

분화 갑상선 암의 갑상선 외 침범에 대한 수술 전 초음파 평가의 유용성 및 갑상선 외 침범과 연관된 인자에 대한 고찰

을지대학교 의과대학 을지대학교병원 외과학교실

이슬기 · 최영진 · 강윤중 · 박주승 · 조병선 · 김창남 · 이민구 · 이문수 · 장제호

Preoperative Ultrasonographic Evaluation in Detecting Extrathyroidal Extension and Risk Factors of Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma

Seul Gi Lee, Young Jin Choi, Yoon Jung Kang, Joo Seung Park, Byung Sun Joe, Chang Nam Kim, Min Koo Lee, Moon Soo Lee, Jae Ho Jang

Department of Surgery, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose: Extrathyroidal extension (ETE) is one of the risk factors to be considered when deciding on operation extent and radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. Ultrasonography (USG) is the most widely used imaging modality in preoperative evaluation of thyroid carcinoma; however, few studies regarding accuracy of USG in preoperative evaluation of ETE have been reported. In this study, we investigated the accuracy of preoperative USG in detection of ETE and evaluated other risk factors associated with permanent ETE.

Methods: We reviewed the medical records of 349 consecutive patients who underwent curative thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. Preoperative USG findings according to percent of contact and disruption of thyroid capsule were evaluated and compared with the permanent pathology. Clinicopathologic characteristics were investigated for assessment of the risk factors associated with ETE.

Results: ETE was identified in permanent pathology of 68 (19.5%) patients. When we defined the ETE on preoperative USG as more than 25% contact with the adjacent capsule, the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 43.03% and 90.73%, respectively. Size of the nodule and preoperative USG findings with the percent of contact with adjacent capsule and capsule disruption showed an association with ETE on permanent pathology. However, in multivariate analysis, only size of the nodule and capsule disruption on USG were identified as risk factors for prediction of ETE on permanent pathology.

Conclusion: Capsule disruption on preoperative USG can provide useful predictive information about permanent ETE. Another risk factor associated with ETE was size of nodule in differentiated thyroid carcinoma.

Key Words: Thyroid carcinoma, Extrathyroidal extension, Ultrasonography, Accuracy

중심 단어: 갑상선 암, 갑상선 외 침범, 초음파, 정확도

Received August 18, 2013,
 Revised October 23, 2013,
 Accepted November 19, 2013
 Correspondence: **Young Jin Choi**
 Department of Surgery, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Eulji University Hospital, 95, Dunsanseo-ro, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea
 Tel: +82-42-611-3070
 Fax: +82-42-611-3776
 E-mail: yjchoi@eulji.ac.kr

서론

초음파 기술의 발달 및 검진 인구의 증가로 미세 유두암을 포함한 초기 분화 갑상선 암의 빈도가 증가하고 있다.(1-3) 갑상선

암으로 진단된 환자에서 1 cm 이상의 크기, 림프절 전이, 암의 다발성, 갑상선 외 조직의 침범의 존재 및 고위험군에 해당하는 경우에는 전절제술을 시행하는 것으로 되어 있다.(4-6) 그러나 초기 분화 갑상선 암, 특히 미세 갑상선 암 환자의 예후는 양호하기

때문에 기존에 알려진 위험요인들을 기준으로 적절한 수술적 치료의 범위를 정하는 것에 대한 의견이 분분하다.(7-9) 위험요인들 중 수술 전 평가가 가능한 것들은 대부분 초음파를 통해 확인 가능하며 이에 대한 초음파적 진단의 정확도에 관한 연구들이 선행된 바 있다.(10-14) 특히, 수술 전 평가가 가능한 갑상선 암 결절의 초음파적 특징 중에서도 갑상선 외 조직 침범에 대한 몇몇 연구가 진행된 바 있다. Kwak 등(15)은 미세 유두암 결절이 2차원 초음파 영상에서 피막과 접촉이 있으면서 결절 둘레의 25% 이상 접촉한 경우에 수술 후 병리검사상 갑상선 외 침범을 의미 있게 진단해낼 수 있음을 주장하였으며, Kim 등(16)은 2 cm 이하의 갑상선 분화암을 대상으로 수술 전 초음파 소견을 연구하였을 때 1 cm 이상의 크기, 저에코성 여부, 피막과 접촉이 있으면서 갑상선 조직 외부로의 돌출 여부가 실제 조직검사상 갑상선 외 침범을 유의하게 유추할 수 있는 인자라고 하였다. 또한 Jung 등(17)은 갑상선 유두암 결절의 수술 전 초음파 평가 시 갑상선 피막의 비연속성이 보이거나 결절 둘레의 25% 이상에서 피막과의 접촉이 있을 때 갑상선 외 침범이 있다고 하였을 때 초음파의 정확도는 70% 정도로 CT보다 유의하게 높다는 것을 증명하였다. 앞선 연구들에서 제시하고 있는 초음파상 갑상선 외 침범의 정의는 다양할 뿐만 아니라 이에 대한 명확한 기준이 없어 이를 근거로 수술의 범위를 결정하기에 부족한 부분이 있다. 이 논문에서는 초음파상 갑상선 외 조직의 침범에 대한 정의를 다시 한번 명확히 한 후 본원에서 근치적 갑상선 절제술을 시행한 분화 갑상선 암 환자를 대상으로 최종 병리 결과의 갑상선 외 침범 정도를 확인해보고 술 전 시행한 초음파상의 갑상선 외 조직 침범을 최종 병리 결과와 비교하여 그 정확도를 확인해 보기로 하였다. 또한 최종 병리 결과상의 갑상선 외 침범에 영향을 미칠 수 있는 인자들을 확인하여 수술 범위 결정 시 초음파 검사 결과와 함께 고려해야 할 요인들을 재검토해보기로 하였다.

