

경부 림프절 전이를 동반한 갑상선유두암 환자에서 혈중 호중구 림프구 비율의 임상적 의의

고신대학교 의과대학 의학과¹, 이비인후과학교실²

김화빈^{1*}, 이형신^{2*}, 김성원², 전석원², 송지아², 이강대²

Clinical Value of Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastasis

Hwa Bin Kim^{1*}, Hyoung Shin Lee^{2*}, Sung Won Kim², Seok Won Jeon², Ji Ah Song² and Kang Dae Lee²
Departments of Medicine¹ and Otolaryngology-Head and Neck Surgery², Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background and Objectives: Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been reported to have poor prognostic impact in variable malignancies. However, studies evaluating the clinical significance of blood NLR in patient with papillary thyroid carcinoma (PTC) has been relatively rare, and the outcomes were inconsistent. In this study, we sought to analyze the clinical value of NLR in patients with PTC who had cervical lymph node metastasis. **Materials and Methods:** Retrospective chart review was conducted with 174 patients with confirmed neck metastasis of PTC after initial thyroidectomy. Blood NLR was estimated by dividing the absolute number of blood neutrophil with that of lymphocyte. Statistical analysis was conducted to evaluate correlation between NLR and clinicopathologic factors, patterns of metastatic lymph nodes, and recurrence. **Results:** Higher NLR (>1.74) was correlated to younger age of patients (<45 years, p=0.045) and smaller size of tumor (<1 cm, p=0.017). Blood NLR had no impact on patterns of lymph node metastasis or recurrence. **Conclusion:** Blood NLR may not be considered as a predictive factor for clinical aggressiveness or prognosis in patients with PTC with lymph node metastasis.

Key Words: Papillary thyroid carcinoma, Neck metastasis, Neutrophil, Lymphocyte

서 론

갑상선암은 내분비암 중에 가장 흔한 암으로서 유두암이 전체 갑상선암 중 90% 이상을 차지한다.¹⁾ 대부분의 환자들은 좋은 예후를 보여 질병 특이 사망률은 매우 낮지만 국소재발이 35%까지 비교적 흔하게 발생할 수 있다.²⁾ 갑상선암의 재발은 반복되는 수술 등으로 환

자의 삶의 질을 저하시킬 뿐만 아니라 질병 특이 사망률을 높일 수 있다.²⁾ 갑상선유두암 환자의 재발 및 생존율과 연관된 인자로는 나이, 성별, 종양의 크기, 갑상선의 피막 외 침범, TNM stage, 림프절 전이 등이 알려져 있다.^{1,3)} 갑상선유두암 환자에서 경부 림프절 전이는 40-90%로 매우 흔하게 나타나는데,⁴⁾ 최근에는 림프절 전이 유무보다 전이된 림프절의 크기, 피막 외 침범, 개수 등이 예후의 중요한 인자로 알려져 있다.⁵⁾ 전이된

Received June 16, 2017 / Revised August 4, 2017 / Accepted August 10, 2017

Correspondence: Kang Dae Lee, MD, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: 82-51-990-6470, Fax: 82-51-245-8539, E-mail: kdlee59@gmail.com

Hwa Bin Kim and Hyoung Shin Lee equally contributed to this work.

Copyright © 2017, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

림프절의 침습성을 대표하는 이와 같은 특징들은 갑상선암의 크기, 피막 침범 등 원발암의 공격성과도 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.^{6,7)}

갑상선암의 림프절 전이 또는 그 임상양상과 연관된 요인들을 밝히고자 하는 연구들은 수술 전에 림프절 전이 여부 또는 그 공격성을 예측하여 적절한 수술 방법 또는 범위를 결정하는 데 그 목적이 있다. 그동안 BRAF, TERT, NRAS 등이 갑상선유두암의 림프절 전이와 연관된 것으로 보고된 바 있다.⁸⁾ 최근 이러한 분자생물학적인 검사 없이 혈중 호중구-림프구 비율(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)을 이용하여 간편하게 암 환자의 임상양상 또는 예후를 예측할 수 있다는 보고들이 다수 보고되고 있다. 혈중 NLR은 폐암,⁹⁾ 유방암,¹⁰⁾ 전립샘암,¹¹⁾ 췌장암,¹²⁾ 대장암¹³⁾ 등에서 불량한 예후 인자로 알려져 있는데, 검사의 비용적인 부담이 적고 통상적인 검사이므로 환자에게 추가되는 위해나 부담이 없다는 것이 가장 큰 장점이다.

