

갑상선 수질암에서 예방적 측경부 림프절절제술의 범위

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

김 연 선 · 홍 석 준

Extent of Prophylactic Neck Dissection in Sporadic Medullary Thyroid Cancer

Yon-Seon Kim, M.D. and Suck-Joon Hong, M.D.

Purpose: The extent of prophylactic lateral neck lymph node dissection is very controversial in medullary thyroid cancer. This retrospective study was undertaken to evaluate the efficacy of prophylactic lateral neck lymph node dissection.

Methods: A total of 29 patients underwent curative operation for medullary thyroid carcinoma at our institution. Of these 29 patients, 13 patients had prophylactic lateral neck dissection and 16 patients had non-prophylactic lateral neck dissection. Among 13 patients, one-compartment prophylactic lymph node dissection was performed in 10 patients and two-compartment prophylactic lymph node dissection was performed in 3 patients. Postoperative calcitonin level was evaluated between these groups.

Results: A normalized calcitonin level was detected after surgery in 74% of patients without lateral neck lymph node metastases, and in 10% of patients with lateral neck lymph node metastases. In comparison of prophylactic node dissection group and non-prophylactic node dissection group, the rate of normalized calcitonin level after surgery is 100%, 66.7% in stage 1, 100%, 50% in stage 2, 0%, 80% in stage 3, 14.3%, 0% in stage 4. In the patients who one-compartment prophylactic lymph node dissection was performed, 40% of patients had positive lymph node metastasis, and 70% had persistent hypercalcitoninemia. However, there was no postoperative hypercalcitoninemia in the patients with two-compartment prophylactic lymph node dissection although lymph node metastasis was not identified with pathologic examination.

Conclusion: Prophylactic lymph node dissection was more effective in the early stage of medullary thyroid carcinoma

than late stage. The two or more compartment lymph node dissection is more effective than just one-compartment dissection for the normalization of serum calcitonin level. (Korean J Endocrine Surg 2004;4:85-89)

Key Words: Medullary thyroid cancer, Prophylactic lateral neck lymph node dissection

중심 단어: 갑상선 수질암, 예방적 측경부 림프절절제술

Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

갑상선 수질암의 수술적 치료로써 갑상선 전절제술 및 중앙경부 림프절절제술은 기본적으로 시행되고 있지만 측경부 림프절절제술의 시행 여부에 대해서는 아직까지 많은 논란의 대상이 되고 있다. Shaha등(1)은 임상적으로 측경부에 축지되는 림프절이 있거나 중앙경부에 림프절 전이가 있는 경우 측경부 림프절절제술을 시행할 것을 주장하였으며, Fleming(2) 및 Weber등(3)은 유전성 갑상선 수질암 시에는 양측 측경부 림프절절제술을, 산발성 갑상선 수질암 시에는 기본적으로 동측 측경부 림프절절제술을 시행하고, 동측 측경부에 림프절 전이가 있는 경우 반대측 측경부 림프절절제술을 시행할 것을 주장하였다. 그러나, Dralle(4) 및 Scollo등(5)은 산발성 갑상선 수질암에서 일차 수술 시 모든 환자에서 양측 측경부 림프절절제술을 시행하여야 한다고 하였다. 이에 저자들은 본원에서 시행한 갑상선 수질암 수술 후 예방적 측경부 림프절절제술의 범위 및 병기에 따른 수술 후 칼시토닌 결과를 보고 예방적 측경부 림프절절제술의 범위를 알아보고자 하였다.

방 법

1996년 1월부터 2004년 5월까지 갑상선 수질암으로 본원 외과에서 36예의 수술이 시행되었으며 1차 수술이 타 병원에서 시행된 후 재발되어 온 환자 및 본원에서의 1차 수술

책임저자 : 홍석준, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1
☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과
Tel: 02-3010-3488, Fax: 02-474-9027
E-mail: sjhong2@amc.seoul.kr
게재승인일 : 2004년 12월 14일

Table 1. Primary operative procedures in medullary thyroid cancers

Method of operation	Patient number	Postoperative normo-calcitoninemia (%)	Persistent hypercalcitoninemia (%)
Lobectomy	3	3	0
Total thyroidectomy	10	6	4
Lt. Lobectomy, isthmectomy +ipsilateral prophylactic MRND	1	0	1
Total thyroidectomy+unilateral MRND			
Ipsilateral MRND for clinically lymph node (+) neck	3	0	3
Unilateral prophylactic MRND	6	3	3
Total thyroidectomy+bilateral MRND			
MRND for clinically lymph node (+) neck +contralateral prophylactic MRND	3	0	3
Bilateral prophylactic MRND	2	2	0
MRND for metastatic lymph node +contralateral prophylactic MRND +sternotomy	1	1	0
Total Number	29	15 (51.7)	14 (48.3)

MRND = modified radical neck dissection.

