

유두상 갑상선암에서 양측성과 다른 임상병리학적 인자들과의 연관성에 대한 분석

가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 외과학교실

신일용 · 이관주 · 김형래 · 김세준 · 김정구 · 이동호 · 안창준 · 이상철

Analysis of the Relationship between Bilaterality and Other Clinicopathological Factors in Papillary Thyroid Carcinoma

Il Yong Shin, M.D., Kwan Ju Lee, M.D., Hyung Rae Kim, M.D., Se Jun Kim, M.D., Jeong Goo Kim, M.D., Dong Ho Lee, M.D., Chang Joon Ahn, M.D. and Sang Chul Lee, M.D.

Purpose: The extent of the initial surgical treatment for patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) is controversial. Many surgeons think that total thyroidectomy is the most optimal treatment for PTC because of its potential bilaterality. Therefore, bilaterality is an important factor for determining the extent of surgical resection. The aim of this retrospective study is to analyze the relationship between tumor bilaterality and the other clinicopathological factors.

Methods: We conducted a retrospective analysis of 140 patients with PTC and who underwent total thyroidectomy with central lymph node dissection from January to December 2007 at our institution.

Results: Among 140 patients, 50 patients (35.7%) had PTC in the bilateral lobes. Of these 50 patients, only 17 patients (34.0%) were operated on under the preoperative diagnosis of bilateral PTC. Two factors, 1) presence of the capsular invasion ($P=0.007$) and 2) an increase of the tumor size ($P=0.023$), were statistically correlated with bilaterality. There were no significant associations between bilaterality and the other clinicopathological factors, including age, extrathyroidal invasion and lymph node metastasis.

Conclusion: For the surgical care of PTC, bilaterality must always be considered even though the tumor is diagnosed preoperatively as unilateral PTC. Furthermore, thorough preoperative evaluation is mandatory if unilateral lobectomy is regarded as a therapeutic option for PTC patients. (Korean J Endocrine Surg 2008;8:123-127)

an J Endocrine Surg 2008;8:123-127)

Key Words: Papillary thyroid carcinoma, Bilaterality, Prognostic factors

중심 단어: 유두상 갑상선암, 양측성, 예후인자

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

서론

유두상 갑상선암은 내분비계 악성종양 중 가장 흔하고, 그 예후도 양호하여 수술 시행 후 10년 생존율이 90% 이상으로 보고되고 있다.(1) 일반적으로 치료에 있어서 유두상 갑상선암을 포함하는 갑상선 분화암(differentiated thyroid cancer)의 수술은 그 범위가 아직까지 확립되지 않았다. 즉, 갑상선 전절제술이 유두상 갑상선암의 기본 수술로 시행되기도 했으나, 최근에 진단 기술의 발달로 조기 암이 늘어나면서 크기가 작고 일측 엽에 국한된 갑상선 암의 치료에 갑상선 전절제술을 대신하여 갑상선 일측 엽절제술 등 절제의 범위를 축소하는 경향이 있다.(2,3) 물론 이러한 일측 엽절제술은 수술 후 갑상선의 조직이 몸에 남아있기 때문에 수술 전에 양측성 갑상선암이 완전히 배제되었을 때 안전한 시행이 가능하다.

이런 배경에서 저자들은 유두상 갑상선암에서 수술의 범위를 결정하는데 양측성이 중요한 문제가 될 수 있으므로 유두상 갑상선암으로 갑상선 전절제술을 시행 받은 환자들에게서 양측성의 빈도를 조사하고 양측성과 연관된 임상병리학적 인자들에 대해 알아보려고 하였다.

방 법

2007년 1월부터 12월까지 대전성모병원에서 유두상 갑상선암으로 진단받고 갑상선 전절제술 및 중앙경부림프절 절제를 시행 받은 환자 140명을 대상으로 하였다. 환자들에

책임저자 : 이상철, 대전시 중구 대흥동 520-2
☎ 301-723, 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 외과
Tel: 042-220-9114, Fax: 042-252-6807
E-mail: zambo9@catholic.ac.kr
게재승인일 : 2008년 5월 27일

대해 종양의 양측성과 환자의 나이, 종양의 크기, 피막 침범, 갑상선 외 조직 침범, 경부 림프절 전이의 관계를 비교 분석하였고 종양의 크기는 4개의 집단(group 1≤0.5 cm, 0.5 cm<group 2≤1.0 cm, 1.0 cm<group 3≤2 cm, group 4>2 cm)으로 세분하여 양측성과의 관계를 비교 분석하였다. 연령에 의한 구분은 AJCC (American Joint Committee on Cancer)의 TNM (6판) 분류에 따라 45세를 기준으로 구분하였다.

