

갑상선 유두암의 크기에 따른 임상병리학적 특징

연세대학교 의과대학 외과학교실, 강남세브란스 병원 갑상선암센터

이주형 · 김형규 · 김석모 · 장호진 · 김법우 · 이용상 · 박정수 · 장항석

= Abstract =

Clinical and Pathologic Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma According to the Size of Primary Tumor

Joo Hyung Lee, MD, Hyung-Kyu Kim, MD, Seok-Mo Kim, MD, Ho Jin Chang, MD, Bup-Woo Kim, MD, Yong Sang Lee, MD, Cheong Soo Park, MD, PhD, Hang-Seok Chang, MD, PhD

Thyroid Cancer Center, Department of Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives : In papillary thyroid carcinoma (PTC), multiplicity and central or lateral lymph node metastases significantly affect the recurrence. This study was carried out to evaluate the clinical and histological characteristics of PTC according to the tumor size.

Materials and Method : Between January 1, 2009 and December 31, 2014, 12,269 PTC patients underwent thyroid surgery at the Thyroid Cancer Center, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Korea. We analyzed pathologic findings and clinical features according to the size of tumor

Results : The mean size of tumor was 0.89 ± 0.70 cm. The Central and lateral compartment metastases were observed 64.7% and 37.6% on the range that the primary tumor size is 1cm. There was a significant association between the PTC primary tumor size and multiplicity and cervical neck metastasis ($p < 0.001$).

Conclusion : The PTC primary tumor size for prediction of multiplicity and neck node metastasis can be helpful in optimization of the surgical extent for each patient.

KEY WORDS : Thyroid Papillary Carcinoma · Size · Central · Lateral · Metastasis.

서 론

갑상선 유두암은 갑상선암 중 가장 흔한 암종의 하나이며, 분화암 중에서 약 90% 이상을 차지한다.^{1,2)} 국소 재발률은 약 15~30%를 보이지만, 대부분의 갑상선 유두암은 경과가 매우 좋다.^{3,4)} 최근 갑상선 초음파 기술의 발전으로 미세유두암의 발견이 증가하여 TNM stage상 갑상선암의 병기도 낮아지고 있다.⁵⁾ 갑상선 미세유두암의 경우 좋은 경과를 보이더라도 재발로 인해 다시 수술을 하게 되는

경우 되돌이 후두신경의 손상이나 부갑상선 기능저하와 같은 합병증의 발생은 증가하게 된다.^{3,4,6)} 재발의 경우 대부분은 갑상선 주변의 림프절에서 일어나며 이는 림프절의 청소술과 많은 관련을 가진다.^{2,7,8)} 중앙경부 림프절의 경우 전이가 증명되지 않는다고 하더라도 예방적 청소술을 선호하는 경우가 있지만, 측경부 림프절 청소술의 경우 일본을 제외하고는 전이가 증명된 환자에서만 시행하는 경우가 많다.^{7,9,10)} 하지만 중앙경부 림프절의 청소로 인해 되돌이 후두신경 손상이나 부갑상선 기능저하를 피하기 위해 최근 중앙경부 림프절의 청소도 갑상선의 피막침범이 보이지 않고 미세유두암인 경우 생략하고자 하는 주장을 펼치는 그룹도 있다.^{11,12)}

갑상선 유두암의 경부 림프절의 전이여부를 수술 전 초음파 검사상 확실히 알기는 어렵다. 하지만 종양의 크기는

Received : October 26, 2015 / Revised : October 29, 2015

Accepted : October 31, 2015

교신저자 : 장항석, 06273 서울특별시 강남구 언주로 211 별관 8층 연세대학교 의과대학 외과학교실

전화 : (02) 2019-3370 · 전송 : (02) 3462-5994

E-mail : surghsc@yuhs.ac

명확하게 알 수 있다. 이에 저자들은 종양의 크기에 따라 분류하여 각 군에서 임상병리적 특성이 어떤지, 중앙경부 및 측경부 림프절 전이유무와의 관계가 어떤지를 비교분석하고 이들에 대한 치료방향에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

연세대학교 의과대학 강남세브란스 병원 갑상선암센터에서 2009년 1월 2014년 12월까지 갑상선암 절제술을 시행 받은 환자 중 갑상선 유두암으로 진단받은 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 성별, 나이, 병리결과, 암종의 크기와 다발성, 갑상선 피막외 침범, 갑상선염 여부, 중앙경부 림프절 및 측경부 림프절의 전이여부를 조사하였다.