이 근치적 수술이 안 된 7예를 제외한 29예를 대상으로 하였다. 이 중 갑상선 절제술 및 예방적 측경부 림프절절제술을 시행한 환자는 13예이며, 예방적 측경부 림프절절제술을 시행하지 않은 환자는 16예였다. 이들을 대상으로 수술 방법, 수술 후 기본 칼시토닌 수치 결과, 수술 후 병리조직검사 결과, American Joint Commission on Cancer (AJCC) 병기에 따른 임상적 병기 및 수술적 병기를 알아보고, 두 그룹간의 수술 후 칼시토닌 수치의 차이 및 예방적 측경부 림프절 절제술의 범위에 따른 수술 후 칼시토닌 수치를 비교하였다. 본 연구에서는 임상적으로 림프절 전이가 없는 환자에서 측경부 림프절절제술을 시행한 것을 예방적 절제라고 하였다. 임상적으로 측경부 림프절 전이가 없는 환자에서 종양의 동측에 혹은 림프절 전이가 있는 경우 반대측에 림프절 절제술을 시행하는 것을 한 구역 절제라고 하였다. 그리고 측경부 림프절 전이가 없는 환자에서 종양의 동측 및 반대측 측경부 림프절절제술을 시행하거나 종양의 동측에 측경부 림프절 전이가 있는 환자는 림프절 전이가 없는 반대측 측경부 림프절 및 종격동 림프절을 포함시켜 림프절 절제술을 시행한 것을 두 구역 절제하고 하였다. 수술 전 임상적 병기는 종양의 크기, 수술 전 초음파 혹은 컴퓨터 단층 촬영으로 측경부 림프절 전이 여부에 따라 구분하였다. 기초 칼시토닌은 고흡방사면역측정법으로 IRMA-hCT에 의해 측정되었으며, 정상 범위는 0~10 pg/ml이다. 술 후 칼시토닌 측정은 수술 후 3~6개월 사이에 시행하였다.

대상 환자들의 평균 연령은 43 (19~81)세이고, 남녀비는 8 : 21이며, 추적 관찰 기간은 29 (1~96)개월이었다. 본원에

서 수술한 환자 중 1예에서만 가족력이 확인되었으며, 제 2형 다발성 내분비선종과 연관된 환자는 없었다. 통계적 검정은 SPSS 10.0을 사용하여 Kruskal-Wallis test 및 Chi-square test에 의해 분석하였으며 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

본원에서 시행한 갑상선 수질암의 수술 방법은 갑상선 전절제술 이하의 수술은 13예, 갑상선 절제술 및 예방적 측경부 림프절절제술을 시행한 환자는 13예, 측경부 림프절 전이가 있어 갑상선 절제술 및 측경부 림프절절제술을 시행한 환자는 3예였다. 예방적 측경부 림프절절제술의 범위에 따라서는 한 구역만 시행한 환자는 10예이며 두 구역을 시행한 환자는 3예였다. 한 구역만 시행한 환자 중 7예에서는 종양이 있는 동측에 측경부 림프절절제술을 시행하였고, 3예에서는 동측 측경부 림프절 전이가 있어 동측 측경부 림프절절제술과 더불어 반대측 예방적 측경부 림프절절제술을 시행하였다. 두 구역 시행한 환자에서는 2예에서 양측 예방적 측경부 림프절 절제술을 시행하였고, 1예는 측경부 림프절 전이가 있는 동측 측경부 림프절절제술, 반대측 예방적 측경부 림프절절제술 및 종격동 림프절 절제술을 시행하였다 (Table 1). 예방적 측경부 림프절절제술을 시행한 곳에서 한 구역당 절제된 림프절의 평균개수는 38.8 (13~94)개였으며, 수술 후 측경부 림프절에 전이가 있는 환자는 10예였다 (34.5%). 전체 환자에서 수술 후 칼시토닌이 지속적으로 증가된 환자는 14예 (48.3%)였다. 이 중 5예에서 재발하였으

며 5예 중 3예는 재수술을 하였고 2예는 방사선 치료를 하였다. 재수술을 시행한 환자 3예 중 1예에서만 수술 후 칼시토닌이 정상화되었다. 그리고 나머지 9예에서는 임상적으로나 영상학적으로 재발을 확인하지 못하였으며 1예에서는 재수술을 시행하여 측경부 림프절 재발을 확인하였으나 수술 후 칼시토닌이 정상화되지 않았다.

