

갑상선 유두암 환자에서
국소 림프절 재발

연세대학교 대학원
의 학 과
김 성 철

갑상선 유두암 환자에서
국소 림프절 재발

지도교수 강 성 준

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2010년 1월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 성 철

김성철의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2010년 1월 일

감사의 글

2년 동안의 대학원 생활을 마무리하면서 논문이 완성되기까지 많은 분들의 도움과 격려가 있었습니다.

먼저 각별한 지도와 격려, 그리고 세심한 배려를 아끼지 않으신 은사 강성준 교수님과 논문의 완성도를 위하여 지도와 조언을 아끼지 않으신 홍인수 교수님, 박광화 교수님께도 감사 드립니다. 무엇보다도 본 연구에 전념할 수 있도록 도와주신 원주의대 외과학 교실에도 감사 드립니다.

끝으로 하나님의 사랑 안에서 지금까지 저를 키워주시고 믿어주신 부모님과 장인, 장모님, 사랑과 믿음으로 항상 함께한 나의 아내 지혜와 우리 두 공주 민서, 은서와 함께 이 작은 완성의 기쁨을 나누고 싶습니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
제 1 장 서론	3
제 2장 재료 및 방법	4
2.1. 재료	4
2.2. 방법	4
2.2.1. 진단 및 최초 수술	4
2.2.2. 재발과 관련된 위험 인자 비교	4
2.2.3. 일차 수술 후 보조치료	4
2.2.4. 일차 수술 후 추적관찰	5
2.2.5. 재발 수술의 방법	5
2.2.6. 환자의 추적	5
2.2.7. 통계	6
제 3장 결과	7
3.1. 임상적 특징	7
3.1.1. 성별 및 연령	7
3.1.2. 최초 수술 방법	7
3.1.3. 병리 조직학적 특징	8
3.2. 재발과 관련된 위험인자	9
3.2.1. 단변량 분석	9
3.2.2. 다변량 분석	11
3.3. 재발의 진단	11
3.4. 재발의 수술	12
3.5. 재발 림프절 분포의 양상	13
3.6. 재발 치료 후의 경과	14
제 4장 고찰	15
제 5장 결론	18
참고문헌	20
영문요약	22

그림 및 표 차례

Table 1. Patients demographic data.....	7
Table 2. Type of primary operation.....	8
Table 3. Patients clinical characteristics.....	9
Table 4. Clinicopathological details.....	10
Table 5. Multivariable logistic regression analysis of locally lymph nodal recurrence.....	11
Table 6. Diagnosis of local recurrence.....	12
Table 7. Operation of local recurrence.....	12
Table 8. Distribution pattern of nodal recurrence.....	13
Figure 1. Local nodal recurrence by neck level.....	14

국문요약

갑상선 유두암 환자에서 국소 림프절 재발

갑상선 분화암은 최선의 치료에도 불구하고 8~23%의 재발을 경험한다고 보고하고 있다. 이 중 80~90%가 국소 재발 형태로 나타난다. 최근 일반적으로 경부 림프절 침범은 전체 생존율에 영향을 주지 않지만 국소 재발에서 나쁜 예후, 높은 합병증과 사망률로 인해 환자 삶의 질에 악영향을 미친다고 보고하고 있다.

본 연구는 갑상선 유두암으로 일차 수술을 시행한 환자 중 국소 림프절 재발로 수술을 시행한 환자에서 재발 기간, 진단 및 특징, 재발 림프절의 분포, 치료 등을 분석하여, 재발을 줄일 수 있는 방법과 재발에 미치는 예후 인자 등을 알아보기 위해 연구하고자 한다. 1994년 1월부터 2008년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 외과학 교실에서 갑상선 유두암으로 진단을 받고 일차 수술을 시행한 환자 중 국소 림프절 재발로 수술을 시행한 23명을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 갑상선 유두암으로 일차 수술 후 경부 림프절 전이로 재수술을 시행한 환자는 총 23명이었다. 남자는 8(35%)명, 여자는 15(65%)명이었고, 평균 연령은 48.0(26~70)세였으며, 45세 이상이 15(65%)명, 45세 미만이 8(35%)명이었다. 일차 수술 시 임상병리학적 특징으로 종양의 크기는 평균 2.56cm이었으며, 갑상선 피막을 침범한 경우는 21(91.3%)였으며, 갑상선 주위 조직으로의 침범은 15(65.2%)에에서 관찰되었다. 림프절 전이가 있었던 경우는 17(73.8%)으로 중앙 경부 림프절 전이가 14예, 측경부 림프절 전이가 3예였다. 분화 갑상선 암의 예후 예측인자인 MACIS score는 평균 5.67(4.55~7.8)이었다. 재발에 영향을 주는 위험 인자로 단변량 분석상 남성 ($p=0.007$), 2cm 이상 종양의 크기 ($p<0.001$), 피막 침범 ($p<0.001$), 갑상선 주위 조직 침범 ($p=0.006$), 림프절 전이 ($p=0.011$), 높은 MACIS score ($p=0.046$)인 경우 통계학적으로 의미 있게 나왔으며, 다변량 분석상 2cm 이상 종양의 크기 ($p=0.035$), 갑상선 피막 침범 ($p<0.001$)이 95% 신뢰구간에서 재발과 관련된 독립적인 인자로 의미가 있었다. 첫 수술 후부터 재발까지의 무병 기간은 평균 65.2(3-184)개월이었다. 재발 수술은 선택적 경부 림프절 절제술을 시행 받은 환자가 17(74%)였으며, 6(36%)에에서는 변형 광범위 림프절 절제술을 시행

