

갑상선유두상암의 중앙림프절 전이율에 따른 N1a병기의 세분화

이민완 · 조진성⁺ · 조동훈 · 유영재 · 박민호 · 윤정한

전남대학교 의과대학 외과학교실

Subgrouping of N1a Stage Papillary Thyroid Carcinoma with Positive Node Ratio

Min-Wan Lee, MD, Jin-Seong Cho, MD⁺, Dong-Hoon Cho, MD, Young-Jae Ryu, MD,
Min-Ho Park, MD, PhD, Jung-Han Yoon, MD, PhD

Chonnam National University College of Medicine, Gwangju, Korea

= Abstract =

Background : The 2015 American thyroid association (ATA) guidelines greatly expanded section on risk stratification of thyroid cancer. Definition of “Low risk of recurrence” has expanded, by inclusion of small volume lymph node involvement, such as less than 5 lymph node metastases each smaller than 2mm in central compartment.

Purpose : We evaluated the number of positive nodes, Positive node ratio (PNR), recurrence, and radioablation therapy. Also, evaluated the safety of omitting strategy of radioablation after total thyroidectomy with PTC, especially on low-PNR N1a patients compared with high-PNR N1a patients.

Methods : Consecutive 147 N1a and 216 N0 patients who underwent total thyroidectomy with central neck dissection between 2003 and 2004 were enrolled. We divided 147 N1a patients into two groups, such as 96 high-PNR versus 51 low-PNR group according to 50% of PNR, and compared these two groups with N0 group.

Results: 7.2% (26/363) recurrences were occurred, and 21/147 (14.3 %) recurrences were on N1a patients, and 5/216 (2.3 %) were on N0 patients. Of these 21 recurrences in N1a stage patients, 20 (95.2 %) recurrences were occurred in high-PNR N1a group and only 1 (4.8 %) recurrence was in low-PNR N1a group. The recurrence of low-PNR N1a group was significantly lower than high-PNR N1a group (Log-rank p value = 0.003), but significantly not different from N0 group (Log-rank p value = 0.889). Although this study was a retrospective non-randomized trial with small number of patients, the 10-year recurrence of omitting RAI in low-PNR N1a patients with less than 50% of PNR were shown to be comparable with 216 N0 low risk patients.

Conclusion : Positive node ratio could be a useful predictor of recurrence and useful guidance postoperative management —rather than absolute number of positive node.

Key Words : Papillary thyroid carcinoma · Risk assessment · Radioactive hazard release.

서론

분화갑상선암의 치료는 수술적 절제, 갑상선자극호르몬억제요법, 그리고 방사성옥소치료가 주된 치료방법이

며,¹⁾ 수술 후 재발위험도를 평가한 뒤 각각의 치료에 관한 시행여부 및 강도를 조절하여 치료를 진행하게 된다.²⁾ 분화갑상선암의 재발 및 예후에는 나이, 성별, 원발암의 크기, 다발성 및 양측성 병변의 존재, 림프절전이여부, 전이림프절의 개수, 갑상선의 주변조직으로의 침범여부 등이 영향을 미친다고 보고되었다.²⁻⁶⁾ 국가별, 해당 학회 별로 다양한 가이드라인이 존재하지만,⁷⁾ 2006년 미국갑상선학회 가이드라인이 발표된 이후, 2009년 그리고 2015년 새로운 가이드라인이 주로 참고 된다.⁸⁾ 우리나라에서도 2007년 대한갑상선학회에서 진료권고안

Received: May 6, 2016

Revised: May 19, 2016

Accepted: May 23, 2016

⁺Corresponding author: 조진성, 광주광역시 동구 백서로 160, 전남대학교 의과대학 외과학교실

Tel: (062) 220-6356 Fax: (062) 227-1635

E-mail: sabiston@hotmail.com

을 발표하였으며,⁹⁾ 2010년 새로운 개정안을 발표하였다.¹⁰⁾

과거의 2009년 미국갑상선학회 가이드라인에서, 수술적 치료를 시행한 뒤 중앙림프절 전이가 존재하는 N1a 병기는 intermediate risk로 구분이 되어 있으며, 방사성옥소치료 여부에 관해서는 부족한 근거로 인하여 선택적으로 권유하고 있다.¹¹⁾ 하지만, 2015년 개정판에서는 N1a 병기는 low to intermediate risk로 보다 넓게 구분을 하고 있으며, 종양이 2-3cm 이상 큰 거나, 임상적 N1a, 그리고 주변조직으로의 침윤이 있는 경우 방사성옥소치료를 권유하고 있다. 하지만 림프절전이가 5개 미만 그리고 2mm 미만인 경우에는 근거가 부족하다고 기술하고 있으며 임상적 환자와 환자간의 상의 후에 의해 선택적으로 시행되고 있다.⁸⁾