통계처리는 SPSS software for windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) 를 사용하였고, Chi-square test를 이용하여 P value 가 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 의미가 있다고 하였다.

결 과

1) 성별 및 연령

총 140명의 환자 중 남성이 8명(5.7%)이며 여성이 132명(94.3%)으로 여성이 많았고, 평균연령은 49.11±10.25세(18~74)였으며, 45세 이상이 100명(71.4%), 45세 미만이 40명(28.6%)이었다. 성별과 연령은 모두 종양의 양측성과는 통계적 의미를 보이지 않았다(Table 1).

2) 양측성 비율

140명의 환자 중에서 50명(35.7%)에서 양측성이 관찰되었다. 이 50명 중에서 초음파를 통해 수술 전에 양측엽의

Table 1. Clinicopathological information for 140 patients according to bilaterality

		Bilaterality (%)		Total (%)	P value
		Presence	Absence		
Number of cases		50 (35.7)	90 (64.3)	140 (100)	
Mean age (y)±SD		50.52±10.47	48.33±10.11	49.11±10.25	
Sex	M (%)	2 (4.0)	6 (6.7)	8 (5.7)	
	F (%)	48 (96.0)	84 (93.3)	132 (94.3)	
Age (years)	<45	13 (26.0)	27 (30.0)	40 (28.6)	
	≥45	37 (74.0)	63 (70.0)	100 (71.4)	
Capsule invasion	Yes	33 (66.0)	38 (42.2)	71 (50.7)	0.007
	No	17 (34.0)	52 (57.8)	69 (49.3)	
Extrathyroidal invasion	Yes	17 (34.0)	18 (20.0)	35 (25.0)	
	No	33 (66.0)	72 (80.0)	105 (75.0)	
Lymph node metastasis	Yes	26 (52.0)	35 (38.9)	61 (43.6)	
	No	24 (48.0)	55 (61.1)	79 (56.4)	

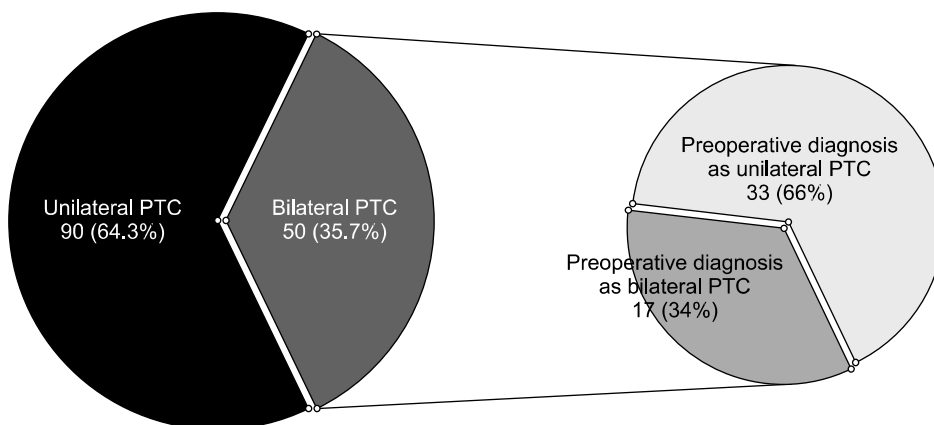


Fig. 1. The rate of bilateral papillary thyroid carcinoma (PTC) and accuracy of preoperative diagnosis.

Table 2. Relationship between bilaterality and tumor size

	Group 1* (%)	Group 2 [†] (%)	Group 3 [‡] (%)	Group 4 [§] (%)	Total (%)	P value
Bilaterality						
Yes	3 (13.0)	20 (35.1)	21 (41.2)	6 (66.7)	50 (35.7)	<0.05
No	20 (87.0)	37 (64.9)	30 (58.8)	3 (33.3)	90 (64.3)	
Total	23	57	51	9	140 (100)	

*group 1 ≤ 0.5 cm; [†]0.5 cm < group 2 ≤ 1.0 cm; [‡]1.0 cm < group 3 ≤ 2 cm; [§]group 4 > 2 cm.