방 법

1) 환자

을지대학교병원 외과에서 2010년도 4월부터 2012년도 4월 까지 분화 갑상선 암으로 근치적 갑상선 절제술을 시행한 모든 환자의 자료를 후향적으로 분석하였다. 총 373명 환자의 나이, 성별, 갑상선 암의 크기 및 다발성 유무, 수술 전 초음파상 갑상선 외 침범의 유무 및 정도, 수술 후 조직검사상 갑상선 외 침범의 유무, 림프절 전이의 유무 및 범위, 시행한 수술의 범위 및 방법에 대해 분석하였으며 이 중 21명의 환자는 전자기록상에 초음파 결과가 남아있지 않아 초음파 결과를 재평가할 수 없었고 3명의 환자에서는 초음파상에서 보이는 결절과 조직검사 상에서 보인

결절이 서로 일치하지 않아 평가가 불가능하여 결과 분석에서 제외하였으며 최종적으로 총 349명의 환자가 자료 분석에 포함되었다.

갑상선 암의 다발성을 보이는 환자에서 갑상선 암의 크기는 가장 큰 결절의 크기를 대표값으로 선정하여 분석하였으며 대부분의 환자에서 가장 큰 결절들이 갑상선 피막과 접촉하고 있는 양상을 보였다.

2) 영상학적 평가

연구 대상 환자들의 갑상선 초음파는 을지대학교병원 영상의학과 전문의 1명 및 전공의 4명에 의해 시행되었고 일부는 외부 영상의학과 전문의에 의해 시행되었으며 본원에서 시행 시 HDI 5000, Philips Medical System Switzerland, Gland, Switzerland; EnVisor HD, Philips, Philips Medical System Switzerland, Gland, Switzerland를 사용하였다. 초음파상 갑상선 외 침범 유무를 평가하기 위해 전자의무기록에 남아있는 초음파 영상 및 판독 내용을 확인하였으나 암의 크기와 위치 외에 갑상선 외 침범 유무에 대한 평가내용이 포함되어 있지 않은 경우가 대부분을 차지하고 있어 저자들 중 갑상선 전문의 2명을 통해 초음파 영상을 재평가하여 갑상선 외 침범 유무를 확인하였다.

초음파에서 보이는 갑상선 외 침범의 정도를 평가하기 위해 선행된 연구의 분류기준을 참고하였다.(15,17) 갑상선 피막과 결절 사이에 존재하는 갑상선 조직이 없으면서 결절과 피막이 닿아있을 때 접촉이 있다고 분류하였으며 초음파상 에코성으로 보이는 갑상선 피막이 결절에 의해 연속성을 잃었을 때 피막의 파열이 있다고 분류하였다. 또한 갑상선 외 침범의 정도를 평가하기 위해 피막과 결절의 접촉부위가 결절의 둘레의 25% 이하인 경우, 25%~50%인 경우, 50% 이상인 경우 3군으로 환자를 분류하였다(Fig. 1). Kwak 등(15)의 연구에 따르면 갑상선 외 침범에 대한 수술 전 초음파 진단은 피막과 결절의 접촉이 결절 둘레의 25% 이상일 때 그 정확도가 가장 높아 본 연구에서는 이를 기준으로 수술 전 초음파상 갑상선 외 침범 유무를 평가하였다.

3) 통계분석

통계분석에는 SPSS version 17.0을 사용하였고 변수 중 나이와 암의 크기는 연속형 변수로, 나머지는 모두 범주형 변수로 분석하였다. 연속형 변수를 범주형으로 분석 시에는 표 안에 각 범주를 표시하였다. 술 전 초음파로 평가된 갑상선 외 침범이 술 후 조직검사상 갑상선 외 침범과 얼마나 일치하는지 평가하기 위해 카이제곱 검정 및 맥네마 검정을 사용하였다. 갑상선 외 침범을 예측할 수 있는 초음파 외의 다른 요인에 대한 분석에는 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 각 경우의 오즈비

