

갑상선 여포암의 예후인자 및 치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실, ¹병리학교실, ²경북대학교 의과대학 외과학교실

김완욱² · 허성모 · 김성훈 · 이세경 · 김상민 · 오영륜¹
최준호 · 이정언 · 김정환 · 남석진 · 양정현 · 김지수

Prognostic Factors and Treatment in Follicular Thyroid Carcinoma

Wan Wook Kim, M.D.², Sung Mo Hur, M.D., Sung Hoon Kim, M.D., Se Kyung Lee, M.D.,
Sangmin Kim, M.D., Young Lyun Oh, M.D.¹, Jun-Ho Choe, M.D., Jeong Eon Lee, M.D.,
Jung-Han Kim, M.D., Seok Jin Nam, M.D., Jung-Hyun Yang, M.D., Jee Soo Kim, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,
²Department of Surgery, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Purpose: Follicular thyroid carcinoma (FTC) and papillary thyroid carcinoma (PTC) are two main subtypes of well-differentiated thyroid cancer. Sometimes FTCs present more aggressive features such as vascular invasion. The object of this study was to investigate the clinicopathologic features, prognostic factors and treatment outcome of FTC.

Methods: This retrospective study enrolled 91 patients diagnosed with FTC between November 1994 and October 2008. The clinicopathologic characteristics, treatment outcome and follow up data were analyzed.

Results: The median follow-up (f/u) period was 76.1 months. Distant metastases at the time of diagnosis were detected in 12 patients. During the f/u period, one local recurrence and 4 distant metastases developed. Local recurrence or distant metastasis were noticed in 12 out of 19 patients with widely invasive type and 5 out of 36 patients with minimally invasive type with vascular invasion were also noted. The median times to local recurrence or distant metastasis were 59.0 and 34.2 months, respectively. On analysis, according to the clinicopathologic factors, presence of vascular invasion, extrathyroidal extension, invasion to structure, incomplete excision and pathological classification were independent prognostic factors for recurrence or distant metastasis. Disease specific mortality was seen in one patient.

Conclusion: This study shows that aggressive treatments such as total thyroidectomy followed by radioiodine therapy and close follow-up of patients with minimally invasive type with vascular invasion and widely invasive type of FTC should be considered due to the chance of local recurrence and distant metastasis. (J Korean Surg Soc 2010;78:149-156)

Key Words: Follicular thyroid carcinoma, Prognostic factor, Treatment

중심 단어: 갑상선 여포암, 예후인자, 치료

서론

책임저자: 김지수, 서울시 강남구 일원동 50

☎ 135-710, 삼성서울병원 외과

Tel: 02-3410-0253, Fax: 02-3410-6982

E-mail: js0507.kim@samsung.com

접수일 : 2009년 10월 21일, 게재승인일 : 2009년 12월 18일

갑상선 여포암(follicular thyroid carcinoma, 여포암)은 갑상선 유두암(papillary thyroid carcinoma, 유두암) 다음으로 흔한 갑상선암으로 약 10% 정도에서 발생하고 있고 요오드