전이림프절 개수 자체보다는 절제림프절 숫자로 나누어서 계산되는 전이율(positive node ratio)이 재발을 예측하는데 보다 유용하다고 보고되었다.^{12,13)} 이에 저자들은 재발에 미치는 인자 중 전이림프절 개수 및 전이율을 검토하여, N1a 병기환자들을 두 군으로 세분화할 수 있는지, 그리고 재발위험도가 낮으리라 예상되는 경우 방사성옥소치료를 시행하지 않을 수 있는지 검토해 보고자 하였다.

대상 및 방법

전남대학교병원에서 2003년 1월부터 2004년 12월까지 갑상선유두상암으로 수술한 환자를 대상으로 하였다. 총 환자는 979명이었으며, 이 중 반절제술은 181명에서, 그리고 전절제술과 동시에 측경부절제술까지 시행한 환자는 73명이었으며, 725명의 환자에서 전절제술을 시행하였다. 725명의 전절제술 환자들 중 363명(50.1%)에서 중앙림프절절제술을 시행하였으며, 362명(49.9%)에서는 중앙림프절절제없이 전절제술만 시행하였다. 연구 대상은 중앙림프절절제가 이루어지지 않았던 362명의 Nx 병기환자들을 제외하고, 중앙림프절절제를 동반하여 전절제를 시행한 N1a, N0 병기환자 363명을 후향적으로 분석하였다.

중앙림프절전이가 있는 N1a 병기환자는 147명(40.5%)이었으며, N0 병기환자는 216명(59.5%) 존재하였다. 이들을 대상으로 나이, 성별, 종양의 크기, 종양의 다발성 및 양측성, T 병기, 방사성옥소치료 여부, 재발양상등을 조사하였다.

세부분석으로 중앙림프절의 전이상태에 관하여 중점적으로 분석하였다. 중앙림프절로의 전이가 이루어진

질병강도를 파악하기 위하여 전이율(Positive node ratio)을 계산하였다. 전이율(Positive node ratio)은 (양성림프절 개수/ 절제림프절 개수)로 계산하였으며 백분율로 표현하였다. 전이율 50% 이상을 고전이율(high-positive node ratio) N1a군으로, 그 미만을 저전이율 N1a군으로 나누어 비교하고, N0군과도 비교하여 세 군의 차이점을 알아보려고 하였다.

통계분석은 IBM SPSS 21.0을 이용하여 chi-square test, t-test, scatter-plot analysis, cox-proportional hazard analysis, 그리고 kaplan-meyer survival curve로 분석하였으며, 유의수준은 p-value 0.05미만의 경우로 정의하였다.

결과

중앙림프절절제를 포함한 전절제술을 시행한 환자는 363명이었다. 이들 중 중앙림프절전이가 있는 N1a 병기환자는 147명(40.5%)이었으며, N0 병기환자는 216명(59.5%)이었다.

1. N1a 병기 및 N0 병기 환자간의 비교

중앙림프절 전이가 있는 N1a 병기환자는 N0 병기환자에 비하여, 평균연령이 낮았으며(43.5 ± 13.7세 Vs. 46.8 ± 11.4세, p=0.018), 45세 미만의 환자가 많이 분포하였다(55.1% Vs. 39.8%, p=0.004). 남성의 비율(12.9% Vs 8.3%, p=0.156), 다발성(30.6% Vs. 27.8%, p=0.559) 및 양측성(26.5% Vs. 20.8%, p=0.206)은 차이를 보이지 않았다(Table 1).

종양 크기의 중간값은 1.2 (0.1-5.8)cm, 1.0 (0.2-4.3)cm으로, N1a 병기환자의 종양 크기가 의미 있게 컸으며 (p<0.001), T3 혹은 T4병기의 비율도 46.3% Vs. 25.9%, p<0.001)로 보다 진행된 암의 분포가 높았다. 방사성옥소치료는 N1a 환자 중 63.9% (94/147)에서, N0 환자 중 5.6% (12/216)에서 시행되어 T병기 및 N병기가 높을수록 더 많이 시행되었다. 평균 97개월의 추적기간동안 26(7.2%) 명의 재발이 관찰되었으며, 147명의 N1a 병기에서 21(14.3%)명, 216명의 N0 병기에서 2(2.3%) 명의 재발을 보였다(Table 1).