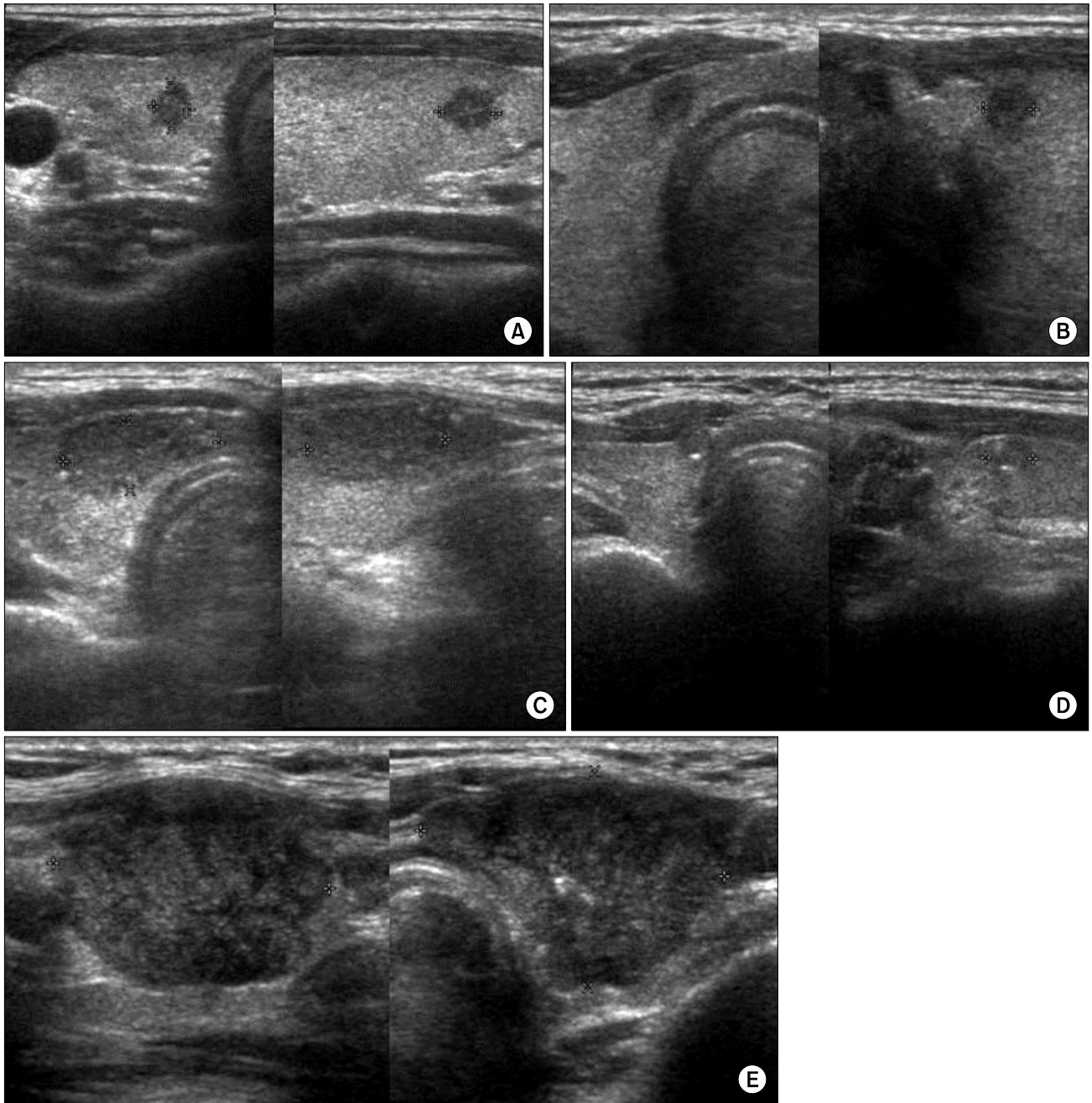


Fig. 1. Contact grade and capsule disruption on USG in papillary thyroid carcinoma. (A) A 32-year-old man without capsule contact and disruption. There is intervening normal thyroid tissue between nodule and capsule. (B) A 48-year-old man with capsule contact ($<25\%$) and without capsule disruption. (C) A 32-year-old woman with capsule contact ($25\% \leq <50\%$) and without capsule disruption. (D) A 54-year-old woman with capsule contact ($25\% \leq <50\%$) and capsule disruption. (E) A 36-year-old woman with capsule contact ($\geq 50\%$) and capsule disruption.

를 구하였으며 유의성 검정은 P값 0.05 이하이면서 신뢰구간 95% 내에서 평가되었다.

결 과

1) 환자의 특성

총 349명의 환자가 포함되었으며 평균 나이는 46세(9~84), 남녀 비는 1 : 5.46이었다. 266명(76.2%)의 환자에서 갑상선 전 절제술, 83명(23.8%)의 환자에서 엽절제술이 이뤄졌으며, 그 중

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients with thyroid carcinoma (n=349)

Characteristics		Number of patients (%)
Age, median (range)		46 (9-84)
Gender	M	54 (15.5)
	F	295 (84.5)
Thyroidectomy	Total thyroidectomy	266 (76.2)
	Lobectomy	83 (23.8)
LN dissection	CND	320 (91.7)
	MRND	10 (2.9)
	Selective lateral ND	13 (3.7)
Extrathyroidal extension	Yes	68 (19.5)
	No	281 (80.5)
Size of nodule	≤0.5 cm	117 (33.5)
	0.5 cm < ≤1 cm	137 (39.3)
	1 cm < ≤2 cm	71 (20.3)
	>2 cm	24 (6.9)
LN metastasis	Present	143 (41.0)
	Absent	200 (57.3)
	N/A	6 (1.7)
Area of LN metastasis	Central area	131 (91.6)
	Lateral area	11 (7.7)
Histology	Papillary carcinoma	343 (98.3)
	Follicular carcinoma	6 (1.7)
Multiplicity	1	218 (62.5)
	2	86 (24.6)
	≥3	38 (10.9)

CND = central lymph node dissection; MRND = modified radical node dissection; LND = lymph node dissection.