결핍지역에서 발생율이 높은 경향이 있다. 여포암은 유두암과 같은 고분화 갑상선암(well-differentiated thyroid cancer)으로 분류되고 있지만 유두암보다 고령에서 발생하고 좀 더 공격적인 성향을 보이는 등 다른 임상병리학적 특징을 보이고 있다. 여포암은 갑상선 상피에서 발생하는 악성 종양으로 피막, 조직 내 림프관, 혈관 또는 주위 조직으로의 침윤 및 원격전이 여부 등으로 조직학적 진단이 가능하므로 유두암과 달리 수술 전 세침 흡인 검사(fine needle aspiration cytology, FNA)나 수술 중 동결절편 검사만으로 정확한 진단이 거의 불가능하다.(1,2) 여포암, 여포 선종, 그리고 여포성 변이 유두암(follicular variant papillary carcinoma) 등이 수술 전 세포흡인검사상 여포성 종양(follicular neoplasm)으로 진단될 수 있다. 여포암은 보통 종양 내 국한된 피막 또는 혈관침범 또는 두 가지 모두를 침범하는 미세 침윤형(minimally invasive type)과 육안적으로 피막침범 소견이 보이거나 갑상선 주변 조직으로의 침범을 특징으로 하는 광범위 침윤형(widely invasive type)으로 분류한다.(3) 이 중 미세 침윤형 여포암 중에서도 피막이나 혈관 침윤에 따라 서로 다른 예후를 갖는다는 보고들도 있고,(4,5) 피막침범에 관계없이 혈관침범이 있는 미세 침윤형 여포암을 중등도 침윤형으로 추가로 분류하는 경우도 있다.(6) 암의 예후인자에 대한 분석은 암의 병태생리학적 특성을 파악하는 데 중요할 뿐만 아니라 갑상선암의 적합한 치료를 위해서도 매우 중요하다. 본 저자들은 갑상선 여포암의 분류에 따른 임상병리학적 특징과 치료전략, 재발, 전이 및 생존과 관계된 예후인자에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1994년 11월부터 2008년 10월까지 갑상선암으로 삼성서울병원에서 수술적 치료를 받은 6,321명의 환자 중 여포암으로 진단된 91명의 환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 외부 병원에서 갑상선 수술을 받아 조직학적 소견을 모르는 경우는 본 연구에서 제외하였다. 여포암의 진단은 조직학적으로 피막이나 혈관에 암세포의 침윤이 있는 경우이거나 림프관 또는 원격전이가 있는 경우로 하였으며, 조직 검사상 Hurthle 세포아형과 저분화 형태가 혼합된 경우, 유두암이 동시에 발견된 경우, 여포성 변이 유두암은 본 연구에서 제외하였다. 각 환자에 대해 성별, 나이, 임상적 발현 양상, 수술 전 세포흡인 검사와 동결절편 검사 여부로 여포암을 의심할 수 있었는지 여부, 종양의 크

기, 다발성, 양측성, 갑상선 외 침윤, 피막과 혈관 침윤, 주변 조직으로의 침윤, TNM 중 T병기, 수술적 치료 방법, 수술 후 합병증, 요오드 치료 여부 및 횡수, 요오드 치료 후 thyroglobulin 수치(off-Tg), 완전 절제 여부, 진단 당시 전이 여부, 원격 전이 및 장소, 재발, 생존 여부 등을 조사하였다. 조직학적으로 혈관 침윤이 없는 미세 침윤형(미세 침윤형), 혈관 침윤이 있는 미세 침윤형을 중등도 침윤형, 혈관 침윤여부와 상관없이 육안적으로 주변조직으로의 광범위한 침윤이 있는 경우를 광범위 침윤형으로 구분하였고 분류가 정의되지 않았던 시기에 수술 받은 환자들은 한 명의 병리와 의사에 의해 다시 조직학적 검토를 시행하여 분류하였다. 수술적 치료는 세침 흡인 검사, 수술 소견, 수술 중 동결절편 검사에서 악성이 강력히 의심이 되고 종양의 크기가 4 cm 이상이거나 혈관 침범이 의심되는 경우, 다발성인 경우에는 처음부터 갑상선 전절제를 시행하였다. 처음 수술 시 일엽 절제술이나 아전 절제술을 시행한 경우 최종 조직 검사 결과상 광범위 침윤형, 크기가 4 cm 이상 또는 혈관 침윤이 있을 경우 완결 절제술(completion thyroidectomy)을 시행하였고, 그 이외의 경우에는 추적관찰만 시행하였다. 수술 후에는 TSH 억제 목적으로 levothyroxine을 복용하였다. 갑상선 전절제술을 시행 후 혈관 침윤 등의 위험요소가 있는 경우 잔여 조직 소멸 및 치료 목적으로 방사성 요오드 치료를 시행하였다. 진단 당시 전이가 있었던 환자는(12예) 전이 부위의 방사성 요오드 흡수를 증가시키기 위해 방사성 요오드 치료 전 갑상선 전절제술을 시행하였다. 전이와 재발 여부 검사는 임상적 진찰, 혈액검사, 흉부 및 뼈 x-ray, 경부초음파, CT, PET 등으로 시행하였고 필요 시 세포흡인 검사를 하였다. 통계분석은 SPSS 17.0을 사용하였다. 생존율 곡선은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며, 미세 침윤형, 중등도 침윤형, 광범위 침윤형 그룹간 재발 및 전이에 대한 생존 곡선은 Log rank test로 살펴보고, 각각의 예후인자에 영향을 미치는 인자는 Cox regression test로 검증하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