받았다. 재발 수술 후 합병증은 총 3예에서 발생했으며, 유미루 2예, 유미홍 1예였다. 23명의 림프절 재발 환자 중 4(17.3%)명에서 중앙 경부 림프절에 재발했으며, 19(82.7%)명에서는 측경부 림프절에 재발이 발생하였다. 측경부 림프절 재발 중 단일 레벨을 침범한 경우가 11예였으며, 가장 많은 양성율을 보이는 구역은 Level III, II 순으로 나타났다. 8(34.7%)예에서 2차 재발이 있었으며, 6예가 측경부 림프절 전이, 2예에서 측경부 림프절 전이와 폐 및 뼈 전이가 동반되었다. 갑상선 암으로 사망한 예는 없었다. 갑상선 유두암의 국소 림프절 재발은 약 20%에서 발생하며 재발 수술 후에도 다시 재발하는 빈도가 높고, 원격 전이로 발전할 가능성이 높기 때문에 고위험군 특히 큰 종양의 크기, 갑상선 피막 침범이 있는 군에서는 일차 수술 시 재발 양성률이 높은 level II, III에 대해서 광범위한 림프절 절제술이 필요하겠다. 국소 림프절 재발은 오랜 잠복기를 가지고 있어서 장시간에 걸쳐 적극적이며 주기적인 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

핵심 되는 말: 갑상선 유두암, 국소 재발, 위험인자

갑상선 유두암 환자에서 국소 림프절 재발

<지도교수 강 성 준>

연세대학교 대학원 의학과

김 성 철

제 1장 서 론

갑상선 암은 내분비계 악성 종양 중 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 갑상선 암의 대부분은 분화 갑상선 암으로 서서히 진행되고 원격전이가 늦어 적절한 치료를 시행하면 90% 이상의 생존율을 보인다(1).

갑상선 유두암은 분화암 중 가장 많은 암으로 비율은 전체 갑상선 암의 70~80% 정도를 차지한다고 알려져 있다. 갑상선 유두암은 대부분이 첫 수술로 치료가 가능하지만 진단 당시 30~45%의 경부 림프절 전이 빈도를 보이며, 이는 저 위험군에서조차 국소 재발과 밀접한 연관이 있다고 보고하고 있다. 이런 이유로 최근에는 갑상선 절제술과 함께 중심 경부 림프절 절제술을 예방적으로 시행하도록 추천하고 있다(2).

갑상선 분화암은 최선의 치료에도 불구하고 8~23%의 재발을 경험한다고 보고하고 있다. 이 중 80~90%가 국소 재발 형태로 나타난다(3).

최근 일반적으로 경부 림프절 침범은 전체 생존율에 영향을 주지 않지만 국소 재발에서 나쁜 예후, 높은 합병증과 사망률로 인해 환자 삶의 질에 악영향을 미친다고 보고하고 있다.

본 연구는 갑상선 유두암으로 일차 수술을 시행한 환자 중 국소 림프절 재발로 수술을 시행한 환자에서 재발 기간, 진단 및 특징, 재발 림프절의 분포, 치료 등을 분석하여, 일차 수술 후 재발을 줄일 수 있는 방법과 재발에 미치는 예후 인자 등을 알아보기 위해 연구하고자 한다.

제 2장 재료 및 방법

2.1. 재료

1994년 1월부터 2008년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 외과학 교실에서 갑상선 유두암으로 진단을 받고 일차 수술을 시행한 환자 중 국소 림프절 재발로 수술을 시행한 23명을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다.

2.2. 방법

2.2.1. 진단 및 최초 수술

수술 전 세침흡인 세포검사를 시행하여 진단을 하였고, 비정형 세포의 소견이 있거나 악성인지 구별을 할 수 없는 경우는 수술 중 동결 절편을 시행하여 그 결과에 따라 적절한 수술적 치료를 시행하였다.