다양한 암에서 혈중 NLR의 유용성이 검증되고 있지만, 갑상선암 환자에서는 임상적 의의가 명확하게 입증된 바가 없다. 보고된 연구들 간에도 상충되는 결과들이 있다.¹⁴⁾ 특히 국내 환자에 대한 연구는 부족한 실정이며 림프절 전이의 양상과 혈중 NLR 간의 관계를 분석한 연구는 아직 국내외에 보고된 바 없다.^{15,16)} 본 연구에서는 혈중 NLR이 갑상선암의 임상병리학적 요인들과의 연관성 여부를 분석하고, 특히 전이된 림프절의 침습성 및 종양 재발에 영향을 미치는지 확인해 보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 후향적으로 이루어졌으며, 본원에서 2011년부터 2012년 사이에 갑상선절제술을 받은 갑상선유두암 환자 716명 중 수술 후 병리조직 검사에서 림프절 전이가 확인된 환자는 225명이었다. 본 연구에서는 남성을 제외한 174명의 여성 환자들을 대상으로 분석을 실시하였다. 호중구, 림프구 개수를 포함한 모든 혈액 검사 결과는 술 전 2주 내외에 시행되었다. 혈중 NLR은 호중구 개수를 림프구 개수로 나누어서 계산하였으며 동일하게, 혈소판-림프구 비율(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)은 혈소판 개수를 림프구 개수로 나누어 계산했다. 환자의 백혈구 수치에 영향을 줄 수 있는 혈액학적 질환, 다른 암종 진단의 과거력, 6개월 이내의 심혈관 질환 진단력, 급성 염증이 있거나 3개월 내에 스테로이드를 복용한 환자들은 연구에서 제외하였다. 술

전 갑상선 종양의 크기는 초음파상 가장 큰 지름을 기준으로 측정했고, 병리학적 크기는 술 후 조직 검사상 가장 큰 지름으로 측정했다. 임상적인 경부 림프절 전이(clinical lymph node metastasis)는 술 전 촉진되거나 초음파영상에서 확인된 전이가 있었던 경우로 정의하였다.

환자들은 NLR의 중간값을 기준으로 두 그룹으로 나누고 진단 당시 나이, 종양의 크기, 피막 침범 여부, 림프-혈관 침범 등 잘 알려진 갑상선유두암의 예후 인자에 대해 교차분석을 실시하였다. 또한, 술 후 시행한 림프절 조직병리검사 결과를 바탕으로 NLR과 림프절 전이 병변의 크기, 림프절 외 침범 여부, 전이된 림프절의 개수와의 상관관계도 분석하였다. PLR 역시 중간값을 기준으로 두 그룹으로 나누어 각 요인과의 상관관계를 분석하였다. 본 연구는 본 기관의 연구윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고 시행되었다.

통계학적 분석은 SPSS v22.0을 이용하였다. 연속변수들은 평균±표준편차로 표기되었으며, 명목변수는 n수와 %로 나타내었다. 명목변수 간의 연관성은 Chi-square test를 사용하여 분석하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

Table 1에서 연구에 포함된 환자들의 수술 전후 확인된 임상병리학적 특징을 정리하였다. 평균연령은 47.6세이며, 45세 미만이 71명(40.8%), 45세 이상은 103명(59.2%)이었다. 술 전 초음파검사상 종양의 평균 크기는 12.36 mm, 술 후 조직검사 결과상에서는 평균 11.60 mm였다. 술 후 병리 검사에서 술 전 초음파검사상 종양 크기보다 크게 보고된 경우는 18례였으며 모두 축영상(axial view)으로 측정된 술 전 종양의 크기보다 병리 검사에서의 세로(longitudinal) 길이가 크게 측정된 경우로 크기의 평균 차이는 3.12 mm였다. 본 연구에서 분석한 174명의 환자 중 110명은 술 전 검사에서 경부 림프절 전이가 확인되지 않았으나 예방적 중심 경부 림프절 절제술 후 림프절 전이가 확인되었으며 수술 전 림프절 전이가 확인되었던 환자 64명 중 28명은 중심 경부, 36명은 측경부에 림프절 전이가 있어 치료적 경부 림프절 절제술을 시행받았다. 림프절 전이 병변의 평균 크기는 4.15 mm, 전이 병변의 림프절 외 침윤은 47례(27%), 전이된 림프절의 개수는 평균 3.85개로 확인되었다. 평균 경과 관찰 기간은 58개월(24-72개월)이며, 이 기간 중에 5명(2.8%)에서 재발하였