본 연구의 대상 환자 91명 중 남자는 14명(15.4%), 여자는 77명(84.6%)이었고, 남녀 비는 남 : 여 = 1 : 5.5였으며 진단 당시 평균연령은 40.3세(13~86세)였다. 13예(14.3%)에서는 건강 검진이나 우연히 진단된 경우였고, 임상적인 증상이

있어 진단된 경우는 78예(85.7%)였으며, 대부분은 전경부 종괴를 주소로 하였고, 그 외에 골통, 전이부위에 종양 등의 전이 및 침윤으로 인한 증상이었다. 수술 중 동결절편 검사를 시행하지 않은 19예를 제외하고 동결절편 검사에서 여포암(invasive follicular carcinoma)으로 진단된 경우가 14예(19.4%), 여포암으로 의심이 된 경우가 6예(8.3%)였고, 여포성 종양으로 진단된 경우는 34예(47.2%), 유두암으로 진단된 경우가 3예(4.2%), 그리고 결절성 과증식(nodular hyperplasia), 갑상선종(adenomatous goiter), 여포성 선종(follicular adenoma)으로 진단된 경우가 있었다(Table 1).

종양의 평균 크기는 3.35 cm (0.5~13)였으며, 병리조직학적으로 피막 침윤만 있고 혈관 침윤이 없는 미세 침윤형이 36예(39.6%), 혈관 침윤이 있는 중등도 침윤형이 36예(39.6%), 그리고 광범위 침윤형이 19예(20.9%)에서 있었다. 수술 시 갑상선암의 완전 절제가 가능했던 경우는 79예

(86.8%), 진단 당시 원격 전이 등으로 불완전한 절제가 된 경우는 12예(13.2%)에서 있었다. 완결절제술(completion thyroidectomy)은 최종 조직 검사 결과상 광범위 침윤형, 크기가 4 cm 이상, 혈관 침윤이 있는 고위험군, 또는 원격전이 가 발견된 경우에 잔여 갑상선 조직을 제거하기 위해 시행하였으며, 총 24예(일엽 절제술 시행 후 22예, 아전 절제술 시행 후 2예)에서 시행하였다. 수술 후 66예(72.5%)에서 방사성 요오드 치료를 받았으며 평균 2.1번(1~7번)의 치료를 받았다. 방사선 요오드 치료 후 thyroglobulin 수치(off-Tg)는 조직학적 분류로 살펴보았을 때 각각 0.6 ng/ml, 155.5 ng/ml, 1,850.4 ng/ml였다. TNM 병기상 T stage에서 T1 25예, T2 43예, T3 21예, T4 2예였으며, 임상적으로 의심되는 림프절이 있는 7예에서 중앙 경부 림프절 절제술을 시행하였고 이 중 2예에서 림프절 전이소견을 보였다. 측경부 림프절로의 재발이 있었던 예는 1예에서 있었으며, 모든 예에서 림

Table 1. Demographic finding of FTC according to pathological classification

Variables	Group 1* (n=36) (%)	Group 2 [†] (n=36) (%)	Group 3 [‡] (n=19) (%)	Total (n=91) (%)
Age				
<45 yrs	28 (77.8)	27 (75.0)	3 (15.8)	58 (63.7)
≥45 yrs	8 (22.2)	9 (25.0)	16 (84.2)	33 (36.3)
Gender				
Female	31 (86.1)	28 (77.8)	18 (94.7)	77 (84.6)
Male	5 (13.9)	8 (22.2)	1 (5.3)	14 (15.4)
Presentation				
Clinical cancer	30 (83.3)	30 (83.3)	18 (94.7)	78 (85.7)
Neck mass	29	27	15	71 (92.2)
Bone pain	0	3	2	5 (6.5)
Mandible mass (metastasis)	0	0	1	1 (1.3)
Voice change	1	0	0	1 (1.3)
Incidental cancer	6 (16.7)	6 (16.7)	1 (5.3)	13 (14.3)
Diagnostic method				
FNA [§] (yes)	36	35	15	86
Diagnosis or suspicion for FN	16 (44.4)	14 (40.0)	9 (60.0)	39 (45.3)
Suspicious malignancy	1 (2.8)	6 (17.1)	3 (20.0)	10 (11.7)
Atypical cell	2 (5.5)	1 (2.8)	1 (6.7)	4 (4.6)
Benign	13 (36.1)	11 (31.4)	2 (13.3)	26 (30.2)
Inadequate	4 (11.1)	3 (8.6)	0 (0.0)	7 (8.1)
Frozen biopsy (yes)	32	30	10	72
Diagnosis for FTC*	6 (18.7)	3 (10.0)	5 (50.0)	14 (19.4)
FN, suspicious FTC*	4 (12.5)	2 (6.6)	0 (0.0)	6 (8.3)
FN	13 (40.6)	19 (63.3)	2 (20.0)	34 (47.2)
PTC [¶]	3 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)
Miscellaneous**	6 (18.7)	6 (20.0)	3 (30.0)	15 (20.8)

