

엽절제술을 시행한 갑상선 유두암 환자에서 완결 갑상선 절제술이 필요한지에 대한 연구

강일구 · 김광순 · 배자성 · 김정수

가톨릭대학교 서울성모병원 외과¹

Is Completion Thyroidectomy Necessary in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma who Underwent Lobectomy?

Il Ku Kang, MD, Kwangsoon Kim, MD, Ja Seong Bae, MD, PhD, Jeong Soo Kim, MD, PhD

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Korea

= Abstract =

Background/Objectives: Although thyroid lobectomy recently is considered as sufficient for low-risk papillary thyroid carcinoma (PTC), completion thyroidectomy is required due to the insufficiency of the preoperative evaluation. The aim of this study was to investigate recurrence rate and disease free survival depending on the gross extrathyroidal extension (gETE) or the number of metastatic lymph node identified in patients with PTC.

Materials & Methods: We assessed 3373 patients with PTC who underwent lobectomy at Seoul St. Mary's Hospital (Seoul, Korea) between January 2009 and December 2014. Clinicopathological characteristics and long-term surgical outcomes were retrospectively analyzed through complete chart reviews. The mean follow-up duration was 97.1 ± 21.4 months.

Results: The rate of recurrence was higher in gETE group (1.8% vs. 6.0%, $p=0.004$), leading to decreased disease free survival in Kaplan-Meier analysis (log-rank $p<0.001$). N1 group ($n=1389$) was analyzed into two groups whether the number of positive nodes is more than 5 or less. For the group of the more metastatic nodes, the recurrence rate higher compared to the other group (3.0% vs. 9.3%, $p<0.001$). DFS was longer in the group that had lesser metastatic nodes (log-rank $p<0.001$). However, in terms of N1 group over 1cm ($n=492$), No statistical difference was observed according to the number of positive lymph nodes (4.5% vs. 9.1%, $p=0.092$).

Conclusion: When it comes to node positive PTC, Despite the number of positive lymph nodes was over 5, follow-up with no further surgery can be an option.

Key Words : Papillary thyroid carcinoma · Lobectomy · Completion thyroidectomy

서론

갑상선 유두암은 갑상선암 중에서 가장 흔한 아형이며

최근 그 유병률이 크게 증가하였다.¹⁾ 진단이 되면 우선 수술을 고려하게 되는데 수술 범위에 관해서는 이전부터 논란이 있었다.^{2,3)} 갑상선 유두암의 치료에 있어서 2000년대 초반까지 갑상선 전절제술의 시행은 꾸준히 증가하였고, 2009 ATA guideline에서 크기 1 cm 이 넘는 분화 갑상선암에 대해서는 다른 재발 위험 요인이 없더라도 갑상선 전절제술을 권고하였다.^{4,5)} 그러나 2015 ATA guideline에 의하면 크기 4 cm 이내의 재발 위험이 적은(low risk) 분화 갑상선암은 엽절제술만으로 치료해 볼 수 있다고 언급하였다. 한편, 육안적 갑상선 침범(gross extrathyroidal

Received: July 1, 2021

Revised: August 16, 2021

Accepted: October 5, 2021

+Corresponding author: Kwangsoon Kim MD, Assistant Professor
Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University
of Korea, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, 06591, Seoul, Republic of
Korea

Tel: +82-2-2258-6361, Fax: +82-2-2258-2138

E-mail: noar99@naver.com

extension)이 있으면 재발 고위험(high risk), 림프절 전이가 있다면 중등도 위험(intermediate risk)에 해당되기 때문에 갑상선 전절제술이 필요하다.^{6,7)}

갑상선 엽절제술 후에 잔존 갑상선을 이차적으로 제거하는 수술을 완결 갑상선 절제술(completion thyroidectomy)이라고 한다.⁸⁾ 수술 전에 임상적으로 수술 범위를 정하기 어려울 때에는 먼저 진단적 엽절제술 시행하고 조직 병리학적 소견이 전절제술이 필요한 것으로 나왔을 경우 완결 절제술이 시행된다.⁹⁾

2015 ATA guideline에서도 ‘첫 수술 전에 진단이 가능했다면 양쪽 갑상선 절제술을 권고받았을 환자들에게는 완결 갑상선 절제술이 시행되어야 한다.’ 라고 언급하고 있다. 이에 따르면 수술 전에 ETE(갑상선 외 침범) 또는 N1(림프절전이) 여부를 확인할 수 없어 일차적으로 엽절제술을 받았던 환자는 이후 재수술이 필요하다.⁷⁾

본 연구는 엽절제술을 시행 받았던 갑상선 유두암 환자들 중 gETE(육안적 갑상선 침범) 여부에 따라, 그리고 림프절 전이 상태에 따라 무병 생존 기간이 어떻게 달라지는지 조사하는 것을 목적으로 하였다. 이를 통해 완결 갑상선 절제술이 어떤 조건에서 필요한지 알아보려고 하였다.