수술 전 임상적 병기는 수술 후 병리학적 병기와 거의 일치하였으나 예방적으로 측경부 림프절 절제술을 시행한 환자에서 림프절 전이 여부에 따라 일부에서 병기의 변화가 있었다(Table 2). 측경부 림프절 전이 여부에 따른 수술 후 칼시토닌 수치는 림프절 전이가 없는 환자 19예에서는 5예(26.3%)에서 지속적인 칼시토닌 증가가 있었으나 측경부 림프절 전이가 있는 환자 10예에서는 9예(90%)에서 지속적인 칼시토닌 증가가 있었으며 이는 통계적으로 의미가 있었다($P=0.002$).

예방적 측경부 림프절절제술 시행여부에 따라 칼시토닌 수치를 분석하면 예방적 측경부 림프절절제술을 시행한 환자는 6예(46.2%)에서 수술 후 칼시토닌이 정상이었으며, 예방적 측경부 림프절절제술을 시행하지 않은 환자에서도 9

예(56.3%)에서 정상 칼시토닌 수치를 보였다. 예방적 측경부 림프절절제술을 시행하지 않은 환자와 시행한 환자에서 수술 후 정상 칼시토닌 수치를 보인 환자를 각각의 병기별로 살펴보면 1기 66.7%, 100%, 2기 50.0%, 100%, 3기 80%, 0%, 4기 0%, 14.3%로 1, 2기에서 예방적 측경부 림프절절제술을 시행한 환자에서 수술 후 칼시토닌이 정상으로 되는 비율이 높은 것으로 나왔으나 모수가 적어 통계적 의미는 없었다(Table 3).

예방적 측경부 림프절절제술의 범위에 따라서는 한 구역 시행한 환자 10예 중 예방적으로 절제한 림프절 중 전이가 확인된 환자는 4예(40%)였으며, 7예(70%)에서 지속적인 칼시토닌 증가를 보였다. 두 구역을 시행한 환자에서는 조직 검사상 림프절 전이가 발견된 환자(0%)는 없었으며 수술 후 지속적인 칼시토닌 증가를 보인 환자(0%)도 없었다(Table 4).

고 찰

갑상선 수질암 수술 후 지속성 고칼시토닌혈증은 15~58% 정도로 보고되고 있다.(6-8) 림프절 전이여부에 따라 수술 후 칼시토닌이 정상으로 되는 환자의 비율은 림프절 전이가 있는 환자는 20~45%, 림프절 전이가 없는 환자는 70~95% 정도로 보고되고 있다.(5,9-11) 본 연구에서는 일차 수술 후 칼시토닌이 정상으로 된 환자는 52%였으며, 측경부 림프절 전이가 있는 환자는 10%에서, 측경부 림프절 전이가 없는 환자는 74%에서 수술 후 칼시토닌이 정상으로 되었다. 칼시토닌은 수술 후 재발의 추적검사에 민감한 지표가 되지만, 수술 후 반드시 칼시토닌이 정상화되어야 하는지에 대해 많은 논란이 있다. Van Heerden(8) 및 Russell 등(12)은 수술 후 지속적인 칼시토닌 수치의 증가를 보인 환자에서 임상적 혹은 방사선적으로 재발을 확인하지 못하였고, 이들에서 수술을 시행하지 않고 관찰한 한 경우에도 생존율이 86%임을 보고하여, 광범위한 절제술이 수술 후 생존율에 어떤 차이도 없고 지속성 고칼시토닌혈증이라도

Table 2. Clinical stage and pathologic stage in medullary thyroid cancers

Clinical stage	Patient stage	Pathologic number	Patient number
Stage I	11	I	8
		III	2
		IVA	1
Stage II	7	II	5
		III	1
		IVA	1
Stage III	4	III	3
		IVA	1
Stage IVA	7	IVA	7

Table 3. Prophylactic lymph node dissection and the postoperative basal serum calcitonin level in medullary thyroid carcinoma patients

Stage	Prophylactic (-)		Prophylactic (+)	
	Patient number	Normal calcitoninemia (%)	Patients number	Normal calcitoninemia (%)
Stage I	6	4 (66.7)	2	2 (100)
Stage II	2	1 (50.0)	3	3 (100)
Stage III	5	4 (80)	1	0 (0)
Stage IVA	3	0 (0)	7	1 (14.3)

Prophylactic (-) = prophylactic lymph node dissection was not performed; Prophylactic (+) = prophylactic lymph node dissection was performed.

