

갑상선내 유두상암의 재발양상

전남대학교 의과대학 외과학교실, ¹내과학교실

조영권 · 조진성 · 김희경¹ · 신선형 · 송영주 · 박지영 · 이정민 · 박민호 · 윤정환 · 제갈영종

Recurrence Pattern of Intrathyroidal Papillary Carcinoma

Young Goun Jo, M.D., Jin Seong Cho, M.D., Hee Kyung Kim, M.D.¹, Sun Hyoung Shin, M.D., Young Ju Song, M.D., Ji Young Park, M.D., Jeong Min Yi, M.D., Min Ho Park, M.D., Jung Han Yoon, M.D. and Young Jong Jegal, M.D.

Purpose: We investigated the pattern of regional recurrence pattern of intrathyroidal node negative - T1N0 or T2N0 - papillary carcinoma, focusing on skip versus continuous central and lateral lymph node metastasis. Most lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma appear in a step-wise sequential pattern, but discontinuous lymph node metastasis may occur in 11.1~37.5% in node positive papillary cancer. While skip metastasis has been studied on the synchronous central and lateral lymphatic clearance, it has not been studied in reoperative settings on lateral recurrence.

Methods: From January 2000 to December 2005, Two hundred and seventy-five T1/T2 N0 patients underwent reoperative lymphatic clearance after total thyroidectomy and clinical - not prophylactic - central neck dissection in Gwangju and Hwasoon Chonnam National University Hospitals. We enrolled 210 patients who showed central and lateral neck metastasis as the continuous recurrence group and 65 patients who showed lateral metastasis without central lymph node metastasis as the skip recurrence group.

Results: Skip metastasis occurred in 17.6% (9/27 patients), and skip recurrence was in 23.6% (65/275 patients). In univariate analysis, in case of a single lesion, the skip recurrence was more prone to occur than multiple ($P=0.026$) and bilateral ($P=0.048$) papillary carcinoma. Multivariate analysis showed that tumor less than 1 cm ($OR=2.24$, $P=0.009$), single lesion ($OR=3.23$, $P=0.019$) for multiple lesion,

and ($OR=2.22$, $P=0.025$) for bilateral lesion.

Conclusion: Skip metastases were found in 17.6% (9 out of 27) of patients, and skip recurrence in reoperative surgery was found in 23.6% (65 out of 275) of patients. Careful follow-up and low dose radioiodine therapy may be considered in T1N0 or T2N0 papillary carcinoma in selected patients. (Korean J Endocrine Surg 2011;11:86-89)

Key Words: Carcinoma, papillary; Lymphatic metastasis
중심 단어: 갑상선 유두상암, 림프절 전이

Departments of Surgery, ¹Internal Medicine, Chonnam National University College of Medicine, Gwangju, Korea

서론

갑상선 유두상암의 림프절 전이는 일정한 형태로 순차적으로 나타난다. 즉 갑상선에서 중앙림프절 그리고 동측의 측경부 림프절로 전이가 일어난 후에, 반대측 측경부 및 종격동 림프절로 순차적으로 일어나는 것이다.(1) 그러나 이러한 순차적 림프절 전이에 반하여 비연속적인 전이 또한 보고되고 있다. 중앙림프절로의 전이 없이 측경부에 적어도 하나의 림프절 전이가 보이는 경우로 이를 도약전이(Skip metastasis)라 정의하고 있으며, 11.1%에서 37.5%까지 보고되고 있다.(2,3) 이는 갑상선 절제술을 포함한 중앙 및 측경부 림프절 광청술을 동시에 시행하여 확인한 결과이다.

이와 달리, 수술 후 재발 양상을 분석한 결과 측경부 및 중앙림프절 재발이 동시에 확인된 경우도 있지만, 중앙림프절 재발 없이 측경부 재발만 존재하는 경우를 확인하였다. 이에 저자들은 전자를 연속재발(Continuous recurrence)군으로 후자를 도약재발(Skip recurrence)군으로 정의하였으며, 초기 일차 수술 시 갑상선 전 절제술 및 중앙림프절 광청술을 시행하여 갑상선내에만 국한된 T1N0 or T2N0 갑상선 유두상암에서, 중앙 및 측경부 림프절 재발 양상을 연속재발과 도약재발로 구분하여, 도약재발군의 특징을 알아보고자 하였다.

