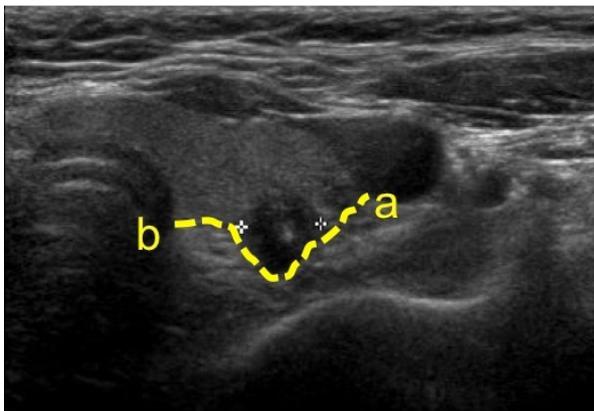


Fig. 1. The line between the cross point of the common carotid artery and posterior capsule of thyroid gland (a) and the cross point of the lateral wall of trachea and posterior capsule of thyroid gland (b) was defined as the posterior thyroid capsule.

도 함께 시행하였다. 측경부 림프절 절제술은 술전 초음파 및 컴퓨터단층촬영검사에서 측경부의 림프절 전이가 확인된 경우에만 시행하였으며 본 연구에서는 1예에서만 시행되었다.

갑상선피막침범 위치와 환자들의 임상양상 간의 상관관계는 Chi-square test 및 Fischer's exact test를 이용하여 교차 분석을 사용하였고 $p < 0.05$ 에서 유의함을 두었다. 두 군 사이 연속변수의 평균비교는 Student's t-test 통해 시행하였다. 통계분석은 PASW 18 소프트웨어 프로그램을 이용하였다(SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

결 과

123명의 환자 중 갑상선후방피막을 침범한 환자는 74명 (group A), 그 외 갑상선 피막을 침범한 경우는 49명(group B) 이었다. 림프절 전이가 임상적으로 확인된 A군의 65명, B군의 38명에서는 반대측 기관주변 림프절 절제술을 추가적으로 시행하였다. 평균연령은 47.6세였으며 두 군간 성별 및 나이에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 45세 이상의 환자에서 갑상선 후방 침범이 많은 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 없었다. 종양 크기는 2~10 mm이었으며 5 mm를 기준으로 비교한 결과 두 군 간에 차이는 없었으며 병리조직학적 T, N 분류도 두 군에서 차이가 없었다. 갑상선 전절제술의 빈도가 열절제술 보다 높았으나 두 군에서 수술 범위의 차이는 없었다. 종양이 갑상선후방 피막을 침범한 경우 반회후두신경의 침범이 6.8%에서 나타나 그 외 갑상선피막을 침범한 군에 비해 빈도가 높았으나 통계적 유의성은 확인되지 않았다. 식도와 기관 침범 또한 두 군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

두 군의 림프절 전이 유무, 기관전방, 동측과 반대측 기관주변 림프절 전이 빈도를 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 확인하지 못하였다. 측경부 림프절은 group A에서 1예 발생했으나 증례수가 적어 통계적인 차이는 분석하지 못했다. 반대측 기관주변 림프절 절제술은 총 103명의 환자에서 시행되었으며 A군에서 전이 빈도가 더 높게 나왔으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

고 찰

갑상선암은 20년 생존율이 90%이상인 경과가 양호한 암으로 알려져 있다.³⁾ 그러나 갑상선 피막침범이 있는 경우 국소 침범, 림프절 전이, 잠재적 다발성종양의 가능성, 재발이 증가할 수 있다고 알려져 있으며⁴⁻⁶⁾ 갑상선 피막 침범유무에 따라 갑상선 수술범위와 중심 경부 림프절 절

Table 1. Clinicopathologic features of 123 patients

Characteristics	Group A (n=74)	Group B (n=49)	p value
Age (years)			
Mean age	46.55±11.698	49.16±10.178	0.73
<45	31(41.9%)	19(38.8%)	
≥45	43(58.1%)	30(61.2%)	
Gender			0.666
Male	10(13.5%)	8(16.3%)	
Female	64(86.5%)	41(83.7%)	
Size of tumor			
Mean ± SD (mm)	6.93±2.32	6.63±2.36	0.784
≤5mm	29(39.2%)	19(36.7%)	
>5	45(60.8%)	31(63.3%)	
pT			0.738
pT3	67(90%)	46(93.9%)	
pT4	7(9.5%)	3(6.1%)	
pN			0.589
pN0	53(71.6%)	33(67.3%)	
pN1a	20(27%)	16(32.7%)	
pN1b	1(1.4%)	0(0%)	
Thyroidectomy			0.685
Total thyroidectomy	45(60.8%)	28(57.1%)	
Lobectomy	29(39.2%)	21(42.9%)	
Local invasion			0.738
No	67(90.5%)	46(93.9%)	
Yes	7(9.5%)	3(6.1%)	
RLN invasion			0.156
No	69(93.2%)	49(100%)	
Yes	5(6.8%)	0(0%)	
Tracheal invasion			0.3
No	73(98.6%)	46(93.9%)	
Yes	1(1.4%)	3(6.1%)	
Esophageal invasion			0.4
No	73(98.6%)	49(100%)	
Yes	1(1.4%)	0(0%)	

