

유두상 갑상선암의 수술 시 감시림프절 검사의 유용성

가천의과대학교 길병원 외과학교실

조 승 만 · 이 영 돈

Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma

Seung Man Jo, M.D. and Young Don Lee, M.D.

Purpose: Sentinel lymph node (SLN) biopsy (SLNB) for patients with melanoma and breast carcinoma has been validated as an accurate method for assessing the status of lymph nodes. Although prophylactic modified radical neck dissection for patients with papillary thyroid carcinoma is not performed routinely, central neck node dissection is currently considered to be part of the standard initial operation. Therefore, this study was conducted to determine the feasibility of SLNB for the evaluation of central neck lymph node status in patients with papillary thyroid carcinoma.

Methods: 116 patients (108 women, 8 men) preoperatively diagnosed with papillary thyroid carcinoma between 2004 and 2006 were prospectively studied. After 0.1 to 0.3 ml of 1.0% methylene blue dye was injected into the tumor, SLNB was performed, followed by total thyroidectomy and central neck node dissection.

Results: Preoperatively, in cases of papillary thyroid carcinoma without evidence of cervical lymph node metastasis, the identification rate of SLN in level 6 compartments was 93.1%. In addition, the overall accuracy of SLN at predicting the nodal status was 91.7%. Furthermore, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive values were 85.7%, 100%, 100% and 83.3% respectively.

Conclusion: The SLNB in the central compartment for papillary thyroid carcinoma is an acceptable and feasible technique for estimating the central neck lymph node status, therefore, it may be helpful in diagnosing metastases and avoiding unnecessary lymph node dissection in cases of papillary thyroid cancer. However further studies are neces-

sary to improve the diagnostic accuracy prior to routine clinical use. (Korean J Endocrine Surg 2007;7:98-102)

Key Words: Sentinel lymph node, Papillary thyroid carcinoma, Central neck lymph node dissection
중심 단어: 감시림프절, 유두상 갑상선암, 중앙경부 림프절 절제술

Department of Surgery, Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

서 론

최근 고해상도 초음파의 사용과 초음파 유도 세침흡입세 포검사의 보편화로 잠재성 암 혹은 미세 갑상선 유두암의 수술이 점차 늘어남에 따라 미세 갑상선 유두암의 치료방법에 대하여 논란이 대두 되고 있다. 갑상선 유두암 수술 시 중앙 경부 림프절 절제가 국소 재발률을 낮추고 재발 시 재수술의 어려움을 피할 수 있는 것으로 알려지면서 통상적 수술 방법으로 여겨지고 있으나 미세 갑상선 유두암을 포함한 모든 갑상선 유두암 환자에서 중앙경부 림프절 절제를 시행함으로써 불필요한 림프절 절제를 하게 되고 이에 따른 합병증의 발생이 커질 수 있다. 이에 저자들은 갑상선 유두암의 수술 시 중앙경부 내 감시림프절의 발견율과 전이율, 중앙의 갑상선 내 위치에 따른 중앙경부 내 감시림프절의 분포와 감시림프절의 정확도를 알아보아 향후 중앙 경부 내 감시림프절 검사를 통해 불필요한 중앙경부 림프절 광청술을 피하고자 전향적인 연구를 진행하였다.

방 법

2004년 7월부터 2006년 6월까지 저자들은 갑상선 유두암 환자를 대상으로 감시 림프절 생검 후 갑상선 전 절제술과 중앙경부 림프절 절제술을 시행 받은 116명(여자 108명, 남자 8명) 대상으로 하였다. 감시 림프절 생검은 갑상선을 박리하여 들어올리기 전, 림프관들이 손상을 입기 전에 1% methylene blue 0.1 ml~0.3 ml를 중앙 내로 천천히 주입

책임저자 : 이영돈, 인천시 남동구 구월동 1198
☎ 405-760, 가천의과대학교 길병원 외과
Tel: 032-460-8419, Fax: 032-460-3247
E-mail: peacemk@gilhospital.com

게재승인일 : 2007년 5월 30일
본 논문의 요지는 2006년 내분비외과학회 춘계학술대회에서 구연 발표되었음.