Table 4. Extent of prophylactic lymph node dissection for medullary thyroid carcinomas and postoperative serum calcitonin level

Extent of prophylactic lymph node dissection	Patient Number	Pathologically metastatic Node (+) (%)	Persistent hypercalcitoninemia(%)
One compartment MRND			
Ipsilateral prophylactic MRND	7	3 (42.9)	4 (57.1)
MRND for clinically lymph node (+) neck +contralateral prophylactic MRND	3	1 (33.3)	3 (100)
Two compartment MRND			
Bilateral prophylactic MRND	2	0	0
MRND for clinically lymph node (+) neck +contralateral prophylactic MRND +sternotomy	1	0	0
Total Number	13	4 (30.8)	7 (53.8)

MRND = modified radical neck dissection.

수술적 치료 없이 관찰만 하여도 된다고 보고하였다. Yen 등도 수술 후 칼시토닌이 정상화되지 않더라도 칼시토닌 수치가 250 pg/ml 이하이면 재발이 드물다고 하였다.(13) 그러나, 갑상선 수질암은 분화 갑상선암보다 사망률이 높으므로 가능한 칼시토닌 수치를 제로에 가깝게 만드는 것이 좋다고 생각한다. 그리고 항암제 치료 혹은 방사선 치료 같은 보조치료에 잘 반응하지 않고, 치유를 위한 유일한 방법은 수술이다.(14) 그런데 수술 후 지속성 고칼시토닌혈증 원인의 대부분은 미세 림프절 전이 때문이므로 적극적인 림프절 절제술이 필요하다.(2) 본 연구 결과에서는 수술 전 임상적으로 림프절 전이가 없던 환자에서 예방적 측경부 림프절 절제술을 시행한 후 조직검사에서 림프절 전이가 확인된 환자는 31%였다.

일차 수술 시 임상적으로 림프절 전이가 없어도 림프절 절제술의 필요성에 대해서 여러 문헌에서 강조하고 있다. Tisell등은 갑상선 수질암 수술 후 지속성 고칼시토닌혈증을 가진 환자 11예에서 측경부 림프절 미세절제술을 시행하여 4예에서 칼시토닌이 정상으로 되었음을 보고하였으며, 갑상선 수질암 수술 후 측경부의 미세 림프절전이를 제거하는 것이 수술 후 칼시토닌을 정상화하는 데 중요하다고 하였다.(15) 본 연구에서는 예방적 측경부 림프절절제술을 시행한 환자와 시행하지 않은 환자에서 수술 후 칼시토닌이 정상으로 되는 비율이 46%, 56%로 예방적 측경부 림프절절제술을 시행하지 않은 환자에서 칼시토닌이 정상으로 된 환자가 더 많았다. 이것은 예방적 측경부 림프절 절제술을 시행하지 않은 환자에서 초기 병기가 더 많아서 결과의 차이가 발생한 것 같다. 그러나 본 연구결과에서 중요한 점은 각각의 병기에 따른 수술 후 칼시토닌 수치를 비교하였을 때, 측경부 림프절 전이가 없는 1, 2병기인 경우 예방적 측경부 림프절 절제술을 시행하지 않은 환자보다 예방적 측

경부 림프절 절제술을 시행한 환자에서 수술 후 칼시토닌이 정상으로 된 환자의 비율이 많다는 것이다(66.7%, 50% 대 100%, 100%). 그리고, Scollo등은 종양의 크기가 1 cm 이하에서도 동측 및 반대측 측경부 림프절 전이가 67%, 50%이므로 종양의 크기가 작더라도 림프절절제술을 시행하여야 한다고 보고하였다.(5)

