



갑상선 암의 수술 전 초음파 소견과 피막 침범의 관계

가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 외과

강성근, 김봉균, 선우영, 이진아

Relationship between Capsule Invasion and Ultrasound Imaging in Thyroid Cancer

Sung Keun Kang, Bong Kyun Kim, Woo Young Sun, Jina Lee

Department of Surgery, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Daejeon, Korea

Received June 17, 2020
 Revised September 9, 2020
 Accepted September 9, 2020

Purpose: The main aim of this study was to determine if preoperative ultrasonography (US) of thyroid cancer can predict a pathologic invasion over the thyroid capsule and be used as an indicator in deciding the range of thyroidectomy.

Methods: A retrospective analysis was conducted on 408 patients who underwent a total thyroidectomy due to thyroid cancer. Among 408 patients, 254 patients showed pathologic capsular invasion, and 154 did not. The patients were categorized into three groups according to the relationship between the tumor and thyroid capsule shown in preoperative US. The clinical, sonographic, and pathologic data from each group were analyzed.

Results: The accuracy of preoperative US to predict pathologic capsular invasion by measuring the relationship between the thyroid capsule and cancer mass showed a sensitivity of 0.71, specificity of 0.55, and positive predictive value (PPV) of 0.72. On the other hand, the negative predictive value (NPV) was 0.53. Patients with pathologic capsule invasion showed a significant difference in cancer mass size and total harvested lymph nodes postoperatively compared to those without a capsule invasion. Multivariate analysis to determine the factors affecting the relapse of thyroid cancer after surgery, including clinical, sonography, and pathologic features, showed no significant difference except for female gender.

Conclusion: A preoperative US examination on its own is not enough to determine pathologic capsular invasion.

Keywords: Thyroid cancer, Ultrasonography, Thyroidectomy

Correspondence to:

Jina Lee
 Department of Surgery, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 64 Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon 34943, Korea
 Tel: +82-42-220-9427
 Fax: +82-42-220-9520
 E-mail: llatempe@naver.com

서론

갑상선 암은 예후가 좋은 암으로 보고되고 있으나, 수술 후 약 3% 정도의 재발률을 보이는 것으로 알려져 있다.(1) 이전 연구들에 의하면 종괴의 크기, 임파선 전이 여부, 피막 침범 여부 등이 재발 및 전이의 위험 인자로서 보고되고 있다.(2) 현재 고해상도 갑상선 초음파는

수술 전 갑상선 평가를 위해 가장 흔하게 사용되며 점차 그 중요성이 높아지고 있는 영상의학적 검사이다.(3) 수술 전 갑상선 초음파를 이용하여 갑상선 암의 피막 침범, 경부 림프 전이 여부 등의 예측이 시도되었고, 초음파를 이용한 그 측정값이 유용하다는 것은 이미 이전 연구들을 통하여 알려져 있다.(4-7) 특히 갑상선 암의 크기가 1 cm 이하로 작은 경우, 갑상선 외 침범의 유무, 다중심성 여부 등의 인자

들이 수술적 절제 범위를 결정하는데 매우 중요한 인자로서 고려되고 있다.(8,9)

갑상선 암에서 수술 전 초음파의 중요성에 대한 보고는 많이 제시되고 있지만, 수술 전 시행한 갑상선 초음파에서 측정된 피막 침범 정도가 실제 병리 결과에서 확인되는 피막 침범과 실제 연관이 있는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.(1)

본 연구의 목적은 수술 전 수술을 지도하는 외과 전문의가 시행한 갑상선 초음파에서 관찰된 피막 침범이 수술 후 병리 결과에서 확인되는 피막 침범과 유의미하게 일치하는지 확인함에 있다.

방 법

전체 환자는 2007년 3월부터 2017년 12월까지 단일 기관인 가톨릭대학교 대전성모병원에서 갑상선 전 절제술을 시행 받은 환자 408명을 대상으로 하였다. 수술 전 초음파 검사를 시행하여 초음파에서 보이는 피막 침범 여부와 암종의 특징들을 획득하였으며, 수술 후 병리 검사에서 피막 침범 여부를 최종 확인하였다. 병리학적 피막 침범은 병리 검사에서 갑상선암이 피막을 침범했으나 피막을 통과하지는 못한 최소 갑상선의 침범과 갑상선암이 피막을 통과하여 주변 조직인 근육, 신경, 혈관에까지 도달한 육안적 갑상선외 침범을 포함한 개념으로 정의한다.(10,11)

수술 전 초음파 검사는 직접 수술을 시행하는 외과 전문의가 시행하였고 수술 전 초음파 검사 결과에 따라 환자는 아래와 같이 3 군으로 분류하여 각 군의 임상적 특징들을 알아보았고, 수술 후 병리학적 피막 침범 유무와 비교하여 수술 전 초음파 검사의 정확도를 계산해보았다.