책임저자 : 조진성, 광주시 동구 제봉로 671

☎ 501-757, 전남대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 062-220-6356, Fax: 062-227-1635

E-mail: sabiston@hotmail.com

접수일 : 2011년 4월 18일, 수정일 : 2011년 6월 8일,

게재승인일 : 2011년 6월 11일

방 법

2000년 1월부터 2005년 12월까지 광주 및 화순 전남대학교병원에서 갑상선내에만 국한된 T1N0, T2N0 갑상선 유두상 암으로 갑상선 전 절제술 및 중앙림프절확청술을 시행 후 측경부 재발이 확인된 환자 중 재수술로 측경부림프절확청술과 중앙림프절확청술을 동시에 시행한 275명의 환자를 대상으로 하였다.

초기 일차 수술 시 중앙림프절 절제술은 현재의 예방적 중앙림프절 확청술이 아닌 기관 전방부(Pre-tracheal) 림프절 절제를 시행하였다. 또한 측경부 재발만 발견된 경우에는 초기 일차 수술 시 기관 측부(para-tracheal), 식도 주위(para-esophageal), 림프절 절제술이 충분하게 시행되지 않은 환자에서 재발성 중앙림프절 확청술을 시행하였다. 재발성 측경부 림프절 확청술은 모든 환자에서 IIA, III 및 IV구역을 포함하여 절제하였으며, IIB 및 V구역 절제는 선택적으로 시행하였다.

초기 일차 수술 시 갑상선외 침범이 있거나, 중앙림프절 전이가 존재한 경우, 방사성 옥소치료를 시행하였거나, 1년 이내에 재발한 경우는 제외하였으며, 275명의 환자를 대상으로 재수술시 중앙 및 측경부 재발을 동시에 보인 환자를 연속재발군으로, 중앙림프절 전이 없이 측경부 재발만 나타난 환자를 도약재발군으로 나누어 비교 분석하였다.

결 과

1) 임상적 특징

총 275명의 환자 중 재수술시 중앙 및 측경부 재발을 동시

Table 1. Patient demographics and clinical characteristics

	Continuous recurrence	Skip recurrence	P
Patients per groups	210	65	
Age, mean, years	48.3 (± 11.1)	45.4 (± 14.0)	0.129
< 45/ ≥ 45	89/121	32/33	0.331
Sex (M/F)	39/171	14/51	0.596
Complications	41 (19.5%)	7 (10.8%)	0.104
Hypocalcemia, transient	24 (15.7%)	10 (15.3%)	
Voice change, transient	4 (1.9%)	2 (3.0%)	
Voice change, permanent	2 (0.1%)	1 (1.5%)	
Operation time (hr : min)	2 : 16 (± 0.40)	2 : 32 (± 0.46)	
POD*, days	3.04 \pm 1.79	2.79 \pm 1.44	0.321

*POD = postoperative hospital stay.

에 보인 연속재발군은 210명, 중앙림프절 전이 없이 측경부 재발만 나타난 도약재발군은 65명으로 23.5%의 도약재발을 보였다.

210명의 연속재발군은 평균 48.3세, 남녀 비는 1 : 4.4를 보였으며, 일차 수술 시 합병증은 41명(19.5%)에서 발생하였으며, 일시적 저칼슘혈증 24명(15.7%), 일시적 목소리 변화 4명(1.9%), 6개월 이상의 영구적 목소리 변화 2명(0.1%) 존재하였다. 도약재발군은 평균 45.4세, 남녀 비 1 : 3.6으로 두 군간 연령 및 남녀 비의 차이는 없었다. 또한 일시적 저칼슘혈증 10명(15.3%), 일시적 목소리 변화 2명(3.0%), 영구적 목소리 변화가 1명(1.5%) 발생하였으나 두 군간 차이는 존재하지 않았다(P=0.104).