해당 기간 동안 총 13,120 명의 환자가 갑상선암 수술을 시행받았다. 그 중 이전 갑상선암으로 수술을 받았던 환자나 갑상선암 종중 여포암, 수질암, 미분화암으로 수술을 받았던 환자, 그리고 갑상선에 방사선 치료 과거력이 있는 851 명의 환자를 제외하였다. 해당기간 동안의 총 13,120 명의 갑상선암 수술 환자 중 851 명을 제외하고 12,269 명의 환자를 조사하였다.

갑상선암의 기본적인 치료는 중앙 구역 경부 림프절의 경우 전이여부와 상관없이 병변측에서 예방적인 청소술을 시행 하였고, 측경부 림프절은 수술전 혹은 수술 중 전이가 확인된 환자에서 측경부 림프절 분류에 따른 Level II, III, IV의 측경부 림프절 청소술을 시행하였다.⁹⁾ 대상군을 암종의 크기에 따라 분류함에 있어 가장 흔한 2 cm이하의

경우에는 0.2 cm 간격으로 대상을 나누어 분류하였고, 2 cm 초과인 경우는 1 cm 간격으로 나누어 분류하였으며, 4 cm이상인 경우는 분류하지 않고 4 cm 초과군으로 하였다. 분류한 군에 따라 중앙경부 림프절 전이 유무, 측경부 림프절 전이유무, 피막침범 유무, 남녀 성비 차이등을 조사하였다. 통계분석은 SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고, chi-square test를 통하여 단변량 분석(univariate analysis)을 시행하였고, 이를 바탕으로 콕스 비례 위험 회귀(Cox proportional-hazard regression)를 통해 다변량 분석(multivariate analysis)을 시행하였다. 통계학적 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

본 연구에 조사된 갑상선 유두암으로 수술을 받은 환자 중에서는 여성은 9,734 명으로 전체 12,269 명에서 79.3%이며 남성은 2,532 명이었고, 평균 나이는 45.3 세(± 11.4)였다. 종양의 평균크기는 0.89 cm(±0.70)이었으며 그 중 1 cm 을 초과하는 갑상선암은 3,147 명(25.7%)이었다. 피막침범(extrathyroidal extension), 사종성 석회화(Psammomatous calcification)는 각각 6,354 명(51.8%)과 4,412 명(36.0%)에서 나타났으며, 다발성(Multifocality) 3,311 명(27.0%)에서 양측성(Bilaterality)은 1,812 명(14.8%)에서 관찰 되었다. 수술 중 확인한 갑상선염 소견은 4,333 명(35.3%)에서 확인할 수 있었다. 림프절 전이에 대해서는 5개 이상 전이된 경우가 1,009 명(8.2%), 중앙경부 림프절 전이는 4,642 명(37.8%)에서 측경부 림프절 전이는 1,327 명(10.8%)에서 관찰되었다(Table 1).

종양의 크기는 0~2 cm인 경우가 전체 12,269 명 중에서 11,674 명(95.2%)에서 대부분 차지하고 있었고, 크기에 따라 환자군을 나눈 결과 종양의 크기가 0.5 cm 이하인 경우가 4,146 명(33.8%), 0.5 cm초과 1.0 cm이하인 경우가 4,976 명(40.6%), 1.0 cm에서 2.0 cm까지 크기인 경우는 2,552 명으로 2.0 cm 이하 종양의 크기인 경우가 11,674(95.2%)였다. 나머지 2.0 cm에서 4.0 cm까지는 528 명(4.3%), 4 cm 초과인 경우가 67 명(0.5%)였다(Table 2).