- 1) 1 군 : 갑상선 피막과 갑상선 내부 암종 사이에 정상조직 없이 암종이 피막을 직접 접촉하는 경우
- 2) 2 군 : 갑상선 피막 테두리의 균질한 음영이 소실되고 암종이 내부에서 외부로 피막 침범을 보이는 경우
- 3) 3 군 : 초음파에서 암종이 갑상선 피막 내부에 존재하며, 피막

과 암종 사이에 정상 갑상선 조직이 있는 경우이다(Fig. 1).

연구에 참여한 환자들은 모두 갑상선 전절제술을 시행하였으며 양측 갑상선에 갑상선암이 위치하거나 조직검사 결과 림프절 전이가 있는 환자는 RAI 시행하였다.

이 연구는 의무기록을 이용한 후향적 연구로 IRB를 취득하였다(DC20RISI0028).

본 연구에 사용한 초음파는 5-12 MHz linear-array transducer (Model X11 XE; Philips, Bothell, Washington)를 이용하였다. 통계 방법은 전체 환자 중 조직검사 결과 피막 침범이 있는 환자를 대상으로 피막 침범 정도를 그룹으로 나누어 세 집단의 차이를 비교하기 위해 분산분석을 사용하였고 다양한 독립변수와 갑상선 암의 재발에 대한 변화를 예측하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 통계적 유의수준(P-value)은 0.05를 기준으로 하였다. 측정된 자료는 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며 95% 신뢰수준에 P 값이 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 하였다.

결 과

갑상선 전 절제술을 받은 환자는 총 408명이었으며, 병리 조직검사에서 피막 침범이 있는 군이 254명(62.25%), 없는 군이 154명(37.75%)이었다. 병리 결과에서 피막 침범이 있는 군 중 초음파에서 피막과 암종의 직접 접촉이 있는 1군은 80명(31.49%), 암종이 피막을 침범하고 있는 2군은 100명(39.37%), 침범이나 직접 접촉 없이 암종이 피막 내부에 존재하는 3군은 74명(29.13%)이었다(Fig. 2).

조직검사 결과 피막 침범이 있는 군에서의 환자 특성 및 조직학적 결과를 Table 1에 정리하였다. 병리 최종 결과에서 관찰된 암종의 크기는 1군에서 12.36 mm, 2군에서 14.03 mm, 3군에서 9.72 mm로 각군에서 유의미한 크기 차이를 보였다(P-value = 0.001). 수술에서 총 구득된 림프절의 수는 초음파에서 피막의 침범이 관찰된 2군에서 평균 21.26개로 가장 많았으며, 1군에서는 18.43개, 3

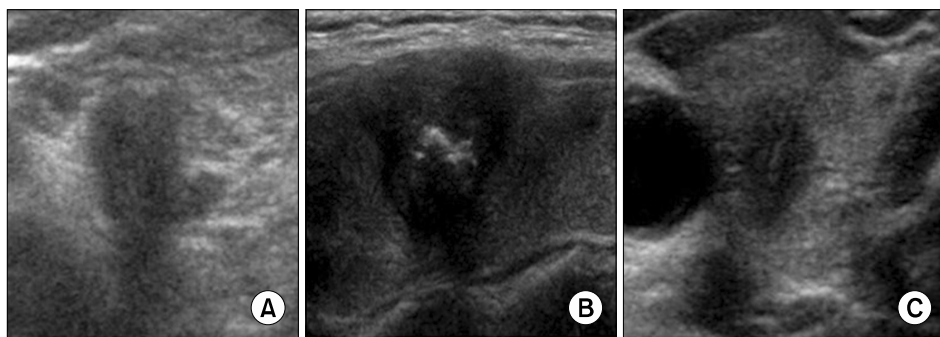


Fig. 1. Categorization of ultrasound results with relationship between tumor and thyroid capsule. (A) Group 1: Capsular abutment; which is no tissue between capsule and tumor (B) Group 2: Capsular protrusion; it means loss of perithyroidal echogenic rim between capsule and thyroid tumor (C) Group 3: Tumor is well contained inside thyroid capsule without any abutment or protrusion with capsule.