시키고 통상 1분 이내에 착색된 림프관을 찾고 이에 처음으로 도달하는 림프절들을 감시 림프절로 여기고 박리하였다 (Fig. 1~3). 양측엽에 종양이 있는 경우(28예)에는 양측 종양에 모두 염색약을 주입하였고, 종양이 작아 축지 되지 않는 경우 수술 중 초음파를 사용하여 위치를 확인하고 methylene blue를 주입하였다. 경정맥 부위의 감시림프절 검사는 일반적으로 시행하지 않았으며, 중앙경부 내에서 감시림프절 위치를 확인하였다. 중앙경부 내 감시림프절은 갑상선 부근 기관지 주위에 위치하면 동측 기관지 옆 림프절, 흉선 주위의 기관지 주위 림프절은 하부 기관지 옆 림프절로 명하였고, 그 외 기관지 앞, Delphian 림프절, 갑상선 주위 림

프절 등으로 분류하였다. 감시림프절이 중앙경부에서의 림프절 전이 여부를 대표 할 수 있는지 최종 병리 조직검사와 비교하여 검사의 정확도와 민감도, 특이도, 위양성율, 위음성률 등을 조사하였다.

결 과

1) 임상적 특성

본 연구에서 환자의 평균 연령은 45.7세였고 병리 조직학상 갑상선암의 평균크기는 1.4 cm이었다. 암의 병기는 크기에 따라 1 cm를 기준으로 미세 유두암(≤ 1.0 cm)이 47명,



Fig. 1. 1% methylene blue solution is injected directly into the tumor mass.



Fig. 3. After passing through the lymphatic channels, the lymph node that is first stained by the blue dye (arrow) is defined as sentinel lymph node.



Fig. 2. The blue dye pass along the lymphatics. The arrow indicates the blue stained lymphatic channels.

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristics	Number of patients
Age (mean)	16~76 (45.7)
Gender (male : female)	8 : 108
Tumor size (mean)	0.4~5.5 (1.4 cm)
Clinical T factor	
PTMC (<1.0 cm)	47
Macro PC (>1.0 cm)	69
Pathologic N factor	
pN0	49
pN1	67
Surgical procedure	
Total thyroidectomy with PCND	116
Histologic type	
Papillary carcinoma	116

PCND = prophylactic central neck dissection; PTMC = papillary thyroid microcarcinoma; Macro PC = macro papillary carcinoma.

1 cm 보다 큰 암이 69명이었다. 림프절 전이가 없는 경우(N0)가 49명이었고, 림프절전이가 있는 경우(N1)가 67명이었다. 116명의 환자에게 모두 갑상선 전 절제술 및 중앙 경부 림프절 광청술을 시행하였다(Table 1).

2) 종양의 위치

유두상 갑상선 암환자 116명 중 종양은 우엽과 좌엽에 비슷하게 위치하였고, 엽 중앙 1/3 부위에 가장 많았다. 미세 갑상선 유두상암에서도 종양은 우엽과 좌엽에서 비슷하게 분포하였고 엽 중앙 1/3부위에 가장 많이 위치하였다(Table 2).

3) 종양의 위치에 따른 감시림프절의 분포

갑상선의 상부 1/3, 중앙 1/3, 하부 1/3에 종양이 위치하면 감시림프절은 동측 기관지 옆, 기관지 앞, 하부 기관지 옆 순으로 분포하였으며, 협부 위치 종양은 기관지 앞쪽에 감시 림프절이 가장 많이 분포하였다. 단 갑상선 옆의 상단에 종양이 위치 할 경우 감시림프절은 기관지 앞, 갑상선 주위, Delphian 림프절과 동측 경정맥 림프절 등으로 분포하여 타 위치 종양과 다른 분포를 보였다. 또한 중앙 위치 엽의 반대 측 기관지 옆 감시 림프절로의 분포도 4예에서 나타났다. 전체적으로는 동측 기관지 옆쪽에서 감시 림프절이 가장 많이 발견되었다(Table 3).

4) 중앙경부 림프절과 감시림프절의 획득 및 전이 양상

116예에서 평균 획득한 중앙경부 림프절은 16.0 (3~45)개

이었고, 이 중 전이율은 57.8% (67/116), 평균 전이 림프절 개수는 5.4개이었다(Table 4). 중앙경부 내에서의 감시림프절 확인은 93.1% (108예)에서 이루어 졌고, 평균 획득 감시 림프절은 1.6개(1~4)이었다. 감시림프절로의 전이는 50%에서 나타났으며, 감시림프절로의 전이가 전체 전이 중 유일한 전이인 경우도 6예(5.6%)있었다(Table 5).