종양의 크기에 따른 그룹화 후 확인한 결과를 보면 크기

Table 1. Patient clinicopathologic characteristics.

Variables	N= 12,269
Sex (female : male)	9,734 : 2,535 (79.3% : 20.7%)
Age (Mean ± SD)	45.3 ± 11.4
Age ≥ 45	6,148 (50.1%)
Type of Surgery	
Total : Less than total	8,832 : 3,437 (72.0% : 28.0%)
Primary tumor	
Size (cm)	0.89 ± 0.70
Size > 1cm	3,147 (25.7%)
Extrathyroidal extension	6,354 (51.8%)
Psammomatous calcification	4,412 (36.0%)
Mulfocality	3,311 (27.0%)
Bilaterality	1,812 (14.8%)
Thyroiditis	4,333 (35.3%)
Nodal status	
Metastasis	4,691 (38.2%)
Central compartment metastasis	4,642 (37.8%)
Lateral compartment metastasis	1,327 (10.8%)
Number of metastatic node ≥ 5	1,009 (8.2%)

Table 2. Number of patients with papillary thyroid cancer according to the primary tumor size

Primary tumor size	Number
0cm < and ≤ 0.5cm	4,146 (33.8%)
0.5 cm < and ≤ 1.0 cm	4,976 (40.6%)
1.0 cm < and ≤ 2.0 cm	2,552 (20.8%)
2.0cm < and ≤ 4.0cm	528 (4.3%)
4.0cm >	67 (0.5%)

Table 3. Clinicopathological features for the cases of papillary carcinoma according to the primary tumor size

	0.2cm	0.4cm	0.6cm	0.8cm	1.0cm	1.2cm	1.4cm	1.6cm	1.8cm	2.0cm	3.0cm	4.0cm	> 4.0cm
Sex (Male)	14.6%	17.1%	20.5%	21.0%	21.3%	20.8%	24.0%	26.7%	21.6%	24.4%	30.3%	31.7%	40.0%
Extrathyroid Extension	11.0%	28.6%	45.4%	57.5%	67.3%	70.6%	75.2%	75.8%	78.4%	81.7%	81.5%	84.1%	90.0%
Multifocality	9.8%	17.4%	23.7%	31.0%	31.0%	33.0%	35.1%	35.7%	37.7%	31.7%	29.0%	31.7%	30.0%
Central metastasis	13.2%	20.6%	30.4%	40.5%	46.3%	51.6%	54.5%	62.3%	63.6%	62.8%	69.1%	71.4%	63.3%
Lateral Metastasis	1.7%	2.1%	4.0%	6.8%	10.2%	17.8%	22.5%	26.9%	32.0%	32.9%	41.1%	55.6%	60.0%

Table 4. Clinicopathological features for the cases of papillary carcinoma according to the primary tumor size (In case of extra-thyroidal extension)

	0.2cm	0.4cm	0.6cm	0.8cm	1.0cm	1.2cm	1.4cm	1.6cm	1.8cm	2.0cm	3.0cm	4.0cm	> 4.0cm
Sex (Male)	6.5%	15.0%	18.7%	19.5%	20.9%	20.8%	23.7%	25.4%	21.0%	23.9%	29.7%	30.2%	37.0%
Multifocality	15.2%	18.8%	28.2%	34.9%	33.0%	34.2%	37.8%	38.8%	38.1%	33.6%	32.0%	32.1%	25.9%
Central metastasis	15.2%	24.8%	34.4%	44.7%	49.6%	55.0%	59.8%	64.8%	68.0%	68.7%	71.9%	75.5%	70.4%
Lateral Metastasis	4.3%	2.5%	5.8%	9.1%	11.0%	20.5%	26.5%	30.5%	34.3%	37.3%	43.4%	56.6%	66.7%

