

# 갑상선 유두암의 재발 예측에 있어서 기존 병기 분류 방법의 비교

김원구 · 김의영 · 임지혜 · 한지민 · 전민지 · 김태용 · 류진숙<sup>1</sup> · 공경엽<sup>2</sup> · 홍석준<sup>3</sup> · 김원배 · 송영기

울산의대 서울아산병원 내과, 핵의학과<sup>1</sup>, 병리과<sup>2</sup>, 외과<sup>3</sup>

## Comparison of Different Staging Systems for Predicting Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma

Won Gu Kim, Eui Young Kim, Ji Hye Yim, Ji Min Han, Min Ji Jeon, Tae Yong Kim, Jin Sook Ryu<sup>1</sup>, Gyungyub Gong<sup>2</sup>, Suck Joon Hong<sup>3</sup>, Won Bae Kim, Young Kee Shong

Departments of Internal Medicine, Nuclear Medicine<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, Surgery<sup>3</sup>, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Various staging systems for thyroid cancer that focus on cancer specific death have been suggested, but this approach had a limitation due to the relatively long clinical course and very low rate of cancer death. This study was performed to evaluate the staging systems and to determine the most predictive staging system for predicting recurrence.

**Methods:** The patients who underwent first total or near total thyroidectomy due to papillary thyroid cancer (PTC) at Asan Medical Center between January 1995 and December 2001 were the subjects of this study. The commonly used 8 staging systems were applied to these subjects. Disease free survival (DFS) and the relative importance of each staging system were determined by the Kaplan-Meier method, the Cox-proportional hazards model and the proportion of variation in the survival time explained (PVE).

**Results:** A total of 952 patients (M = 117, F = 835) were enrolled and their mean age was 45 years. During a median of 10 years of follow-up, 146 (15.3%) of 952 patients had recurred tumor. The independent prognostic factors were male gender, tumor size, extrathyroidal invasion and cervical lymph node metastasis. Risk stratification according to the American thyroid association (ATA) guideline was the most predictive staging system for recurrence of PTC (PVE 88.6%). The staging systems from EORTC (PVE 79.5%), and MACIS (PVE 68.4%) had significant values for predicting recurrence of PTC. The stage of NTCTCS could not predict recurrence (PVE 4.5%,  $P = 0.11$ ).

**Conclusion:** Risk stratification according to the ATA was most predictive staging system for predicting recurrence of PTC. The MACIS and EORTC staging systems have good value for predicting recurrence of PTC. (*Endocrinol Metab* 26:53-61, 2011)

**Key Words:** Papillary carcinoma, Recurrence, Staging system, Thyroid neoplasm

### 서론

최근 급속히 증가하고 있는 분화 갑상선암의 예후는 매우 양호한 편이다. 하지만 적절한 치료를 받은 경우에도 치료 후 수년에서 수십 년이 경과하면서 10-20%의 환자는 재발을 경험하게 되며 이 중 2-5%는 원격전이를 일으킨다[1-3]. 재발을 겪게 되는 환자의 일부는 결국 갑상선암 자체로 사망하므로 갑상선암의 재발 및 사망을 예측

하는 예후 인자의 정립은 분화 갑상선암의 치료에 있어서 중요한 부분이다. 지난 30년간 갑상선암의 예후 인자를 바탕으로 한 많은 병기분류 및 점수제가 보고되었으나 그 유용성에 대해서는 아직 합의된 결론을 얻지 못한 상태이다[3-10].

일반적으로 암의 예후와 치료 효과 등에 대한 연구 결과는 최종적으로 환자의 생존 여부에 따라 판정하고 병기 설정의 기준도 생존율과 관련된 인자들을 바탕으로 결정한다. 그러나 분화 갑상선암의 경우 그 경과가 매우 느리고 재발한 경우에도 재수술 및 방사성요오드 치료 등을 통하여 일부 완치의 가능성이 있으며, 완치되지 않는 경우에도 상당한 정도의 완화(palliation)를 가져올 수 있어 사망에 이르기까지의 기간이 매우 길다. 따라서 분화 갑상선암의 경우에는 생존 여부 자체만으로 예후를 판정하는 것은 제한점이 있을 수

Received: 11 July 2010, Accepted: 8 November 2010

Corresponding author: Won Bae Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3913, Fax: +82-2-3010-6962, E-mail: kimwb@amc.seoul.kr

있으며 재발 여부에 따른 무병생존기간(disease free survival)을 생각하는 것이 훨씬 더 타당한 접근이 될 수 있다. 기존의 병기 분류 체계들 특히 현재 널리 사용되는 American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer-Tumor, Lymph node, Metastasis (AJCC/UICC-TNM) 병기 체계의 경우에는 젊은 저위험군 환자에서 재발률의 차이가 적절히 반영되지 못하는 것이 분명하여 이를 보완할 필요성이 제기되고 있다. 최근에 발표된 미국갑상선학회의 진료권고안에서는 이러한 이유로 분화 갑상선암의 재발의 위험도에 따라서 환자를 세 개의 군으로 분류하기도 하였다[3]. 하지만, 아직 국내에서는 갑상선 유두암 환자를 대상으로 장기적인 추적관찰을 통해서 재발을 평가한 병기 분류 체계들을 비교한 연구는 보고되어 있지 않다.

본 연구는 1995년 1월부터 2001년 12월까지 서울아산병원에서 첫 번째 갑상선전절제술 또는 근전절제술을 받고 갑상선 유두암으로 진단받은 환자들을 대상으로 기존의 병기 분류 체계 중에서 재발을 예측하는데 가장 효과적인 병기 분류를 확인하고자 진행되었다.

## 대상 및 방법

### 대상

1995년 1월 1일부터 2001년 12월 31일까지 서울아산병원에서 갑상선 유두암으로 진단받고 갑상선전절제술 또는 근전절제술을 받은 환자를 대상으로 하였으며, insular carcinoma, 키큰세포변이종, 원추형세포변이종 등의 분화가 나쁜 형태와 부분적으로 역형성 변화를 가져온 미분화암 및 이전에 갑상선 수술 병력이 있는 환자는 제외하였다. 해당 기간 중에 갑상선 유두암으로 갑상선전절제술을 받은 환자는 989명이었고, 이 중 37명은 치료 직후에 원격 전이가 발견되어 분석에서 제외되어 952명(남 117명, 여 835명)의 환자가 연구 대상에 포함되었다.

