

갑상선 여포암의 조직학적 침범 정도와 예후

전주 예수병원 외과

이종근 · 박영삼 · 김철승 · 유봉옥

Histologic Degree of Invasion and Prognosis in Follicular Thyroid Carcinoma

Jong Geun Lee, M.D., Young Sam Park, M.D., Cheol Seung Kim, M.D. and Bong Ok Yoo, M.D.

Purpose: Follicular thyroid carcinoma (FTC) is the second most common malignancy of the thyroid after papillary thyroid carcinoma, constituting about 10% of all thyroid malignancies. The objective of the current investigation was to determine whether there was a direct relationship between the histologic degree of invasion, tumor recurrence, and patient survival.

Methods: We retrospectively reviewed the records of 55 patients with a histologic diagnosis of pure follicular carcinoma of the thyroid who were treated from 1990 to 2003 at the Presbyterian Medical Center in Jeonju, Korea. Their mean follow-up period was 8.4 years (range, 1~15 years). The following criteria were used to histologically define malignant follicular neoplasms: 1) *minimally invasive*, tumor invasion through the entire thickness of the tumor capsule; 2) *moderately invasive*, tumor with angioinvasion (with or without capsular invasion); and 3) *widely invasive*, broad area or areas of transcapsular invasion of thyroid and extrathyroid tissue.

Results: Among 33 patients with capsular invasion only, 2 patients (6%) developed recurrent disease. Of the 16 patients who had angioinvasion with or without capsular invasion, 4 patients (25%) developed recurrent disease. Among 6 patients who had widely invasive FTC, 5 patients (83%) developed recurrent disease, and 2 of those 6 patients (33%) with widely invasive FTC died of the disease. Patients who had widely invasive FTC had greater recurrence rates than patients who had a capsular or angioinvasion ($P < 0.001$). The overall death rate for patients with

widely invasive FTC was 33%.

Conclusion: This study shows that patients with widely invasive FTC had greater recurrence rates and poorer survival than patients who had capsular or angioinvasion; this difference was statistically significant. The authors conclude that patients who had widely invasive FTC need close follow-up and active treatment. (*Korean J Endocrine Surg* 2006;6:94-97)

Key Words: Follicular thyroid carcinoma, Capsular and angioinvasion, Histologic degree of invasion

중심 단어: 갑상선 여포암, 피막침범, 혈관침범, 조직학적 침범정도

Department of Surgery, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

서 론

갑상선 여포암은 갑상선암 중에서 약 10% 정도를 차지하는 악성 종양이다.(1) 대부분 피막을 형성하고 있어 육안으로는 양성 종양과 감별이 어려우며 암 세포가 피막으로 침투하거나 암중 주위에 위성종양(satellite tumor)을 만들고 혹은 반대편 엽으로 퍼진 경우에는 예후가 불량하다.(2) 남녀 비율은 평균 1.0 : 3.3 정도로 여성에서 주로 호발하며, 45~49세와 60~70세의 고령에서 주로 발생한다.(1,3-6)

갑상선 여포암은 유두암에 비해 혈관침범을 잘 하고, 혈관을 통하여 폐와 뼈로 원격 전이를 더 잘하는 것으로 알려져 있으나,(7-10) 같은 연령과 병기의 유두암과 비교하면 예후가 비슷한 것으로 알려져 있다.(11,12) 림프절 전이는 유두암에 비해 빈도가 낮아 평균 17% (6~26%)로 보고되고 있으며 일차 수술적 치료 후 경과 중 약 7%에서 림프절 전이가 나타나며, 진단 당시 림프절 전이가 있는 경우 재발률 및 사망률이 높다.(2) 폐나 뼈 등으로 원격전이는 유두암에 비해 더 흔하며, 진단 당시에 약 13%의 환자에서 관찰되고 ¹³¹I 섭취 정도나 치료에 대한 반응 등 예후는 유두암과 비슷한 것으로 보고된다.(2,13,14)

갑상선 여포암은 1914년 Graham에 의해 혈관과 피막의 침범 정도에 따라 조직학적으로 최초로 정의되었으며,(15)

책임저자 : 박영삼, 전북 전주시 완산구 중화산동 1가 300번지
☎ 560-750, 전주 예수병원 외과
Tel: 063-230-8223, 8229, Fax: 063-230-8228
E-mail: aut-windy@hanmail.net, pmcgsman@naver.com

게재승인일 : 2006년 11월 9일

본 논문은 2005년도 대한외과학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

최근의 분류는 갑상선 여포세포들의 피막, 혈관, 그리고 림프관 등으로의 비정상적인 침범 등을 기준으로, 중앙 내에 국한된 피막침범과 혈관침범을 특징으로 하는 최소 침범 여포암(minimally invasive follicular carcinoma)과 갑상선 주변 조직으로의 침범을 특징으로 하는 광범위 침범 여포암(widely invasive follicular carcinoma)으로 분류한다.(16) 그러나 갑상선 여포암의 조직학적 분류에 대해서는 아직도 학자들 사이에서 의견이 분분하며, 최소침범 여포암 중에서도 피막침범이나 혈관침범에 따라 서로 다른 예후를 갖는다는 여러 보고들이 있다.(14,17)

본 연구에서는 갑상선 여포암을 조직학적 침범 정도에 따라 세분화하여 조직학적 침범 정도에 따른 재발 및 생존율 등의 예후를 비교 분석하고자 한다.