연구 방법

2009년 1월부터 2014년 12월까지 본원에서 갑상선 유두암을 진단받고 갑상선 엽절제술을 시행한 환자 3454명을 연구에 포함시켰고, 추적 검사 도중 누락된 25명과 기록이 누락된 56명을 제외하고 총 3373명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키 선언(2013년 개정)에 따라 수행되었으며, 본원 기관 심의 위원회(심의번호: KC21RISI0465)의 승인을 받았다. 이 연구의 후향적 특성으로 인해 사전 동의는 면제 되었다.

추적관찰은 최소 65개월에서 최대 135개월로 평균 97.1개월동안 시행하였다. 모든 환자는 ATA guideline에 따라 정기적으로 추적관찰을 시행하였다. 수술 후 첫 번째 해에는 3-6개월마다 이학적 검진, 갑상선 기능 검사, 갑상선 글로불린 및 항 갑상선 글로불린 항체 검사, 경부 초음파를 시행하였고, 1년 후부터는 매년 검사를 진행하였다. 추적관찰 기간 중에 재발 또는 전이 의심소견이 보이는 환자들은 컴퓨터 단층 검사, 양전자 방출 단층촬영, 전신 스캔 등의 추가적인 검사를 시행하여 정확한 위치와 범위를 확인하였고 세침 흡인 검사를 통해 확인 하였다.

결과는 SPSS를 이용해 분석하였고, T-검정(Student's t-test)과 카이 제곱 검정(chi-square test)을 이용해 두 그룹 간 상관관계를 확인하였고, 단 변량 및 다 변량 콕스 회귀

분석(Cox regression analysis)을 이용해 무병생존 기간에 대한 위험인자들을 확인하였다. 위험도는 95% 신뢰구간으로 계산하였고, 무병생존 기간은 로그 순위 검정(log-rank test) 및 Kaplan-Meier 생존 분석을 사용하여 비교하였다. 통계학적 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결과

전체 3373명의 환자들은 12세부터 88세까지의 분포하여 보이며 평균연령은 48.6세였다. 이 중 55세 이상은 1041명(30.9%)이었으며, 여성이 2603명(77.2%)이었다. 종양의 평균 크기는 0.9 ± 0.6 cm(최소 0.2 cm, 최대 5.5 cm)이었으며 1250명(37.0%)에서 다발성 종양이었다. 갑상선 외 침범(ETE)은 현미경적 침범(minimal ETE) 1318명(39.1%), 띠 근육 침범 133명(3.9%)로 각각 확인되었다. 림프/혈관/신경주변 침범은 각각 708명(21.0%), 48명(1.4%), 51명(1.5%)으로 확인되었으며 BRAF 검사 양성 비율은 79.6%였다. 절제 및 전이 림프절 수는 8.7 ± 6.2 , 1.3 ± 2.3 이었다. 전이 림프절 5개 이하 1185명(85.1%), 5개 초과 204명(14.7%)이었다. 수술 후 병리 보고서에서 T1, T2, T3a, T3b가 각각 3050명(90.4%), 165명(4.9%), 25명(0.7%), 133명(3.9%)이었으며 N0, N1a가 각각 1984명(58.8%), 1389(41.2%)이었다. 비갑쪽 경부 림프절 전이환자는 없었다. 따라서 본 논문에서 언급하는 림프절 전이는 모두 중심구역 경부 림프절 전이 환자였다. 림프절 전이 환자들은 재발률은 2.0%(67/3373)였으며 평균 추적관찰 기간은 97.1개월이었다(Table 1).

육안적 갑상선 외 침범(gross ETE) 여부에 따라 두 그룹으로 나누어 임상병리적 특성을 분석하였다(Table 2). 혈관 침범 및 BRAF 검사 양성은 두 그룹간 통계적 차이가 없는 것으로 나타났다(각각 $p=0.119$, $p=0.335$). gETE 그룹에서 연령이 3.2세 더 높았으며(48.5 ± 11.6 vs. 51.7 ± 11.5 , $p=0.002$) 높은 여성 비율(76.8% vs. 85.7%, $p=0.015$)을 보여주었다. 뿐만 아니라, gETE 그룹에서 종양의 크기가 더 컸고(0.9 ± 0.6 vs. 1.5 ± 0.8 , $p<0.001$), 다발성이 더 많았으며(36.5% vs. 49.6%, $p=0.003$), 림프 및 신경주변 침범 확률이 더 높았다(20.0% vs. 45.9%, $p<0.001$; 1.2% vs. 9.8%, $p<0.001$). 림프절 개수에 관해서도 두 그룹 간 유의한 차이가 있었다($p<0.001$). gETE 그룹에서 절제 및 전이 림프절이 더 많은 것으로 나타났다(8.5 ± 6.1 vs. 11.8 ± 6.9 ; 1.2 ± 2.2 vs. 2.6 ± 2.9). N stage에 관해서는 gETE 그룹이 림프절 전이 환자가 더 많았으며(39.9% vs. 72.2%, $p<0.001$), TNM stage에 관련해서도 2기 비율이 높았다(10.2% vs. 40.6%, $p<0.001$). 재발률 또한 gETE 그룹에서 더 높았다(1.8% vs. 6.0%, $p=0.004$). 한편, 갑상선 외 침범이 없었던 환자 그룹(No