Table 1. Summary of clinicopathologic factors

Characteristics	Patients, n % (n=174)
Age (years)	47.6±11.4 (20–72)
<45 years	71 (40.8%)
≥45 years	103 (59.2%)
Pre-operative tumor size (mm)	12.36±6.82 (3–41)
<1 cm	69 (39.7%)
1 cm≤size<2 cm	84 (48.3%)
≥2 cm	21 (12.1%)
Pathologic tumor size (mm)	11.60±7.18 (2–36)
<1 cm	61 (35.1%)
1 cm≤size<2 cm	84 (48.3%)
≥2 cm	29 (16.7%)
ETE	
No	58 (33.3%)
Yes	116 (66.7%)
Gross ETE (except strap muscles)	
No	159 (91.4%)
Yes	15 (8.6%)
Multifocality	
No	97 (55.7%)
Yes	77 (44.3%)
Number of dissected LNs	12.82±12.23 (1–76)
Number of metastatic LNs	3.85±4.28 (1–29)
Central LN mets	
No	3 (1.7%)
Yes	171 (98.2%)
Lateral LN mets	
No	138 (79.3%)
Yes	36 (20.6%)
LN mets size (mm)	4.15±4.06 (1–24)
<2 mm	64 (36.8%)
≥2 mm	110 (63.2%)
LN mets ENE	
No	127 (73.0%)
Yes	47 (27.0%)
Extent of thyroidectomy	
Lobectomy	23 (13.2%)
Total thyroidectomy	151 (86.7%)
RAI therapy	
No	31 (17.8%)
Yes	143 (82.2%)
Recurrence	5 (2.8%)
Follow-up (months)	58.02 (24–72)

ENE: extranodal extension, ETE: extrathyroidal extension, LN: lymph node, mets: metastasis, RAI: radioactive iodine

다. 평균 백혈구 개수는 $6.33 \times 10^3 / \mu\text{L}$, 호중구는 $3.73 \times 10^3 / \mu\text{L}$, 림프구는 $2.05 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 이었다. 평균 NLR은 $2.02 \times 10^3 (\pm 1.51 \times 10^3) / \mu\text{L}$, 평균 PLR은 $134.05 \times 10^3 (\pm 52.47 \times 10^3) / \mu\text{L}$ 이었다(Table 2).

NLR은 나이와 종양의 병리학적 크기에 따라 유의미한 차이를 보였다(Table 3). 환자의 나이가 45세 미만인

Table 2. Summary of complete blood counts and hormonal level in enrolled patients

Factors	Value (mean±SD, range)
Hb (g/dL)	12.9±1.2 (8.8–15.6)
Hct (%)	38.2±3.2 (27.8–46.2)
WBC ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	6.33±1.71 (2.60–13.00)
Neutrophil	3.73±1.46 (0.81–11.14)
Lymphocyte	2.05±0.59 (0.63–3.72)
Monocyte	0.40±0.17 (0.04–1.42)
Eosinophil	0.13±0.15 (0.00–1.47)
Basophil	0.03±0.02 (0.00–0.08)
Platelet ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	253.37±52.643 (103.00–401.00)
NLR	2.02±1.51 (0.61–17.41)
PLR	134.05±52.47 (56.59–468.75)
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	1.82±1.17 (0.005–6.449)
Free T4 (ng/dL)	1.21±0.40 (0.75–5.58)
Thyroglobulin (ng/mL)	44.05±79.18 (0.10–636.40)

Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: platelet-to-lymphocyte ration, SD: standard deviation, TSH: thyroid stimulating hormone, WBC: white blood cell

그룹에서 더 높은 경향을 보였으며($p=0.045$), 종양의 병리학적 크기가 1 cm보다 작은 그룹에서 높은 경향이 있었다($p=0.017$). 종양의 크기를 2 cm 기준으로 분석하였을 때는 유의미한 차이가 없었으며, 술 전 초음파 검사상 측정된 종양의 크기에 대해서는 유의미한 결과가 확인되지 않았다. 그 외 암의 재발 여부 및 다른 임상병리학적 요인에 대해서도 유의성은 관찰되지 않았다. PLR 또한 환자들의 임상병리학적 요인들과 연관성이 없었다(Table 4).