에는 로봇 전절제술 26명(7.4%), 로봇 엽절제술 14명(4.0%), 내시경 엽절제술 14명(4.0%)이 포함되었다. 림프절 절제는 320명(91.7%)에서 중앙경부림프절, 10명(2.9%)에서 변형 근치적 경부림프절, 13명(3.7%)에서 선택적 측경부 림프절 절제술이 시행되었다. 갑상선 암의 크기는 1 cm 이하가 254명(72.8%), 1 cm 초과 및 2 cm 이하가 71명(20.3%), 2 cm를 초과한 경우가 24명(6.9%)으로 미세 갑상선 암이 다수를 차지하고 있었다. 유두암이 대부분이었고 6명의 환자가 여포암이었다. 수술 후 병리 결과상 피막의 침범이 진단된 경우는 68명(19.5%)으로 피막의 침범이 없는 경우가 더 많았다. 림프절 전이는 143명(41.0%)에서 있었으며 그 중 131명(91.6%)에서 중앙경부림프절로, 11명(7.7%)에서 측경부 림프절로의 전이를 보였다. 원격 전이를 보이는 환자는 없었다(Table 1).

전체 환자 중 6명에서 전자의무기록상 정보 누락으로 림프절 전이의 유무에 대한 평가가 불가능 하였으며 1명의 환자에서는 조직검사상 림프절 전이는 있으나 전이된 림프절의 위치를 알 수 없었다.

124명(35.5%)의 환자에서 갑상선 암의 다발성이 있었으며 7명의 환자는 기록상 다발성에 대한 기록 누락으로 인해 분석 시

제외하였다. 엽절제술을 시행한 12명에서 수술 후 조직검사상 암의 다발성 또는 갑상선 외 침범을 보여 추가로 편측 엽절제술을 시행하였으며 연구 기간 이전에 이미 편측 엽절제술을 받았던 경우가 4명에서 있었다.

2) 수술 전 후의 갑상선 외 침범에 대한 평가

수술 전 초음파상 갑상선 결절과 피막의 접촉이 없는 환자, 25% 미만의 접촉, 25%~50% 미만의 접촉, 50% 이상의 접촉을 보인 환자는 전체 분화암 환자 중 각각 82명(23.50%), 123명(35.24%), 102명(29.23%), 42명(12.03%)이었고 미세 유두암 환자에서는 각각 72명(28.35%), 109명(42.91%), 65명(25.59%), 8명(3.15%)이었다. 초음파상 결절에 의한 피막의 파열이 있는 환자는 전체 분화암 환자 중 122명(34.96%), 미세 유두암 환자 중 60명(23.62%)이었다.

초음파상의 피막과 결절의 접촉범위를 기준으로 갑상선 외 침범을 얼마나 정확히 예측할 수 있을지 평가해보았다. 피막과 결절의 접촉만 있어도 갑상선 외 침범이 있다고 평가할 경우 전체 분화암 환자에서의 초음파의 갑상선 외 침범이 의심되는 환자는 267명(76.50%)이며 이 중 조직검사상 실제 갑상선 외 침범이 있는 경우는 66명(24.71%)으로 민감도와 특이도는 97.06%, 28.47%의 결과를 보였다. 접촉범위 25% 이상을 기준으로 평가한 경우에는 초음파상 갑상선 외 침범이 의심되는 환자는 144명(41.26%)이며 이 중 49명(34.03%)에서 조직검사상 갑상선 외 침범이 진단되어 민감도 72.06%, 특이도 66.19%의 결과를 보였다. 접촉범위 50% 이상을 기준으로 평가한 경우에는 초음파상 갑상선 외 침범이 42명(12.03%)에서 의심되었고 그 중 26명(61.90%)에서 조직검사상 갑상선 외 침범이 진단되어 민감도 38.24%, 특이도 94.31%의 결과를 보였다. 미세 유두암 환자에서는 피막과 결절의 접촉만 있어도 초음파상 갑상선 외 침범이 있다고 평가할 경우 182명(71.65%)의 환자에서 수술 전 초음파상 갑상선 외 침범이 의심되었으며 이 중 조직검사상 실제 갑상선 외 침범이 있는 경우는 30명(16.48%)으로 민감도와 특이도는 96.77%, 31.84%의 결과를 보였다. 접촉범위 25% 이상을 기준으로 평가한 경우에는 초음파상 갑상선 외 침범이 의심되는 환자는 73명(28.74%)이며 이 중 16명(21.91%)에서 조직검사상 갑상선 외 침범이 진단되어 민감도 51.61%, 특이도 74.44%의 결과를 보였다. 접촉범위 50% 이상을 기준으로 평가한 경우에는 초음파상 갑상선 외 침범이 8명(3.15%)에서 의심되었고 그 중 3명(37.50%)에서 조직검사상 갑상선 외 침범이 진단되어 민감도 9.68%, 특이도 52.91%의 결과를 보였다.

선행된 연구들 중 Kwak 등(15)은 갑상선 피막과 결절의 접촉이 결절 둘레의 25% 이상인 경우를 초음파상 갑상선 외 침범 유

Table 2. Diagnostic accuracy of preoperative USG in evaluation of extrathyroidal extension

(A) Total patients with thyroid carcinoma (n=349)

		Extrathyroidal extension on pathology			P-value	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
		Yes (%)	No (%)	Total					
% Contact with the capsule on USG	≥ 25%	49 (43.0)	95 (65.9)	144	.000	43.0	90.7	72.1	66.2
	< 25%	19 (9.3)	186 (90.7)	205					
	Total	68	281	349					

(B) Patients with microcarcinoma (n=254)

		Extrathyroidal extension on pathology			P-value	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
		Yes (%)	No (%)	Total					
% Contact with the capsule on USG	≥ 25%	16 (21.9)	57 (78.1)	73	.000	21.9	91.7	51.6	74.4
	< 25%	15 (8.3)	166 (91.7)	181					
	Total	31	223	254					

PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value.