방 법

본 연구는 1990년부터 2003년까지 전주 예수병원에서 갑상선 여포암으로 진단받은 56명의 환자 중 수술적 치료를 받은 55명을 대상으로 하였으며 의무 기록지, 병리 조직검사지 등을 토대로 갑상선 여포암을 조직학적 침범 정도에 따라 피막 침범만 있는 경우를 최소 침범 여포암, 피막 침범과 관계없이 혈관 침범이 있는 경우를 중등도 침범 여포암(moderately invasive follicular carcinoma), 갑상선 주변 조직으로의 침범을 광범위 침범 여포암으로 세분화하여 조직학적 침범 정도에 따른 재발률 및 생존율 등을 후향적으로 비교분석하였다. 진단 당시 1예에서 뼈와 폐로의 원격 전이가 있었으며, 이는 본 연구에서 제외하였다. 통계학적 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하였으며, P < 0.05를 통계학적으로 의미있는 수치로 보았다.

결 과

총 55명의 대상환자 중 남자는 8예(15%), 여자는 47예(85%) (남 : 여=1 : 5.8)였고, 수술 후 평균 추적 관찰기간은 8.4년(1~15.1년)이었다. 진단 당시 평균 연령은 44.7세(14~74세)였고, 40세 이상의 고령에서 재발이 높게 나타났으나 통계학적 의미는 없었다(P>0.1).

중앙의 평균 크기는 3.1 cm였고, 크기가 클수록 재발이 높게 나타났으나 통계학적 의미는 없었다(P<0.1). 대상 환자 중 대부분인 51예(94%)에서 무증상의 경부 종물을 주소로 내원하였고, 3예(5%)에서 쉼 목소리, 1예에서는 연하곤란을 주소로 각각 내원하였으며, 림프절 전이가 있는 경우는 5예(9%)였다(Table 1).

수술적 치료는 갑상선 전절제술이 11예(20%), 아전절제술이 18예(32%), 일엽 절제술이 26예(47%)였고, 전구획 경부 청소술(anterior compartment dissection)은 23예, 경부 광

Table 1. Clinical characteristics of 55 patients with FTC*

Variable	No. of patients	Recurrence	Death
Gender			
Male	8 (15%)	2 (25%)	1
Female	47 (85%)	9 (15%)	1
Age at presentation (year)			
<40	22 (40%)	2 (9%)	0
≥40	33 (60%)	9 (27%)	2
Median	44.7		
Range	14~74		
Tumor size (cm)			
<2	14 (25%)	1 (7%)	0
2~4	28 (50%)	5 (18%)	0
>4	13 (23%)	5 (38%)	2
Median	3.1		
Range	0.3~7		
Total	55	11 (20%)	2

*FTC = follicular thyroid carcinoma.

Table 2. Surgical treatment and postoperative RI therapy according to histologic degree of invasion

Variable	Capsular invasion (minimally invasive)	Angio-invasion (moderately invasive)	Wide spread invasion (widely invasive)
Initial operation[†]			
Lobectomy	20 (0)*	5 (0)	1 (1)
Subtotal thyroidectomy	11 (1)	6 (2)	1 (1)
Total thyroidectomy	2 (1)	5 (2)	4 (3)
ACD [‡]	13 (2)	9 (3)	1 (0)
RND [§]	5 (0)	3 (1)	5 (5)
RI therapy			
No	18 (0)	5 (3)	0 (0)
Yes	15 (2)	11 (1)	6 (5)

*() = no. of recurrence; [†]completion total thyroidectomy = 4 of 26 lobectomy, 2 of 18 subtotal thyroidectomy. [‡]ACD = anterior compartment dissection; [§]RND = radical neck dissection.

청술(radical neck dissection)은 13예에서 시행 받았다(Table 2). 첫 수술로 일엽 절제술을 시행받은 26예의 환자 중 4예, 아전절제술을 시행받은 18예 중 2예에서 조직검사 확인 후 6개월 이내에 완결 갑상선 전절제술 및 경부 광청술을 시행

Table 3. Outcome of FTC* according to histologic degree of invasion

Tumor invasion	No. of patients	Recurrence	Death
Capsular invasion	33	2 (6%)	0
Angioinvasion with or without capsular invasion	16	4 (25%)	0
Wide spread invasion	6	5 (83%)	2
Total	55	11 (20%) [†]	2 [‡]

*FTC = follicular thyroid carcinoma. [†]P<0.001, [‡]P=0.000.