### 치료 및 추적 관찰

수술 전에 갑상선 유두암으로 진단된 환자의 경우, 갑상선전절제술 또는 근전절제술을 표준 치료로 시행하였다. 갑상선엽절제술 후에 악성이 증명된 경우에는 환자의 나이, 종양의 특성, 환자의 선호도에 따라서 추가적인 잔존갑상선전절제술과 방사성요오드 치료를 결정하였다. 갑상선 주위에 중앙 및 측면 경부 림프절에 대한 축진, 채집과 함께 일상적으로 중앙 경부 광철술을 시행하였고 측경부 림프절에서 육안적 림프절 전이가 의심되는 경우에는 변형적 경부 광철술을 시행하였다. 모든 환자에서 수술 후 갑상선자극호르몬(TSH) 억제 요법을 시행하였으며, 수술(갑상선전절제술, 근전절제술, 잔존갑상선전절제술) 후 단일 결절이면서 1 cm 미만이고 림프절 전이가 없는 경우를 제외하고는 3개월 내에 방사성요오드(131-I) 잔여갑상선 제거술(2.78-5.55 기가 베크렐[GBq])을 시행하였다. 방사성요오드 투

여 후 2일과 7일에 전신스캔을 촬영하여 잔존갑상선의 여부 및 원격 전이 병소의 여부 등을 확인하였다.

모든 환자에서 매 3-6개월 간격으로 문진과 이학적 검사를 정기적으로 시행하면서 경과 관찰을 하였다. 방사성요오드 잔여 갑상선 제거술을 시행한 환자에서 1년 간격으로 갑상선 호르몬의 투여를 중단하여 내인성 TSH가 상승되기를 기다린 뒤에 진단적 방사성요오드 전신스캔(148 MBq)과 TSH 및 TSH 자극 갑상선글로불린(Tg)과 항 갑상선글로불린 항체(TgAb)를 측정하였다. 만약 TgAb가 없는 환자에서 TSH 자극 Tg가 2 µg/L 이상인 경우와 TgAb가 양성인 경우 그리고 임상적으로 재발이 의심되는 경우에는 경부 초음파 검사, 양전자방출단층촬영, 흉부 전산화단층촬영 등의 적절한 검사를 시행하였고 경우에 따라서는 경험적으로 고용량의 방사성요오드를 투여하고 치료 후 전신스캔을 촬영하였다. 이들 검사상 재발이 의심되는 경우에는 세포병리학적이거나 병리학적인 증명을 위해서 미세침흡인 세포 검사나 조직 검사를 시행하였다.

### 재발의 정의 및 병기 비교

재발은 남아 있는 갑상선 조직을 완전히 제거한 뒤에 다시 갑상선암이 나타나 세포병리학적이거나 병리학적으로 증명된 경우 또는 고용량의 방사성요오드 치료 후에 시행한 전신스캔에서 경부 이외의 부위에 동위원소의 섭취가 지속될 경우로 정의하였다. 초기 치료시 원격 전이가 발견된 환자는 분석에서 제외하였으며 나머지 환자를 대상으로 하여 추적 기간 중 재발에 대해서 분석하였다. 재발에 이르는 기간은 첫 수술을 시행한 날을 기준으로 재발이 확인된 시점 또는 마지막으로 추적 관찰된 시점까지 계산하였다.

기존에 사용되던 병기 분류 체계를 대상 환자에 다시 적용하여 첫 수술 시의 병기로서 재발률을 예측하도록 하였다. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 병기[4], age, metastasis, extent and size (AMES) 분류[5], Clinical class 분류[6], metastasis, age, completeness of resection, invasion and size (MACIS) 병기[7], Ohio State University (OSU) 분류[8], National Thyroid Cancer Treatment Cooperation Study (NTCTCS) 분류[9], (AJCC/UICC-TNM) 병기[10], 그리고 미국갑상선학회의 진료지침에 따른 재발 위험도 분류[3]를 적용하였다.

### 통계적 분석

자료는 평균 ± 표준 편차 또는 중위값(범위)으로 표현하였다. 무병생존기간(duration of relapse-free survival)을 계산하기 위해서 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하였고, 무병생존율을 예측하는 병기 분류와 예후 점수 체계를 비교하기 위해서는 콕스 모델(Cox-proportional hazards model)을 이용하였다. 통계적인 유의성은 *P* 값으로 표현하였으며 0.05 미만인 경우에 유의한 차이를 보이는 것으로 생각했다. 통계 분석은 SPSS for Windows (Version

14.0; SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

가장 예측률이 좋은 병기 분류 체계를 정량화하기 위해서 Schemper 등[11]에 의해서 제시된 proportion of variation in survival time explained (PVE)를 구하여 이를 비교하였다. PVE는 0에서 1의 범위로 표현되며 그 값이 높을수록 예측 변수(예후 인자)들과 종속 변수(재발률)의 연관성이 높다는 것을 의미한다. 즉, 높은 PVE 값을 가지고 있는 병기 분류 체계가 분화 갑상선 암의 재발률을 가장 잘 예측할 수 있다는 것이다. PVE를 계산하기 위해서는 Allison 등에 의해서 처음 제시되었고 Brierley 등[12]이 적용한 다음과 같은 공식을 사용하였다.

$$PVE = 1 - \exp(-G^2/n)$$

여기서  $G^2$ 는 모든 예후 예측 인자의 계수(coefficient)가 0이라는 귀무 가설에 대한 카이스퀘어( $\chi^2$ ) 분석에서 결정된 maximum likelihood ratio이고 n은 연구 대상의 총 인원을 의미한다. PVE를 구하기 위해 필요한 변수인  $G^2$ 은 SPSS를 이용한 Cox-proportional hazards 분석을 통해서 얻을 수 있다.