*Group 1 = minimally invasive FTC (follicular thyroid carcinoma) without vascular invasion; [†]Group 2 = minimally invasive FTC with vascular invasion; [‡]Group 3 = widely invasive FTC; [§]FNA = fine needle aspiration cytology; ^{||}FN = follicular neoplasm; [¶]PTC = papillary thyroid carcinoma; **Miscellaneous = nodular hyperplasia, adenomatous goiter, follicular adenoma, hurthle cell tumor.

프절 절제술을 시행하지 않아 TNM stage는 산출할 수 없었다(Table 2). 합병증은 총 15예(16.9%)에서 발생하였으며 대부분 일시적 저칼슘혈증이었고 수술 후 출혈이 1예(1.1%), 일시적 회귀 후두신경 마비가 1예(1.1%) 있었다. 합병증은 처음부터 전절제술을 시행한 경우와 완결절제술을 시행한 경우에서 큰 차이는 없었다(29.0% vs. 20.8%, $P=0.48$).

수술 당시 원격전이가 없었던 79명의 수술 후 76.1개월(1~309개월)의 추적 기간 중 국소 재발이 있었던 경우는 1예(1.1%), 원격 전이가 있었던 경우는 4예(4.4%)에서 있었다.

진단 당시 원격전이는 모두 골전이였으며 그 중 2예에서는 골전이와 폐전이가 함께 있었다. 추적 기간 중 전이가 있었던 4예의 경우 전이부위는 뼈 2예, 폐 1예, 뼈와 폐에서 동시에 발견된 경우가 1예였다. 수술 후 국소 재발은 59개월에, 원격 전이로 진단까지는 평균 34.2개월(3~68개월)이었다. 생존은 처음 수술일로부터 사망 또는 마지막 추적 관찰일까지로 정의하였고 전체 환자 중 추적관찰이 불가능했던 7명의 환자를 제외하고 여포암으로 사망한 경우는 1예(1.1%) 있었고 사망까지 기간은 56개월이었다.

Table 2. Characteristics of FTC according to pathological classification

Variables	Group 1* (n=36) (%)	Group 2† (n=36) (%)	Group 3‡ (n=19) (%)	Total (n=91) (%)
Size				
≤4 cm	30 (83.3)	25 (69.4)	13 (68.4)	68 (74.7)
>4 cm	6 (16.7)	11 (30.6)	6 (31.6)	23 (25.3)
Multiple/bilateral				
Yes	0 (0)	1 (2.8)	2 (10.5)	3 (3.3)
No	36 (100)	35 (97.2)	17 (89.5)	88 (96.7)
Capsular invasion				
Yes	36 (100)	31 (86.1)	17 (89.5)	84 (92.3)
No	0 (0)	5 (13.9)	2 (10.5)	7 (7.7)
Vascular invasion				
Yes	0 (0)	36 (100)	16 (84.2)	52 (57.1)
No	36 (100)	0 (0)	3 (15.8)	39 (42.9)
Extrathyroidal extension				
Yes	0 (0)	1 (2.8)	7 (36.8)	8 (8.8)
No	36 (100)	35 (97.2)	12 (63.2)	83 (91.2)
Invasion to structure				
Yes	0 (0)	0 (0)	3 (15.8)	3 (3.3)
No	36 (100)	36 (100)	16 (84.2)	88 (96.7)
T stage				
I	13 (36.1)	8 (22.2)	4 (21.1)	25 (27.5)
II	17 (47.2)	17 (47.2)	9 (47.4)	43 (47.3)
III	6 (16.7)	11 (30.6)	4 (21.1)	21 (23.1)
IV	0 (0)	0 (0)	2 (10.5)	2 (2.2)
Operation method				
Lobectomy	10 (27.8)	7 (19.4)	1 (5.3)	18 (19.8)
Subtotal	7 (19.4)	8 (22.2)	0 (0)	15 (16.5)
Near total	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0)	3 (3.3)
Total	8 (22.2)	10 (27.8)	13 (68.4)	31 (34.1)
Completion§	9 (25.0)	10 (27.8)	5 (26.3)	24 (26.3)
Complete excision				
Yes	36 (100)	33 (91.7)	10 (52.6)	79 (86.8)
No	0 (0)	3 (8.3)	9 (47.4)	12 (13.2)
RI therapy				
Yes	20 (55.5)	28 (77.8)	18 (94.7)	66 (72.5)
No	16 (44.5)	8 (22.2)	1 (5.3)	25 (27.5)
Thyroglobulin (off-Tg, ng/ml)	0.6	155.5	1,850.4	536.7