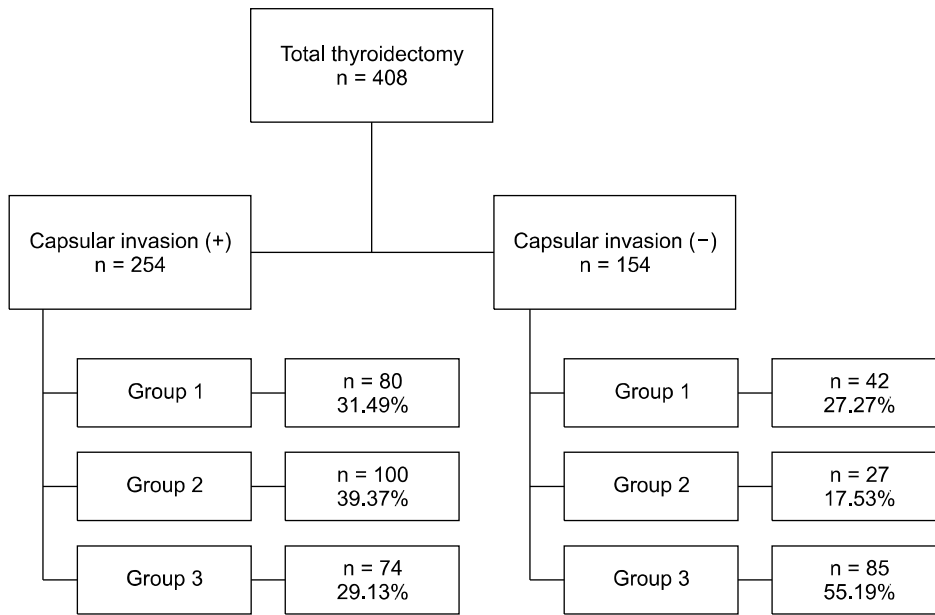


Fig. 2. Categorization of patients using results of pathologic and ultrasound capsule invasion.

군에서 가장 적은 16.71개로 확인하였다(P -value = 0.044). 그 외 성별, 전이 림프절 수 등의 변수에서도 각 군에 따른 유의미한 차이를 조사해보고자 하였으나 통계학적으로 의미 있는 결과는 확인할 수 없었다.

본 연구에서는 초음파 검사에서 피막과 갑상선 암종 사이에 직접적인 접촉 없는 3군 환자 159명 중 74명(46.5%)에서 병리학적 피막 침범이 있음을 확인하였으며, 초음파에서 직접적인 피막 침범이 보였던 2군 환자 127명 중 27명(21.3%)에서는 오히려 병리 결과에서 피막 침범이 관찰되지 않았다(Fig. 2).

추가로 갑상선 암의 재발과 관련한 변수들에 대해 다변량 다중회귀분석을 시행하였다. 다변량 분석 결과, 성별이 여성인 경우(OR 0.368, 95% CI [0.01-0.879], P -value = 0.038)에 대해서는 통계학적으로 유의미하게 갑상선 암의 재발이 감소함을 알 수 있었으나, 본 연구에서 확인하고자 하였던 수술 전 초음파에서 관찰되는 종괴 모양, 에코, 석회화 유무, 병변의 위치, 조직학적 결과 모두에서 갑상선 암의 재발과 유의미한 관계가 있는 변수는 관찰되지 않았다(Table 2).

수술 전 시행한 초음파에서 피막 침범 혹은 접촉이 관찰된 1군과 2군 환자 249명 중에서 실제로 병리학적 침범 여부가 확인된 경우는 180명(72.3%)이었으며, 병리학적 피막 침범이 없었던 환자의 수는 69명(27.7%)이었다. 초음파에서 피막침범이 없었던 3군 환자 159명 중 실제로 병리학적 피막 침범이 관찰된 군은 74명(46.5%)이며 실제 병리학적 피막 침범이 없었던 군 85명(53.4%)이었다(Table 3). 즉 수술 전 초음파 검사의 피막 침범 여부 예측의 민감도는 0.71,

특이도 0.55를 보였으며, 양성 예측도는 0.72, 음성예측도는 0.53를 보였다(Table 4).