(C) Total patients with thyroid carcinoma (n=349)

		Capsule disruption on USG			P-value	Odds ratio (95% CI)
		Yes (%)	No (%)	Total		
% Contact with the capsule on USG	≥ 25%	98 (68.06)	46 (31.94)	144	.000	16.067 (9.257~27.886)
	< 25%	24 (11.71)	181 (88.29)	205		
	Total	122	227	349		

(D) Total patients with thyroid carcinoma (n=349)

		Extrathyroidal extension on biopsy			P-value	Odds ratio (95% CI)
		Yes (%)	No (%)	Total		
Capsule disruption on USG	Yes	49 (40.16)	73 (59.84)	122	.000	7.348 (4.061~13.296)
	No	19 (8.37)	208 (91.63)	227		
	Total	68	281	349		

무의 기준으로 하였을 때 가장 적절한 민감도 및 예측도를 얻을 수 있었는데 본 연구의 대상이 되는 환자 군에 대한 분석에서도 비슷한 결과를 보이고 있다(Table 2A, 2B). 이를 기준으로 상관관계 분석 시 초음파상 갑상선 피막과 결절의 접촉이 결절 둘레의 25% 이상인 경우 최종 병리 결과상 갑상선 외 침범이 있는 경우와는 통계적으로 유의한 관계가 있었으며 승산비는 전체 분화암 환자에서 5.049 (95% 신뢰구간 2.814~9.059), 미세 유두암 환자에서 3.106 (95% 신뢰구간 1.444~6.682)이었다.

초음파상 25% 이상의 피막과 결절의 접촉이 보이는 경우는 초음파상 보이는 갑상선 피막의 파열과 통계적으로 유의한 관계가 있으며(Table 2C) 수술 전 초음파상 갑상선 피막의 파열이 있는 122명의 환자 중 49명(40.16%)에서 최종 병리결과 갑상선 외 침범이 확인되었고 통계적으로 의미있는 결과를 보였다(Table 2D).

3) 피막 침범과 수술 범위와의 관계(Table 3)

수술 전 초음파상에서 갑상선 외 침범이 의심된 경우 전절제술이 더 많이 시행되었는지 확인하기 위해 총 환자 중 림프절 전이 및 갑상선 암의 다발성이 있는 환자 214명(61.32%)을 제외한 135명(38.68%)의 환자를 대상으로 교차분석 및 상관관계 분석을 시행하였다. 초음파상 갑상선 외 침범의 유무는 피막과 결절의 접촉범위가 25% 이상인 경우를 기준으로 평가하였다. 전체 분화암 환자 135명 중 47명(34.81%)에서 초음파상 갑상선 외 침범이 의심되었고 39명(82.98%)에서 전절제술이 시행되었다. 미세 유두암 환자 112명 중에서는 32명(28.57%)이 초음파상 갑상선 외 침범이 의심되었고 그 중 27명(84.37%)에서 전절제술이 시행되었다. 두 환자군 모두에서 수술 전 초음파상 갑상선 피막의 침범이 있을 경우 통계적으로 유의하게 더 많은 전절제술이 시행되었다.

Table 3. The relation between the extent of operation and the extrathyroidal extension on preoperative USG

(A) Total patients with thyroid carcinoma with single nodule and negative LN (n=135*)

		Extent of operation			P-value
		Lobectomy (%)	Total thyroidectomy (%)	Total	
Extrathyroidal extension on USG [†]	Yes	8 (17.02)	39 (82.98)	47	.000
	No	44 (50.00)	44 (50.00)	88	
	Total	52	83	135	

(B) Total patients with thyroid microcarcinoma with single nodule and negative LN (n=112*)

		Extent of operation			P-value
		Lobectomy	Total thyroidectomy (%)	Total	
Extrathyroidal extension on USG [†]	Yes	5 (15.63)	27 (84.37)	32	0.000
	No	44 (55.00)	36 (45.00)	80	
	Total	49	63	112	

*The patients with LN metastasis or multiplicity are excluded. [†]More than 25% contact area between the mass and the capsule.

초음파상 갑상선 외 침범이 의심되는 환자 중 8명에서 엽절제술을 시행하였고 5명은 미세 유두암 환자였으며, 이 중에서 2명만이 조직검사상 갑상선 외 침범이 있었고 1명에서는 편측 엽절제술을 추가로 시행하였으나 나머지 1명은 추적 소실되었다.

4) 갑상선 외 침범과 연관된 인자에 대한 분석

전체 환자 및 미세 유두암 환자에서 이미 알려져 있는 갑상선 암의 예후와 관련된 지표 및 환자의 특성들을 변수로 회귀분석을 시행하여 수술 후 조직검사상 갑상선 외 침범을 예측하는데 도움이 될 수 있는 인자들을 확인하였다.