*Group 1 = minimally invasive FTC (follicular thyroid carcinoma) without vascular invasion; †Group 2 = minimally invasive FTC with vascular invasion; ‡Group 3 = widely invasive FTC; §Completion = completion total thyroidectomy; ||RI = radioactive iodine ablation.

Table 3. Clinical outcome of FTC according to pathological classification

Clinical outcome	Group 1* (n=36) (%)	Group 2 [†] (n=36) (%)	Group 3 [‡] (n=19) (%)	Total (n=91) (%)
Initial metastasis	0 (0.0)	3 (8.3)	9 [§] (47.3)	12 (13.2)
Local recurrence	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Distant metastasis	0 (0.0)	1 (2.7)	3 (15.8)	4 (4.4)
Total event	0 (0.0)	5 (13.9)	12 (63.1)	17 (18.7)

*Group 1 = minimally invasive FTC (follicular thyroid carcinoma) without vascular invasion; [†]Group 2 = minimally invasive FTC with vascular invasion; [‡]Group 3 = widely invasive FTC; [§]One of 9 was dead due to multiple metastasis.

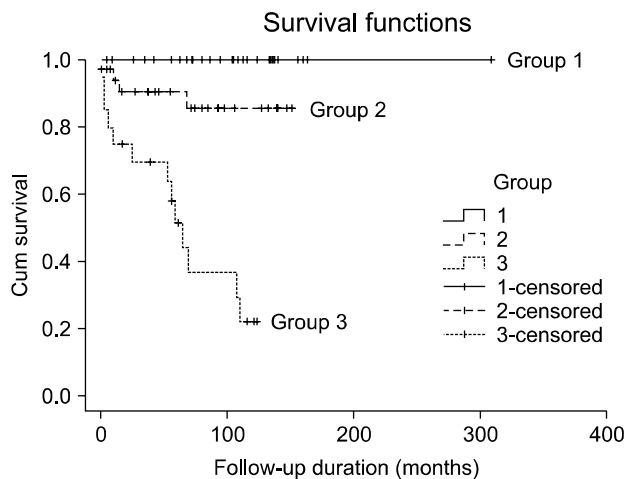


Fig. 1. Disease free survival curve for patients with FTC (follicular thyroid carcinoma) according to pathological classification. Event = local recurrence or distant metastasis, Group 1 = minimally invasive FTC without vascular invasion, Group 2 = minimally invasive FTC with vascular invasion, Group 3 = widely invasive FTC, $P < 0.001$.

혈관 침윤 여부와 주변조직 침윤에 따른 세 개의 아형(미세 침윤형 36명, 중등도 침윤형 36명, 광범위 침윤형 19명)으로 나누어 살펴보았을 때 수술 방법은 중등도 침윤형에서는 7예를 제외한 29예(80.6%)에서 아전 절제술 이상의 수술을 받았다. 광범위 침윤형에서는 1예를 제외하고 모두 완결절제술을 포함하여 갑상선 전절제술을 시행하였는데, 제외되었던 1예는 86세 고령인 관계로 일엽 절제술만 시행하였다(Table 2).