Table 4. Nodal status after central neck node dissection in papillary thyroid carcinoma

	No of cases (%)
Dissected lymph nodes (mean)	3~45 (16.0)
Metastatic lymph nodes (mean)	1~21 (5.4)
Metastatic rate to central neck node	67/116 (57.8%)

Table 5. Nodal status of sentinel lymph node

	No of cases (%)
Identification of SLN	93.1% (108/116)
Dissected SLN (mean)	1~4 (1.6)
Metastatic Rate to SLN	50%
Only Metastasis to SLN	6/108 (5.6%)

Table 6. Feasibility of sentinel lymph node biopsy

	PTMC	Macro PC	Total
Accuracy rate	89.4%	93.4%	91.7%
Sensitivity	77.3%	90.2%	85.7%
Specificity	100%	100%	100%
Positive predictive value	100%	100%	100%
Negative predictive value	83.3%	83.3%	83.3%
False positive	0%	0%	0%
False negative	10.6%	6.6%	8.3%

PTMC = papillary thyroid microcarcinoma; Macro PC = macro papillary carcinoma.

Table 2. Tumor location

	Total case		PTMC	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Both	28	24.1	10	21.3
Isthmus	6	5.2	2	4.3
Left	40	34.5	20	42.5
Right	42	36.2	15	31.9
Total	116	100	47	100

PTMC = papillary thyroid microcarcinoma.

Table 3. Distribution of sentinel lymph node from different tumor locations

	ParaT	Upper paraT	Lower paraT	PreT	PeriT	Delphian	Jugular	Counter paraT
Upper pole	0	0	0	1	1	1	1	0
Upper 1/3	12	2	3	7	0	3	0	1
Mid 1/3	43	0	9	10	3	2	0	1
Lower 1/3	21	0	6	12	4	1	0	1
Lower pole	9	1	3	3	0	0	0	0
Isthmus	2	0	2	8	0	1	0	1
Entire	0	1	1	0	0	0	0	0

ParaT = paratracheal lymph node; PreT = pretracheal lymph node; PeriT = peritracheal lymph node.

5) 감시 림프절의 유용성(feasibility)

중앙경부 내 감시림프절의 전체적인 정확도는 91.7%, 민감도 85.7%, 특이도 100%, 위양성율 0%, 위음성율은 8.3%이었다. 1 cm보다 큰 암에서의 정확도는 93.4%, 민감도 90.2% 특이도 100%, 위양성율 0%, 위음성율은 6.6%이었고, 미세 갑상선 유두암에서는 정확도 89.4%, 민감도 77.3%, 특이도 100%, 위양성율 0%, 위음성율은 10.6%이었다(Table 6).

고 찰

분화 갑상선암은 서서히 자라며, 예후가 좋은 종양으로서 치료의 차이에 따른 생존율의 차이를 알기가 어려워, 결정적인 치료 방법과 치료 범위에 대한 전향적 연구가 이루어 지기가 어려운 것으로 알려져 있다. 일반적으로 측경부의 림프절에 전이가 있거나 의심되는 경우를 제외하고는 측경부의 예방적 림프절 절제술은 고려되지 않고 있으며 미세전이가 있는 경우 수술 후 방사성요오드 동위원소로 치료가 가능한 것으로 알려지고 있다. 그러나 중앙경부(제 6구역)는 분화 갑상선 암의 림프절로의 전이가 흔하며(40~90%), 또한 재발도 많은 곳으로 재발 시 수술이 어려워, 근래 중앙경부의 림프절 절제, 특히 동측 중앙경부 림프절 절제는 예방적으로 많이 행해지고 있다. 갑상선 전 절제술 및 중앙경부 림프절 절제술을 시행 하는 경우 단순 갑상선 절제술에 비해 합병증이 증가하는 것으로 알려 지고 있다. 저자들의 경우에도 그 간 모든 환자에서 갑상선 전 절제술과 중앙경부 림프 절제술을 시행하여 왔으나 미세 갑상선 유두암의 경우 중앙경부 림프절 전이율이 50%미만이며 또한 수술 후 일시적 애성이나 저칼슘증 등이 비교적 빈번하게 나타나 선택적 수술의 필요성이 대두 되었다. Chow 등(1,2)도 예방적 중앙 경부 림프절 광청술이 반회 후두신경이나 부갑상선 손상과 같은 합병증의 확률을 높인다고 보고하였다. 이에 갑상선 분화암에서도 감시림프절 검사를 이용하여 중앙경부 림프 절제술을 선택적으로 시행할 수 있지는 않을까 하여 이 연구를 진행 하였다. 감시림프절 검사는 처음으로 1997년 Cabanas(3)가 음경암의 서혜부로의 전이를 알기 위하여 시도된 이후, 1992년 Morton이 악성 흑색종에서 vital blue dye를 사용하여 수술 중 림프절 mapping에 대해 처음으로 보고하였다. Morton 등(4)은 악성 흑색종 환자 237명에게 감시림프절 검사를 하여 194명에서 감시림프절을 발견하였고 위음서율이 1% 미만임을 발표하였다. Krag 등(5)은 1993년 방사성 동위원소와 gamma probe를 흑색종과 유방암의 감시 림프절 검사에 사용하였다. 갑상선 암에서의 감시림프절 검사는 1998년 Kelemen 등(6)이 처음 보고하였는데, 1.0% isosulfan blue dye를 17명의 환자에게 처음 사용하여 15명에서(88.2%) 감시림프절을 발견하였다. 그러나 모든 환자에게 경부 림프 절제술을 시행하지 않아 정확도