Table 1. Baseline clinicopathologic characteristics of the study patients

Total 3373 patients	
Age (years)	48.6 ± 11.6 (range, 12-88)
≥ 55	1041 (30.9%)
< 55	2332 (69.1%)
Male : Female	1: 3.4
Male	770 (22.8%)
Female	2603 (77.2%)
Tumor size (cm)	0.9 ± 0.6 (range, 0.2-5.5)
Multifocality	1250 (37.0%)
ETE	
minimal	1318 (39.1%)
Strap muscle	133 (3.9%)
Lymphatic invasion	708 (21.0%)
Vascular invasion	48 (1.4%)
Perineural invasion	51 (1.5%)
BRAF^{V600E} positive	2343/2945 (79.6%)
Harvested LNs	8.7 ± 6.2
Positive LNs	1.3 ± 2.3
≤ 5	1185 (85.1%)
> 5	204 (14.7%)
T stage	
T1 / T2 / T3a / T3b	3050 (90.4%) / 165 (4.9%) / 25 (0.7%) / 133 (3.9%)
N stage	
N0 / N1a	1984 (58.8%) / 1389 (41.2%)
TNM stage	
Stage I / II	2990 (88.6%) / 383 (11.4%)
Recurrence	67 (2.0%)
Follow up duration (months)	97.1 ± 21.4 (range, 65-135)

Data are expressed as patient's number(%), or mean ± SD. Abbreviations: ETE, extrathyroidal extension; LN, lymph node; T, tumor; N, node; M, metastasis

gETE)에서 1기 비율이 비교적 높았으며(89.8% vs. 59.4%, $p < 0.001$), 카플란-마이어 분석 결과 무병 생존 기간이 더 길었다(log-rank $p < 0.001$; Fig. 1)

병리학적 림프절 전이 여부에 따른 차이를 알아보기 위해 N0(n=1984)와 N1(n=1389) 그룹으로 나누어 임상병리학적 요인들을 분석하였다(Table 3). 평균 연령과 여성 비율은 모두 N0 그룹에서 높았다(50.2 ± 10.8 vs. 46.4 ± 12.3 , $p < 0.001$; 79.9% vs. 73.2%, $p < 0.001$). N1 그룹에서 종양 크기가 각각 0.8 ± 0.7 cm 및 1.0 ± 0.6 cm 으로 더 컸으며($p < 0.001$), 육안적 갑상선 외 침범(gETE) 비율도 더 높았다(1.9% vs. 6.9%, $p < 0.001$). T stage는 N1이 통계적으로 의미있게 더 공격적인 성향을 보였다(T1, 93.0% vs. 86.7%; T2, 4.1% vs. 6.0%; T3a, 1.0% vs. 0.4%; T3b, 1.9% vs. 6.9%; $p < 0.001$). TNM stage 관해서는 N1 그룹에서 더 진행된 경향을 보였다(1기, 98.6% vs. 74.4%; 2기, 1.4% vs. 25.6%; $p < 0.001$).

Table 2. Comparison of baseline clinicopathological characteristics according to the presence of gETE

	No gETE (n=3240)	gETE (n=133)	p-value
Age (years)	48.5 ± 11.6 (range, 12 - 88)	51.7 ± 11.5 (range, 22 - 81)	0.002
Female	2489 (76.8%)	114 (85.7%)	0.015
Tumor size (cm)	0.9 ± 0.6 (range, 0.2 - 5.5)	1.5 ± 0.8 (range, 0.4 - 5.3)	<0.001
Multifocality	1184 (36.5%)	66 (49.6%)	0.003
Lymphatic invasion	647 (20.0%)	61 (45.9%)	<0.001
Vascular invasion	44 (1.4%)	4 (3.0%)	0.119
Perineural invasion	38 (1.2%)	13 (9.8%)	<0.001
BRAF positive	2251/2835 (79.4%)	92/110 (82.7%)	0.335
Harvested LNs	8.5 ± 6.1	11.8 ± 6.9	<0.001
Positive LNs	1.2 ± 2.2	2.6 ± 2.9	<0.001
≤ 5	1108 (85.7%)	77 (80.2%)	0.177
> 5	185 (14.3%)	19 (19.8%)	
N stage			<0.001
N0	1947 (60.1%)	37 (27.8%)	
N1a	1293 (39.9%)	96 (72.2%)	
TNM stage			<0.001
Stage I	2911 (89.8%)	79 (59.4%)	
Stage II	329 (10.2%)	54 (40.6%)	
Recurrence	59 (1.8%)	8 (6.0%)	0.004