SD, standard deviation; pT, pathologically reported T classification; pN, pathologically reported N classification; RLN, recurrent laryngeal nerve

제술 시행의 적응증이 달라질 수 있다. American thyroid association guidelines에 의하면 갑상선 피막의 침범이 있는 경우 갑상선 전절제술을 고려할 수 있으며 예방적 림프절 절제술과 술 후 요오드 방사선 치료를 시행할 수 있다.³⁾

갑상선미세유두암의 갑상선 피막 침윤의 빈도는 보고자에 따라 4.5~31.9%로 알려져 있으며⁷⁻⁹⁾ AJCC/UICC TNM system에서는 갑상선미세유두암에서 피막 침범이 있을 경우 병기가 T1a에서 T3로 상승하게 되고,¹⁰⁾ 이 경우 T3 갑상선암에 준하는 수술 및 수술 후 치료가 권고된다.¹⁰⁻¹³⁾

종양이 갑상선피막 중 특히 갑상선후방피막을 침범한

Table 2. Characteristics of lymph node metastasis between group A and B

Characteristics	Group A (n=74)	Group B (n=49)	p value
LN metastasis			0.790
No	53(71.6%)	34(69.4%)	
Yes	21(28.4%)	15(30.6%)	
Pretracheal LN metastasis			0.606
No	63(85.1%)	40(81.6%)	
Yes	11(14.0%)	9(18.4%)	
Ipsilateral paratracheal LN metastasis			0.318
No	60(81.1%)	36(73.5%)	
Yes	14(18.9%)	13(26.5%)	
Contralateral paratracheal LN metastasis			0.149
No	57(87.7%)	37(97.4%)	
Yes	8(12.3%)	1(2.6%)	

LN, lymph node

경우 국소 침범 등의 좀더 공격적인 성향을 가진다는 것을 저자는 경험적으로 인지 하였으며 이를 본 연구에서 확인하고자 하였다. 갑상선후방피막에 관한 정의는 아직 보고된 적이 없어 본 연구에서는 지방세포 및 골격근, 혈관 구조물, 신경 등을 포함하여 갑상선주위 연조직에 침범이 있을 때를 피막침범으로 가정한 뒤 앞서 언급한 바 그림 1과 같이 갑상선후방피막 침범을 정의하였다.¹⁹⁾ 반회후두 신경이 위치하는 기관식도고랑과 기도 및 식도는 갑상선 후방피막에서 좀 더 기관에 가까운 안쪽에 위치하기 때문에 갑상선후방피막을 다시 안쪽과 바깥쪽으로 세분화하여 분석하려고 하였으나 신경침범이 있는 증례가 적었다는 점, 초음파상 갑상선 후막을 세분화 할 수 있는 일관된 해부학적 기준을 제시하기 어려웠다는 점, 갑상선 상극 또는 하극에서는 종양의 크기가 큰 경우 갑상선후방피막 전체를 침범하고 있는 경우가 있었다는 점 등의 이유로 세분화에 한계가 있었다.

갑상선후방피막을 침범한 경우와 그렇지 않은 경우를 통계적으로 비교 분석한 결과 중심 경부 림프절 전이 빈도의 차이는 없었으나 국소침범의 빈도는 통계적으로 유의하지는 않지만 증가 되는 것으로 확인했다. 갑상선 피막 침범과 림프절 전이 빈도의 상관관계가 있다는 보고가 있으나 아직 논란의 여지가 있다. 현재까지 알려진 림프절 전이와 관련된 인자 중 종양의 위치와 관련된 인자는 갑상선의 한쪽 엽을 수직으로 3등분 하여 상극, 중간, 하극로 나누어 상극에 위치한 종양이 하극에 위치한 종양보다 통계적으로 유의하게 중심 경부 림프절 전이의 빈도가 낮다고 보고되었다.¹⁷⁾ 최근 한 연구에서는 종양이 갑상선 피막

에서 떨어진 정도에 따른 림프절 전이 빈도를 연구하였으며 종양이 갑상선 피막에 가까이 위치할수록 높은 림프절 전이와 관련된 것으로 나타났다.²⁰⁾ 또한 동일한 연구에서 갑상선 상극에 위치하는 종양의 경우 측경부 림프절 전이의 빈도가 증가하는 것으로 보고하였으나 본 연구에서는 측경부 림프절 전이가 있는 경우는 1예밖에 없어 측경부임파선전이에 관련된 요인들을 분석하기에는 한계가 있었다. 본 연구에서는 종양의 위치에 따른 림프절 전이 빈도의 차이는 확인 할 수 없었으며 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