Table 4A는 전체 분화암 환자에서 갑상선 외 침범에 영향을 줄 수 있는 인자들에 대한 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석의 결과이다. 환자의 나이가 30~59세 사이인 경우에 갑상선 외 침범이 유의하게 감소하는 모습을 보이고 있고 성별에 따라서는 유의한 차이가 없었다. 전이가 없는 군보다는 있을 때, 특히 측경부 림프절로의 전이가 있을 때 더욱 유의하게 갑상선 외 침범을 나타낸 경우가 많았고 중앙경부림프절을 침범한 군과 측경부 림프절을 침범한 군간의 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 3개 이상의 다발성을 보인 경우에도 다발성이 없거나 2개의 결절이 있는 경우보다 갑상선 외 침범이 유의하게 증가하였다. 크기가 0.5 cm 이상인 경우 및 초음파상 보이는 갑상선 외 침범의 정도, 피막의 파열 유무도 유의한 영향을 미치는 인자로 분석되었다. 다변량 분석의 결과, 결절의 크기가 0.5 cm 이상일 때, 초음파상 결절로 인한 피막 파열이 있을 때 갑상선 외 침범이 증가하는 것을 알 수 있었다. 단변량 분석에서 의미 있는 결과를 보인 초음파상 25% 이상의 피막과 결절의 접촉 정도의 경우, 다변량 분석에서는 통계적 유의성을 상실하였다.

미세 유두암 환자에서도 비슷한 결과를 보이는데, 단변량 분석시 나이가 많을수록, 결절의 크기가 0.5 cm 이상이거나 결절의 다발성이 3개 이상일 때, 초음파상 갑상선 외 침범이 의심되거나 피막의 파열이 보일 때 갑상선 외 침범이 증가했고 림프절 전이의 유무나 조직학적 특성은 영향을 미치지 않았다(Table 4B). 다변량 분석 시에는 결절의 크기가 0.5 cm 이상인 경우와 수술 전 초음파상 갑상선 피막의 파열이 갑상선 외 침범과 연관된 통계적으로 유의한 인자로 평가되었으며 전체 분화암의 다변량 분석과 마찬가지로 초음파상 피막과 결절의 접촉 정도로 판단한 갑상선 외 침범 유무여부는 최종 병리결과상의 갑상선 외 침범을 유추할 수 있는 인자가 아닌 것으로 분석되었다(Table 4B).

고 찰

이전 타 연구들의 결과와 마찬가지로 본원에서도 갑상선 암 결절의 크기나 성별 등의 인자에 상관없이 갑상선 전절제술이 행해지는 비율이 높았다.(7-9) Haigh 등(7)은 갑상선 분화암 환자에서 전절제술 시행에 영향을 주는 인자는 갑상선 외 침범, 림프절 전이 및 원격전이의 유무라고 밝혔으며 이를 고려하였을 때 본 연구에 포함된 환자 중 조직검사상 림프절 전이와 갑상선 외 침범이 없는에도 전절제술을 시행한 환자의 비율이 전체환자 및 미세 유두암 환자에서 각각 42.48%와 52.57%이었고 그 중 다발성이 없는 경우가 61%와 53%를 차지하고 있었고 이들 중 초음파상에서 갑상선 외 조직 침범이 의심된 경우는 각각 75%, 60%로 현재 통용되는 수술 범위 판단기준으로 보면 다소 많은 전절제술이 시행된 것으로 보인다.

본 연구에서 수술 후 조직검사상 갑상선 외 조직 침범이 있는

Table 4. Clinicopathological factors associated with permanent extrathyroidal extension

(A) Total patients with thyroid carcinoma (n=349)

Variables		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)
Age (years)	0~29	-	1	-	1
	30~59	0.006	0.253 (0.095~0.674)	0.281	0.505 (0.146~1.747)
	60~89	0.207	0.474 (0.149~1.513)	0.939	1.059 (0.246~4.564)
Gender (female)		0.348	1.468 (0.658~3.276)		
Size	≤0.5 cm	-	1	-	1
	0.5 cm < ≤1 cm	0.003	4.129 (1.631~10.454)	0.010	3.999 (1.366~11.534)
	1 cm < ≤2 cm	0.000	8.865 (3.394~23.155)	0.004	5.447 (1.714~17.313)
	>2 cm	0.000	25.900 (8.162~82.184)	0.003	8.875 (2.149~36.652)
LN metastasis	No	-	1	-	1
	Central LN	0.007	2.153 (1.232~3.764)	0.669	1.155 (0.597~2.233)
	Lateral LN	0.002	7.371 (2.107~25.786)	0.473	1.689 (0.403~7.076)
Multiplicity	1	-	1	-	1
	2	0.927	0.970 (0.503~1.868)	0.693	0.860 (0.405~1.822)
	≥3	0.047	2.073 (1.009~4.258)	0.288	1.604 (0.671~3.830)
Contact with capsule ≥25% on USG	No	-	1	-	1
	Yes	0.000	5.049 (2.814~9.059)	0.342	1.469 (0.664~3.250)
Capsule disruption on USG	No	-	1	-	1
	Yes	0.000	7.756 (4.247~14.167)	0.001	3.495 (1.626~7.510)

(B) Patients with microcarcinoma (n=254)