고 찰

갑상선암의 수술 후 예후를 결정하는 중요 요인 중 하나는 피막 침범 여부이며, 병리학적 피막침범이 확인되는 경우 갑상선 암의 재발률은 올라가며 예후가 좋지 않음은 알려져 있다.(1) 수술 전 초음파 검사를 이용하여 피막과 암종 사이의 관계를 예측해 보고자 하는 노력은 이전부터 존재했다. Kamaya 등(9)의 연구에서는 초음파에서 피막 윤곽의 소실이 동반된 경우 0.71의 민감도와 0.65의 특이도, 0.88의 음성 예측도를 보였다. 이번 연구에서도 민감도가 0.71, 특이도가 0.55로 나타나 초음파에서 관찰되는 종양의 피막 침범이 병리학적 피막 침범 정도를 단독으로 예측하기에는 부족하다는 것을 알 수 있었으며 따라서 초음파 결과만으로 수술의 범위를 결정하기는 어렵다는 것을 알 수 있었다.

수술 후 얻은 림프절의 개수는 통계적으로 유의하게 피막을 침범하고 있는 2군에서 가장 많았고 3군에서 가장 적었다. 수술 전 초음파에서 피막 침범이 보이는 군의 병리 결과에서 구득된 림프절이 더 많다는 것을 알 수 있었다. 그러나 구득된 림프절 중 실제로 전이가 확인된 림프절의 수는 2군에서 가장 많기는 했으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 1, Metastatic LN : 1군 2.76 [4.08], 2군 3.09 [4.70], 3군 2.31 [4.15], P -value: 0.501). 그 밖에 초음파에서 확인할 수 있었던 검사 결과 중 암종의 크기가 유의미한 차이를 보였으

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Pathologically Capsular Invasion

	Group			P-value
	1	2	3	
Patient (n)	80	100	74	
Sex				0.510
Male	8	8	12	
Female	72	93	62	
Age (year)	49.14 (11.51)	52.76 (11.32)	52.61 (11.11)	0.670
Size (mm)	12.36 (7.39)	14.03 (8.33)	9.72 (5.34)	0.001
LN metastasis	1.39 (0.49)	1.44 (0.50)	1.45 (0.50)	0.689
Meta (+)	49	56	40	
Meta (-)	31	44	34	
Metastatic LN	2.76 (4.08)	3.09 (4.70)	2.31 (4.15)	0.501
Total harvested LN	18.43 (13.04)	21.26 (15.50)	16.17 (10.40)	0.044
Positive lateral LN	0.34 (0.63)	0.42 (0.70)	0.36 (0.69)	0.722
Multi-focality				0.194
(+)	27	38	14	
(-)	53	62	60	
Pathologic type				0.197
Classic	40	54	31	
Follicular variants	1	3	1	
Other	39	43	42	
Age (AJCC 8 th)				0.825
Below 55	52	61	45	
55 and above	28	39	29	

AJCC = American Joint Committee on Cancer.

나, 그외 전이 림프절의 수나 기타 요인들에서는 유의미한 통계 결과나 경향을 보이지 못했다.

이전에도 이러한 연구가 이루어져 왔다. Kwak 등(3)의 연구에서는 수술 전 초음파에서 갑상선 유두암이 피막에 25% 이상 접촉하고 있는 경우 암종의 갑상선 외부 침범의 존재를 예측할 수 있는 유용한 인자(민감도: 65.2%, 특이도 81.8%)라고 제시하고 있으며 이를 이용하여 수술의 범위나 결정에 이용할 수 있다고 설명하고 있다. Rim 등(12)의 연구에서는 육안 및 현미경에서 관찰되는 피막 침범에서의 관계를 조사하여 수술 전 초음파 시행과 관련된 기준을 제시하였다. 또한 Lee 등(13)의 연구에서도 수술 전 초음파를 이용하여 T 병기를 예측하는 것이 갑상선 유두암에서 갑상선 외부 침범의 유무를 예측하는데 좋은 지표라는 것을 제시하고 있다.