수술 시간은 연속재발군은 136분, 도약재발군은 152분 소요되었으며, 평균재원기간은 각각 3.04일과 2.79일이었다. 단일 술자가 아닌 3명의 숙련된 외과의에 의해 수술하였으며 숙련도를 수술시간, 술 후 합병증 및 술 후 재원기간으로 비교하였지만 차이가 없었다. 45세를 기준으로 연속재발군은 89 : 121명, 도약재발군은 32 : 33명으로 연령에 따른 고위험군의 분포에도 차이가 존재하지 않았다(P=0.331) (Table 1).

2) 병리학적 특징

두 군간의 초기 일차 수술시의 유두상 암종의 특징을 병리학적으로 비교하였다. 연속재발군은 평균 1.25 cm로, 1 cm 미만 52명(24.8%), 1 cm 이상 4 cm 미만 158명(75.2%) 분포하였으며, 도약재발군은 평균 0.88 cm로, 1 cm 기준으로 각각 38명(58.5%), 27명(41.5%) 분포하여 도약재발의 경우 피막 및 갑상선외 침범이 없는 미세 유두상암의 분포가 더 많았다(P=0.012).

초기 일차 수술 시 획득된 중앙림프절은 7.67개 및 5.17개로 두 군간의 차이가 없었으며, 갑상선염의 경우에도 49명(23.4%), 20명(30.8%)로 차이가 존재하지 않았다(P=0.509). 그러나 병소가 2개 이상 존재하는 다발성 유두암종은 연속재발 군은 80명(38.1%), 도약재발 군은 15명(23.1%)로 분포

Table 2. Pathologic characteristics of initial operations

	Continuous recurrence	Skip recurrence	P
Tumor size (cm)	1.25 (± 0.70)	0.88 (± 0.58)	
T1a	52 (24.8%)	38 (58.5%)	0.012
T1b, T2	158 (75.2%)	27 (41.5%)	
Solitary	130 (61.9%)	50 (76.9%)	0.026
Multiplicity	80 (38.1%)	15 (23.1%)	
Solitary	130 (61.9%)	50 (76.9%)	0.048
Bilaterality	59 (28.1%)	9 (13.8%)	
Initial harvested LNs	7.67 (± 4.14)	5.17 (± 4.41)	0.509
Thyroiditis	49 (23.4%)	20 (30.8%)	0.235

Table 3. Risks of reoperative skip recurrence

	Continuous recurrence	Skip recurrence	Univariate analysis	Logistic regression	
			P	OR* (95% CI [†])	P
Tumor size (cm)	1.25 (± 0.70)	0.88 (± 0.58)			
T1a	52 (24.8%)	38 (58.5%)	0.012	2.241 (1.22 ~ 4.10)	0.009
T1b, T2	158 (75.2%)	27 (41.5%)			
Solitary	130 (61.9%)	50 (76.9%)	0.026	3.234 (1.51 ~ 5.27)	0.019
Multiplicity	80 (38.1%)	15 (23.1%)			
Solitary	130 (61.9%)	50 (76.9%)	0.048	2.216 (1.14 ~ 4.30)	0.025
Bilaterality	59 (28.1%)	9 (13.8%)			

*OR = odd ratio; [†]CI = confidence interval.

하였으며, 양측성 유두암종은 각각 59명(28.1%), 9명(13.8%) 분포하였다. 단변량 분석에서 단일 병소인 경우 다발성($P=0.026$) 및 양측성($P=0.048$) 유두암종에 비하여 도약재발이 호발하였으며 통계학적으로도 유의하였다(Table 2).

3) 다변량적 분석

종양의 크기, 다발성 및 양측성의 세가지 인자에 대한 다변량 분석에서도 1 cm 미만의 미세 유두상암이 1 cm 이상의 유두상암에 비하여 2.24배($P=0.009$), 단일 병소의 경우 다발성 병소에 비하여 3.23배($P=0.019$) 및 양측성 병소에 비해 2.22배($P=0.025$) 높았다(Table 3).