종양을 확인하고 미세침흡인세포검사로 양측성 갑상선암을 진단하고 수술을 한 경우는 17예(34.0%)였고, 병변이 일측엽에 국한되어 있다는 진단하에 수술하였으나 수술 후 조직검사에서, 양측성 갑상선암이 우연히 발견된 경우는 33예(66%)였다(Fig. 1). 이 33예를 분석한 결과 우연히 발견된 다른 일측엽의 종물의 크기는 평균 0.48 cm (±0.28 cm)이었고, 그 중 15예(45.6%)는 수술전 초음파에서 양측 갑상선 종물을 관찰하고 미세침흡인세포검사에서 일측엽에만 갑상선 암으로 진단된 경우였다. 그리고 9예(27.2%)는 수술전 초음파에서 일측 갑상선 종물을 관찰하고 진단하였고, 나머지 9예(27.2%)는 외부병원에서 일측 갑상선 암을 진단받고 수술을 시행한 경우였다.

3) 양측성과 다른 임상병리학적 인자와의 연관성

양측성과 크기의 관계를 보면 Group 1, 2, 3, 4에서 양측성을 보이는 환자수는 각각 3명(13.0%), 20명(35.1%), 21명(41.2%), 6명(66.7%)으로 크기가 증가할수록 양측성은 통계학적으로 유의하게 연관성이 있는 것으로 나타났다(P<0.05). 갑상선 피막 침범이 있는 71예(50.7%) 중 33예(46.5%)에서 양측성을 관찰할 수 있었고 통계적으로 유의하였다. (P=0.007). 갑상선 외 침범과 중앙경부림프절 전이는 양측성과 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 1, 2).

고 찰

갑상선암은 가장 흔한 내분비 암으로, 모든 인체 악성종양의 약 1%를 차지하고 미국의 경우 갑상선암 발병률의 증가가 매년 7%에 달하고 있다.(4) 이러한 발병률 증가는 진단 방법의 발달로 유두상 갑상선암의 진단율이 증가하였기 때문이다.(5) 갑상선암의 90% 이상은 분화도가 좋은(Well-differentiated) 여포 세포(Follicular cell) 기원의 암종이다. 여기에는 유두암, 여포암, Hurtle 세포암이 포함되는데 이 중에서 유두상 갑상선암이 약 80%로 가장 높은 빈도를 보이며 10년 생존율이 93%로 예후가 매우 양호하다.(1)

유두상 갑상선암에서 예후 인자는 확실히 밝혀진 것은 없으나 Baudin 등(6)은 수술의 범위, 양측성을 예후 인자로 보았고, Roti 등(7)은 종양의 크기를, Hay 등(8)은 경부림프

절 전이를 예후 인자로 보고하였다. 저자들은 확실하게 예후 인자라고 밝혀지지는 않았지만 양측성이라는 인자가 한 쪽 엽절제술 후의 예후와 치료방법에 영향을 줄 수 있다고 생각하여 다른 임상병리학적 인자들과의 관계를 비교분석하였다. 유두상 갑상선암에서 양측성이 나타나는 비율은 약 10~62%로 보고되고 있으며,(8,9) 본 연구에서는 양측성이 140명 환자 중 50명(35.7%)에서 관찰되었고, 이는 다른 저자들의 보고와 비슷하다. 또, 양측성 갑상선암 50예 중의 17예(34.0%)에서만 수술 전에 양측성을 확인하고 수술을 시행하였다. 나머지 33예를 분석한 결과 우연히 발견된 다른 일측엽의 종물의 크기는 평균 0.48 cm (±0.28 cm)이었고, 0.1~1.2 cm의 분포를 보이고 있었으며 23예(69.7%)인 절반 이상에서 0.5 cm 이하의 크기를 보였다. 33예 중 15예(45.6%)는 수술 전 초음파에서 양측 갑상선 종물을 관찰하고 양측에서 미세침흡인세포검사를 시행했고 일측엽에만 갑상선 암으로 진단된 경우였다. 그리고 9예(27.2%)는 수술전 초음파에서 일측 갑상선 종물만을 관찰하고 진단하였고, 나머지 9예(27.2%)는 외부병원에서 일측 갑상선 암을 진단받고 내원하여 추가검사를 시행하지 않고 수술을 시행한 경우였다. 저자들은 수술 전에 반대측 갑상선암을 진단하지 못한 비율이 높은 이유로 종물의 작은 크기, 외부병원에서 검사를 시행 받고 내원한 환자에 대한 추가검사의 부족함, 일측엽에 확실한 악성의 소견을 시사하는 종양이 있는 경우 반대쪽 엽에 대한 검사 간과, 초음파 유도하 미세침흡인세포검사의 부정확성 등을 생각하였다.