## 결 과

### 1. 갑상선 유두암 환자의 재발과 관련된 임상 병리 인자

본 연구에 포함된 952명(남 117명, 여 835명)의 대상 환자들의 수술 당시 평균 연령은  $45 \pm 13$  (10-87)세였고, 중앙 추적 관찰 기간은 9.7 (0.2-15.3)년이었다. 913명(95.9%)이 전갑상선절제술, 15명(1.6%)은 근전절제술, 그리고 24명(2.5%)의 환자는엽절제술 후 3개월 이내에 추가적인 잔존갑상선절제술을 받았다. 수술 후 방사성요오드를 이용한 잔존 갑상선제거술은 925명(97.2%)에서 시행하였다. 원발 종양의 크기는 평균  $2.3 \pm 1.3$  cm였으며, 갑상선 외 침윤이 있는 환자가 557명(58.5%)였다. 경부 림프절 전이가 없는 환자가 332명(34.9%), 중앙 경부(level VI)에 국한된 경우가 478명(50.2%), 그리고 측경부 림프절까지 전이된 경우는 142명(14.9%)이었다. 수술 당시의 임상 병리

학적 예후 인자들은 Table 1에 요약되어 있다.

총 146명(15.3%)의 환자가 약 10년간의 추적 관찰 기간 중에 재발이 확인되었다. 갑상선 유두암의 재발과 관련된 독립적인 예후 인자는 남성(hazard ratio [HR] = 1.71,  $P = 0.009$ ), 원발 종양의 크기(HR = 1.22,  $P < 0.001$ ), 갑상선 외 침윤(HR = 2.33,  $P < 0.001$ ), 그리고 경부 림프절 전이었다(Table 2). 경부 림프절 전이가 없는 환자들에 비해서 중앙 경부 림프절 전이가 있는 경우에 재발의 위험도가 2.08배( $P = 0.002$ ) 증가하였으며, 측경부 림프절 전이가 있는 경우에는 재발의 위험도가 4.18배( $P < 0.001$ ) 증가하였다. 한편, 환자의 나이, 다발성 여부, 림프혈관침윤의 경우는 재발의 독립적인 예후 인자는 아니었다.

### 2. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 병기

EORTC 병기는 1979년 처음 제안되었으며[4], 분화 갑상선암 외에

**Table 1.** Baseline clinicopathological characteristics of the subjects (n = 952)

Clinical characteristics	
Age (years)	45 ± 13
Gender (M/F)	117/835
Tumor size (cm)	2.3 ± 1.3
Multifocality	398 (41.8%)
Bilaterality	326 (34.2%)
Extrathyroidal invasion	557 (58.5%)
Lymphovascular invasion	57 (6.0%)
Cervical LN metastasis	
Level VI only	478 (50.2%)
Beyond level VI	142 (14.9%)
Remnant ablation	925 (97.2%)
AJCC/UICC TNM staging	
I/II	517 (54.3%)
III/IV	435 (45.7%)

AJCC, American Joint Committee on Cancer; UICC, International Union against Cancer; TNM, tumor, lymph nodes, and metastasis.

**Table 2.** Clinicopathological parameters associated with clinical recurrence of papillary thyroid carcinoma

Clinicopathologic factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	Pvalue	HR	95% CI	Pvalue
Age (per 1 year increase)	1.00	0.99-1.02	0.69	-	-	N/A
Male gender	2.30	1.56-3.40	<0.001	1.71	1.15-2.26	0.009
Tumor size (per 1 cm increase)	1.28	1.17-1.41	<0.001	1.22	1.11-1.34	<0.001
Multifocality	1.28	0.93-1.78	0.13	-	-	N/A
Bilaterality	1.30	0.93-1.80	0.12	-	-	N/A
Extrathyroidal invasion	3.05	2.04-4.56	<0.001	2.33	1.54-3.51	<0.001
Lymphovascular invasion	2.92	1.82-4.68	<0.001	-	-	N/A
Cervical LN metastasis						
Level VI only	2.29	1.43-3.67	0.001	2.08	1.30-3.34	0.002
Beyond level VI	5.93	3.62-9.70	<0.001	4.18	2.52-6.94	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; N/A, not applicable; LN, lymph node.

수질암과 미분화암을 포함한 모든 조직형에서 하나의 병기 체계를 일괄적으로 적용할 수 있다. 진단 당시 연령, 성별, 조직형, 분화도, 종양의 침윤, 그리고 원격 전이 여부 및 개수를 예후 인자로 적용하였으며 총점을 계산하여 위험군을 5개의 군으로 나누었다. 총점이 50점 미만은 I군, 50-65점은 II군, 66-83점은 III군, 84-108점은 IV군, 109점 이상은 V군으로 나누었으며 총점은 다음과 같은 방법으로 계산하였다.