진단 당시 원격 전이가 있었던 경우는 광범위 침윤형에서 9예, 중등도 침윤형 3예에서 보였으며, 국소 재발은 중등도 침윤형에서 1예에서 있었고, 추적 관찰 중 원격 전이가 있었던 경우는 광범위 침윤형 3예, 중등도 침윤형 1예에서 관찰되었다(Table 3). 사망의 경우가 1예로 통계학적으로 생존곡선을 구할 수는 없었지만, 세 군 간에 국소 재발이나 원격 전이로 살펴본 무병 생존곡선은 통계학적으로 의미

있게 차이가 있었고($P < 0.001$) 미세 침윤형과 중등도 침윤형 사이에 생존곡선은 차이가 없었지만($P = 0.081$) 미세 침윤형과 광범위 침윤형, 그리고 중등도 침윤형과 광범위 침윤형 사이에 통계학적으로 의미 있게 생존곡선에 차이가 있었다($P = 0.0006$)(Fig. 1).

중등도 침윤형의 7예에서 일엽 절제술을 시행하였는데 이 환자들은 45세 이하, 종양의 크기가 4 cm 미만으로 국소 재발이나 원격전이를 보인 경우는 없었으나, 아전절제술 이상을 시행한 29예 중 1예에서 전절제술과 방사선 요오드 치료 후 국소재발을 보였다. 중등도 침윤형에서 수술 방법(갑상선 전절제술 vs. 일엽 절제술)에 따른 국소재발 또는 원격전이의 차이는 통계학적으로 의미가 없었다.

여포암으로 사망한 경우는 1예(1.1%)는 79세 여자로서 전경부 종괴를 주소로 내원하여 시행한 세포흡인 검사 상 여포상 종양(follicular neoplasm)으로 진단되었으나 고령으로 수술을 시행하지 않고 경과를 관찰하던 중 요통으로 검사한 결과 여포암의 골전이로 진단되어 갑상선 전절제술을 시행하고 방사선 요오드 치료 4차례와 고식적 방사선 치료를 시행하였으나 이후 폐, 간, 복강 내 림프절 전이로 인한 다장기부전으로 사망하였다. 사망한 경우가 1예밖에 없어서 사망에 대한 예후인자는 분석할 수 없었고, 국소 재발 또는 전이 소견을 보인 환자에 대한 예후인자를 Cox regression test로 살펴보았을 때 혈관 침윤, 갑상선 외 침윤, 주변 구조물로의 침윤, 완전절제 가능여부 및 조직학적 분류가 유의한 독립적인 예후인자였다(Table 4).

고 찰

여포암은 갑상선암 중 상대적으로 드문 형태이지만 요오드 섭취 정도에 따라 빈도 차이를 보여 4~39%라고 보고되고 있다.(7) 일반적으로 요오드 섭취가 많으면 여포암의 빈도가 줄어드는 것으로 알려져 있고 우리나라의 경우 전체

Table 4. Independent prognostic factors assessed by Cox's regression analysis for recurrence or metastasis

Variables	No. of patients (n=91) (%)	Recurrence or metastasis (n=17) (%)	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Gender					
Male	14 (15.4)	1 (7.1)	1.11	0.110~11.355	0.92
Female	77 (84.6)	16 (20.8)	1.00		
Age					
≥45	33 (36.3)	14 (42.4)	2.28	0.425~12.236	0.336
<45	58 (63.7)	3 (5.2)	1.00		
Size					
>4 cm	23 (25.3)	4 (17.4)	0.86	0.225~3.329	0.833
≤4 cm	68 (74.7)	13 (19.1)	1.00		
Capsular invasion					
Yes	79 (86.8)	15 (19.0)	2.05	0.581~7.258	0.090
No	12 (13.2)	2 (16.7)	1.00		
Vascular invasion					
Yes	52 (57.1)	14 (26.9)	4.42	1.269~15.451	0.036
No	39 (42.9)	3 (7.7)	1.00		
Extrathyroid extension					
Yes	8 (8.8)	6 (75.0)	6.30	1.230~32.295	0.030
No	83 (91.2)	11 (13.2)	1.00		
Invasion to structure					
Yes	3 (3.3)	3 (100)	32.8	7.016~153.56	0.002
No	88 (96.7)	14 (15.9)	1.00		
Complete excision					
Yes	78 (85.7)	4 (5.1)	1.00	4.762~89.531	<0.001
No	13 (14.3)	13 (100)	20.6		
Group*					
1 [†]	36 (39.5)	0 (0.0)	—	—	<0.001
2 [‡]	36 (39.5)	5 (13.8)	—	—	
3 [§]	19 (20.9)	12 (63.1)	—	—	

*Group category is analyzed by Log rank test because it is not available to be analyzed by multivariate Cox's regression test; [†]Group 1 = minimally invasive FTC without vascular invasion; [‡]Group 2 = minimally invasive FTC with vascular invasion; [§]Group 3 = widely invasive FTC.