양측성과 연관된 인자를 규명하기 위해 환자의 나이, 종양의 크기, 피막 침범, 갑상선 외 조직침범, 중앙 경부림프절 전이여부 등과의 관계를 분석하였다. 우선 나이와의 관계에 있어서 환자들을 45세를 기준으로 두 군으로 나누었는데 이는 45세의 나이를 기준으로 TNM 분류에서 병기가 바뀌게 되며 Handahl 등(1)이 유두상 갑상선암 환자의 나이가 45세 이하인 경우 생존율이 좋다고 보고하였기 때문이다. 하지만 이번 연구에서는 양측성과 나이와의 관계에는 통계적 유의성을 보이지 않았다.

유두상 갑상선암의 림프절 전이에 대해서 많게는 50%에서 전이가 있다고 보고되며 중앙 경부림프절이 가장 흔하게 전이되는 장소로 알려져 있다.(10) 국내 문헌들에서도

림프절 전이의 양성률은 21.2~44.7%로 보고되며,(11,12) 본 연구에서도 61명(43.6%)의 환자에서 림프절 전이율을 나타내었고 이는 다른 연구 결과에서 보이는 림프절 전이의 빈도와 비슷한 수준을 나타내었다. 이런 전이의 빈도를 고려하여 수술 시 중앙 경부림프절을 함께 절제하는 것이 좋을 것으로 저자들은 생각했다. 양측성과 림프절 전이의 관계를 보면 양측성이 있는 환자(n=50) 중에서 림프절 전이가 26명(52%)에서 관찰 되었지만 통계적 유의성은 관찰되지 않았다.

세계보건기구(WHO)에서 종양의 크기가 1 cm 이하인 갑상선암을 유두상 갑상선 미세암(Papillary thyroid microcarcinoma)으로 정의하였다.(13) 하지만 최근의 Miccoli 등(14)에 의하면 유두상 갑상선 미세암의 기준인 1 cm 이하의 종양은 조직학적, 임상적 특징을 고려할 때 단일화된 집단이 아니며, TNM 분류에서 크기분류 T1의 기준인 2 cm는 정확한 예후를 나타내기에 부족하다고 하였다. 또한 1 cm 이하의 종양을 0.5 cm를 기준으로 나누어 조사한 결과 림프절 전이율 및 양측성, 갑상선 피막 침범에서 유의한 차이를 보였다.(14,15) 본 연구에서도 미세암이 80예(57.1%)로 과반수 이상을 차지하였고, 5 mm 이하의 미세암도 23예(16.4%)를 차지하였다. 이에 저자들은 종양의 크기에 따라 4개의 집단(group 1: 0.5 cm 이하; group 2: 0.5 cm 초과~1.0 cm 이하; group 3: 1.0 cm 초과~2 cm 이하; group 4: 2 cm 초과)으로 분류하여 양측성과의 관계를 비교 분석하였다. Group 1, 2, 3, 4에서 양측성을 보이는 환자수는 각각 3명(13%), 20명(35.1%), 21명(41.2%), 6명(66.7%)으로 크기가 증가할수록 양측성은 통계학적으로 유의하게 연관이 있는 것으로 나타났다(P=0.023). 박 등(12)이 종양의 크기와 관련된 인자로 피막 침범, 갑상선 외 침범, 림프절 전이, 양측성을 보고하여 본 연구와 같은 결과를 보였다. 저자들이 종양의 크기에서 관심을 갖는 것은 양측성과의 통계적 유의성 뿐만 아니라 1 cm 이하의 미세암에서도 양측성의 빈도가 16.4%로 관찰되었기 때문이다. 따라서 1 cm 이하의 작은 크기의 미세암에서도 항상 양측성 갑상선암의 가능성을 염두해 두어야 할 것으로 생각한다.