중앙림프절절제를 시행한 전절제술 환자 363명에서 절제림프절은 평균 4.5개였으며, 전이림프절은 평균 1.3개였다. 전이율(Positive node ratio)은 전이림프절 숫자를 절제림프절 숫자로 나누어서, 백분율로 표현하였으며 평균 26.3%의 전이율을 보였다(Table 1).

97개월의 추적기간동안 26명, 즉 7.2%의 재발이 관찰되었다. 재발군에서의 전이율 분포를 알아보려고, 재발

Table 1. Description of 363 patients who underwent total thyroidectomy with central neck dissection

| Patients | All 363 | N1a 147 | N0 216 | p-value |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|---------|
| Age (years, mean ± SD) | 45.5 ± 12.5 | 43.5 ± 13.7 | 46.8 ± 11.4 | 0.018 |
| Age over 45 years | 196 (54.0 %) | 66 (44.9 %) | 130 (60.2 %) | 0.004 |
| Age less than 45 years | 167 (46.0 %) | 81 (55.1 %) | 86 (39.8 %) | 0.004 |
| Sex | | | | 0.156 |
| Female | 326 (89.8 %) | 128 (87.1 %) | 198 (91.7 %) | |
| Male | 37 (10.2 %) | 19 (12.9 %) | 18 (8.3 %) | |
| Tumor size (cm) | | | | |
| mean ± SD | 1.2 ± 0.7 | 1.4 ± 0.9 | 1.1 ± 0.6 | 0.000 |
| Median (range) | 1.0 (0.2-5.8) | 1.2 (0.1-5.8) | 1.0 (0.2-4.3) | 0.000 |
| Tumor Number | | | | |
| Solitariness | 251 (69.1 %) | 98 (66.7 %) | 153 (70.8 %) | 0.399 |
| Multiplicity | 105 (28.9 %) | 45 (30.6 %) | 60 (27.8 %) | 0.559 |
| Bilaterality | 84 (23.1 %) | 39 (26.5 %) | 45 (20.8 %) | 0.206 |
| T stage | | | | 0.000 |
| T1 or T2 | 239 (65.8 %) | 79 (53.7 %) | 160 (74.1 %) | |
| T3 or T4 | 124 (34.2 %) | 68 (46.3 %) | 56 (25.9 %) | |
| N stage Characteristics | | | | |
| Retrieved nodes (median (range)) | 4.5, 4 (1-23) | 5.84, 5 (1-22) | 4.53, 3 (1-23) | 0.000 |
| Positive nodes (mean, median (range)) | 1.3, 0 (0-16) | 3.16, 2 (1-16) | 0 | 0.000 |
| Ratio of positive node (%) | 26.3, 0 (0-100) | 65, 75 (5-100) | 0 | 0.001 |
| RAI therapy | | | | 0.000 |
| Done | 106 (29.2 %) | 94 (63.9 %) | 12 (5.6 %) | |
| Omitting RAI ^{a)} | 257 (70.8 %) | 53 (36.1 %) | 204 (94.4 %) | |
| Pathologic Recurrence | 26 (7.2 %) | 21 (14.3 %) | 5 (2.3 %) | 0.000 |
| Recurrence after No RAI ^{a)} | 9/257 (3.5 %) | 4/53 (7.5 %) | 5/204 (2.5 %) | 0.399 |
| Recurrence after RAI ^{a)} | 17/106 (16.0 %) | 17/94 (18.1 %) | 0/12 (0.0 %) | 0.066 |
| Central recurrence | 15 (4.1 %) | 11 (7.5 %) | 4 (1.9 %) | 0.013 |
| Lateral recurrence | 16 (4.4 %) | 15 (10.2 %) | 1 (0.5 %) | 0.000 |
| Follow up loss | 125 (34.4 %) | 40 (27.2 %) | 85 (39.4 %) | 0.076 |
| Duration (Mo) | 97 (2-114) | 95 (2-114) | 95 (7-114) | 0.126 |

a) RAI (Radioactive iodine ablation)

군 및 비재발군 두 군으로 나누어 전이율의 분포를 산포도를 이용하여 확인하였다. 재발은 절제림프절에 비하여 중앙림프절로의 전이림프절의 숫자가 더 많은, 즉 전이율이 높은 환자들에서 재발이 더 많았다(Fig. 1).