수술은 갑상선 절제술과 중앙 경부 림프절 절제술을 원칙으로 하였고, 측경부 림프절이 축지되거나, 수술 중 림프절 종대가 있는 경우, 수술 전 영상의학 검사에서 림프절 전이가 의심이 되는 경우에는 측경부 림프절 절제술을 시행하였다.

2.2.2. 재발과 관련된 위험 인자 비교

재발과 관련된 위험 인자를 비교하기 위해 같은 기간에 외과학 교실에서 갑상선 유두암으로 갑상선 전절제술을 시행한 환자 중 경부 림프절 재발을 경험하지 않은 355명을 group A로, 재발을 경험한 23명을 group B로 나눠 나이, 성별, 종양의 크기, 다발성, 피막침범, 갑상선 주위 조직 침범, 림프혈관 침범, 림프절 전이, MACIS score를 비교 분석하였다.

2.2.3. 일차 수술 후 보조치료

수술 후 갑상선 호르몬제를 중단하고 갑상선 자극 호르몬 수치가

30mU/L이상으로 유지되면 방사성요오드 전신스캔을 시행하였다. 스캔 결과 양성이며, 100~150mCi의 고용량 방사성 옥소치료를 시행하였다.

대부분의 환자에서 갑상선 호르몬제를 이용한 갑상선 자극 호르몬 억제요법을 시행하였다.

2.2.4. 일차 수술 후 추적관찰

수술 후 모든 환자에서 처음 2년간 3-6개월마다 외래에서 추적관찰을 시행하면서 혈중 thyroglobulin 수치를 포함한 갑상선 기능검사와 흉부 X선 사진, 초음파, 경부 전산화 단층촬영 등의 영상의학적 검사를 시행하였다.

2005년부터 양성자방출전산화단층촬영이 도입되면서 고위험군, 재발 및 전이가 의심되는 환자에서 선택적으로 시행하였다.

2.2.5. 재발 수술의 방법

외래 추적관찰 중 혈청 thyroglobulin 상승 및 영상의학적 검사상 국소 림프절 재발이 의심되는 환자에서 수술 전 초음파 유도하 경부림프절 표식 후 수술을 진행하였다.

수술 방법으로 재발된 림프절이 한 두 구역으로 제한된 경우에는 침범된 구역 내 모든 림프절과 연부 조직을 제거하는 선택적 경부 림프절 절제술(selective lateral neck dissection)과 광범위하게 level II, III, IV, V까지 재발된 소견이 있는 경우에는 변형적 광범위 림프절 절제술(modified radical neck dissection)을 시행하였다.

2.2.6. 환자의 추적

연세대학교 원주의과대학 외과학 교실의 수술, 입원 및 퇴원한 환자의 명단을 기록한 문서를 통하여 대상 환자를 확보하였고 이를 후향적으로 퇴원 기록 및 외래 기록을 중심으로 한 의무 기록을 통하여 환자의 인적 사항, 수술과 관련된 정보, 조직학적 검사결과, 수술 후 치료 방법, 재발 및 생존 여부 등의 정보를 구하였다.

2.2.7. 통계

SPSS (version 12.0 for Window, Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 재발의 위험인자에 대한 단변량 분석은 Chi-square test를 이용했으며, 재발에 대한 독립적으로 영향을 미치는 위험인자들의 다변량 분석은 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. $P < 0.05$ 의 범위를 유의하다고 판정하였다.

제 3장 결 과

3.1. 임상적 특징

3.1.1. 성별 및 연령

1994년 1월부터 2008년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 외과학 교실에서 최초 수술 후 경부 림프절에 재발로 수술 받은 예는 총 23예였다. 전체 환자 중 남자는 8(35%)명, 여자는 15(65%)명이었다. 첫 수술 당시의 평균 연령은 48.0(26~70)세였으며, 45세 이상이 15(65%)명, 45세 미만이 8(35%)명이었다 (Table 1).

Table 1. Patient demographic data

Variable	Value
Total number of patients	23
Age	
Age at diagnosis (years)	48.0 (26-70)
Groups (<45 vs ≥45 years)	8/15
Gender (M/F)	8/15

3.1.2. 최초 수술 방법

23예 중 갑상선 전절제술만 시행한 경우가 6(26%)예이었고, 갑상선 전절제술과 중심 림프절 절제술을 시행한 경우가 12(52%)예로 가장 많았으며, 5(22%)예에서 갑상선 전절제술과 변형적 광범위 림프절 절제술을 시행하였다 (Table 2).

Table 2. Type of primary operation

Name of Operation	No. of cases (%)
Total thyroidectomy	6 (26%)
Total thyroidectomy + CCND [§]	12 (52%)
Total thyroidectomy + MRND [¶]	5 (22%)

[§]central compartment neck dissection, [¶]modified radical neck dissection

3.1.3. 병리 조직학적 특징

종양의 크기는 평균 2.56cm이었으며, 다발성을 보이는 경우는 12(51.1%)에였고, 그 중 일측성인 경우가 3예, 양측성은 9예였다.