Data are expressed as patient's number(%), or mean ± SD. A statistically significant difference was defined as $p < 0.05$. Abbreviation: gETE, gross extrathyroidal extension; LN, lymph node; T, tumor; N, node; M, metastasis

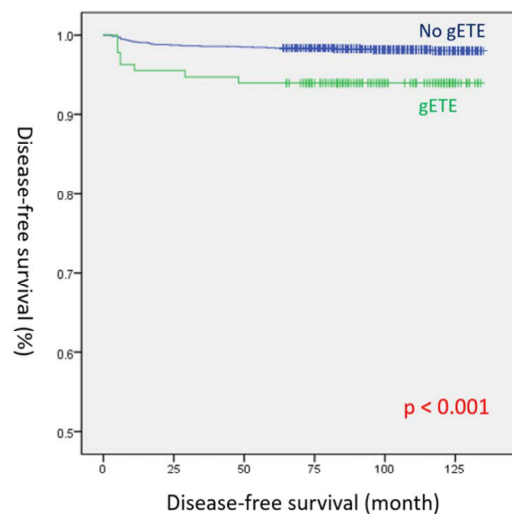


Fig. 1. Disease-free survival curves according to the presence of gross extrathyroidal extension to strap muscle (gETE) (log-rank $p < 0.001$)

재발률은 각각 0.7%, 3.9%로 N1 그룹에서 더 높았다($p < 0.001$). 한편, 혈관 침범은 유의한 차이가 없었으며($p = 0.556$) BRAF 검사 양성 비율은 오히려 N0 그룹에서 더 높은 것으로 확인되었다(77.2% vs. 71.6%, $p < 0.001$).

Table 3. Comparison of baseline clinicopathological characteristics according to the status of N stage

	N0 (n=1984)	N1 (n=1389)	p-value
Age (years)	50.2 ± 10.8 (range, 17 - 88)	46.4 ± 12.3 (range, 12 - 83)	<0.001
Female	1589 (79.9%)	1017 (73.2%)	<0.001
Tumor size (cm)	0.8 ± 0.7 (range, 0.2 - 5.5)	1.0 ± 0.6 (range, 0.2 - 5.0)	<0.001
Multifocality	622 (31.4%)	628 (45.2%)	<0.001
gETE	37 (1.9%)	96 (6.9%)	<0.001
Lymphatic invasion	96 (4.8%)	612 (44.1%)	<0.001
Vascular invasion	26 (1.3%)	22 (1.6%)	0.556
Perineural invasion	18 (0.9%)	33 (2.4%)	0.001
BRAF positive	1349/1747 (77.2%)	994/1198 (71.6%)	<0.001
Harvested LNs	7.1 ± 5.7	10.8 ± 6.2	<0.001
T stage			<0.001
T1	1846 (93.0%)	1204 (86.7%)	
T2	82 (4.1%)	83 (6.0%)	
T3a	19 (1.0%)	6 (0.4%)	
T3b	37 (1.9%)	96 (6.9%)	
TNM stage			<0.001
Stage I	1956 (98.6%)	1034 (74.4%)	
Stage II	28 (1.4%)	355 (25.6%)	
Recurrence	13 (0.7%)	54 (3.9%)	<0.001

Data are expressed as patient's number(%), or mean ± SD.
A statistically significant difference was defined as p<0.05.
Abbreviation: gETE, gross extrathyroidal extension; LN, lymph node;
T, tumor; N, node; M, metastasis

N1 그룹을 전이 림프절 5개 기준으로 두 그룹으로 나누어 분석하였다. 전이 림프절이 적었던 그룹에서 평균 연령이 높았으며(47.0±12.0 vs. 42.8±13.0, p<0.001), 여성 비율이 높았다(75.6% vs. 59.3%, p<0.001). 종양 크기는 전이 림프절이 많았던 그룹에서 더 컸다(1.0±0.6 vs. 1.4±0.8, p<0.001). T stage는 전이 림프절이 많았던 그룹에서 더 공격적인 성향을 보였다(T1, 89.1% vs. 72.5%; T2, 4.3% vs. 15.7%; T3a, 0.1% vs. 2.5%; T3b 6.5% vs. 9.3%; p<0.001). 재발률은 전이 림프절이 5개보다 많았을 때 더 높았다(3.0% vs. 9.3%, p<0.001). 다발성, 육안적 갑상선 외 침범(gETE), 혈관 침범, BRAF 검사 양성, TNM 병기에 관해서는 유의한 차이가 없었다(Table 4). 카플란-마이어 분석에서는 전이 림프절 5개 이하일 때 무병 생존 기간이 더 길었다(log-rank p<0.001; Fig. 2).