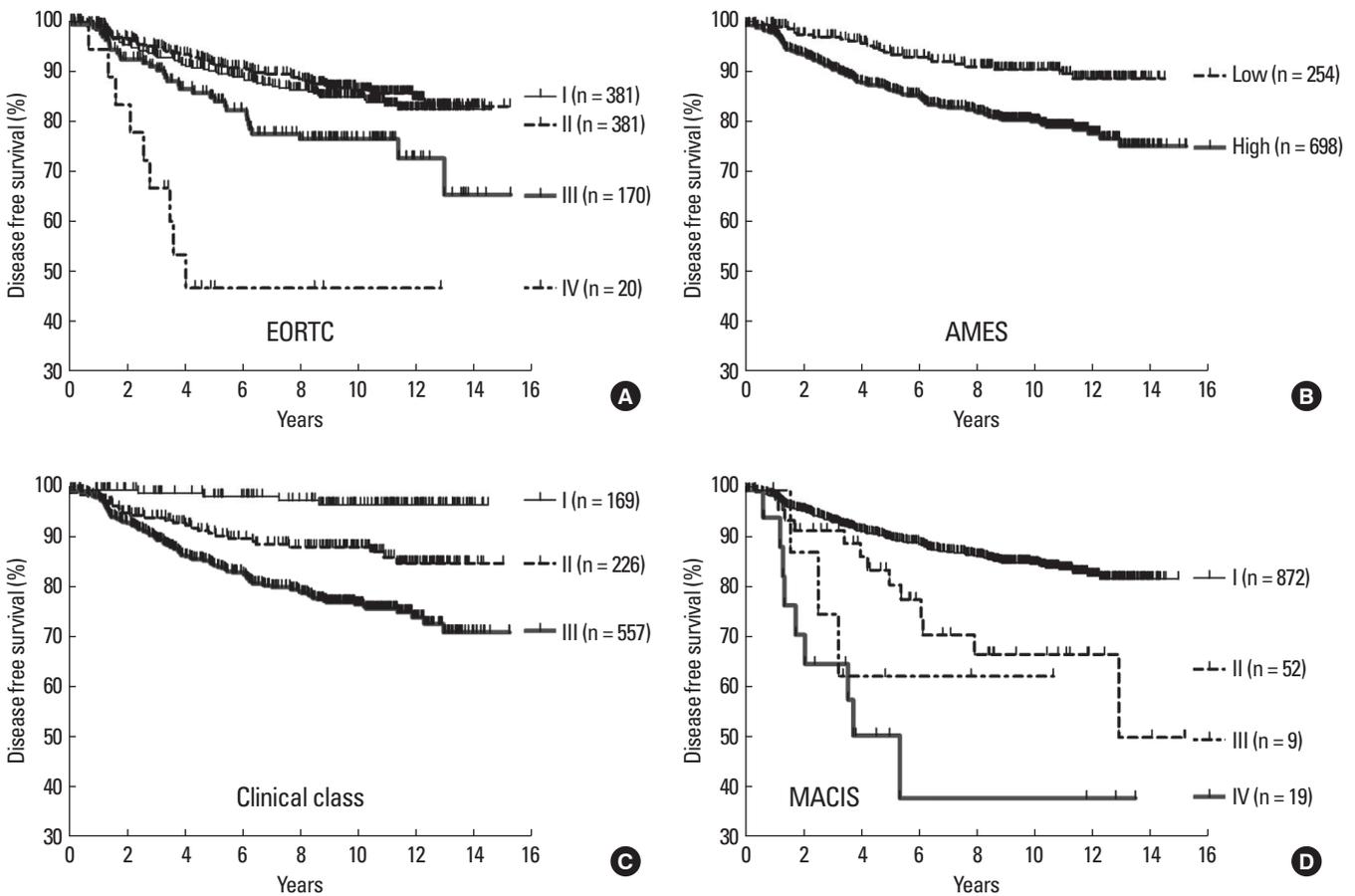
총점 = (진단 당시 연령) + (12, 남자의 경우) + (10, 수질암 또는 분화가 덜 된 여포암의 경우) + (45, 미분화암의 경우) + (10, 갑상선 피막을 침범한 경우) + (15, 한 군데 이상의 원격전이가 있을 경우) + (15, 원격전이가 2군데 이상일 경우)

본 연구 대상에서 무병생존율을 EORTC 분류에 적용해 본 결과는 Fig. 1A와 같고 전체적으로 재발을 예측하는 데 유의한 결과를 보였다(log rank statistics = 40.58,  $P < 0.001$ ). 하지만 I군에 비해서 II군의 재발률에는 차이가 없었다(HR = 0.78,  $P = 0.49$ ). III군(HR = 1.70,  $P = 0.02$ )과 IV군(HR = 5.95,  $P < 0.001$ )의 경우에는 I군에 비해서 재발 위험도에 유의한 차이를 보였다.

### 3. AMES 병기

AMES 병기 체계는 1941년부터 1980년까지 821명의 분화 갑상선암 환자를 대상으로 한 Cady와 Rossi의 코호트 연구를 바탕으로 제시되었다[5]. 예후 인자로는 연령, 원격 전이, 갑상선 외 침윤, 원발 종양의 크기를 포함하였고, 저위험군과 고위험군의 2군으로 분류하였다. 연령과 종양의 크기를 예후 인자로 보았으며 저위험군은 성별에 따라서 남성의 경우 41세 미만, 여성은 51세 미만인 경우에 원격 전이가 없으면 저위험군에 포함되었다. 위의 기준보다 연령이 높았던 경우는 갑상선 내에 국한된 유두암이나 미세 피막 침윤 여포암 중에서 원발 종양의 크기가 5 cm 미만이면서 원격 전이가 없는 경우에 저위험군에 속하였다. 그리고 저위험군에 속하지 않은 나머지 경우는 고위험군에 포함되었다.

본 연구 대상 환자에서 AMES 분류 체계에 적용한 결과는 Fig. 1B와 같으며, AMES 병기 역시 재발을 예측하는 데 유의한 것으로 나타났다(log rank statistics = 14.20,  $P < 0.001$ ). 저위험군에 비해서 고위험군의 재발 위험도는 2.33배 증가하였다( $P < 0.001$ ).



**Fig. 1.** Disease-free survival of papillary thyroid carcinoma according to EORTC staging system (A), AMES (B), Clinical class (C), and MACIS (D). EORTC, staging of European Organization for Research and Treatment of Cancer; AMES, age, metastasis, extent and size; MACIS, metastasis, age, completeness of resection, invasion and size.

4. Clinical class (University of Chicago)

Clinical class 체계는 1986년부터 1988년까지 시카고 대학에서 269명의 갑상선 유두암 코호트를 대상으로 한 연구에서 제안된 병기 체계로 원발 종양의 해부학적인 범위를 기준으로 하여 4개의 군으로 분류하였다(6). I군은 갑상선에 국한되어 있는 종양이고, II군은 국소 림프절 전이, III군 갑상선 외 침범으로 분류하였으며 IV군은 원격 전이가 있는 경우로 정의하였다.

본 연구 대상 환자에서 clinical class에 적용한 결과는 Fig. 1C와 같고 재발을 예측하는 데 유용한 것으로 나타났다(log rank statistics = 38.30,  $P < 0.001$ ). I군에 비해서 II군(HR = 5.22,  $P = 0.002$ )과 III군(HR = 10.20,  $P < 0.001$ )의 재발이 유의하게 높았다.