갑상선암의 피막(Capsule)은 종양과 주위 조직의 명확한 경계가 되는 섬유질의 벽으로 정의 되며, 현미경적 수준에서 피막에만 종양의 존재하는 경우를 피막침범으로 정의하였고, 그리고 갑상선외 조직침범은 근육을 포함한 주위 연부 조직에 갑상선암 조직이 존재하는 것으로 정의하였다.(16) 이 두 인자는 서로 개별적인 것이 아니라 하나의 연속된 과정이다. 저자들은 양측성과 피막침범, 갑상선외 조직침범을 비교하였다. 환자(n=50) 중에서 33명의 환자(66.0%)에서 피막침범을, 17명에서 갑상선외 조직침범(34.0%)을 보였고 피막침범이 있는 환자에서부터 통계학적 유의성이 관찰되었다(P=0.007). 저자들은 피막침범에서만 통계적 유의성을 보인 이유로 n수가 적은 것과 피막을 침범

한 경우 갑상선외 조직을 침범하지 않는 경우도 있기 때문으로 생각했다.

현재 유두상 갑상선암의 수술에 있어서 절제 범위는 여전히 논란이 되고 있다. 특히 최근 들어 진단 기술의 발달로 크기가 1 cm 보다 작은 미세암의 진단이 증가함에 따라 수술 방법과 절제범위에 대한 논란이 부각되고 있다. 이런 배경에서 한쪽 엽절제술과 같은 축소수술에 대한 관심이 증가하고 있다. 갑상선암 환자에게 수술을 범위를 결정하는데 있어서 위험요인을 판단하는 것이 도움이 될 수 있는데 갑상선암의 위험요인에 대한 분류로는 AGES (age, grade, extent, size),(17) AMES (age, metastases [distant] extent, size), (18) MASIC (metastasis, patient age, completeness of resection, local invasion, tumor size),(19) TNM (tumor, nodes, metastasis) 분류 등이 보편적으로 사용된다. Kebebew 등(20)은 위에서 언급한 분류에 따라 저위험군과 고위험군을 나누고 10~20년간의 사망률과 재발률의 비교 분석한 결과 저위험군에서는 각각 2~5%, 10%, 고위험군에서는 각각 40~50%, 45%에 해당한다고 보고하였다. 고위험군의 환자는 갑상선 전 절제술이 시행되고 있으나, 저위험군의 환자들의 치료에 있어서는 갑상선 한쪽 엽절제술 또는 전 절제술이 모두 시행되고 있고,(4) 많은 연구에서 저위험군에서의 수술방법에 따른 사망률의 차이는 없다고 보고하고 있다.(3,21,22) 양측성을 고려한다면 전절제술 이외의 수술방법을 선택할 경우 남아있는 조직에 병변이 없다는 것을 확실히 할 필요가 있다고 생각한다.

결 론

저자들의 연구에서 양측성을 갖는 유두상 갑상선암의 빈도가 전체 갑상선암 환자 중 35.7%로 나타났고, 크기가 증가할수록, 갑상선 피막 침범이 있는 경우 양측성은 통계학적으로 유의하게 증가하는 것을 확인하였고, 양측성을 수술 전 진단하지 못하고 수술 후 확인된 경우가 절반을 넘는 66.0%임을 확인하였다. 따라서 유두상 갑상선암을 수술함에 있어서 항상 양측성의 가능성을 고려해야 하고, 안전하게 일측 엽절제술을 시행하기 위해서는 양측성 갑상선암을 배제하기 위한 보다 면밀한 수술 전 검사가 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83:2638-48.
- 2) Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is

- frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.
- 3) Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol* 1997;4:328-33.
- 4) Witt RL. Initial surgical management of thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:71-91.
- 5) Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
- 6) Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Cailoon B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998;83:553-9.
- 7) Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2171-8.
- 8) Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-46.
- 9) Pasioka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992;16:711-6.
- 10) Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-5.
- 11) Lee SJ, Park BS, Kim JS, Park JS. Analyses of cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer. *J Korea Surg Soc* 2003;64:115-20.
- 12) Park HL, Kwak JY, Kang SS, Kim DY, Kang HG, Shim JY, et al. The analysis tumor aggressiveness according to tumor size in occult papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2007;73:470-5.
- 13) Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989;63:908-11.
- 14) Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Berti P, Massi M, et al. Intrathyroidal differentiated thyroid carcinoma: tumor size-based surgical concepts. *World J Surg* 2007;31:888-94.
- 15) Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. *Cancer* 1987;60:1767-70.
- 16) Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
- 17) Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-95.
- 18) Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
- 19) Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7.
- 20) Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach. *World J Surg* 2000;24:942-51.
- 21) Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998;133:419-25.
- 22) Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-7.