Table 5. Multivariate analysis of clinicopathologic findings for predicting the central compartment metastasis of papillary thyroid carcinoma

Variables	Odds ratio (95% confidence interval)	p-value
Sex (male)	1.729 (1.574 - 1.899)	<0.001
Age < 45	2.024 (1.869 - 2.188)	<0.001
Size > 1cm	1.613 (1.514 - 1.718)	<0.001
Multifocality	1.728 (1.585 - 1.883)	<0.001
Extrathyroidal extension	2.153 (1.987 - 2.334)	<0.001

가 커짐에 따라 남성 환자 비율 피막침범, 다발성, 중앙구역 경부 림프절 전이와 측경부 림프절 전이는 종양의 크기가 증가함에 따라 그 비율이 대체로 증가하는 경향을 보였다(Table 3). 그 중에서 피막 침범이 있는 환자군만 따로 확인하였을 때에도 종양의 크기가 커짐에 따라 비율이 증가하는 경향을 보였다(Table 4).

중앙구역 경부 림프절 전이 및 측경부 림프절 전이에 대하여 단변량 분석 후 의미있는 요인에 대해 다변량 분석을 진행하였을 때 통계학적으로 의미가 있는 경우 중앙구역 경부 림프절 전이에서는 남성, 45세 미만, 크기, 다발성, 피막침범이었다. 측경부 림프절 전이의 경우에서도 남성, 45세 미만, 크기, 다발성, 피막침범이었다. 이와 더불어 중앙구역 경부 림프절 전이가 있는 경우 측경부 림프절 전이에 대해 강한 상관관계를 보였다(Table 5,6).

고 찰

갑상선암의 적절한 치료를 위해 수술 전 검사를 통해 중앙구역 경부 림프절 전이와 측경부 림프절 전이를 예측하는 것은 수술의 방법을 결정하는 데 중요하다. 경부 림프절 전이가 생존에 영향을 주는 것에 대한 이점은 많지만 재발에 영향을 주는 중요한 요소인 것은 분명하다.⁷⁻⁹⁾ 하

Table 6. Multivariate analysis of clinicopathologic findings for predicting the lateral compartment metastasis of papillary thyroid carcinoma

Variables	Odds ratio (95% confidence interval)	p-value
Sex (male)	1.507 (1.308- 1.737)	<0.001
Age < 45	1.299 (1.138- 1.481)	<0.001
Size > 1cm	2.328 (2.151 - 2.519)	<0.001
Multifocality	1.607 (1.407 - 1.835)	<0.001
Extrathyroidal extension	2.227 (1.918 - 2.586)	<0.001
Central metastasis	6.289 (5.388 - 7.339)	<0.001

지만 재발의 위험을 줄이기 위해 경부 림프절 청소술을 광범위하게 시행하는 경우에는 수술합병증의 빈도가 올라갈 수 있다. 중앙경부 림프절의 경우 환측은 예방적 청소술을 시행하며, 반대측은 전이가 의심되는 커진 림프절이 있으면 berry picking의 기법으로 제거하는 경우가 많다.^{7,11,12)} 측경부 림프절 청소술의 경우 일본을 제외한 대부분의 나라에서 전이가 증명된 환자에서만 시행한다. 한편 기존의 연구에서 생존에 영향을 미치는 요소로 피막침범이 있다.^{5,9,13)} 따라서 수술 전 경부 림프절 전이 및 다발성 여부를 예측하여 적절한 수술 범위를 결정하는 것은 재발 방지 및 합병증 감소를 위해 반드시 필요하며, 생존에 영향을 미치는 피막침범 여부를 확인하는 것도 중요하다. 이전의 많은 연구에서 임상학적인 특징과 수술 전 영상학적인 검사를 통해 중앙구역 경부 림프절 전이 및 측경부 림프절 전이를 예측하고자 하였다.^{3,4,6,14,15)} 경부 림프절 전이에 영향을 미치는 중요한 임상병리학적 요소는 성별, 나이, 종양의 크기, 피막침범여부, 다발성 등이 있다. 본 연구에서도 경부 림프절 전이에 영향을 미치는 요소로 다변량 분석의 통계학적으로 의미가 있는 것은 성별, 나이, 종양의 크기, 다발성 여부, 피막침범 등이었다.