고찰

갑상선암의 임상양상 또는 재발 가능성을 예측할 수 있는 지표로서 여러 종양 표지자나 유전자에 대한 연구들이 보고되어 왔다.^{8,17)} 이러한 유전자 검사에 비해 비용적 효율성이라는 장점을 전제로 최근 갑상선암 환자의 혈중 NLR에 관한 논의도 활발하게 이루어지고 있다. 하지만 현재까지 보고된 논문들의 수는 아직 제한적이며,^{15,18-20)} 이들에 대한 메타분석에서도 결과들에 일관성이 없어 아직 하나의 결론을 짓기는 부족한 상태이다.¹⁴⁾ 본 연구에서는 종양의 크기가 1 cm보다 작은 경우와 환자의 나이가 45세 미만인 경우 더 높은 NLR을 보였으며 환자의 재발과 NLR의 크기는 상관관계를 보이지 않았다. NLR이 공격적인 임상양상과 관계되거나 예후에 나쁜 영향을 미친다는 것이 다른 암에서는

Table 3. Comparison of clinicopathologic factors according to blood neutrophil-to-lymphocyte ratio

Factors	NLR < 1.74 (n=87)	NLR ≥ 1.74 (n=87)	p value
Age			
< 45 years	29 (33.3%)	42 (48.3%)	0.045*
≥ 45 years	58 (66.7%)	45 (51.7%)	
Pre-operative tumor size (mm)			
< 1 cm	37 (42.5%)	32 (36.8%)	0.438
≥ 1 cm	50 (57.5%)	55 (63.2%)	
< 2 cm	77 (88.5%)	76 (87.4%)	0.816
≥ 2 cm	10 (11.5%)	11 (12.6%)	
Pathologic tumor size (mm)			
< 1 cm	23 (26.4%)	38 (43.7%)	0.017*
≥ 1 cm	64 (73.6%)	49 (56.3%)	
< 2 cm	73 (83.9%)	72 (82.8%)	0.839
≥ 2 cm	14 (16.1%)	15 (17.2%)	
ETE			
No	27 (31.0%)	31 (35.6%)	0.520
Yes	60 (69.0%)	56 (64.4%)	
Gross ETE			
No	76 (87.4%)	83 (95.4%)	0.103
Yes	11 (12.6%)	4 (4.6%)	
Multifocality			
No	51 (58.6%)	46 (52.9%)	0.445
Yes	36 (41.4%)	41 (47.1%)	
Clinical LN mets			
Negative	53 (60.9%)	57 (65.5%)	0.529
Positive	34 (39.1%)	30 (34.5%)	
Central LN mets			
No	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0.560
Yes	85 (97.7%)	86 (98.9%)	
Lateral LN mets			
No	72 (82.8%)	66 (75.9%)	0.261
Yes	15 (17.2%)	21 (24.1%)	
Number of LN mets			
< 5	65 (74.7%)	60 (69.0%)	0.399
≥ 5	22 (25.3%)	27 (31.0%)	
LN mets size (mm)			
< 2 mm	32 (36.8%)	32 (36.8%)	1.000
≥ 2 mm	55 (63.2%)	55 (63.2%)	
LN mets ENE			
No	63 (72.4%)	64 (73.6%)	0.864
Yes	24 (27.6%)	23 (26.4%)	
LVI			
No	34 (39.1%)	28 (32.2%)	0.342
Yes	53 (60.9%)	59 (67.8%)	
Recurrence			
No	86 (98.9%)	83 (95.4%)	0.173
Yes	1 (1.1%)	4 (4.6%)	