본 연구에서 수술 전 초음파 검사에서 측정된 피막 침범 여부가 실제 병리학적 침범을 예측할 수 있는지 확인할 수 있는 검사인 양성 예측도가 0.72로 측정되었다(Table 4). 또한 음성 예측도는 0.52이다. 이것은 수술 전 초음파 검사에서 피막 침범이 보이지 않는다고 하여 실제 병리학적 피막 침범이 없다고 판단하기 어렵다는 것을 의미하며, 병리학적 피막 침범은 갑상선 암의 수술 후 재발과 예후에 가장 중요한 요인 중 하나임을 고려하였을 때 해당 결과만 가지고 수

술 범위를 축소할 수 없다고 이해할 수 있다.(1) 이렇게 초음파 검사와 실제 병리학적 피막 침범이 차이가 난 이유로는 몇 가지 원인을 생각해 볼 수 있다. 우선 초음파가 수술 전 검사로 비침습적이고 간편하지만, 초음파만을 이용하여 암종과 정상 조직의 조직을 정확히 구분하기에는 초음파 기계의 해상도, 조직 구분력, 3차원 공간의 2차원적인 해석, 초음파 결과의 해석 등의 과정에서 오류가 발생할 가능성이 있다.

또한 갑상선 암의 재발과 피막 침범 여부와 연관성이 있는지 보고자 기타변수들과 함께 시행한 다변량 분석에서도 피막 침범을 비롯한 초음파 소견뿐만 아니라, 병리 소견에서도 갑상선암의 재발과 연관성이 있는 유의미한 결과를 찾지 못했다. 오직 환자 요인들 중 성별이 여성인 것이 재발률을 낮추는 것만 확인할 수 있었다. 즉 수술 전 초음파로 측정된 피막 침범 여부나 예코성, 석회화 정도는 갑상선 암의 수술 후 재발에 영향을 주지 못하였다. 병리학적 소견과 재발 사이의 관계에서는 병리학적 피막 침범이 관찰된 환자에서 예상대로 상승된 오즈비를 보이고 있었지만 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

기존 연구들에서는 수술 전 초음파에서 피막 침범을 확인하는 것이 실제 갑상선 암의 피막 침범 여부와 연관성이 있다는 것에 초점을

Table 2. Multivariate Analysis of Risk Factors Associated with Thyroid Cancer Recurrence

Variables	Multivariate analysis			P-value
	OR	95% CI		
Clinical factors				
Age	0.81	0.90	1.08	0.805
Sex				
Male	1			
Female	0.37	0.01	0.88	0.038
Sonographic findings				
Shape				
Ovoid to round	1			0.473
Irregular	0.21	0.01	3.56	0.277
Taller than wide	0.23	0.02	3.32	0.278
Sonographiccapsule invasion				
Group 1	1			
Group 2	1.07	0.17	6.60	
Group 3	1.08	0.17	6.94	0.996
Echogenicity				
Isoechoic	1			0.461
Hypoechoic	0.99	0.04	24.96	0.993
Markedly hypoechoic	0.14	0.01	2.86	0.201
Mixed	0.14	0.01	2.34	0.171
Calcification				
Absent	1			0.321
Microcalcification	0.37	0.02	5.80	0.482
Rim calcification	0.12	0.01	2.8	0.143
Lesion site				
Anterior	1			0.523
Posterior	0	0		0.996
Mid	7.04	0.24	210.18	0.260
Isthmus	13.69	0.44	425.03	0.136
Pathologic findings				
Tumor size (mm)	0.93	0.89	1.14	0.931
Pathologic capsule invasion				
Yes	1			
No	0.61	0.09	4.12	0.615
LN metastasis				
Positive	1			
Negative	0.37	0.02	10.99	0.661
Positive LNs count	0.12	0.91	1.43	0.241
Multiple tumor				
Positive	1			
Negative	3.01	0.29	31.28	0.357

AJCC = American Joint Committee on Cancer.