5. MACIS 분류

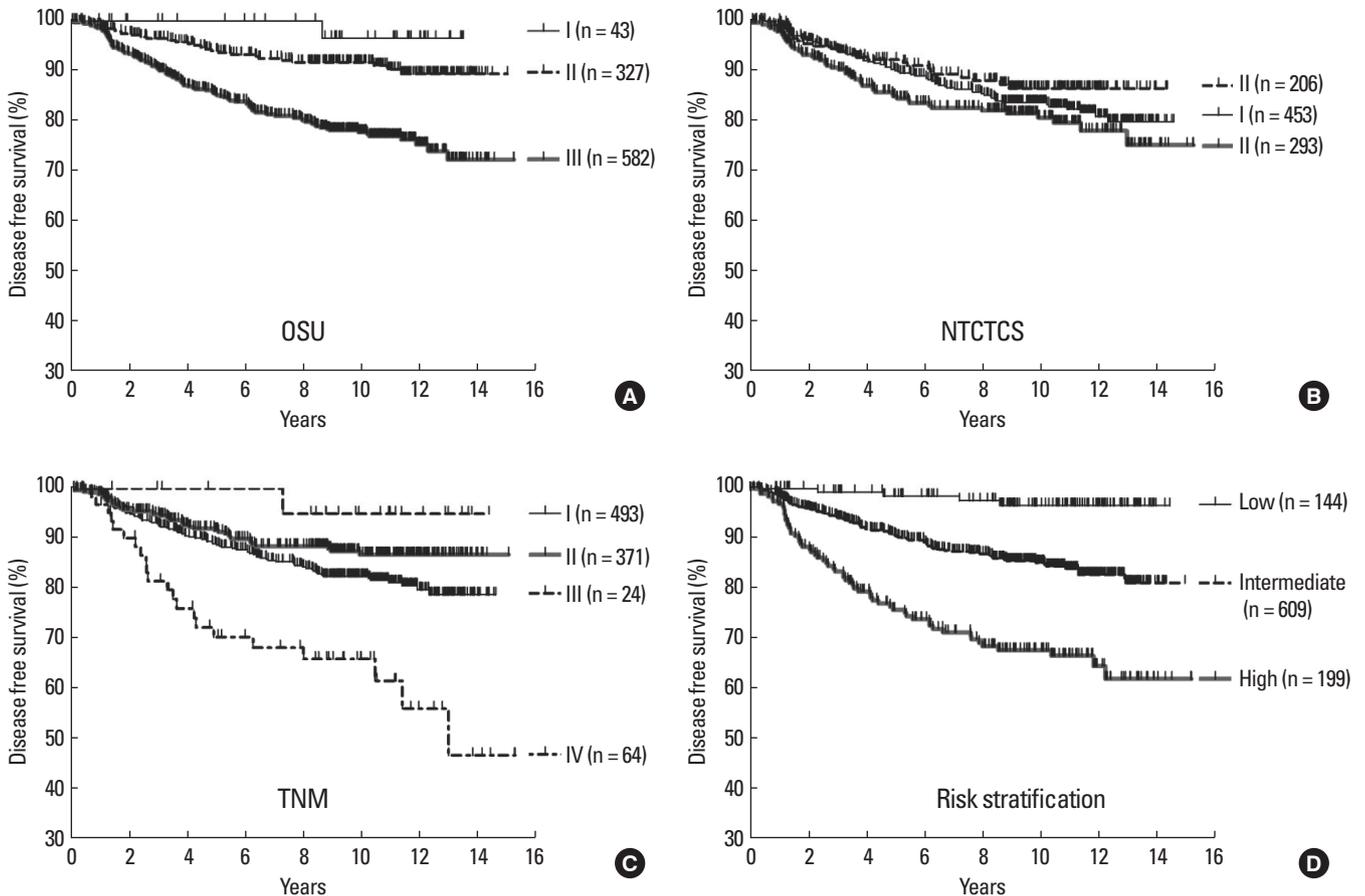
Mayo clinic에서는 1987년 AGES 체계를 제시하였으나(7) 대부분의 병원에서 분화 갑상선암의 분화도를 일상적으로 보고하지 않는 단점이 있었다. 이에 따라 Hay 등(8)은 1957년부터 1988년까지의

1779명의 갑상선 유두암 환자의 코호트를 통해서 MACIS라는 새로운 병기를 제시한 연구결과를 1993년 발표하였다. 병기에 포함된 예후 인자는 원격 전이, 연령, 절제의 완벽성, 침윤, 그리고 원발 종양의 크기였다. 각 예후 인자에 따른 위험도를 다음과 같은 공식으로 구하였다.

$$MACIS = 3.1 (\text{연령이 39세 이하인 경우}) \text{ 또는 } 0.08 \times \text{연령}(40\text{세 이상인 경우}) + (0.3 \times \text{원발 종양의 크기, cm}) + 1 (\text{국소 침범이 있는 경우}) + 3 (\text{원격 전이가 있는 경우})$$

최종 예후는 점수에 따라서 4개의 위험군으로 분류하였으며 6점 미만은 I군, 6-6.99는 II군, 7-7.99는 III군, 8점 이상은 IV군에 속하였다.

본 연구 대상에서 MACIS 분류에 적용한 무병생존율은 Fig. 1D와 같고, MACIS 분류는 재발을 예측하는 데 유용하였다(log rank statistics = 48.34,  $P < 0.001$ ). I군에 비해서 II군, III군, 그리고 IV군의 재발의 상대위험은 2.24배( $P = 0.004$ ), 6.38배( $P < 0.001$ ), 그리고 4.27배( $P = 0.01$ )였다.



**Fig. 2.** Disease-free survival of papillary thyroid carcinoma according to staging of OSU (A), NTCTCS (B), AJCC/UICC TNM staging (C), and risk stratification of ATA guideline (D). OSU, staging of Ohio State University; NTCTCS, staging of National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study; AJCC, American Joint Committee on Cancer; UICC, International Union against Cancer; TNM, tumor, lymph nodes, and metastasis; ATA, American Thyroid Association.