ENE: extranodal extension, ETE: extrathyroidal extension, LN: lymph node, LVI: lymphovascular invasion, mets: metastasis, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, OP: operative

*p < 0.05

밝혀졌으나,⁹⁻¹³⁾ 갑상선암에 대한 연구 결과는 현재까지 일관성이 없다. 일반적으로 암의 성장과 임상양상에 염증 반응이 긴밀하게 관여한다는 사실은 잘 알려

져 있는데, 염증은 암의 발달, 진행, 침윤, 전이 등에 있어서 중요한 역할을 한다.²¹⁾ 높은 NLR 수치가 암의 공격성이나 불량한 예후에 미치는 영향 및 그 기전에

Neutrophil to Lymphocyte Ratio in PTC

Table 4. Comparison of clinicopathologic factors according to blood platelet-to-lymphocyte ratio

Factors	PLR <126,47 (n=87)	PLR ≥126,47 (n=87)	p value
Age			
<45 years	31 (35,6%)	40 (46,0%)	0.165
≥45 years	56 (64,4%)	47 (54,0%)	
Pre op tumor size (mm)			
<1 cm	34 (39,1%)	35 (40,2%)	0.877
≥1 cm	53 (60,9%)	52 (59,8%)	
<2 cm	77 (88,5%)	76 (87,4%)	0.816
≥2 cm	10 (11,5%)	11 (12,6%)	
Pathologic tumor size (mm)			
<1 cm	27 (31,0%)	34 (39,1%)	0.266
≥1 cm	60 (69,0%)	53 (60,9%)	
<2 cm	73 (83,9%)	72 (82,8%)	0.839
≥2 cm	14 (16,1%)	15 (17,2%)	
ETE			
No	28 (32,2%)	30 (34,5%)	0.748
Yes	59 (67,8%)	57 (65,5%)	
Gross ETE			
No	76 (87,4%)	83 (95,4%)	0.103
Yes	11 (12,6%)	4 (4,6%)	
Multifocality			
No	47 (54,0%)	50 (57,5%)	0.647
Yes	40 (46,0%)	37 (42,5%)	
Clinical LN mets			
Negative	57 (65,5%)	53 (60,9%)	0.529
Positive	30 (34,5%)	34 (39,1%)	
Central LN mets			
No	2 (2,3%)	1 (1,1%)	0.560
Yes	85 (97,7%)	86 (98,9%)	
Lateral LN mets			
No	73 (83,9%)	65 (74,7%)	0.134
Yes	14 (16,1%)	22 (25,3%)	
Number of LN mets			
<5	63 (72,4%)	62 (71,3%)	0.866
≥5	24 (27,6%)	25 (28,7%)	
LN mets size (mm)			
<2 mm	34 (39,1%)	30 (34,5%)	0.529
≥2 mm	53 (60,9%)	57 (65,5%)	
LN mets ENE			
No	64 (73,6%)	63 (72,4%)	0.864
Yes	23 (26,4%)	24 (27,6%)	
LVI			
No	33 (37,9%)	29 (33,3%)	0.527
Yes	54 (62,1%)	58 (66,7%)	
Recurrence			
No	85 (97,7%)	84 (96,6%)	0.650
Yes	2 (2,3%)	3 (3,4%)	

ENE: extranodal extension, ETE: extrathyroidal extension, LN: lymph node, LVI: lymphovascular invasion, mets: metastasis, OP: operative, PLR: platelet-to-lymphocyte ratio

대해서는 아직 명확하게 알려진 바가 없다. 현재까지 밝혀진 바로는 호중구에서 분비된 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)가 matrix metalloproteinase (MMPs)의 발현을 증가시켜 종양세포의 성장과 이동을 촉진시킨다고 알려져 있다.²²⁾ 종양의 미세 환경도 중요한데 호중구에서 분비되는 neutrophil elastase (NE), neutrophil collagenase (MMP8), gelatinase B (MMP9) 등은 세포 외 기질을 재구성하여 암의 진행을 돕는다. 또한 호중구에서 분비되는 oncostatin M, interleukin-6 family는 vascular endothelial growth factor (VEGF) 생성을 유도하여 혈관신생을 증가시킨다.²³⁾