Table 3. Comparison of Ultrasound Capsule Invasion with Pathologic Capsule Invasion

Ultrasound capsule invasion	Pathologic capsule invasion		
	Invasion (+)	Invasion (-)	Total
(+)	180	69	249
(-)	74	85	159
Total	254	154	

Table 4. Validity of Preoperational Ultrasound of Thyroid Cancer

Validity	
Sensitivity	0.71
Specificity	0.55
Positive predictive value	0.72
Negative predictive value	0.53

맞추었지만, 본 연구에서는 추가로 갑상선 수술 후 갑상선 암의 재발과의 연관성까지 확인하였다.(9)

본 연구에는 몇 가지 사항에서 한계점이 있다. 가장 먼저 수술 전 초음파 검사의 효용성에 대한 평가를 위한 비교를 단순히 수술 후 병리학적 최종 결과와의 비교에만 두었기 때문에, 수술 후 환자의 예후 및 질환으로 인한 사망 등, 장기 생존율에 대한 정보를 포함하지 못하였다. 다만 질병에 의한 사망률이 낮고 장기 생존율이 매우 우수한 갑상선 암의 특성상, 사망과 장기 생존율에 대한 유의미한 결과를 얻기 어려울 것으로 보인다.(1) 다음으로 수술 전 초음파 검사는 검사자 및 검사 환경 혹은 상황에 따라 주관적인 결과를 보일 수 있으며, 초음파 검사 자체가 2차원적인 검사결과만을 보여줄 수 있기 때문에, 암종과 실제 갑상선이 구성하고 있는 3차원적인 공간 구성과 측정값이 차이를 보일 수 있다는 한계가 있다. 마지막으로 갑상선 암의 발현 정도, 상태, 예후에 영향을 줄 수 있는 유전학적인 차이(BRAF 변이 등)에 대해서는 연구 내에서 포함하지 못하였다는 점에서 한계점을 보인다.

그러나 본 연구는 단순히 영상의학적 검사 결과와 병리학적 검사 결과의 단순 비교가 아닌 수술 전후와 수술 중 소견까지 직접 확인 가능한 외과 의사에 의해 직접 시행된 연구라는데 의의가 있다. 본 연구를 토대로 향후에는 더 많은 대상을 포함하는 연구를 목표로 하여야 하며, 미래 연구의 지향점을 수술 후 재발에 영향을 주는 단순 요인들을 찾는 것뿐 아니라 추후 전이 및 장기 생존율까지 내포할 수 있는 연구가 체계적으로 계획될 필요가 있다.

결론

수술 전 시행한 초음파로 평가한 피막 침범과 병리 결과에서 확인되는 실제 피막 침범 여부의 연관성을 평가한 결과 두 결과가 일치하지 않는 것을 알 수 있었다. 수술 전 초음파 검사에서 보이는 피막과 암종 사이의 관계만을 가지고 수술적 범위를 결정하기는 어려우며, 초음파 검사 결과를 토대로 다른 영상검사 추가 시행 및 수술 중 동결 절편 검사 등의 추가 검사를 고려하여 수술 범위를 최종 결정하여야 한다. 추후 수술 전 수술 범위 결정에 도움이 될 수 있는 영상의학적 검사들을 추가하여 수술 전 갑상선 초음파 검사 결과의 정확도를 높일 수 있는 연구를 진행할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Diker-Cohen T, Hirsch D, Shimon I, Bachar G, Akirov A, Duskin-Bitan H, et al. Impact of minimal extra-thyroid extension in differentiated thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2100-6.
2. 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;133:644-9.
3. Kwak JY, Kim EK, Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Choi SH, et al. Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid* 2008;18:609-14.
4. 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.
5. King AD, Ahuja AT, To EW, Tse GM, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs ultrasound of the neck. *Clin Radiol* 2000;55:222-6.
6. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141:489-94; discussion 494-6.
7. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54; discussion 954-5.
8. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Lee SH, Jeon YK, et al. Preoperative ultrasonographic tumor characteristics as a predictive factor of tumor stage in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011;33:1719-26.
9. Kamaya A, Tahvildari AM, Patel BN, Willmann JK, Jeffrey RB, Desser TS. Sonographic detection of extracapsular extension in papillary thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2015;34:2225-30.
10. Ghossein R. Update to the College of American Pathologists reporting on thyroid carcinomas. *Head Neck Pathol* 2009;3: 86-93.
11. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): what changed and why? *Thyroid* 2017;27:751-6.
12. Rim JH, Chong S, Ryu HS, Chung BM, Ahn HS. Feasibility study of ultrasonographic criteria for microscopic and macroscopic extra-thyroidal extension based on thyroid capsular continuity and tumor contour in patients with papillary thyroid carcinomas. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:2391-400.
13. Lee CY, Kim SJ, Ko KR, Chung KW, Lee JH. Predictive factors for extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma based on preoperative sonography. *J Ultrasound Med* 2014;33:231-8.