반면 갑상선후방피막 침범이 있는 경우 통계적인 유의성은 확인되지 않았으나 해부학적 구조로 인하여 반회후두신경에 대한 국소 침범의 빈도가 증가하였다. 일반적으로 모든 병기를 포함한 갑상선 유두암에서 국소 침범의 빈도는 4~16% 정도로 알려져 있으며 많은 경우 수술 도중에서 침범여부가 확인된다. 갑상선후방피막에 침범이 있을 경우 국소침범은 7명(9.5%), 반회후두신경침범은 5명(6.8%)로 확인되었으며 이는 본 연구가 10 mm 이하의 단일 종양을 대상으로 한 것을 고려한다면 크기가 10 mm 초과하는 모든 병기를 포함한 갑상선암의 국소 침범 빈도는 유사 혹은 증가할 것으로 예측할 수 있다. 이것은 국소 침범의 요인에 종양의 크기뿐만 아니라 종양의 위치도 중요하다라는 것을 의미한다. 국소 침범이 존재하는 경우 암의 완전한 절제가 어려울 수 있으며 이로 인한 국소 재발과 수술 후 반회 후두신경손상으로 인한 성대마비의 합병증이 발생할 수 있다.

갑상선미세유두암에서도 술전 초음파상 갑상선후방피막 침범이 의심되는 경우 주변 중요 구조물의 국소침범 가능성을 고려해야 하며 이에 대해 충분히 환자에게 설명할 필요성이 있다. 기도와 식도는 갑상선 후방에 위치하며, 반회후두신경 또한 기관식도고랑을 지나므로 갑상선의 후면에 위치하게 된다. 따라서 종양이 갑상선후방피막에 침범이 있는 경우는 국소 침범의 위험성이 증가하게 된다.

본 연구에서는 갑상선피막을 다발성으로 침범한 경우를 제외하였고, 갑상선피막침범을 미세침윤(microscopic extrathyroidal extension)과 육안적 침윤(macroscopic extrathyroidal extension)으로 구분하지 않았다. 또한, 장기추적을 통한 재발율 등의 종양학적 결과를 확인하지 못하였다는 점이 한계로 남으며 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

갑상선후방피막을 침윤하는 종양은 반회후두신경, 식도에 대한 침범 빈도가 통계적으로 유의한 수치는 아니지만

증가하는 것을 확인하였다. 따라서 수술 전 초음파 영상에서 갑상선후방피막 침범이 의심되는 경우 국소 침범의 가능성을 고려해야 하며 이에 대한 면밀한 술 전 대비가 필요하다.

중심 단어 : 갑상선미세유두암 · 갑상선후방피막.

References

- 1) Park JP, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Gong G, Cho KJ, et al. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically non-invasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Surg.* 2014;412-418.
- 2) Chereau N, Buffet C, Tresallet C, Tissier F, Golmard JL, Leenhardt L, et al. Does extracapsular extension impact the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2014;21(5):1659-1664.
- 3) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-1214.
- 4) Ahn D, Sohn JH, Jeon JH, Jeong JY. Clinical impact of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma treated with hemithyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(2):167-173.
- 5) Hu A, Clark J, Payne RJ, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Extrathyroidal extension in well-differentiated thyroid cancer: macroscopic vs microscopic as a predictor of outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(7):644-649.
- 6) 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(5):780-786.
- 7) Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon JH, Kwak JY. Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(7):1916-1923.
- 8) Besic N, Pilko G, Petric R, Hocesvar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol* 2008;97(3):221-225.
- 9) Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, et al. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2007;17(9):883-888.
- 10) Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-1474.
- 11) Li X, Zhao C, Hu D, Yu Y, Gao J, Zhao W, et al. Hemithyroidectomy increases the risk of disease recurrence in patients with ipsilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Oncol Lett.* 2013;5(4):1412-1416.
- 12) Gershinshy M, Barnett-Griness O, Stein N, Hirsch D, Tzvetov

- G, Bardicéf O, et al. *Total versus hemithyroidectomy for microscopic papillary thyroid cancer. J Endocrinol Invest.* 2012;35(5):464-468.
- 13) 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(1):31-40.
- 14) Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, et al. *Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. Thyroid.* 2009;19(7):707-716.
- 15) Connor MP, Wells D, Schmalbach CE. *Variables predictive of bilateral occult papillary microcarcinoma following total thyroidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(2):210-215.
- 16) Dunki-Jacobs E, Grannan K, McDonough S, Engel AM. *Clinically unsuspected papillary microcarcinomas of the thyroid: a common finding with favorable biology? Am J Surg.* 2012;203(2):140-144.
- 17) Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et al. *Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1250-1257.
- 18) Lim YC, Choi EC, Yoon YH, Kim EH, Koo BS. *Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma. Br J Surg.* 2009;96(3):253-257.
- 19) Lee HS, Park CW, Kim SW, Park TJ, Chun BK, Hong JC, et al. *Correlation of minimal extrathyroidal extension with pathologic features of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. J Surg Oncol.* 2015 Sep; [Epub ahead of print]
- 20) Wang QC, Cheng W, Wen X, Li JB, Jing H, Nie CL. *Shorter distance between the nodule and capsule has greater risk of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):855-860.