2. 전이율에 따른 N1a 병기의 세분화

전이율이 높을수록 즉, 전이림프절 개수가 많고 절제림프절 개수가 적을수록 재발이 많음이 보고되었다.¹²⁾ 이러한 근거를 토대로 N1a 병기환자들을 고전이율 N1a군과 저전이율 N1a군으로 나누어서 비교하였다. 전이율의 평균값은 65%였으며, 중간값은 75%였다. 하지만, 재발위험도가 낮은 환자를 예측하는 민감도를 높이고, 계산이 용이하고 임상적 활용성을 높이기 위하여 절단값 (cut-off value)을 50%로 정하였다. 즉 전이율이 50% 이상

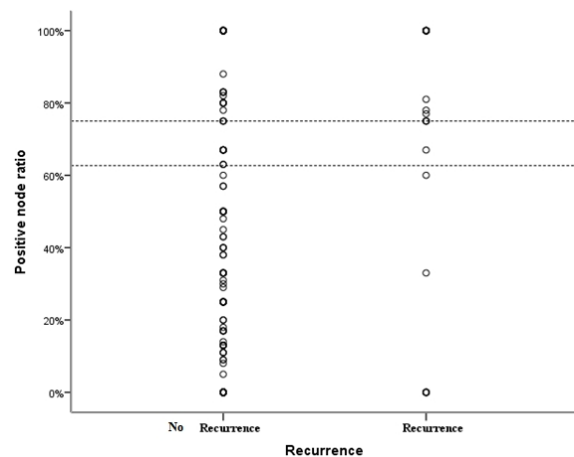


Fig 1. Distribution of positive node ratio according to recurrence.

인 96명의 환자를 고전이율 N1a, 50% 미만인 51명의 환자를 저전이율 N1a군으로 나누어서, N0 병기환자군과 비교하였다(Table 2).

3. 고전이율 N1a, 저전이율 N1a, 그리고 N0군과의 비교

고전이율 N1a군에서 나이 및 성별은 저전이율 N1a군과 차이를 보이지 않았으나, 종양의 크기가 컸으며 (1.2cm Vs. 1.0cm, $p=0.043$), T3 혹은 T4 병기의 비율이 높았다(54.2% Vs. 31.4%, $p=0.008$). 또한 고전이율 N1a군은 절제림프절 수가 적었으며(4.7 Vs 8.1, $p<0.001$), 전이 림프절 수는 많아서(3.9 Vs. 1.8, $p<0.001$), 평균 전이율은 88%로 저전이율 N1a군의 29%에 비하여 높았다.

저전이율 N1a군은 N0병기군과 비교하여 성별, 종양의

크기, 그리고 T3 혹은 T4병기의 분포는 차이가 없었으나 보다 젊은 환자들이 분포하였으며(39.0세 Vs. 47.0세, $p=0.012$), 45세 미만의 젊은 환자가 더 많았다(58.8% Vs. 39.8%, $p=0.014$). 방사성옥소치료는 고전이율 N1a군의 74.0%, 저전이율 N1a군의 45.1%에서, 그리고 N0군은 5.6%에서만 시행하여 질병강도가 높을수록 많이 시행되었다.

각 군별 재발은 평균 97개월의 추적기간동안 20.8%, 2.0%, 그리고 2.3% 발생하여, 고전이율 N1a군에서 대부분의 재발을 보였으나($p=0.002$), 저전이율 N1a군은 N0군과 비교하여 차이를 보이지 않았다 ($p=0.878$) (Table 2).