갑상선암의 재발을 줄이기 위해 경부 림프절의 전이를

예측하는 것은 중요하다. 수술 전 초음파나 경부 컴퓨터 단층촬영을 통해 경부 림프절 전이 여부를 예측할 수 있지만 위음성을 보이는 경우도 있다.^{16,17)} 이를 극복하기 위해 수술방내에서 의심이 되는 측경부 림프절을 추출하여 동결절편 검사를 통해 전이 여부를 확인하여 측경부 림프절 청소술을 시행하는 경우도 있다.⁶⁾ 이러한 행위는 수술 전 검사의 위음성을 극복하여 갑상선암의 재발을 줄이기 위함이다. 본 연구에서 이뤄진 종양의 크기에 따른 경부 림프절 전이 여부를 예측할 수 있다면 적절한 치료를 위한 하나의 단서가 될 수 있다.

재발의 영향을 미치는 요소 중 다발성의 경우 갑상선 절제범위를 결정하는데 중요하다. 기술의 발달로 갑상선 종양을 작은 크기까지도 찾을 수 있지만 모두 세침검사를 통해 확인할 수는 없다. 특히 작은 종양의 경우 수술 전 초음파의 형상을 통해 악성여부를 예측하기는 힘든 경우가 많다.^{18,19)} 따라서 원발암의 크기에 따라 다발성을 예측하는 것은 재발방지를 위해 중요하다. 본 연구에서와 같이 크기가 1 cm 이상인 경우 33%에서 다발성이 관찰이 되었고, 1.8 cm까지 다발성의 경향이 증가하였지만 더 큰 경우에는 다발성이 감소하였다. 이는 갑상선 유두암의 종류 중 하나인 여포성 변이에서는 다발성이 감소하여 생기는 원인으로 추측된다.

본 연구에서는 종양의 크기에 따라 분류를 하였을 때 갑상선 미세 유두암이 차지하는 비중이 74.4%로 대부분이었다. 많은 연구들이 갑상선 미세 유두암의 특징을 보여주는 것이 대부분이었지만 본 연구에서는 각각의 크기별로 분류하여 피막침범, 다발성, 경부 림프절 전이 여부를 확인하였다. 중앙구역 경부 림프절의 경우 크기가 증가함에 따라 지속적으로 전이 비율이 증가하였는데 1 cm 기준으로 보다 큰 경우에 있어서는 50% 이상에서 중앙구역 경부 림프절의 전이가 관찰되었다. 한편, 측경부 림프절 전이의 경우 전이가 발견이 되면 중앙구역 경부 림프절 청소술과는 달리 원래 있던 절개선으로 청소술을 시행하지 못한다. 이는 환자에게 민감한 부분이 될 수 있다. 비록 이전 연구에서 절개선의 길이에 따른 환자의 만족도에는 변함이 없다는 것이 증명된 것이 있긴 하지만 직접적인 노출이 되는 목 부위에 2배 이상의 절개선이 생기는 것은 환자에게 민감한 문제일 수 있다.²⁰⁾ 수술 전 검사에서 알 수 있는 종양의 크기에 따른 측경부 림프절 전이의 가능성을 환자에게 알려주는 것을 중요하다.

수술 전 검사를 통해 경부 림프절의 전이를 여부를 예측할 수 있고 세침검사를 통해 보다 정확성을 높일 수 있지만 술자에 따라 위음성으로 되는 경우도 많다. 또한 다발성의 경우 수술 전 검사에서 종양의 크기가 작은 경우 세침검사를 모두 시행할 수도 없고 시행한다고 하더라도 크기가

작아 술자에 따라서는 위음성으로 보고되는 경우가 많다. 하지만 수술 전 검사에서 종양의 크기는 명확하게 확인을 할 수 있다.