Table 5에서는 재발 관련한 위험 인자들을 알아보기 위해 콕스 회귀 분석을 이용해 단 변량 및 다 변량 분석을 시행하였다. 단 변량 분석에서는 종양 크기(위험도 1.564; p<0.001), 육안적 갑상선 외 침범(위험도 3.379; p=0.001), 림프 침범(위험도 3.519; p<0.001), 혈관 침범(위험도 3.315; p=0.042), 신경주변 침범(위험도 3.080; p=0.045), 절제 림프절 수(위험도 1.045; p=0.012), 전이 림프절 수(위험도 1.265; p<0.001), 전이 림프절 5개 초과(위험도 3.263; p<

Table 4. Subgroup analysis according to the number of positive LNs

	1 ≤ LN(+) ≤ 5 (n=1185)	LN(+) >5 (n=204)	p-value
Age (years)	47.0 ± 12.0 (range, 13 - 83)	42.8 ± 13.0 (range, 12 - 76)	<0.001
Female	896 (75.6%)	121 (59.3%)	<0.001
Tumor size (cm)	1.0 ± 0.6 (range, 0.2 - 5.0)	1.4 ± 0.8 (range, 0.3 - 5.0)	<0.001
Multifocality	525 (44.3%)	103 (50.5%)	0.110
gETE	77 (6.5%)	19 (9.3%)	0.177
Lymphatic invasion	471 (39.7%)	141 (69.1%)	<0.001
Vascular invasion	16 (1.4%)	6 (2.9%)	0.120
Perineural invasion	22 (1.8%)	12 (5.9%)	0.002
BRAF positive	842/1021 (82.5%)	151/177 (85.9%)	0.329
Harvested LNs	10.0 ± 5.9	15.5 ± 5.7	<0.001
T stage			<0.001
T1	1056 (89.1%)	148 (72.5%)	
T2	51 (4.3%)	32 (15.7%)	
T3a	1 (0.1%)	5 (2.5%)	
T3b	7 (6.5%)	19 (9.3%)	
TNM stage			0.037
Stage I	870 (73.4%)	164 (80.4%)	
Stage II	315 (26.6%)	40 (19.6%)	
Recurrence	35 (3.0%)	19 (9.3%)	<0.001

Data are expressed as patient's number(%), or mean ± SD.
A statistically significant difference was defined as p<0.05.
Abbreviation: gETE, gross extrathyroidal extension; LN, lymph node;
T, tumor; N, node; M, metastasis

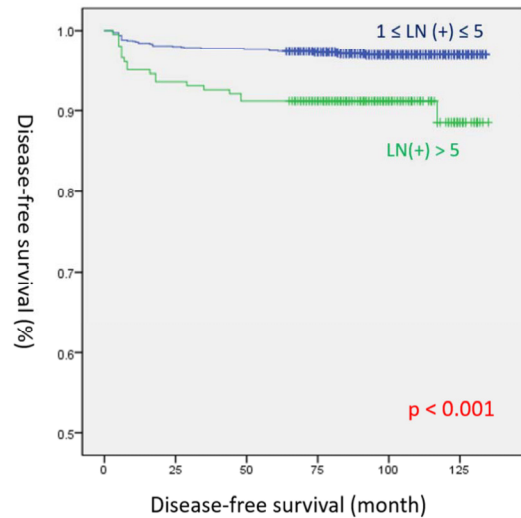


Fig. 2. Disease-free survival curves according to the number of positive lymph nodes (log-rank p < 0.001)

0.001), T2(위험도 2.543; p=0.020), T3b(위험도 3.613; p=0.001), N1a(위험도 6.063; p<0.001)가 위험인자로 확인되었다. 다 변량 분석에서는 육안적 갑상선 외 침범 및 전이 림프절 수가 재발 위험인자로 확인되었고, 그 중에서도 육안적 갑상선 외 침범(gETE)이 독립적인 위험인자로 확인되었다(위험도 2.374; p=0.025).

Table 5. Univariate and multivariate analyses of recurrence risk factors

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age	0.961 (0.941-0.982)	<0.001		
Tumor size	1.564 (1.233-1.984)	<0.001		
gETE	3.379 (1.614-7.072)	0.001	2.374 (1.116-5.053)	0.025
Lymphatic invasion	3.519 (2.179-5.683)	<0.001		
Vascular invasion	3.315 (1.041-10.552)	0.042		
Perineural invasion	3.080 (0.968-9.805)	0.045		
Harvested LNs	1.045 (1.010-1.083)	0.012	0.941 (0.890-0.994)	0.030
Positive LNs	1.265 (1.203-1.329)	<0.001	1.256 (1.155-1.367)	<0.001
No. of positive LNs				
1 ≤ LN(+) ≤ 5	ref.			
LN(+) >5	3.263 (1.867-5.705)	<0.001		
T stage				
T2	2.543 (1.155-5.598)	0.020		
T3b	3.613 (1.716-7.607)	0.001		
N stage				
N1a	6.063 (3.309-11.109)	<0.001		
gETE with N stage				
no gETE	ref.			
gETE + N1a (1 ≤ LN(+) ≤ 5)	2.914 (1.058-8.023)	0.038		
gETE + N1a (LN(+) >5)	13.076 (4.749-36.009)	<0.001		
N stage with gETE				
N0	ref.			
N1a (1 ≤ LN(+) ≤ 5) + no gETE	4.582 (2.424-8.660)	<0.001		
N1a (LN(+) >5) + no gETE	14.994 (7.405-30.363)	<0.001		

Data are expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI)

A p value<0.05 was considered statistically significant.