갑상선암 중 5~15% 정도로 보고되고 있다.(8) 주로 전경부 종괴 등의 증상을 주소로 내원하고 세포흡인 검사를 받게 되는데 여포암은 최종 조직검사 상 피막과 조직 내 림프관 침범, 혈관 침범, 주변 조직 침범, 원격 전이 등에 의해 결정되므로 세포흡인 검사로는 진단을 내리는 것은 어려우며 세포흡인 검사상 여포암으로 의심이 되어도 최종적으로 진단이 되는 경우는 15~30% 정도로 보고되고 있다.(9) 세포흡인 검사의 정확도는 천자 도말 수기와 병리의사의 경험에 많이 의존하는 것으로 알려져 있고 본 연구의 결과는 이보다는 높았지만 갑상선 여포암을 진단하는데 크게 도움이 된다고 하기는 어려울 것 같다.

여포암의 수술적 치료방침에 대해 광범위 침윤형에서는 갑상선 전절제술이 필요하여 일엽 절제술 후 광범위 침윤

형으로 진단되었을 때에는 완결 절제술을 시행해야 한다. 미세 침윤형에서는 일엽 절제술 또는 아전 절제술로 충분하다는 주장이 있는 반면,(10,11) 일부에서는 유두암에 비해 나쁜 예후 때문에 여포암으로 진단된 경우는 갑상선 전절제술과 방사선 요오드 치료를 해야 한다고 주장하기도 한다.(12,13)

미세 침윤형의 재발률은 평균 18.2% (5~42.8%), 사망률은 평균 13.9% (2~42.8%) 정도이며, 미세 침윤형 중 피막 침범만 보였던 경우 7%에서, 피막 침범에 상관없이 혈관 침범을 보였던 경우는 17%에서 재발한다는 보고가 있다.(4,5,14) 반면 광범위 침윤형의 경우는 예후가 상대적으로 불량하여 재발률이 평균 55.8% (33~90%), 사망률은 평균 50.2% (16~81%)로 보고되었다.(5,14) 위 연구들의 평균

추적관찰 기간은 약 10년 정도로 비교적 길었던 반면, 본 연구는 평균 76개월 정도로 추적 기간이 짧아서 재발률이 낮게 나타난 것으로 생각된다. 또한 일부에서는 혈관 침범이 없고 피막에만 침범이 있는 여포암은 초기 치료에 상관 없이 질병 관련 사망과 10년간 추적관찰 동안 원격 전이가 없고 양성 종양과 같은 양상을 보이며, 좋은 예후 때문에 치료는 일엽 절제술로 충분하다 하였다.(15)

Schlinkert 등(16)의 보고에 따르면 4 cm 이상의 결절에서 악성의 빈도가 그 이하의 크기의 결절보다 높고(20% vs. 6%) 결절의 크기와 악성의 위험도가 관계가 있다는 보고 등이 있어 본 저자들은 세침 흡인 검사, 수술 소견, 수술 중 동결 절편 검사에서 악성이 강력히 의심이 되고 종양의 크기가 4 cm 이상이거나 혈관 침범이 의심되는 경우, 다발성인 경우에는 처음부터 갑상선 전절제를 시행하였고, 일엽 절제술이나 아전 절제술을 시행한 경우 최종 조직 검사 결과상 광범위 침윤형이거나 크기가 4 cm 이상이거나, 혈관 침범이 있을 경우 완결절제술을 시행하였고, 그 이외의 경우에는 일엽 절제술을 시행하였다.