Variables		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)
Age (years)		0.022	1.042 (1.006~1.079)	0.070	1.038 (0.997~1.081)
Gender (female)		0.898	0.935 (0.336~2.606)		
Size	≤0.5 cm	-	1		1
	0.5 cm < ≤1 cm	0.003	4.129 (1.631~10.454)	0.007	4.258 (1.473~12.311)
LN metastasis	No	-	1		
	Central LN	0.339	1.454 (0.675~3.133)		
	Lateral LN	1	0		
Multiplicity	1	-	1	-	1
	2	0.591	1.281 (0.520~3.157)	0.919	0.949 (0.350~2.577)
	≥3	0.023	3.194 (1.171~8.713)	0.180	2.252 (0.687~7.377)
Contact with capsule ≥25% on USG	No	-	1	-	1
	Yes	0.004	3.106 (1.444~6.682)	0.242	1.763 (0.682~4.557)
Capsule disruption on USG	No	-	1	-	1
	Yes	0.000	5.474 (2.472~12.123)	0.025	2.975 (1.148~7.710)

환자는 19.5%의 비율을 보였다. 타 연구들의 경우 2 cm 이하의 결절을 가진 환자들을 대상으로 분석한 결과 40% 이상의 갑상선 외 조직 침범을 보인 것에 비해 본 연구는 전체 분화 갑상선 암 환자를 모두 포함시킨 것이므로 본 연구에 포함된 환자 군은 상대적으로 훨씬 더 낮은 비율의 갑상선 외 조직 침범을 보이는 특성을 보였다고 생각할 수 있다.(15,16)

갑상선 암의 갑상선 외 침범은 현미경적 갑상선 외 침범(주변 근육 및 연부조직)을 보이는 T3 병변과 주변 근접 장기(피하 연부 조직, 후두, 기관, 식도, 반회후두신경, 척추근막, 경동맥이나 종격동 혈관 등)에 진행성 침윤을 보이는 T4 병변을 포함하며,(18) 림프절 전이, 암의 다발성, 암 결절의 크기와 함께 암의

재발 및 예후와 연관된 인자 중 하나이다.(14,19) 최적의 수술 범위를 결정하기 위해서는 예후 인자에 대한 정확한 평가가 필요하며 갑상선 외 침범은 다른 예후 인자들과 마찬가지로 수술 전 초음파 검사를 통해 확인해 볼 수 있으나, 다른 인자들에 비해 갑상선 외 침범에 대한 초음파 진단의 정확도를 연구한 경우는 드물며 그 기준 또한 다양하여 표준이 되는 평가방법이 명확히 제시되어 있지 않다.(10-13,15-17)

갑상선 암의 갑상선 외 침범에 대한 수술 전 초음파 검사는 양성예측도는 낮고 음성예측도는 높은 특징이 있으며, 미세 유두 암의 경우에서는 더 낮은 양성예측도를 보여주고 있다. 따라서 수술 전 초음파로 갑상선 외 조직 침범을 더 정확히 판단할 수 있

는 다른 인자 또는 추가적인 진단도구 등을 고려해서 수술범위를 결정하도록 해야 한다.

갑상선 외 조직 침범에 대한 초음파의 정확도를 높이기 위해서는 적어도 결절 둘레의 25% 이상의 결절과 갑상선 피막간의 접촉이 있을 때를 기준으로 갑상선 피막과의 접촉 유무를 평가해야 할 것이다. 이 경우 가장 적당한 민감도와 특이도를 얻을 수 있었다. 그럼에도 불구하고 양성예측도는 50% 미만의 낮은 결과를 보이고 있어서 수술 전 갑상선 외 침범을 유추할 수 있는 초음파 결과 외에 다른 인자들을 고려해 볼 수 있으며 본 연구의 다변량 회귀분석 결과 결절의 크기와 결절에 의한 갑상선 피막의 파열이 중요한 예측인자로 분석되었다. 전체환자 및 미세 유두암 환자 모두에서 결절의 크기는 갑상선 외 침범과 연관된 유의한 인자로 분석되었으나 초음파상 피막의 결절과의 접촉 여부는 다변량 분석에서 통계적 유의성을 상실하여, 초음파상 피막과 결절 사이에 25% 이상의 접촉을 보이는 소견 단독으로 최종 병리 결과상의 갑상선 외 침범이 있을 가능성을 예측할 수 없다는 것을 유의해야 하며 초음파상 피막의 파열이 보이면서 크기가 커야 갑상선 외 침범의 가능성이 높아진다는 결과를 보였다. 이는 선행된 몇몇 연구와 비슷한 결과로 Kim 등(16)은 2 cm 이하의 갑상선 유두암 환자에서 갑상선 외 침범에 대한 예후인자로서 결절의 크기가 1 cm 이상인 경우가 통계적으로 유의함을 밝혔고 Jung 등(17)은 유두암 환자에서 갑상선 외 침범의 정도가 심할수록 해당 결절의 크기가 유의하게 증가함을, Song 등(20)은 미세 유두암 환자에서 크기가 0.5 cm 이상인 결절의 경우 갑상선 피막 침범이 유의하게 증가함을 밝혔다.