4. Cox 모형을 이용한 다변량 분석

재발에 미치는 영향력을 분석하기 위하여 Cox 모형을

Table 2. Comparison N1a patients after subgrouping into two groups with positive node ratio

| Patients | N1a | p-value | N1a | p-value | N0 |
|--|----------------|---------|---------------|---------|----------------|
| | PNR \geq 50% | | PNR <50% | | PNR = 0 |
| | 96 (65.3%) | | 51 (34.7%) | | 216 |
| Age (years, median(range)) | 43.5 (15-78) | 0.412 | 39.0 (24-70) | 0.012 | 47.0 (20-73) |
| Age over 45 years | 45 (46.9 %) | 0.602 | 21 (41.2 %) | 0.014 | 130 (60.2 %) |
| Age less than 45 years | 51 (53.1 %) | 0.602 | 30 (58.8 %) | 0.014 | 86 (39.8 %) |
| Sex | | | | | |
| Female | 80 (83.3 %) | 0.074 | 48 (94.1 %) | 0.774 | 198 (91.7 %) |
| Male | 16 (16.7 %) | 0.074 | 3 (5.9 %) | 0.774 | 18 (8.3 %) |
| Tumor size (cm) | | | | | |
| Median (range) | 1.2 (0.2-5.8) | 0.043 | 1.0 (0.2-3.5) | 0.353 | 1.0 (0.2-4.3) |
| Tumor Number | | | | | |
| Solitariness | 66 (68.6 %) | 0.462 | 32 (62.7 %) | 0.260 | 153 (70.8 %) |
| Multiplicity | 26 (27.1 %) | 0.203 | 19 (37.3 %) | 0.182 | 60 (27.8 %) |
| Bilaterality | 26 (27.1 %) | 0.835 | 13 (25.5 %) | 0.468 | 45 (20.8 %) |
| T stage | | | | | |
| T1 or T2 | 44 (45.8 %) | 0.008 | 35 (68.6 %) | 0.431 | 160 (74.1 %) |
| T3 or T4 | 52 (54.2 %) | 0.008 | 16 (31.4 %) | 0.431 | 56 (25.9 %) |
| N stage Characteristics | | | | | |
| Node Positive (mean, median (range)) | 3.9, 3 (1-16) | 0.000 | 1.8, 1 (0-10) | | 0 |
| Nodes harvested (mean, median (range)) | 4.7, 3 (1-18) | 0.000 | 8.1, 8 (3-22) | 0.000 | 4.53, 3 (1-23) |
| Ratio of positive node (%) | 88 (50-100) | 0.000 | 29 (5-48) | | 0 |
| RAI therapy | | | | | |
| Done | 71 (74.0 %) | 0.001 | 23 (45.1 %) | 0.000 | 12 (5.6 %) |
| Omitting RAI ^{a)} | 25 (26.0 %) | 0.001 | 28 (54.9 %) | 0.000 | 204 (94.4 %) |
| Pathologic Recurrence | 20 (20.8 %) | 0.002 | 1 (2.0 %) | 0.878 | 5 (2.3 %) |
| Recurrence after No RAI ^{a)} | 4/25 (16.0 %) | 0.043 | 0 | 0.402 | 5/204 (2.5 %) |
| Recurrence after RAI ^{a)} | 16/71 (22.5 %) | 0.062 | 1/23 (4.3 %) | 0.464 | 0/12 (0.0 %) |
| Central recurrence | 11 (11.5 %) | 0.009 | 0 | 0.327 | 4 (1.9 %) |
| Lateral recurrence | 14 (14.6 %) | 0.020 | 1 (2.0 %) | 0.265 | 1 (0.5 %) |
| Follow up loss | 28 (29.2 %) | 0.744 | 15 (29.4 %) | 0.399 | 85 (39.4 %) |
| Duration (Mo) | 87.5 (2-114) | 0.451 | 98.0 (7-113) | 0.780 | 95 (7-114) |

a) RAI (Radioactive iodine ablation)

이용하여 위험비(Hazard ratio, HR)를 산출하였다(Table 3). 45세 미만의 젊은 연령(HR=1.61, p=0.309), 남성(HR=1.22, p=0.753), T3 혹은 T4 병기(HR=0.70, p=0.435), 1센티미터 이상의 크기(HR=0.75, p=0.568) 등은 재발에 미치는 위험비에서 차이를 보이지 않았으며, 통계적으로도 특이하지 않았다. 방사성옥소치료 여부도 다행히 재발에 영향을 미치지 않았다. 즉 N1a군으로 방사성옥소치료의 대상이지만 여러가지 이유로 인하여 방사성옥소치료를 시행하지 않았던 환자에서 재발 위험비는 0.67이었으며, 통계적으로도 차이가 없었다(p=0.495).