고 찰

갑상선 유두상암의 림프절 전이는 종양과 가까운 부분에서 시작되어 바깥으로 퍼지는 유형으로, 갑상선내 암종에서 중앙림프절 전이 후에 동측의 측경부림프절 전이가 일어나며, 이후에 반대측 측경부 및 종격동 림프절로 전이가 나타난다. 그러나 이러한 순차적 림프절 전이에 반하여 비연속적인 전이 또한 나타난다. 즉 중앙림프절 전이 없이 측경부 혹은 종격동 림프절로 전이가 나타나는데 이를 도약 전이(skip metastasis)라 한다.(1,4) 갑상선 유두상암 및 수질암에서 11~38%까지 보고되고 있으며,(2,3) 미세 유두상암에서도 7.7% 정도 보고 되고 있다.(5) 이에 미치는 인자로는 연속전이군에 비하여 도약전이군의 림프절 전이수가 3.7개로, 12.9개에 비해 작으며 질병 강도가 약한 경우로 분석하였다.(4) 본 연구에는 포함되지 않았지만 저자들의 경험에서도 27명중 9명으로 17.6%에서 도약전이를 확인하였다.

이와 달리 초기 일차 수술 이후 재발한 환자를 대상으로 연속재발(continuous recurrence)과 도약재발(skip recurrence)로 구분하여 정의하였다. 즉, 이들은 초기 일차 수술 시 갑상선 전 절제술 및 중앙림프절 광청술을 시행하여 중앙림프절 전이가 없음을 확인한 이후, 추적관찰 도중 측경부 전이가 확인되어 재수술을 시행한 환자 중, 재수술시 중앙 및

측경부 림프절 광청술을 동시에 시행하였던 275명의 환자를 대상으로 하였다. 즉 초기 일차 수술 시는 물론이며 재수술시에도 중앙림프절 전이 없이 적어도 하나 이상의 측경부 재발이 있는 경우를 도약재발이라 분류하였다.

도약 전이와 도약 재발은 물론 다르다. 즉 도약전이를 확인하기 위해 모든 환자에서 측경부림프절 광청술을 시행할 수 없으며, 도약재발군은 초기 일차 수술 시 동시에 측경부 림프절 절제술을 시행하지 않았던 도약전이군을 포함하고 있다. 그러나, 도약전이에서는 초기 일차 수술 이후 고 위험군인 N1b로 분류되어 방사성 옥소 치료 및 억제성 갑상선 호르몬 요법을 시행하게 되지만,(6) 측경부 림프절 절제를 시행하지 않았던 도약 전이를 포함한 도약재발군은 초기 일차 수술 이후 N0로 분류되어 갑상선 호르몬 대체 및 억제 요법만 시행하고 방사성 옥소 치료 등은 시행하지 않는다. 즉 도약재발군은 도약 전이에 비하여 상대적으로 재발 위험이 저평가되는 것이다.

도약재발군과 연속재발이군 사이에 연령($P=0.129$), 성별($P=0.596$) 등에 차이가 보이지 않았다. 저자들은 또한 합병증($P=0.104$), 수술시간, 술 후 재원기간($P=0.321$)에서 두 군간 차이가 없음을 확인하였다. 이는 비교적 장기간의 연구로 단일 술자가 아닌 3명의 외과의에 의해 수술되어, 수술 숙련도 및 완결도를 비교하기 위함이었으나 차이가 없었다. 또한 45세를 기준으로 연속재발군은 89 : 121명, 도약전이군은 32 : 33명으로 연령에 따른 고 위험군의 분포에도 차이가 존재하지 않았다($P=0.331$).

초기 일차 수술 시 병리학적 결과분석에서는 의미 있는 결과를 얻었다. 절제된 림프절 수는 연속재발군에서 7.67개로 도약전이군의 5.17개에 비하여 상대적으로 많은 절제가 이루어졌지만, 다른 연구에서처럼 의미 있는 결과는 얻지 못하였다.(4) 갑상선염의 분포 또한 마찬가지였다.