접촉 면적 외에 다른 인자들을 평가한 몇몇 연구들이 있었는데 Kim 등(16)은 갑상선 암 결절이 피막과 접촉해 있으면서 갑상선 외 조직으로 돌출되어 있고 경계가 불분명하면서 저에코성의 특징을 보이면 결절의 갑상선 외 침범의 가능성이 높아진다는 결과를 보였다. 또한 결절과 피막 사이의 거리가 1.05 mm 이내인 경우부터 갑상선 외 침범을 유의하게 의심해볼 수 있다는 결과를 보였는데 본 연구대상 중 2명에 있어서 초음파상 갑상선 외 침범이 없었으나 조직검사상에서는 침범이 있었던 것을 고려해볼 때 직접적인 접촉이 초음파상에서 보이지 않더라도 갑상선 외 침범이 실제 있을 수 있다는 점을 간과해서는 안되며 수술 시 육안적 확인 또는 동결절편 조직검사 등을 통해 추가적인 정보를 얻고 환자의 위험도 등을 참고하여 수술범위를 정하도록 해야 한다.

초음파 외에 다른 영상의학적 진단도구들을 추가하여 수술 전 갑상선 외 침범 진단에 대한 정확도를 높일 수도 있을 것이나 선행된 연구들에 따르면 컴퓨터 단층촬영(Computed Tomography)이나 양전자 방출 단층 촬영(Positron Emission

Tomography/CT)을 초음파에 추가적으로 사용하더라도 초음파 단독으로 시행한 검사의 민감도와 특이도를 의미있게 넘어서지는 못하는 것으로 알려져 있다.(21,22) CT는 초음파로는 보기 힘든 인두후방부위나 종격동, 경부 level VI 아래부위에 있는 림프절을 확인하거나 결절의 크기가 크면서 주변조직에 대한 침윤이 심한 경우, 기관이나 식도 침윤이 있는 결절에 있어서 초음파보다 더 유용하게 사용될 수 있으며 PET/CT는 암 결절의 크기가 커질수록 FDG 흡수가 의미있게 상승하지만 이외에 다른 모든 인자들과는 큰 상관이 없는 것으로 밝혀졌다.

본 연구의 문제점으로는 초음파를 시행하는 과정 및 결절과 피막의 접촉면적을 재평가하는 과정이 주관적이라는 점과 결절의 접촉면적 외에 초음파상에서 보이는 결절들의 다른 특성이나 림프절 전이에 대한 평가 등 초음파적 진단의 다방면적인 부분에 대한 분석이 부족했다는 점이다. 또한 갑상선 외 조직 침범에 대해 수술 당시 육안적으로 평가한 갑상선 외 조직 침범 유무를 함께 분석했다면 초음파적 진단에 더하여 정확도를 더 높일 수 있는 진단 기준을 마련해볼 수 있었을 것이다.

결론

갑상선 분화암의 갑상선 외 조직 침범에 대한 수술 전 평가에 있어서 초음파는 현재 사용하는 영상의학적 평가도구 중 가장 정확도가 높다. 하지만 음성예측도와 민감도가 높고 양성예측도와 특이도가 낮으며 미세 유두암의 평가에 있어서는 정확도가 더 떨어지는 경향이 있다. 이를 극복하기 위해서는 결절과 갑상선 피막과의 접촉이 결절 둘레의 25% 이상일 경우를 갑상선 외 침범 유무의 기준으로 삼아야 할 것이며 결절의 크기가 크면서 초음파상 결절에 의한 피막의 파열이 있는 경우에 조직검사상 피막의 침범이 있을 가능성이 더 높다는 것을 염두에 두고 수술 범위를 결정해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Hall SF, Walker H, Siemens R, Schneeberg A. Increasing detection and increasing incidence in thyroid cancer. *World J Surg* 2009;33:2567-71.
2. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007;177:1357-61.
3. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
4. Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2011;54:8-36.

5. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:375-81.
6. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:753-78.
7. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. AMES prognostic index and extent of thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in the United States. *Surgery* 2004;136:609-16.
8. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:81-9.
9. Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1998;227:912-21.
10. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29-35.
11. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001;136:334-7.
12. Tan WJ, Sanghvi K, Liao KH, Low CH. An audit study of the sensitivity and specificity of ultrasound, fine needle aspiration cytology and frozen section in the evaluation of thyroid malignancies in a tertiary institution. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:359-62.
13. Ito Y Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2005;29:917-20.
14. Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:66-72.
15. Kwak JY, Kim EK, Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Choi SH, et al. Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid* 2008;18:609-14.
16. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Lee SH, Jeon YK, et al. Preoperative ultrasonographic tumor characteristics as a predictive factor of tumor stage in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011;33:1719-26.
17. Jung SP, Kim M, Choe JH, Kim JS, Nam SJ, Kim JH. Clinical implication of cancer adhesion in papillary thyroid carcinoma: clinicopathologic characteristics and prognosis analyzed with degree of extrathyroidal extension. *World J Surg* 2013;37:1606-13.
18. Edge SB; American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
19. Kim KM, Cho MS, Choi YH, Bae KS, Kang SJ. The prognostic factors and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Korean J Endocrine Surg* 2008;8:177-82.
20. Song DK, Choi YJ, Kang YJ, Park HW, Park JS, Joe BS, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of papillary microcarcinoma: results from retrospective analysis of 176 patients. *Korean J Endocrine Surg* 2009;9:79-84.
21. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:871-8.
22. Choi WH, Chung YA, Han EJ, Sohn HS, Lee SH. Clinical value of integrated [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the preoperative assessment of papillary thyroid carcinoma: comparison with sonography. *J Ultrasound Med* 2011;30:1267-73.