Liu 등¹⁴⁾은 NLR이 갑상선암의 크기와 재발의 고위험군의 위험요인들과 유의한 관계가 있다고 보고했다. Gong 등²⁰⁾은 NLR이 갑상선유두암 환자의 림프절 전이, 종양의 크기, 다발성 여부와 연관되며 American Joint Cancer Committee의 TNM 병기 분류와 상관관계가 있다고 했다. Lang 등¹⁸⁾은 NLR이 종양의 크기와 상관관계가 있으나 갑상선암의 재발과는 유의한 연관성을 발견하지 못했다고 했다. 이러한 연구들이 NLR이 암의 공격적 양상과 연관성을 보인다는 타 암종의 연구 결과와 일부 상통하는 반면, 국내 연구에서는 NLR이 갑상선암 환자의 종양의 크기 등의 임상양상 및 예후와 연관성을 보이지 않는다는 보고가 있었다.¹⁵⁾ 이 연구에서는 45세 이상의 환자들에서 술 전 NLR이 유의하게 낮다고 보고하여 본 연구와 같은 결과를 보였다. 반면 해외 기관들의 연구에서는 NLR과 나이는 상관관계가 없다는 보고가 있었고,^{14,20)} 나이가 많은 환자들에서 높은 NLR을 보인다는 보고들도 있다.^{18,24)}

최근 갑상선유두암에서 높은 PLR이 경부 림프절 전이와 연관이 있다는 연구결과가 있었으나¹⁵⁾ 본 연구에서는 PLR과 환자들의 임상양상 및 재발률 간의 의미 있는 연관성은 확인할 수 없었다.

본 연구에서 남성 환자들을 연구대상에서 제외시킨 것은 기존 연구에서 남성이 재발 및 질병 특이 사망률이 더 높고³⁾ 갑상선암이 더 공격적인 임상양상을 보인다는 보고가 있었기 때문이다.²⁵⁾ 또한 여자가 남자에 비해 호중구 개수가 높은 반면 림프구 수가 낮다는 보고가 있는데,²⁶⁾ 이는 성호르몬의 차이 때문으로 추측된다. 또한, 한국 50대 중년 남성들의 높은 흡연율과 관련하여 남성에서 백혈구 개수가 여성에 비해 높다는 보고도 있다.²⁷⁾ 따라서 NLR 관련 연구에서는 성별을 구분하여 분석하는 것이 매우 중요하다.

최근 림프절 전이병변의 크기와 림프절 외 침범이 환자의 예후와 관련이 있다는 연구결과가 있었다.^{5,28)}

이를 근거로 기존의 NLR 관련 연구들에서 다른 적이 없었던 전이된 림프절의 수와 크기, 림프절 피막 침범에 대해 추가적인 분석을 실시하였으나 NLR이 갑상선유두암 환자의 림프절 전이의 양상에 의미 있는 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다.

본 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 이 연구는 후향적으로 이루어졌으며 이에 따른 표본선정 편파가 있을 수 있다. 또한 연구에 포함된 환자의 수가 174명으로 제한적이고, 병리학적으로 경부 림프절 전이가 있는 환자들만 분석하였기 때문에 이에 따른 변수가 있을 수 있다. 술 후 병리조직검사에서 종양의 크기가 술 전 초음파영상보다 크게 측정된 경우가 있었는데 이는 종양의 세로 길이를 술 전에 충분히 고려하지 못했기 때문에 발생하는 문제일 수 있다. 그러나, 실제 종양의 크기는 병리검사 측정결과가 더 정확하다고 볼 수 있겠다. 향후 전향적 연구에서는 종양의 크기 측정 기준에 대한 좀 더 면밀한 기준이 제시되어야 하겠다. 또한, 재발한 환자의 숫자가 적어 NLR이 재발에 미치는 영향에 대한 평가는 사실상 어려웠다. 채혈 기간이 술 전 2주 내외로 수술과의 시간차가 있었다는 점도 고려해야 한다. 따라서 혈중 호중구-림프구 비율이 갑상선암 환자의 임상양상이나 재발을 예측하는 인자로서 유효한지에 대해서는 향후 대규모 환자에서 장기간의 전향적인 연구가 필요할 것이다.