받았다.

수술 후 32예에서 RI (¹³¹I)치료 (용량 30~200 mCi)를 받았으며, 최소 침범 여포암의 경우 18예에서 RI 치료를 시행하지 않았고, 이중 재발은 없었으며 RI 치료를 받은 15예 중 2예에서 재발하였다. 중증도 침범 여포암의 경우 5예에서 RI 치료를 시행하지 않았고 이중 3예에서 재발하였고 RI 치료를 받은 11예 중에서는 1예에서 재발했으며, 광범위 침범 여포암의 경우 RI 치료를 받은 6명 중 5예에서 재발하였다(Table 2). 조직학적 침범 정도가 심할수록 RI 치료에 관계없이 재발이 높은 것으로 나타났으나 통계학적 의미는 없었다(P>0.1).

55예의 대상환자 중 5예(9%)에서 원격 전이가 발생하였고, 뼈 전이가 3예, 뼈와 폐전이가 2예였다. 원격 전이는 모두 광범위 침범 여포암에서 발생했고, 이중 2예는 사망하였다.

추적 관찰 기간 중 재발을 보인 경우는 총 11예(20%)였으며 재발까지의 평균기간은 4.4년(0.5~12.1년)이었다. 병리 조직 검사상 최소 침범 여포암은 33예였고, 이중 2예(6%)에서 재발하였으며, 중증도 침범 여포암은 16예 중 4예(25%)에서, 광범위 침범 여포암은 6예 중 5예(83%)에서 각각 재발하였다. 위의 결과에서와 같이 조직학적 침범 정도가 심할수록 즉, 피막이나 혈관 침범이 있는 경우보다 주변 조직으로의 침범이 있는 경우 추적관찰 기간 중 재발률이 통계학적으로 의미있게 높게 나타났다(P<0.001). 또한 추적관찰 기간 중 사망한 경우는 광범위 침범 여포암에서만 2예가 관찰되었다(P=0.000) (Table 3).

고 찰

갑상선 여포암은 유두암에 비해 혈관침범을 잘 하고, 혈관을 통하여 폐와 뼈로 원격 전이를 더 잘하는 것으로 알려져 있으며,(7-10) 최소 침범 여포암의 재발률은 평균 18.2% (5~42.8%), 사망률은 평균 13.9% (2~42.8%)를 보였고, 최소 침범 여포암 중 피막 침범만 보였던 57예 중 4예(7%)에서, 피막 침범에 관계없이 혈관 침범을 보였던 경우 399예

중 57예(17%)에서 재발한 것으로 나타났고,(4,14,17,22) 광범위 침범 여포암의 경우에는 재발률이 평균 55.8% (33~90%), 사망률은 평균 50.2% (16~81%)로 보고되었다.(17,22)

이와 같이 갑상선 여포암 중 피막 침범이나 혈관 침범이 있는 최소 침범 여포암은 주변으로의 광범위한 침범이 있는 광범위 침범 여포암에 비해 예후가 확실히 좋은 것으로 보고되고 있으며, 또한 최소 침범 여포암 중에서도 피막 침범만 있는 경우에 비해 혈관침범이 있는 경우가 더 공격적이라는 이전의 많은 연구들이 보고되었다.(17-19)

그러나 아직까지도 갑상선 여포암의 조직학적 분류에 대해서는 의견이 분분하며 혈관 침범이 있는 경우를 최소 침범 여포암의 범주에 포함시키기도 하지만 일부에서는 피막 침범만 있는 경우를 최소 침범 여포암의 범주에 포함 시키자는 주장도 있다.(17-19)

본 연구에서는 총 55예의 갑상선 여포암 중, 11예(20%)에서 재발을 했고 최소 침범 여포암은 33예였으며, 이중 2예(6%)에서 재발하였고, 중증도 침범 여포암은 16예 중 4예(25%)에서, 광범위 침범 여포암은 6예 중 5예(83%)에서 각각 재발하였으며 조직학적 침범정도가 심할수록 추적관찰 기간 중 재발률과 사망률이 통계학적으로 의미있게 높게 나타났다(재발; P<0.001, 사망; P=0.000).