하지만, 50% 이상의 양성림프절 전이를 보인 고전이율 N1a군은, 저전이율 N1a군에 비하여 12.0배의 위험비를 보이고 통계적으로도 유의하게 확인되었다(p=0.018) (Table 3).

5. Kaplan-Meyer 방법을 이용한 재발 비교

고전이율 N1a, 저전이율 N1a, 그리고 N0군으로 세 군의 재발을 Kaplan-Meyer방법을 이용하여 비교하였다. 평균 97개월의 기간 동안 세 군에서 각각 20.8%(20/96), 2.0%(1/51), 2.3%(5/216)의 재발이 발생하였다(Fig. 2).

저전이율 N1a군은 51명 중 1명이 재발하여 2.0%의 재발을 보였으며, 이는 96명중 20명이 재발한 고전이율 N1a군에 비하여 재발이 적었으며 통계적으로 유의하였다(2.0% Vs. 20.8%, p=0.003). 하지만 저전이율 N1a군은

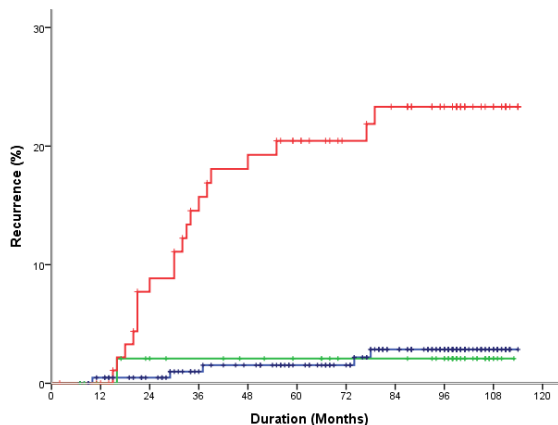


Fig.2. Kaplan-Meier survival curves of recurrences within low PNR group versus high PNR and N0 group. The recurrence of low PNR group (green line) was significantly lower than high PNR group (red line, Log-rank p value = 0.003), but significantly not different from N0 group (blue line, Log-rank p value = 0.889) (Fig. 1).

216명중 5명이 재발한 N0 군과 비교하여서는 재발에 차이가 없었다(2.0% Vs. 2.3%, p=0.889). 또한, 기준값으로 정한 50%의 전이율은 N1a병기환자를 두 군으로 세분하는데 유용함을 확인할 수 있었다.

고찰

분화갑상선암의 수술적 치료를 시행한 뒤 첫 외래 방문 시, 환자의 수술 소견 및 TNM병기에 따라서 재발위험도를 평가한 뒤, 갑상선자극호르몬억제요법 및 방사성

Table 3. Cox proportional hazard analysis on Recurrence after Total Thyroidectomy with central neck dissection

| Factors | patients | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|----------------------------------|----------|---------------------|---------|-----------------------|---------|
| | | HR | p-value | HR | p-value |
| Age | | | | | |
| Age over 45 years | 66 | 1.00 (reference) | | 1.00 (reference) | |
| Age less than 45 years | 81 | 1.50 (0.60-3.71) | 0.383 | 1.61 (0.64-4.01) | 0.309 |
| Sex | | | | | |
| Female | 128 | 1.00 (reference) | | 1.00 (reference) | |
| Male | 19 | 1.25 (0.37-4.23) | 0.724 | 1.22 (0.52-4.23) | 0.753 |
| T stage | | | | | |
| T1 or T2 | 79 | 1.00 (reference) | | 1.00 (reference) | |
| T3 or T4 | 68 | 0.98 (0.42-2.30) | 0.954 | 0.70 (0.28-1.73) | 0.435 |
| Tumor size | | | | | |
| Less than 1.0cm | 44 | 1.00 (reference) | | 1.00 (reference) | |
| Over 1.0cm | 103 | 1.00 (0.39-2.58) | 0.998 | 0.75 (0.28-2.01) | 0.568 |
| RAI^{a)} | | | | | |
| RAI done | 94 | 1.00 (reference) | | 1.00 (reference) | |
| Omitting RAI on N1a | 53 | 0.46 (0.16-1.37) | 0.164 | 0.67 (0.22-2.10) | 0.495 |
| PNR (Positive node ratio) | | | | | |
| less than 50 % | 51 | 1.00 (reference) | | 1.00 (reference) | |
| More than 50 % | 96 | 11.22 (1.5-83.67) | 0.018 | 12.02 (1.54-93.70) | 0.018 |

a) RAI (Radioactive iodine ablation)