이와 같이 미세 침윤형보다 광범위 침윤형에서, 그리고 미세 침윤형 중 혈관 침범이 있는 경우에 혈관 침범이 없는 것보다 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 일부에서 여포암의 조직학적 분류를 세분화하여 피막 침범만 있는 최소 침범 여포암, 피막 침범에 관계없이 혈관 침범이 있는 중등도 침범 여포암, 그리고 주변 조직으로의 침범이 있는 광범위 침범 여포암으로 분류하는 것이 여포암의 치료에 도움이 될 것이라고 보고하였다.(6) 저자들의 경우에도 혈관 침윤 여부와 주변조직 침윤에 따른 세 개의 군으로 나누어 살펴 보았을 때 세 군 간에 국소 재발이나 원격 전이로 살펴본 무병 생존곡선은 통계학적으로 의미 있게 차이가 있었고 ($P<0.001$), 그 이외에 Cox regression test에 의한 유의한 독립적인 예후인자는 혈관 침윤, 갑상선 외 침윤, 주변 구조물로의 침윤, 완전절제 가능 여부, 조직학적 분류가 있었고 성별, 나이, 종양의 크기, 피막 침범 여부 등은 예후와 유의한 관계가 없었다.

혈관 침윤이 있는 중등도 침윤형에서 수술 방법(전절제술 vs. 일엽 절제술)에 따른 국소 재발 또는 원격 전이 여부를 살펴 보았을 때 진단 당시 전이가 있었던 3예를 제외하고 1예에서만 국소 재발 소견을 보여 통계학적으로 의미는 없었지만, 혈관 침윤이 예후에 의미 있는 인자이므로 완결 절제술을 포함한 갑상선 전절제술을 고려해야 할 것으로 생각된다. 완결 절제술의 경우 첫 수술 후 수술 부위 유

착 등이 있고 집도의가 첫 수술 시 반대편 부갑상선이 있어 병변 측 부갑상선의 보존에 소홀할 가능성이 있음을 주목하여 처음부터 전 절제술을 했을 경우와 완결 절제술을 시행하였을 경우 수술 후 합병증의 발생차이가 있는지 여부를 살펴 보았을 때 합병증 발생이 두 군 간에 큰 차이가 없어 완결 절제술이 안전하게 시행되었음을 확인할 수 있었다.

결 론

본 연구에서 혈관 침윤, 갑상선 외 침윤, 주변 구조물로의 침윤, 완전절제 가능 여부, 조직학적 분류가 국소재발 및 전이에 대한 중요한 예후인자로 조사되었다. 외과의는 주변 구조물로의 침윤이나 혈관 침윤이 있을 경우 완결 절제술 등의 추가적인 수술적 치료와 고용량 방사선 동위원소 치료와 같은 적극적인 치료와 세심한 추적관찰이 필요하며 최대한 완전절제가 가능하도록 적극적인 수술적 치료를 해야 할 것으로 생각된다. 혈관침윤이 없는 미세 침윤형보다 혈관침윤이 있는 중등도 침윤형과 주변 조직으로의 광범위 침윤형에서 국소 재발과 전이가 의미 있게 높게 나타났으므로 세 가지 아형으로 구분하여 중등도 침윤형과 광범위 침윤형에서는 완결 절제술과 방사선 동위원소 치료 등의 적극적인 치료와 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 사망환자 수가 적어 생존에 대한 위험인자를 분석할 수 없어 추가적인 추적관찰 및 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1508-14.
- 2) Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:16-8.
- 3) Schneider AB, Ron E. Carcinoma of the follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the Thyroid: a Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.902-43.
- 4) Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:3287-95.
- 5) 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.
- 6) Lee JG, Park YS, Kim CS, Yoo BO. Histologic degree of invasion and prognosis in follicular thyroid carcinoma. *Korean J Endocrine Surg* 2006;6:94-7.
- 7) Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91:505-24.
- 8) Hong EK, Lee JD. A national study on biopsy-confirmed thyroid diseases among Koreans: an analysis of 7758 cases. *J Korean Med Sci* 1990;5:1-12.
- 9) Alaudeen DI, Khiyami A, McHenry CR. Fine-needle aspiration biopsy specimen with a predominance of Hurthle cells: a dilemma in the management of nodular thyroid disease. *Surgery* 2005;138:650-7.
- 10) Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15: 603-23, ix-x.
- 11) Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Do the prognoses of papillary and follicular thyroid carcinomas differ? *Am J Surg* 1984;148:168-73.
- 12) Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3553-62.
- 13) Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.
- 14) Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1986;10:246-55.
- 15) van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992;112:1130-8.
- 16) Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc* 1997;72:913-6.