갑상선 수질암의 진단 시 이미 종양의 동측 림프절뿐만 아니라 반대측 림프절에도 림프절 전이가 있으나, 반대측 림프절로의 전이 빈도가 각 문헌마다 차이가 있어 예방적으로 양측성 림프절절제술을 시행하는 것에 대해서 논란이 있다. 림프절 전이의 빈도는 동측 측경부 림프절 50~81%, 반대측 측경부 림프절 28~50%, 종격동 림프절 15~20%로 보고되고 있다.(5,11,16,17) 본 연구에서는 동측 측경부 림프절 전이 63%, 반대측 측경부 림프절 전이 6%, 종격동 림프절 전이는 0%였다. 본 연구 대상 환자에서 종격동 림프절 절제술을 시행한 환자는 1예만 있어서 다른 연구와 비교될 수 없으며, 전체 모수가 적어 정확히 비교될 수는 없다. Scollo등은 종양이 1 cm 이하의 작은 종양에서 수술 전 임상적으로 림프절 전이를 발견하지 못한 경우에 수술 후 동측 및 반대측 림프절에 발견된 림프절 전이는 33%, 16%로 보고하였다.(5) 본 연구에서는 두 구역에서 예방적 측경부 림프절절제술을 시행한 환자에서는 수술 후 조직검사에서 림프절 전이가 발견되지 않았으며, 모수가 너무 작아서 통계적으로는 의미가 없었으나, 한 구역에서 예방적 측경부 림프절 절제술을 시행한 환자보다 두 구역에서 예방적 림프절 절제술을 시행한 환자에서 수술 후 칼시토닌이 정상으로 되는 비율이 더 많았다. 그러므로, 두 구역 이상의 림프절 절제술을 시행하는 것이 바람직하지 않을까 생각한다.

수술 시 이미 측경부에 림프절 전이가 있는 환자에서 측경부 림프절 수술 후 고칼시토닌혈증이 지속되는 환자들

은 55~85% 정도로 보고되고 있고,(5,11) 본 연구에서도 90%에서 고칼시토닌혈증이 지속되었다. 이 결과를 보면 측경부에 이미 림프절 전이가 있는 환자들에서는 측경부 림프절절제술이 별로 의미가 없는 것처럼 보여진다. 그러나 이런 환자들에서도 Yen등(13)의 보고와 같이 수술 후 칼시토닌 수치를 많이 낮추어 주면 나중에 임상적 재발이 낮아질 수 있으므로 칼시토닌 수치가 정상이 되지 않더라도 적극적인 측경부 림프절 절제술을 시행하여 칼시토닌 수치를 낮추어 주는 것이 국소재발을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다고 생각한다.

결론

갑상선 수질암 환자에서 예방적 측경부 림프절 절제술 후 병기가 높은 환자보다 병기가 낮은 환자에서, 한 구역에서 림프절 절제술을 시행한 환자보다 두 구역에서 림프절 절제술을 시행한 환자에서 수술 후 칼시토닌 수치가 정상이 되는 환자 수가 많은 것을 보아 초기 병기라도 예방적 측경부 림프절절제술을 시행하여야 하며, 림프절절제술의 범위는 한 구역보다 두 구역을 시행하는 것이 더 효과적이라고 생각한다. 그리고 이미 측경부 림프절전이가 있더라도 적극적인 림프절절제술을 시행하여 칼시토닌 수치를 최대한 낮춤으로써 조금이라도 국소재발을 감소시키고 생존율을 향상시킬 수 있다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:823-31.
- 2) Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Shultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999;230:697-707.
- 3) Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery* 2001;130:1044-9.
- 4) Dralle H, Damm I, Scheuman GFW, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, et al. Compartment oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg today* 1994;24:112-21.
- 5) Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2070-5.
- 6) Wells SA Jr, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, et al. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg* 1978; 188:377-83.
- 7) Moley J, Dilley W, DeBenedetti M. Improved results of cervical re-operation for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1997;225:734-43.
- 8) Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990;212:395-401.
- 9) Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000;88:1909-15.
- 10) Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery* 1997;122:1124-31.
- 11) Dralle H. Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2002;89:1073-5.
- 12) Russell CF, Van Heerden JA, Sizemore GW, Edis AJ, Taylor WF, ReMine WH, et al. The surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1983;197:42-8.
- 13) Yen TWF, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Medullary thyroid carcinoma: Results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 8- consecutive patients. *Surgery* 2003;134:890-901.
- 14) Coloson YL, Carty SE. Medullary thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1993;14:73-81.
- 15) Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H. Re-operation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1986;99:60-6.
- 16) Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998;22: 562-8.
- 17) Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-8.