옥소치료의 시행여부 및 강도를 상의하게 된다.^{7,8,11,14} 한국을 포함한 전세계적으로 미세유두상암의 증가로 인하여¹⁵⁻¹⁷ 보다 많은 환자를 재발위험이 낮은 low risk 쪽으로 평가하고, 수술 범위도 전절제보다는 반절제 쪽으로, 그리고 방사성옥소치료 또한 가능한 시행하지 않거나 적은 용량으로 시행하는 방향(Less is more)으로 변화하고 있다.^{8,18} 이로 인하여 N1a 병기는 애매하게 low to intermediate risk로 재발위험도가 하향 및 확대되었고, 5개미만 그리고 2mm 미만의 림프절전이가 있는 경우는 근거가 부족하다는 이유로 환자 및 임상과의 상황에 따라 경험적으로 시행하는 쪽으로 변화하였다.⁸

본 연구에 포함된 환자들 중 N1a병기환자에게는 대개 방사성옥소치료를 권유하였다.¹⁾ 림프절전이여부 이외에도 나이, 성별, 갑상선외침범, TNM 병기 등을 종합적으로 판단하였으며, 환자와의 첫 외래 대면 시 방사성옥소치료에 관하여 상의하였다. 본 연구에서는 N1a 병기군의 63.9%에서, N0 병기군의 5.6%에서 방사성옥소치료를 시행하였다. 즉 36.1%의 N1a 병기군은 방사성옥소치료를 시행하지 않았는데, 이들은 추후 임신을 고려하는 젊은 여성 및 배우자, 사회경제적으로 어려운 상황 등의 이유로 방사성옥소치료를 주저하였다. 하지만 재발위험도가 높은 환자들은 가능한 방사성옥소치료를 시행 받도록 재 권유하였으며, 반대로 위험도가 낮은 환자들은 좀 더 신중히 추적하면서 환자 및 보호자의 동의 하에 방사성옥소치료를 시행하지 않았다.

데이터를 제시하지는 않았지만, 세부분석에서 N1a병기환자를 전이림프절 개수 5개 미만 그리고 이상의 두 군으로 나누어서도 재발에 관한 분석을 시행하였다. 하지만, 산포도 및 Kaplan-Meier 분석에서 차이점을 보여주지 못하였다. 그러나 전이림프절 개수를 절제림프절 개수로 나누어서 계산한 전이율(Positive node ratio)은 산포도 및 Kaplan-Meier 분석으로 재발에 명확한 차이를 보였다. 즉 고전이율 N1a가 재발이 많았으며(Fig. 1), 고전이율 N1a군과 저전이율 N1a군으로 나누어 시행한 Kaplan-Meier 분석은 N1a 병기를 고위험군과 저위험군으로 좀 더 명확히 구분할 수 있었다. 즉 저전이율 N1a군은 고전이율 N1a군에 비하여 재발이 현저하게 낮았으며 ($p=0.003$), N0 병기환자와 차이를 보이지 않았다 ($p=0.889$).

가이드라인에서 표현하는 5개 미만의 전이림프절 개수로 N1a 병기의 세분화가 잘 되지 않았던 이유는, 본 연구에 포함된 10여년 전 환자들에게 예방적 중앙림프절절제와 치료적 중앙림프절절제가 혼재되어서, 절제림프절 개수가 평균 5.8개로 비교적 적은 것이 원인이라 생각하고 본 연구의 제한점이라 생각한다. 이에 반해,