결론

본 연구에서 NLR이 갑상선유두암 환자의 공격적 임상적 양상, 경부 림프절 전이의 공격성, 재발 여부에 미치는 영향이 확인되지 않았다. 향후 더 큰 규모의 연구가 필요하나 본 연구에서는 경부 림프절 전이가 있는 국내 갑상선유두암 환자에서 혈중 NLR이 임상양상 또는 예후 예측 인자로 고려되는 것은 부적절할 것으로 판단된다.

중심 단어: 갑상선유두암, 경부 림프절 전이, 호중구, 림프구.

References

- 1) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

- 2) Mazzaferri EL, Kloos RT. *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.
- 3) Ito Y, Miyauchi A. *Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. Endocr J* 2009; 56(2):177-92.
- 4) Moo TA, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T 3rd, Zarnegar R. *Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. World J Surg* 2010;34(6):1187-91.
- 5) Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. *The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid* 2012;22(11): 1144-52.
- 6) Lee HS, Park C, Kim SW, Noh WJ, Lim SJ, Chun BK, et al. *Pathologic features of metastatic lymph nodes identified from prophylactic central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(10): 3277-85.
- 7) Lee HS, Park C, Kim SW, Park T, Chun BK, Hong JC, et al. *Correlation of minimal extrathyroidal extension with pathologic features of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. J Surg Oncol* 2015;112(6):592-6.
- 8) Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, Vinagre J, Martins MJ, Costa G, et al. *TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease. J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6):1898-907.
- 9) Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. *Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. Clinics (Sao Paulo)* 2015;70(7):524-30.
- 10) Wei B, Yao M, Xing C, Wang W, Yao J, Hong Y, et al. *The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther* 2016;9:5567-75.
- 11) Gu X, Gao X, Li X, Qi X, Ma M, Qin S, et al. *Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. Sci Rep* 2016;6:22089.
- 12) Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG. *Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol* 2015; 21(9):2807-15.
- 13) Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer* 2014;134(10):2403-13.
- 14) Liu JF, Ba L, Lv H, Lv D, Du JT, Jing XM, et al. *Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. Sci Rep* 2016;6:38551.
- 15) Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, et al. *Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte count ratio and platelet-to-lymphocyte count ratio with clinicopathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer. Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30(4):494-501.
- 16) Han SW, Kang SY, Kim SK, Youn HJ, Jung SH. *Clinical significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with papillary thyroid carcinoma. Korean J Endocr Surg* 2014;14(4):184-9.
- 17) Pak K, Suh S, Kim SJ, Kim IJ. *Prognostic value of genetic mutations in thyroid cancer: a meta-analysis. Thyroid* 2015; 25(1):63-70.
- 18) Lang BH, Ng CP, Au KB, Wong KP, Wong KK, Wan KY. *Does preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict risk of recurrence and occult central nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma? World J Surg* 2014;38(10):2605-12.
- 19) Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. J Surg Oncol* 2013;107(5):493-7.
- 20) Gong W, Yang S, Yang X, Guo F. *Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. Clinics (Sao Paulo)* 2016;71(6):311-4.
- 21) Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. *Immunity, inflammation, and cancer. Cell* 2010;140(6):883-99.
- 22) Hong IS. *Stimulatory versus suppressive effects of GM-CSF on tumor progression in multiple cancer types. Exp Mol Med* 2016;48(7):e242.
- 23) Powell DR, Huttenlocher A. *Neutrophils in the tumor microenvironment. Trends Immunol* 2016;37(1):41-52.
- 24) Liu J, Du J, Fan J, Liu K, Zhang B, Wang S, et al. *The neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with age in patients with papillary thyroid carcinoma. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77(2):109-16.
- 25) Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. *Prognostic factors of papillary thyroid carcinoma vary according to sex and patient age. World J Surg* 2011;35(12): 2684-90.
- 26) Gwak MS, Choi SJ, Kim JA, Ko JS, Kim TH, Lee SM, et al. *Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil-lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer. J Korean Med Sci* 2007;22 Suppl:S104-8.
- 27) Jee SH, Park JY, Kim HS, Lee TY, Samet JM. *White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of Koreans. Am J Epidemiol* 2005;162(11): 1062-9.
- 28) Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. *Prognostic values of clinical lymph node metastasis and macroscopic extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma. Endocr J* 2014;61(8):745-50.