Abbreviation: gETE, gross extrathyroidal extension; LN, lymph node; T, tumor; N, node

Table 6. Subgroup analysis in patients with over 1cm PTC according to the number of positive LNs

	1 ≤ LN(+) ≤ 5 (n=382)	LN(+) >5 (n=110)	p-value
Age (years)	48.2 ± 13.4 (range, 13 - 83)	40.8 ± 13.7 (range, 12 - 75)	<0.001
Female	287 (75.1%)	69 (62.7%)	0.015
Tumor size (cm)	1.6 ± 0.6 (range, 1.1 - 5.0)	1.9 ± 0.8 (range, 1.1 - 5.0)	<0.001
Multifocality	175 (45.8%)	47 (42.7%)	0.588
gETE	58 (15.2%)	15 (13.6%)	0.762
Lymphatic invasion	175 (45.8%)	83 (75.5%)	<0.001
Vascular invasion	8 (2.1%)	4 (3.6%)	0.480
Perineural invasion	12 (3.1%)	7 (6.4%)	0.156
BRAF positive	270/333 (81.1%)	83/100 (83.0%)	0.769
Harvested LNs	11.0 ± 6.1	15.7 ± 5.7	<0.001
T stage			<0.001
T1	272 (71.2%)	58 (52.7%)	
T2	51 (13.4%)	32 (29.1%)	
T3a	1 (0.3%)	5 (4.5%)	
T3b	58 (15.2%)	15 (13.6%)	
TNM stage			0.009
Stage I	259 (67.8%)	89 (80.9%)	
Stage II	123 (32.2%)	21 (19.1%)	
Recurrence	17 (4.5%)	10 (9.1%)	0.092

Data are expressed as patient's number(%), or mean ± SD.

A statistically significant difference was defined as p<0.05.

Abbreviation: gETE, gross extrathyroidal extension; LN, lymph node; T, tumor; N, node; M, metastasis

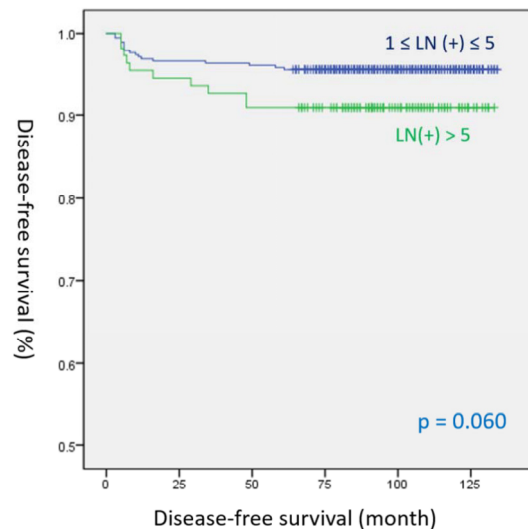


Fig. 3. Disease-free survival curves in patients with over 1cm papillary thyroid carcinoma according to the number of positive lymph nodes (log-rank p = 0.060)

추가적으로, 종양 크기 1 cm을 넘는 492명의 환자들을 전이 림프절 5개 이하인 환자들과 6개 이상인 환자들로 나누어 분석을 진행하였다(Table 6). 재발률이 각각 4.5%(17/382명) 및 9.1%(10/110명)이었으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(p=0.092). 또한 카플란-마이어 분석에서

무병 생존 기간에 있어서도 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (log-rank $p=0.060$; Fig. 3).

고찰

크기가 1cm 이상 4cm 미만이면 한쪽 엽에 국한된 갑상선 유두암의 경우 수술 범위를 정하는데 있어서 여전히 논란이 많다. 2015 ATA 가이드라인에 따르면 종양 크기가 작더라도 중등도 또는 고위험에 해당하는 경우 전절제술이 권고되지만 저위험인 경우에는 엽절제술이 가능하다. 그러나 수술 전에 갑상선 외 침범 여부라든지 전이 림프절 크기 및 개수를 판단하기는 어렵기 때문에 재발 가능성이 높은 것으로 수술 이후에 밝혀지기도 한다.^{6,10} S. Vargas-Pinto et al.의 메타분석에서 엽절제술 후 완결 갑상선 절제술을 시행하는 비율이 평균 34%로 보고된 바 있다.¹¹