## 6. OSU 병기

OSU 병기 체계는 1994년 Mazzaferri 등[8]에 의하여 분화 갑상선암 환자 1355명의 예후에 대한 다변량 분석을 통해서 제안되었다. 환자들은 종양의 크기, 림프절 전이, 다발성 여부, 국소 침윤, 그리고 원격 전이에 따라서 4개의 병기로 분류되었고 특징적으로 다발성 종양 병소를 예후 인자에 포함했다. 병기의 분류는 종양의 크기가 1.5 cm 미만인 경우는 I기, 종양의 크기가 1.5 cm 이상이면서 4.5 cm 미만이거나 경부 림프절 전이가 있는 경우 또는 갑상선 내에 종양의 병소가 3개 이상인 경우는 II기로 정의하였다. III기는 종양의 크기가 4.5 cm 이상이거나 갑상선 외 침윤이 있는 경우였고, 원격 전이가 있는 경우는 IV기로 분류하였다.

본 연구 대상 환자에서 OSU병기를 적용한 결과는 Fig. 2A와 같고 재발을 예측하는 데 유용한 결과를 보였다(log rank statistics = 30.21,  $P < 0.001$ ). I기와 비교한 II기 재발의 상대 위험은 통계적으로 유의하지 않았으나(HR = 3.61,  $P = 0.21$ ), III기에서는 유의한 재발률의 증가를 보였다(HR = 9.78,  $P = 0.02$ ).

## 7. NTCTCS 병기

NTCTCS 등록체계는 분화 갑상선암뿐만 아니라 모든 갑상선암의 예후 예측에 폭넓게 적용할 수 있는 병기체계를 개발하기 위한 목적으로 1986년에 시작된 연구이다. 이 체계에서는 병리학적 유형, 연령, 종양의 크기, 갑상선 외 침윤, 림프절 및 원격전이를 변수로 사용하였다[9]. 병기와 관련된 변수들은 병리학적 유형에 따라서 차이를 보였으며, 갑상선 유두암의 경우에는 연령, 크기, 갑상선 외 침윤, 원격 전이가 중요한 변수였다.

본 연구 대상 환자에서 NTCTCS분류에 적용한 결과는 Fig. 2B와 같고, 재발을 예측하는 데 유의한 결과를 보여주지 못했다(log rank statistics = 4.34,  $P = 0.11$ ).

## 8. AJCC/UICC-TNM 병기

TNM 병기는 1943-1952년 사이에 처음으로 제안되어 가장 널리 사용되고 있는 병기 분류 체계이다[10]. 악성 종양의 해부학적인 범위를 기준으로 해서 원발 종양(T), 인접 림프절(N), 그리고 원격 전이(M)에 따라서 병기를 분류하고 있다. 특징적으로 연령이 예후에 미치는 영향이 많이 반영되어 있으며 45세를 기준으로 45세 미만인 경우에는 원격 전이가 없는 경우에 I기, 원격 전이가 있는 경우는 II기로 분류되었다. 2002년까지 6차례의 개정된 병기가 제안되었고, 최근 2010년부터는 7차 개정판 TNM 병기가 사용되고 있다.

본 연구 대상 환자에서 TNM 병기 분류에 적용한 결과는 Fig. 2C와 같고 재발을 예측하는 데 유의한 결과를 보였다(log rank statistics = 29.17,  $P < 0.001$ ). 하지만 I기에 비해서 II기와 III기의 상대위험도는 통계적으로 유의하지 않았고(각각  $P = 0.14$ ,  $P = 0.06$ ), IV기의 경우 재발위험이 2.50배로 증가하였다( $P < 0.001$ ).

## 9. 미국갑상선학회 진료권고안에 따른 재발 위험도 분류

2006년에 발표되어 2009년에 개정된 미국갑상선학회의 진료권고안에서는 갑상선암의 재발의 위험도에 따라서 환자를 3개의 분류로 나누고 있다[3]. 국소 및 원격 전이와 갑상선 외 침윤이 없으며, 육안적으로 종양이 모두 제거되고, 첫 진단적 방사성요오드 스캔상에서 갑상선 외부에 섭취가 없는 경우를 저위험군으로 분류하고 있으며, 중간위험군은 현미경적 갑상선 외 침윤이나 경부 림프절 전이 또는 혈관침윤이 있는 경우로 분류한다. 육안적 갑상선 외 침윤, 원격전이, 불완전한 절제 및 방사성요오드 치료 시에 지속적인 갑상선글로불린의 증가 중에 한 가지만 있어도 고위험군으로 분류된다.

본 연구의 대상환자들에서 적용한 결과는 Fig. 2D와 같고, 재발을 예측하는 데 유용하였다(log rank statistics = 56.93,  $P < 0.001$ ). 저위험군에 비해서 중간위험군과 고위험군의 재발은 각각 5.45배( $P = 0.001$ )와 13.57배( $P < 0.001$ )로 유의하게 증가하였다.

## 10. 갑상선 유두암의 재발에서 기존 병기 분류 간의 비교

본 연구의 대상환자에서 8가지의 병기 분류 체계를 비교한 결과는 Table 3과 같다. Cox-proportional hazards 모델에서 얻은  $G^2$ 과 PVE값을 이용한 결과, 재발을 예측하는 데 가장 유용한 분류 체계는 미국갑상선학회의 진료권고안에 따른 분류였다(PVE = 88.6%). 그 외에 MACIS (PVE = 79.5%)와 EORTC (PVE = 68.4%)에 의한 병기 체계도 재발을 예측하는 데는 유용함을 확인할 수 있었으며, NTCTCS나 AMES 분류는 가장 낮은 PVE 값을 보였다.

**Table 3.** Proportion of variation explained and ranking of the various staging systems for papillary thyroid carcinoma

Staging systems	$G^2$	PVE (%)	Ranking
EORTC	33.13	68.4	3
AMES	13.38	17.1	7
Clinical class	28.29	56.8	4
MACIS	38.85	79.5	2
OSU	26.16	51.3	5
NTCTCS	4.29	1.9	8
AJCC/UICC TNM staging	26.12	51.2	6
Risk stratification (ATA)*	45.43	88.6	1

$G^2$ , maximum likelihood ratio; PVE, proportion of variation in survival time explained; EORTC, staging of European Organization for Research and Treatment of Cancer; AMES, age, metastasis, extent and size; MACIS, metastasis, age, completeness of resection, invasion and size; OSU, staging of Ohio State University; NTCTCS, staging of National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study; AJCC, American Joint Committee on Cancer; UICC, International Union against Cancer; TNM, tumor, lymph nodes, and metastasis; ATA, American Thyroid Association.