결론적으로 경부 림프절 전이와 다발성은 재발에 많은 영향을 주는 요인이다. 따라서 본 연구를 통해 갑상선 유두암의 종양의 크기에 따라 다발성과 경부 림프절 전이의 가능성을 확인함으로써 각각 환자에 맞는 적절한 수술 범위를 결정하는데 도움이 될 것이다.

중심 단어 : 갑상선유두암 · 크기 · 중앙구역 · 측경부 · 전이.

References

- 1) Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP. *Papillary microcarcinoma of the thyroid. J Surg Oncol. 2007;95:532-533.*
- 2) Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. *Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. Arch Surg. 1998;133:276-280.*
- 3) Kim KJ, Kim SM, Lee YS, Chung WY, Chang HS, Park CS. *Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. Ann Surg Oncol. 2015;22:125-131.*
- 4) Kim SM, Kim HK, Kim KJ, Chang HJ, Kim BW, Lee YS, et al. *Thyroidectomy without lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma with lateral neck lymph node metastases and negative intraoperative frozen section. Head Neck. 2014.*
- 5) Shaha AR. *TNM classification of thyroid carcinoma. World J Surg. 2007;31:879-887.*
- 6) Jun HH, Kim SM, Kim BW, Lee YS, Chang HS, Park CS. *Overcoming the limitations of fine needle aspiration biopsy: detection of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Yonsei Med J. 2015;56:182-188.*
- 7) Moo TA, Fahey TJ, 3rd. *Lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Semin Nucl Med. 2011;41:84-88.*
- 8) Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. Ann Surg. 2003;237:399-407.*
- 9) American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19:1167-1214.*
- 10) Rotstein L. *The role of lymphadenectomy in the management of papillary carcinoma of the thyroid. J Surg Oncol. 2009;99:186-188.*
- 11) Kammori M, Fukumori T, Sugishita Y, Hoshi M, Yamada T. *Therapeutic strategy for low-risk thyroid cancer in Kanaji*

- Thyroid Hospital [Review]. Endocr J. 2013.*
- 12) Takada H, Kikumori T, Imai T, Sawaki M, Shibata A, Kiuchi T. *Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection. World J Surg. 2011;35:1560-1566.*
 - 13) Association BT. *Guidelines for the management of thyroid cancer. Royal College of Physicians, 2007.*
 - 14) Kim SM, Chun KW, Chang HJ, Kim BW, Lee YS, Chang HS, et al. *Solitary lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. World J Surg Oncol. 2014;12:109.*
 - 15) Jun HH, Kim SM, Lee YS, Hong SW, Chang HS, Park CS. *Cervical bronchogenic cysts mimic metastatic lymph nodes during thyroid cancer surgery. Ann Surg Treat Res. 2014;86:227-231.*
 - 16) do Rosario PW, Fagundes TA, Maia FF, Franco AC, Figueiredo MB, Purisch S. *Sonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Ultrasound Med. 2004;23:915-920; quiz 921-912.*
 - 17) Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. *Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. World J Surg. 2008;32:1552-1558.*
 - 18) Park JS, Oh KK, Kim EK, Son EJ, Chang HS, Hong SW, et al. *Sonographic detection of thyroid cancer in breast cancer patients. Yonsei Med J. 2007;48:63-68.*
 - 19) Lee YS, Nam KH, Chung WY, Chang HS, Shigematsu N, Takami H, et al. *Practical management of well differentiated thyroid carcinoma in Korea. Endocr J. 2008;55:1015-1024.*
 - 20) Kim SM, Chun KW, Chang HJ, Kim BW, Lee YS, Chang HS, et al. *Reducing neck incision length during thyroid surgery does not improve satisfaction in patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272:2433-2438.*