완결 갑상선 절제술의 장점은 체내 모든 갑상선 조직이 제거될 경우 방사성요오드(Radioactive iodine)를 수술 후 치료로 활용할 수 있다는 것이다. 또한 혈청 티로글로블린(Thyroglobulin) 및 전신 방사성요오드 스캔(Radioiodine scan) 검사를 통해 재발을 감시할 수 있다.¹² 한편, 수술 후 합병증 발생이 증가할 수 있다는 것은 단점이다.¹³ R. Saleem et al.의 메타분석에서는 완결 갑상선 절제술을 조기에 시행했을 때 일시적 및 영구적 저칼슘혈증 발생률이 각각 8.97%, 1.52%였으며¹⁴ M. Gulcilik et al에 의하면 완결 갑상선 절제술 289명의 데이터에서 일측 일시적 성대 마비 6.2%, 양측 일시적 1.3% 그리고, 일측 영구적 4.4%였다.¹⁵

본 연구에서는 갑상선 엽절제술 후 완결 절제술을 받는 환자들 중 일부 환자들은 일차 수술 후 관찰하는 것과 차이가 없을 것이라는 가설을 가지고 유두암으로 엽절제술을 시행 받은 3373명을 후향적으로 분석하였다. 육안적 갑상선 외 침범이 확인되는 경우 2015 ATA 가이드라인의 위험도 분류에 의하여 엽절제술 후 완결 갑상선 절제술이 필요하다.⁶ 육안적 갑상선 외 침범이 유두암의 재발에 관련된 유의한 인자인지는 연구결과마다 차이가 있다. M. Amit et al 에 의하면 육안적 갑상선 침범이 무병 생존 기간에 영향을 주지 않았다.¹⁶ 한편, L. Zhang et al 메타분석에 의하면 띠 근육 침범이 대조군(No ETE)과 비교해 더 높은 재발률을 보였으며¹⁷ D. Danilovic et al의 연구에서도 gETE 그룹이 다른 그룹들과 비교했을 때 재발률이 유의하게 높았다.¹⁸ 이와 유사하게, 본 연구에서도 gETE 그룹에서 대조군과 비교하여 재발률이 유의하게 더 높았으며 무병 생존 기간이 더 짧았다.

ATA 가이드라인에 따르면 전이 림프절 수가 5개 초과할 경우 중등도 이상의 재발 위험을 가진 것으로 분류된다.

뿐만 아니라 5개 이하라고 하더라도 크기 0.2 cm 이상의 전이 림프절이 확인된다면 중등도, 3 cm 이상이면 고 위험군으로 분류되어 완결 갑상선 절제술을 시행하게 된다.¹⁴ 고분화 갑상선암 478명을 분석한 한 연구에서는 갑상선 외 침범과 함께 전이 림프절 수가 독립적인 재발 예측 인자였으며, 이때 재발한 38명(7.9%)에서 전이 림프절 수의 중앙값이 6개였다.¹⁹ Lee et al. 의 연구에서 전이 림프절 수가 예후를 예측하는 유의한 인자라고 하였으며 다른 연구에서는 분화 갑상선암에서 전이 림프절 수가 생존 기간과 유의하게 관련이 깊다고 분석하기도 했다.²⁰

본 연구에서도 전이 림프절 수는 재발을 예측할 수 있는 독립적인 예후 인자였다(위험도 1.256; $p<0.001$). 그러나, 5개를 초과하는 림프절 전이는 단 변수 분석에서만 의미 있는 요인으로 나타났다(위험도 3.263, $p<0.001$). 본 연구에서 전이 림프절 5개 이하 그룹($n=1185$)에서 재발률 3%($n=35$)로 전이 림프절 수가 더 많았던 환자들(9.3%, $n=19$)에 비하여 유의하게 적었으며 무병 생존 기간이 더 길었다. 이는 기존 ATA 가이드라인의 내용과 차이는 없었다.

추가적으로, 육안적 갑상선 외 침범 그룹에서 연령과 여성 비율이 대조군에 비해 유의하게 높았으며 전이 림프절 수가 더 많았던 그룹에서 젊은 남성의 비율이 유의하게 높은 것을 발견했다. 따라서 gETE 없는 나이 든 여성의 경우 확률적으로 전이 림프절이 5개 이하일 가능성이 높다고 추론할 수 있고 이를 통해 완결 갑상선 절제술 시행 여부를 미리 예측해 볼 수 있겠다.

본 연구는 후향적 분석이며 단일기관에서 시행되었다는 점에서 한계를 보인다. 또한, 완결 갑상선 절제술을 시행 받은 환자들에 대한 데이터가 포함되지 않고 엽절제술을 시행 받은 환자들만을 대상으로 하여 완결 갑상선 절제술이 필요할지 논의하는 것은 수술 이후 방사성 요오드 치료 등 변수가 많기 때문에 한계점일 수 있으나, 단일기관에서 수술 방법, 입원 치료, 진단 검사 등과 관련하여 표준화된 추적 관찰을 시행했다는 점, 그리고 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 했다는 점은 본 연구의 강점으로 볼 수 있겠다.