가 계산되지 않았고 또한 유두상 갑상선 암에 한정되지 않은 양성과 악성 결절에 대한 감시림프절 검사였다. 그 후 2000년에 Rettenbacher 등(7)은 갑상선 분화 암에서 방사성 추적자(radiotracer)를 이용하여 감시림프절 검사를 하였고 만져지지 않는 림프절 전이가 있는 유두상 갑상선 암 환자에게 유용하다고 발표하였다. Catarci 등(8)은 2001년 6명의 유두상 갑상선암 환자에서 술 전 방사성 동위원소를 이용한 신티그래피, 술 중 생체염료와 감마선 검출기를 이용한 감시림프절 검사에서 감시림프절 발견율을 비교한 후 한 가지 방법으로 검사할 때보다 세 가지 방법을 병합했을 때 가장 결과가 좋다고 하였다. Fukui 등(9)은 갑상선 절제술과 변형 근치적 경부 광청술을 시행 받은 22명의 유두상 갑상선 암환자에서 methylene blue dye를 이용한 감시림프절 검사를 시행하여 21명에서 감시림프절을 발견하였고 정확도 90.5%, 민감도는 86.3%로 보고하여 감시림프절이 갑상선암의 경부림프절 전이 여부를 아는데 유용하다고 하였고, 또한 감시 림프절은 대부분에서 기관 옆 림프절에 존재하고 단지 5명에서 경정맥 림프절에 감시림프절이 존재함을 발표하였다. Takami 등(10)은 68명의 유두상 갑상선암 환자에게 isosulfan blue dye를 암 주위에 주사한 후 92.6%에서 감시림프절을 발견하였고, 민감도는 87.5%, 특이도는 100%, 정확도는 92.1%로 보고하여 감시림프절 생검은 림프절 전이 여부를 아는데 도움이 되며 불필요한 림프절 절제를 피할 수 있다고 주장하였다. 2004년 Nakano 등(11)은 32명의 유두상 갑상선암 환자에게는 수술 중 1% isosulfan blue dye를 주입하고 다른 23명의 유두상 갑상선암 환자에게는 수술 하루 전 방사성 동위원소(99mTc-tin colloid)를 주입하여 감시림프절의 유용성에 대해 조사하였다. 그 결과 isosulfan blue dye를 주입한 군의 감시림프절 발견율은 94%, 민감도 93%, 정확도 97%였고 radioisotope를 주입한 군의 발견율은 96%, 민감도 90%, 정확도는 95%으로서, 두 가지 방법 모두 유용하고 이를 통해 선택적 림프절제술과 환자의 삶의 질 향상을 꾀 할 수 있다고 하였다. Chow 등(12)은 유두상 갑상선암 환자 15명 모두에게 갑상선 전 절제술과 중앙 경부 림프절 광청술을 시행한 연구에서 blue dye를 사용하여 10명에서 감시림프절을 발견하였다. 10명 중 1명에서는 중앙경부와 측경부에서 감시림프절을 발견했고, 또 1예에서는 측경부에서만 감시림프절이 발견되었다고 보고하였다. 상기의 여러 문헌 고찰 결과 몇몇 연구자들(Rettenbacher, Chow 등)을 제외하고는 갑상선 유두암에서의 전체적인 감시림프절의 발견율, 정확도, 민감도, 특이도 등은 본 연구의 결과와 비슷하였다. 단 타 연구에서는 미세 갑상선 유두암에 대해 별도로 보고하지는 않았다. 저자들의 경우, 미세 갑상선 유두암에서의 중앙 경부 내 감시림프절 확인율은 100%, 정확도 93.4%, 특이도 100%, 위음성율 10.6%으로서, 1 cm 이상의 암과 비교 할 때 감시림프절의 발견율은 높으나 위음성율도 높게 나타나는 것으로 나타났다. 생체 염료를 사용