그러나 갑상선 암 병소의 크기 및 다발성에서는, 의미 있는 결과를 보였다. 즉 1 cm 이하인 갑상선내 유두상암의 경우 그 이상의 크기에 비하여 2.2배 정도 도약재발이 호발하며($P=0.009$), 단독으로 존재하는 경우 다발성 및 양측성 분

포에 비하여 각각 3.2배($P=0.019$) 2.2배($P=0.025$) 호발하였다. 즉, 연속재발군은 유두상암의 크기가 1 cm보다 크고, 다발성 및 양측성의 분포가 높은, 즉 질병강도가 큰 반면, 도약재발군은 비교적 질병강도가 약한 1 cm 이하로 크기가 작고, 단독으로 존재하였다.

본 연구의 제한점으로는 초기 일차 수술 시 중앙림프절 절제술은 현재의 예방적 중앙림프절 광청술이 아닌 기관 전방부(Pre-tracheal) 림프절 절제를 시행하였다는 점이다. 예방적 및 재발성 중앙림프절 절제술에 대해서는 논란이 많으나, 재발성 중앙림프절 광청술에서도 저칼슘혈증이나 기타 다른 합병증의 발병 증가 없이 안전하게 시행될 수 있음을 보고하고 있다.(7) 또한 측경부 재발만 발견된 경우에도 초기 일차 수술 시 기관 측부(para-tracheal), 식도 주위(para-esophageal), 림프절 절제술이 충분하게 시행되지 않은 환자에서 재발성 중앙림프절 광청술을 시행하였다.

본 연구에서는 17.6%의 도약 전이를 확인하였고, 도약재발 또한 275명에서 65명으로 23.6%의 비교적 높은 빈도로 발생하였다. 도약재발이 상대적으로 높은 비율을 차지한 것은 초기 일차 수술 시 중앙림프절 전이 여부에 대한 면역조직화학검사가 부족하였거나, 크기 면에서도 2.0 mm 이하의 미세전이(micrometastasis)나 0.2 mm 이하의 고립된 종양 세포(isolated tumor cells)가 존재하였을 가능성도 완전히 배제하지는 못한다.(8,9) 또한 도약전이의 통로로 중간 갑상선 정맥(middle thyroid vein)이 역할을 하는지 검토해 봤지만 의미 있는 결과는 얻지 못하였다.

미세유두상암을 포함한 T1, T2 저 위험군의 환자에 대한 수술방법으로 내시경적 및 로봇을 이용한 수술방법 등에 대한 적응증이 날로 확대되어 가고 있는 요즘,(10,11) 도약전이 및 도약재발의 가능성도 충분히 생각하여야 할 것이며, 추가적인 방사성 옥소 치료 또한 고려해야 할 것으로 사료된다.

결 론

도약전이는 17.6% (9/27명)에서 확인되었으며, 도약재발은 23.6% (65/270명) 확인되었다. 비교적 재발 위험이 낮은 단독의 미세유두상암에서도 도약재발의 위험이 적지 않게 존재하므로, 주의 깊은 추적관찰이 요구되며 선택적인 환자에서는 저 용량의 방사성 옥소 치료를 시행하는 것도 고려해 볼 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymphnode metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:333-5.
- 3) Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study. *Int J Clin Pract* 2002;56:241-2.
- 4) Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-5.
- 5) Chung YS, Kim JY, Bae JS, Song BJ, Kim JS, Jeon HM, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid* 2009;19:241-6.
- 6) Hay ID. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94:692-700.
- 7) Shen WT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Kebebew E, Duh QY, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. *Arch Surg* 2010;145:272-5.
- 8) Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:249-56.
- 9) Lloret Linares C, Troisvallets D, Sellier P, Aurengo A, Leenhardt L. Micrometastasis of papillary thyroid carcinoma in a human immunodeficiency virus-infected patient: a case report and discussion. *Med Oncol* 2010;27:756-9.
- 10) Lee KE, Rao J, Youn YK. Endoscopic thyroidectomy with the da Vinci robot system using the bilateral axillary breast approach (BABA) technique: our initial experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19:e71-5.
- 11) Jeong JJ, Kang SW, Yun JS, Sung TY, Lee SC, Lee YS, et al. Comparative study of endoscopic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) patients. *J Surg Oncol* 2009;100:477-80.