본 저자들은 본 연구 및 이전 문헌고찰 등에서와 같이 최소 침범 여포암 중에서도 피막 침범보다는 혈관 침범이 있는 경우 재발률 및 사망률이 증가하므로 갑상선 여포암의 조직학적 분류를 세분화하여 피막 침범만 있는 최소 침범 여포암, 피막 침범에 관계없이 혈관 침범이 있는 중증도 침범 여포암, 그리고 주변 조직으로의 침범이 있는 광범위 침범 여포암으로 분류하는 것이 갑상선 여포암의 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

일반적으로 연령, 성별, 종양 크기, TNM 병기, 수술범위 등도 갑상선 여포암의 예후인자로 알려져 있으나,(20-24) 본 연구에서는 연령이 높을수록, 종양 크기가 클수록 재발률이 높은 것으로 나타났으나 통계학적 의미는 없었다(연령; P>0.1, 크기; P<0.1).

결 론

본 연구에서는 갑상선 여포암의 조직학적 침범 정도가 심할수록 즉, 피막이나 혈관 침범이 있는 경우보다 주변 조직으로의 침범이 있는 경우 재발률 및 사망률이 통계학적으로 의미 있게 높았다. 따라서 수술 후 병리 조직검사상 조직학적 침범 정도가 심할수록 추가적 수술 및 다량의 RI 치료 등 적극적인 치료와 세심한 추적관찰이 재발이나 사망을 줄이는 데 도움이 될 것으로 생각되며, 또한 피막 침범이나 혈관 침범을 특징으로 하는 최소 침범 여포암의 경우 혈관 침범이 있는 경우 피막 침범만 있는 경우보다 재발률

이 높으므로 술 후 더 적극적인 추적 관찰 및 치료 등이 필요할 것으로 생각된다.

광범위 침범 여포암은 피막 침범이나 혈관 침범을 특징으로 하는 최소 침범 여포암에 비해 재발률 및 사망률이 의미있게 높으며, 최소 침범 여포암 중에서도 피막 침범만 있는 경우에 비해 혈관 침범이 있는 경우 재발률이 높으므로 갑상선 여포암의 조직학적 분류는 피막침범만 있는 최소침범 여포암과 피막침범에 관계없이 혈관침범이 있는 중등도 침범 여포암, 주변 조직으로의 광범위 침범 여포암 등 3가지 아형으로 분류하여 치료하는 것이 갑상선 여포암의 재발 및 사망을 감소시키는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

그러나 본 연구에서는 대상 환자의 수가 적었으며 일반적으로 갑상선 여포암의 예후에 영향을 미치는 것으로 알려진 성별, TNM 병기, 수술범위 등의 인자들이 재발이나 사망 등에 미치는 영향은 연구되지 못했으며 이 부분에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Corraera P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer* 1995; 75(Suppl):338-52.
- 2) Cho BY. *The Clinical Thyroidology*. 1st ed. 2001. p.309-18.
- 3) Grebe SK, Hay I. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:761-801.
- 4) Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976;184:541-53.
- 5) Simpson WJ, Mckinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1,578 patients. *Am J Med* 1987;8:479-88.
- 6) Hamming JF, Van de Velde CJ, Goslings BM, Schelfhout LJ, Fleuren GJ, Hermans J, et al. Prognosis and morbidity after total thyroidectomy for papillary, follicular and medullary thyroid cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1317-23.
- 7) Degroot L, Kaplan E, Shula MS, Salti S, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2946-53.
- 8) Wooler LB. Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis. *Semin Nucl Med* 1971;1:481-501.
- 9) Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 1980;21:733-7.
- 10) Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trends and treatment. *Surgery* 1984;96:972-80.
- 11) Brennan MD, Bergstralh MD, van Heerden JA, McConaney WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:11-22.
- 12) Donohue JH, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1984;148:168-73.
- 13) Mazzaferri EL, Young R, Oertel JE, Kenimerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact in 576 patients. *Medicine* 1977;56:171-96.
- 14) Emerick GT, Duh YQ, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid cancer. *Cancer* 1993;72:3287-95.
- 15) Graham AR. Malignant epithelial tumors of the thyroid with special reference to invasion of blood vessels. *Surg Gynecol Obstet* 1924;42:781-90.
- 16) Schneider AB, Ron E. Carcinoma of the follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RE editors. *Werner and Ingbar's the Thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p.902-43.
- 17) D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004;100:1123-9.
- 18) Treseler PA, Rabban J, D'Avanzo A. Histopathologic prognostic factors in follicular thyroid carcinoma: an attempt to quantify grading. *Mod Pathol* 2000;13:74A.
- 19) Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trend and treatment. *Surgery* 1984;96:972-80.
- 20) Jamel Z, Samer K, Abraham K. Follicular carcinoma of the thyroid gland: prognostic factor, treatment, and survival. *Am J Clin Oncol* 2000;23:1-5.
- 21) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
- 22) Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinoma: a retrospective follow-up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1986;10:246-55.
- 23) Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC, Pelkey JN. Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 1988;104:940-6.
- 24) Kerr DJ, Burt AD, Boyle P, MacFarlane GJ, Storer AM, Brewin TB. Prognostic factors in thyroid tumors. *Br J Cancer* 1986;54:475-82.