\*Risk stratification for recurrence of thyroid cancer according to ATA guideline.

## 고 찰

본 연구는 최근 급속히 증가하고 있는 갑상선 유두암에서 재발을 예측하는 데 있어, 기존 병기 분류 체계들을 적용하고 비교 분석한 국내 첫 연구이다. 기존에 알려진 병기 체계들 중에서 가장 많이 사용하는 TNM 병기에 비해서 미국갑상선학회의 진료권고안에 따른 분류와 MACIS, 그리고 EORTC의 병기가 갑상선 유두암의 재발을 예측하는데 더 유용하였다. 한편, NTCTCS와 AMES는 대상 환자에서 재발을 예측하는 데 유용하지 못하였다.

일반적으로 암환자의 병기 설정은 환자의 예후를 예측하고, 질병 상태에 따른 위험도에 적절한 정도의 부작용을 감수한 치료가 적용 되도록 하기 위함이다. 또한 추적 관찰의 간격이나 추적 검사의 정도를 결정하는 데도 도움을 줄 수 있으며 임상 연구 및 의사들 간의 정보 교환을 가능하게 하는 등의 이점이 있기 때문이다. 분화 갑상선암에서도 환자의 예후를 예측하며 수술 후에 환자의 재발과 사망을 고려하여 추가 보조치료를 결정하기 위해서 병기를 설정한다. 일반적으로 최적의 치료를 받은 후 재발한 암환자는 특별한 치료에 반응할 가능성이 적고, 대개는 암의 진행이 비교적 빨라 사망의 가능성이 높다. 따라서 암의 예후와 치료 효과 등에 대한 연구는 최종적으로 환자의 생존 여부에 따라 판정하고 병기 설정의 기준도 사망 여부를 기준으로 생존율만을 말하는 것이 보통이다. 그러나 분화 갑상선암의 경우 그 경과가 매우 느리고, 재발한 경우라도 상당한 정도의 완화를 가져올 수 있는 치료법이 있으며 사망에 이르기까지의 기간이 매우 길다. 이러한 특징으로 인하여 재발 후 사망에 이르기까지의 긴 기간 동안 생존해 있는 환자가 많아서 재발한 상태에서 장기간 생존이 가능하다는 이유만을 예후가 좋다고 판정될 수 있는 문제가 있다. 또한 일반적인 수명의 증가에 의한 기대 여명이 늘어남에 따라 실제 재발하여 병을 가진 채로 불분명한 앞날을 살아간다는 것은 환자와 그 가족에게 엄청난 심리적 부담을 주게 된다. 따라서 분화 갑상선암의 경우에는 생존 여부 자체만으로 예후를 판정하는 것보다는 재발 여부를 고려하여 무병생존기간을 생각하는 것이 훨씬 더 타당하다.

현재까지 분화 갑상선암의 예후에 대한 여러 연구를 통해서 재발률과 생존율의 예측에 유용하다고 알려진 예후 인자는 진단 당시의 연령, 성별, 병리학적 분류 및 분화도, 원발 종양의 크기, 갑상선 외부 침윤, 림프절 전이, 원격 전이가 있다[1-10]. 이러한 예후 인자들을 바탕으로 하여 다양한 종류의 병기 체계들이 제안되어 왔지만 아직 합의된 결론을 얻지는 못한 것으로 보인다. 가장 흔히 사용하고 있는 AJCC/UICC-TNM 병기는 발병 연령에 의존하는 정도가 높고 해부학적 범위에 따른 분류로서 임상적 예후 인자들을 종합적으로 고려하지 않은 제한점이 있는 반면, 점수제에 따른 EORTC, MACIS 분류는 예후 인자를 충분히 고려한 장점이 있지만 임상적으로 적용하기에 복잡하다는 단점을 가지고 있다. 또한, 기존의 병기 분류가

제시된 연구들 중에서 재발률을 처음부터 고려한 연구는 clinical class와 OSU뿐이었다[6,8].

본 연구에서는 분화 갑상선암의 재발을 예측하는 데 있어서 가장 유용한 분류체계는 미국갑상선학회의 위험도 분류, MACIS, EORTC 병기 순이었다. 미국갑상선학회에서는 2006년 갑상선암의 진단과 치료에 관련된 진료지침을 통해서 TNM 병기를 대신하여 재발을 예측할 수 있는 분류를 제시하였으며 최근 개정된 진료권고안에서도 이러한 분류를 강조하고 있다[1,3]. 본 연구의 대상환자들에서도 이러한 위험도 분류가 갑상선 유두암의 재발을 가장 효과적으로 예측할 수 있었다. MACIS와 EORTC는 가장 오래된 병기 분류 체계이며 다양한 예후 인자를 포함하는 점수제를 바탕으로 한 분류로 종양 특이 사망률이나 재발률을 예측하는 데 있어서 효과적이었다[4]. 하지만, 점수제를 이용한 분류 자체가 임상적으로 적용하기 복잡한 한계가 있다. 또한, EORTC 분류에서는 대부분의 환자가 I기와 II기로 분류되면서, I기와 II기 사이에 무병생존율에 차이가 없었던 한계를 보였으며, MACIS의 경우에는 92% 가량이 I기에 분류되고 이들의 재발률이 상대적으로 높았고, II-IV기로 분류된 환자의 비율이 너무 적었다. 반면, 미국갑상선학회의 분류는 각 군의 저위험군과 고위험군이 각각 15%와 21%의 적절한 분포를 보이고 있으며, 저위험군에서는 재발이 거의 나타나지 않았고, 중간위험군과 고위험군의 재발의 상태 위험도가 각각 5배와 14배 정도로 증가되었다.