할 시 단점으로는 첫째, 갑상선을 박리해야 하므로 림프관이 손상될 수 있고 둘째, 중앙경부 밖의 감시림프절을 찾기가 어려우며 셋째, 부갑상선이나 반회후두신경에 착색되어 수술 중 손상을 입을 수 있고 넷째, 생체염료 주입 및 감시림프절 찾는 기술이 쉽지가 않아 경험이 필요하다는 것이다. 저자들의 경우 생체 염료만 사용하였으나, 방사성 추적자를 사용하는 방법을 향후 고려하려고 한다. 감시 림프절의 중앙경부 내 mapping에 대한 연구도 드문 것 같다. 이에 저자들은 중앙경부내 감시림프절의 mapping을 시도해 보았다. 일반적으로 갑상선의 림프관의 흐름은 협부와 엽 하부는 주로 기관지 앞쪽과 기관지 옆쪽 림프절로 배액 된 후 흉격동 쪽으로 진행되며, 나머지 부위의 림프관은 동측 경정맥 림프절로 배액 된다고 알려져 있다. 그러나 갑상선의 림프관의 흐름은 복잡하고 어떤 면에서는 예측이 불가능한 것 같다. 갑상선은 갑상선 안쪽과 바깥쪽에 광범위한 림프관의 연결고리를 갖고 있어, 갑상선 안 쪽의 림프관은 협부를 건너 반대측 엽으로도 연결되기도 하기 때문이다. 본 연구에서 감시림프절의 분포는 갑상선의 상부 1/3, 하부 1/3에 중앙이 위치하면 감시림프절은 동측 기관지 옆, 기관지 앞, 하부 기관지 옆 순으로 많이 분포하였으며, 협부 위치 중앙은 기관지 앞쪽에 감시림프절이 가장 많이 분포하였다. 단 갑상선 엽의 상단에 중앙이 위치 할 경우 감시림프절은 기관지 앞, 갑상선 주위, Delphian 림프절과 동측 경정맥 림프절 등으로 분포하여 타 위치 중앙과 다른 분포를 보였다. 또한 중앙 위치 엽의 반대측 기관지 옆 감시 림프절로의 분포도 4예에서 나타났다. 전체적으로는 동측 기관지 옆쪽에서 감시 림프절이 가장 많이 발견되었다. 그러나 어떠한 예측 가능한 양상은 발견할 수 없었다.

결 론

갑상선 유두암 수술 시 중앙 경부 내의 감시림프절의 전체적 발견율은 93.1%, 정확도는 91.7%로서 감시 림프절 검사는 중앙경부 내 림프절 전이 여부를 비교적 정확히 반영할 수 있는 검사로 생각된다. 그러므로 갑상선 유두암 수술 시 중앙경부 내 감시 림프절 검사를 통해 불필요한 중앙경부 림프절 박리 절제를 피할 수 있고 이를 통해 반회후두신경 이나 부갑상선 손상과 같은 합병증의 확률을 줄일 수 있을 것으로 보인다. 향후 더 많은 연구가 필요하지만, 특히 미세 갑상선 유두암의 수술 시 중앙경부 림프절 박리 절제

를 선택적으로 할 수 있는 유용한 방법이라고 보인다.

REFERENCES

- 1) Chow TL, Chu W, Lim BH, Kwok SPY. Outcomes and complications of thyroidectomy: retrospective study. *H K Med J* 2001;7:261-5.
- 2) Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg* 1998;383:167-9.
- 3) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1997;39:456-66.
- 4) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;27:392-9.
- 5) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radio-localization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
- 6) Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasm. *Arch Surg* 1998;133:288-92.
- 7) Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassmann H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1399-401.
- 8) Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Mancini B, de Filippo MG, Massa R, et al. Preoperative lymphoscintigraph and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: a pilot study. *J Surg Oncol* 2001;77:21-4.
- 9) Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Monden Y. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92:3868-74.
- 10) Takami H, Sasaki K, Ikeda Y, Tajima G, Kameyama K. Detection of sentinel lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Asian J Surg* 2003;26:145-8.
- 11) Nakano S, Uenosono Y, Ehl K, Arigami T, Higashi Y, Maeda T, et al. Lymph nodes mapping for detection of sentinel nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Gan TO Kagaku Ryoho* 2004;31:801-4.
- 12) Chow TL, Lim BH, Know SP. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg* 2004;74:10-2.