전체 환자군을 대상으로 하였을 때에는 ATA 가이드라인의 기존 내용과 다른 결과를 도출하지는 못한 것은 한계로 볼 수 있겠으나, 갑상선 엽절제술을 시행 받은 크기 1cm를 초과하는 유두암 환자를 전이 림프절 5개 이하 그룹과 초과 그룹으로 나누어 분석한 결과, 재발률과 무병생존기간에 있어서 통계적인 차이가 없었다는 것은 시사하는 바가 있다. 향후, 완결 갑상선 절제술을 시행한 환자들을 분석한다면 보다 강력한 근거를 제시할 수 있을 것이다.

결론

갑상선 외 침범을 비롯하여 나이, 성별, 종양 크기, 림프 침범, 혈관 침범, 신경 주위 침범 등 다른 재발 위험요소들을 고려하여 재발 위험이 높지 않을 것으로 판단된다면 수술 후 조직검사 결과 전이 림프절이 5개를 초과한다고 하더라도 완결 갑상선 절제술 없이 지켜볼 수 있겠다.

Acknowledgments

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2015R1D1A1A01058798).

References

- 1) Wang TS, Sosa JA. *Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer—recent advances and future directions. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14:670-683.*
- 2) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. *Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Annals of Surgery. 2007;246:375-381.*
- 3) Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. *Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low-or high-risk papillary thyroid cancer. Annals of Surgical Oncology. 2005;12:81-89.*
- 4) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Linn JG, Freel A, Yeh JJ, Stewart AK, et al. *Utilization of total thyroidectomy for papillary thyroid cancer in the United States. Surgery. 2007;142:906-913.*
- 5) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. *Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19:1167-1214.*
- 6) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. *2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26:1-133.*
- 7) Kim BW, Yousman W, Wong WX, Cheng C, McAninch EA. *Less is more: Comparing the 2015 and 2009 american thyroid association guidelines for thyroid nodules and cancer. Thyroid. 2016;26:759-764.*
- 8) Leong D, Ng K, Nguyen H, Ryan S. *Preoperative ultrasound characteristics in determining the likelihood of cytologically confirmed (Bethesda VI), 1-4 cm papillary thyroid tumours requiring completion thyroidectomy. Asian Journal of Surgery. In press 2021.*
- 9) Dueñas JP, Duque CS, Cristancho L, Méndez M. *Completion thyroidectomy: Is timing important for transcervical and remote access approaches? World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 2020;6:165-170.*
- 10) Stefanova DI, Bose A, Ullmann TM, Limberg JN, Finnerty BM, Zarnegar R, et al. *Does the ATA risk stratification apply to patients with papillary thyroid microcarcinoma? World journal of surgery. 2020;44:452-460.*
- 11) Vargas-Pinto S, Arenas MAR. *Lobectomy compared to total thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancer: A systematic review. Journal of Surgical Research. 2019;242:244-251.*
- 12) Ritter A, Mizrahi A, Bachar G, Vainer I, Shimon I, Hirsch D, et al. *Detecting recurrence following lobectomy for thyroid cancer: Role of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105:e2145-e2151.*
- 13) Nicholson KJ, Teng CY, McCoy KL, Carty SE, Yip L. *Completion thyroidectomy: A risky undertaking? The American Journal of Surgery. 2019;218:695-699.*
- 14) Saleem RB, Saleem MB, Saleem NB. *Impact of completion thyroidectomy timing on post-operative complications: a systematic review and meta-analysis. Gland Surgery. 2018;7:458-465.*
- 15) Gulcelik MA, Dogan L, Akgul GG, Güven EH, Gulcelik NE. *Completion thyroidectomy: Safer than thought. Oncology research and treatment. 2018;41:386-390.*
- 16) Amit M, Boonsripitayanon M, Goepfert RP, Tam S, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. *Extrathyroidal extension: does strap muscle invasion alone influence recurrence and survival in patients with differentiated thyroid cancer? Annals of Surgical Oncology. 2018;25:3380-3388.*
- 17) Zhang L, Liu J, Wang P, Xue S, Li J, Chen G. *Impact of gross strap muscle invasion on outcome of differentiated thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. Frontiers in Oncology. 2020;10:1687.*
- 18) Danilovic DL, Castroneves LA, Suemoto CK, Elias LO, Soares IC, Camargo RY, et al. *Is there a difference between minimal and gross extension into the strap muscles for the risk of recurrence in papillary thyroid carcinomas? Thyroid. 2020;30:1008-1016.*
- 19) Amin SN, Shinn JR, Naguib MM, Nettekville JL, Rohde SL. *Risk factors and outcomes of postoperative recurrent well-differentiated thyroid cancer: A single institution's 15-year experience. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2020;162:469-475.*
- 20) Lee J, Song Y, Soh EY. *Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence. World Journal of Surgery. 2014;38:858-862.*