본 연구에서는 갑상선 유두암의 재발을 예측하기 위한 병기 분류 체계들을 비교하기 위한 방법으로는 PVE를 이용하였다. 이는 다양한 갑상선암의 병기 체계를 연구하는 이전의 연구들에서 이미 적용하였던 것으로[12-15] PVE 값이 높을수록 더 유용한 병기 분류 체계를 의미한다. 연구에 따라서 PVE가 높은 병기 체계에는 차이가 있었다. 분화 갑상선암으로 인한 암특이생존율을 비교한 Brierley 등 [12]의 보고는 TNM, OSU, EORTC 순서로 PVE가 높았고, Passler 등 [13]의 연구에서는 MACIS, EORTC, TNM 순서였다. 하지만 최근 홍콩에 있는 두 개의 3차 병원에서 갑상선 유두암 환자를 대상으로 한 비교 연구에서는 두 병원 모두에서 MACIS, TNM, EORTC 순서의 PVE 값을 보고함으로써 비슷한 인종과 동일 지역에서는 병기 체계의 분류가 일관성을 보일 수 있다는 것을 보여 주기도 했다[14]. 하지만 갑상선 유두암의 재발을 예측하는 분류 방법을 비교하기 위해서 PVE를 이용한 연구는 거의 보고된 적이 없다. 본 연구에서는 PVE를 바탕으로 했을 때 미국갑상선학회의 진료권고안에 따른 분류와 MACIS, EORTC 병기가 가장 유용하다는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 분화도가 좋은 갑상선 유두암만을 대상으로 하였기 때문에 본 연구의 결과를 갑상선 여포암이나 분화가 나쁜 다른 갑상선 유두암의 변이에는 적용할 수 없다는 점이다. 둘째, 1개의 병원에서 수술받은 환자들을 대상으로 하였기 때문에 본 연구의 결과를 한국인의 갑상선 유두암에 일반적으로 적용할 수 있을지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 수 있다. 셋

째, 갑상선 유두암의 암특이 생존율을 적용하지 못했다. 이는 다른 암과는 달리 갑상선 유두암의 경과가 길기 때문에 본 연구와 같이 10년 정도의 관찰기간을 통해서 암특이 생존율을 비교하는 것이 한계가 있기 때문이다. 이는 향후 20-30년 정도의 추적관찰 자료가 축적될 시점에서 추가 연구를 통해서 접근할 수 있을 것이다. 이러한 제한점들에도 본 연구는 비교적 많은 952명의 환자를 약 10년 동안 추적관찰한 결과를 바탕으로 갑상선 유두암의 무병생존율을 비교하였으며, 이를 통해서 갑상선 유두암의 재발과 관련된 독립적인 예후인자를 확인하고, 기존의 병기 분류 방법들을 비교한 점에서 의미 있는 연구라고 할 수 있다.

## 요약

**배경:** 종양 특이사항을 바탕으로 한 다양한 병기 분류 방법들이 갑상선암에서도 제시되었으나, 비교적 예후가 좋고 경과가 긴 분화 갑상선암에서는 아직 어떤 방법이 가장 효과적인 분류법인지에 대한 통일된 결론은 없다. 본 연구의 목적은 갑상선 유두암 환자들의 재발을 예측하는 데 있어서 가장 효과적인 병기 분류 방법을 확인하는 것이다.

**방법:** 1995년부터 2001년까지 서울아산병원에서 갑상선전절제술 또는 근전절제술을 받은 환자 중에서 초치료 시에 원격전이 발생되지 않았던 952명의 환자를 대상으로 하였다. 무병생존율과 관련된 예후인자를 다변량 분석을 통해서 확인하였으며 기존에 알려진 8가지 병기 분류 방법(EORTC, AMES, clinical class, MACIS, OSU, NTCTCS, TNM 및 미국갑상선학회 진료권고안에 따른 분류)을 대상 환자에 적용하여 비교 분석하였다.

**결과:** 약 10년간의 추적 관찰 중에 총 952명의 환자 중 146명(15.3%)에서 재발이 확인되었다. 갑상선 유두암의 무병생존율과 관련된 독립적인 예후 인자는 남성(hazard ratio [HR] = 1.7,  $P = 0.009$ ), 원발 종양의 크기(HR = 1.2,  $P < 0.001$ ), 갑상선 외 침윤(HR = 2.3,  $P < 0.001$ ), 중앙 경부림프절 전이(HR = 2.1,  $P < 0.002$ ), 그리고 측경부림프절 전이(HR = 4.2,  $P = 0.001$ )였다. 기존의 8가지 병기 분류 방법 중에서 NTCTCS는 무병생존율을 예측하는 데 유용하지 않았으며(PVE = 4.3%,  $P = 0.11$ ), 다른 7가지 분류 방법은 갑상선 유두암의 재발을 예측할 수 있었다. 미국갑상선학회 진료지침에 따른 분류법은 가장 효과적으로 재발을 예측할 수 있었으며(PVE = 88.6%), MACIS (PVE = 79.5%)와 EORTC (PVE = 68.4%) 순서로 재발 예측에 유용하였다.

**결론:** 갑상선 유두암의 재발을 예측하는 데에 가장 효과적인 병기 분류 체계는 미국갑상선학회 진료권고안에 따른 위험도 분류였으며, MACIS, EORTC 병기 분류도 유용하였다.

## 감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A092027).

## 참고문헌

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:109-142, 2006
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787-803, 2006
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167-1214, 2009
4. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M: A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 15:1033-1041, 1979
5. Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104:947-953, 1988
6. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71:414-424, 1990
7. 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 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114:1050-1057, 1993
8. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418-428, 1994
9. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd: Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 83:1012-1021, 1998
10. Greene FL: The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg* 87:13-15, 2002
11. Schemper M: The relative importance of prognostic factors in studies of survival. *Stat Med* 12:2377-2382, 1993
12. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B: A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 79:2414-2423, 1997
13. Passler C, Prager G, Scheuba C, Kaserer K, Zettinig G, Niederle B: Application of staging systems for differentiated thyroid carcinoma in an endemic goiter region with iodine substitution. *Ann Surg* 237:227-234, 2003

14. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY: Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg* 246:114-121, 2007
15. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY: Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 245:366-378, 2007