전이율(Positive node ratio)은 (양성림프절 개수/ 절제림프절 개수)로 계산된다. 분자인 양성림프절 개수가 많을수록 질병강도가 높고 재발위험이 높다는 것을 의미하며, 분모인 절제림프절 개수가 많을수록, 중앙림프절에 관한 절제가 많이 이루어지고 수술적 완결도가 높고 재발위험이 낮아진다는 것을 의미하게 된다. 즉, 저전이율 N1a군은 질병강도가 약하고, 수술적 완결도가 높은 환자를 의미하게 된다. 이로 인하여 저전이율 N1a병기는 -N1a 병기에 속하지만 -N0 병기환자와 비슷한 재발을 보였다. 결국 전이율이 양성림프절 개수보다 더 정확하게 저위험도 N1a 병기를 구분해 낼 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 1) 10 여년 전 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였고 2) 예방적 및 치료적 중앙림프절절제술 환자가 혼재되어 있으며, 3) 30% 정도의 추적소실(follow-up loss)이 발생한 점, 4) 전이림프절의 크기 및 미세전이(micrometastasis)에 관한 검토 부족, 5) 표본선정편파(Selection bias) 등을 들 수 있다. 표본선정편파로 인한 것인지 실제 방사성옥소치료가 재발방지에 효과가 없는지 전향적 연구로 확인이 필요하지만, 본 연구에서는 N1a 병기환자 중 방사성옥소치료를 시행하지 않았어도, 10년 재발률에 차이를 보이지 않았다. 이는 방사성옥소치료를 시행하지 않는 환자군은 저전이율 N1a 병기라는 사항 외에도, 재발위험도가 낮으리라 예상되는 크기가 작고, 주변조직으로의 침윤이 적은 환자들을 은연 중 포함되어 표본선정편파가 있으리라는 점이다. 이러한 점은 추 후 전향적 방법으로 자세한 연구가 필요하리라 생각한다.

최근 미세유두상암의 증가로 인하여 보다 많은 환자를 재발위험이 낮은 low risk 범주로 평가하려 하고, 수술 범위의 축소, 방사성옥소치료에 대한 적응증 및 용량을 축소하는 방향으로 변화하고 있다. 재발위험도 평가에 다양한 사항이 고려되지만, 이 중 전이림프절 개수보다는 중앙림프절 전이율(Positive node ratio)이, N1a병기를 “low and intermediate risk”가 아닌 “low versus intermediate risk”로 좀 더 명확히 구분할 수 있겠다. 이러한 재발위험도 세분화는 수술 후 치료 방법들의 적응증 선정 및 용량 결정에 도움을 주어, 보다 정확한 환자맞춤형치료에 도움이 되리라 생각한다.

결론

중앙림프절 전이율(Positive node ratio)은 갑상선유두상암의 N1a병기에 속한 환자를 재발이 높은 고위험군과 재발 위험이 낮은 저위험군으로 세분화하는데 전이림프

절 개수보다 유용하였다. 또한 중앙림프절 전이율이 낮은 저전이율 N1a군의 경우 — N1a병기에 속하지만 —, N0병기군과 재발의 차이를 보이지 않았다.

중심 단어 : 갑상선유두상암 · 재발위험도 평가 · 방사성옥소치료.

References

- 1) Mazzaferri EL, Kloos RT. *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463.
- 2) 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* 1993;114:1050-1057; discussion 1057-1058.
- 3) Cho JS, Yoon JH, Park MH, Shin SH, Jegal YJ, Lee JS, et al. *Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: retrospective stratification into three groups. J Korean Surg Soc* 2012;83:259-266.
- 4) Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, et al. *Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy. World J Surg* 2010;34:1285-1290.
- 5) Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. *Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. Cancer* 1997;80:2268-2272.
- 6) Cho BY, Choi HS, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, et al. *Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades. Thyroid* 2013;23:797-804.
- 7) Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. *AAACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Endocr Pract* 2001;7:202-220.
- 8) 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;26:1-133.
- 9) Kim WB, Kim TY, Kwon HS, Moon WJ, Lee JB, Choi YS, et al. *Review Articles : Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. Endocrinology and metabolism* 2007;22:157-187.
- 10) 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. Endocrinology and metabolism* 2010;25:270-297.
- 11) 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.
- 12) Ryu IS, Song CI, Choi SH, Roh JL, Nam SY, Kim SY. *Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma. Ann Surg Oncol* 2014;21:277-283.
- 13) Lee SG, Ho J, Choi JB, Kim TH, Kim MJ, Ban EJ, et al. *Optimal Cut-Off Values of Lymph Node Ratio Predicting Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. Medicine* 2016;95.
- 14) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2006;16:109-142.
- 15) Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. *Korea's thyroid-cancer "epidemic"—screening and overdiagnosis. N Engl J Med* 2014;371:1765-1767.
- 16) Lee YS, Chang HS, Park CS. *Changing trends in the management of well-differentiated thyroid carcinoma in Korea. Endocr J* 2016.
- 17) Davies L, Welch HG. *Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2014;140:317-322.
- 18) Kim B, Yousman WP, Wong WX, Cheng C, McAninch EA. *Less is More: Comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancer. Thyroid* 2016.