갑상선 피막을 침범한 경우는 21(91.3%)에였으며, 갑상선 주위 조직으로의 침범은 15(65.2%)에에서 관찰되었다. 반회 후두 신경, 기도 및 식도 등의 갑상선 주위 중요 기관에 직접 침범은 11(47.8%)에에서 관찰되었다.

첫 수술 후 조직 검사 결과 림프절 전이가 있었던 경우는 17(73.8%)에로 중앙 경부 림프절 전이가 14예, 측경부 림프절 전이가 3예였다.

분화 갑상선 암의 예후 예측인자인 MACIS score는 평균 5.67(4.55~7.8)이었다 (Table 3).

Table 3. Patients clinical characteristics

Variable	Value
Primary tumor	
Size, average diameter (cm)	2.56
Multifocality	12 (51.1%)
Ipsilateral	3 (13.0%)
Bilateral	9 (39.1%)
Capsular invasion	21 (91.3%)
Perithyroidal invasion	15 (65.2%)
Invasion to recurrent laryngeal nerve or tracheoesophagus	11 (47.8%)
Nodal involvement	17 (73.8%)
Central compartment	14 (60.8%)
Lateral compartment	3 (13.0%)
MACIS score	5.67 (4.55-7.8)

3.2. 재발과 관련된 위험인자

3.2.1. 단변량 분석

재발을 경험한 군에서 남성 ($p=0.007$), 2cm이상의 종양의 크기 ($p<0.001$), 갑상선 피막 침범 ($p<0.001$), 갑상선 주위 조직 침범 ($p=0.006$), 림프절 전이 ($p=0.011$), MACIS score ($p=0.046$)가 수술 후 재발에 영향을 주는 인자들로 나타났다 (Table 4).

Table 4. Clinicopathological details

	Group A (n=355)	Group B (n=23)	P value
Age			
< 45	173 of 181 (95.6%)	8 of 181 (4.4%)	0.194
≥ 45	182 of 197 (92.4%)	15 of 197 (7.6%)	
Sex			
M	44 of 52 (84.6%)	8 of 52 (15.4%)	0.007
F	311 of 326 (95.4%)	15 of 326 (4.6%)	
Size			
< 2cm	208 of 212 (98.1%)	4 of 212 (1.9%)	< 0.001
≥ 2cm	147 of 166 (88.6%)	19 of 166 (11.4%)	
Multifocality			
Yes	83 of 91 (91.2%)	8 of 91 (8.8%)	0.215
No	272 of 287 (94.8%)	15 of 287 (5.2%)	
Bilaterality			
Yes	94 of 103 (91.3%)	9 of 103 (8.7%)	0.187
No	261 of 275 (94.9%)	14 of 275 (5.1%)	
Capsular invasion			
Yes	81 of 102 (91.3%)	21 of 102 (20.6%)	< 0.001
No	274 of 276 (94.9%)	2 of 276 (0.7%)	
Perithyroidal invasion			
Yes	130 of 145 (89.7%)	15 of 145 (10.3%)	0.006
No	225 of 233 (96.6%)	8 of 233 (3.4%)	
Lymphovascular invasion			
Yes	21 of 24 (87.5%)	3 of 24 (12.5%)	0.174
No	334 of 354 (94.4%)	20 of 354 (5.6%)	
Lymph nodal involvement			
Yes	3 of 24 (12.5%)	15 of 151 (9.9%)	0.011
No	20 of 354 (5.6%)	8 of 227 (3.5%)	
MACIS score			
< 6	295 of 310 (95.2%)	295 of 310 (95.2%)	0.046

≥ 6

60 of 68 (88.2%)

60 of 68 (88.2%)

3.2.2. 다변량 분석

재발을 경험한 군에서 2cm이상의 종양의 크기 ($p=0.035$), 갑상선 피막 침범 ($p<0.001$)이 95% 신뢰구간에서 재발과 관련된 독립적인 인자로 의미가 있었다 (Table 5).

Table 5. Multivariable logistic regression analysis of locally lymph nodal recurrence

	β	P value	Exp(B)
Sex	1.034	0.068	2.812 (0.926, 8.542)
Size	1.287	0.035	3.622 (1.091, 12.017)
Capsular invasion	3.270	< 0.001	26.309 (5.909, 117.131)
Perithyroidal invasion	0.571	0.292	1.771 (0.611, 5.130)
L/N involvement	0.391	0.491	1.478 (0.486, 4.499)
MACIS score	0.200	0.730	1.221 (0.393, 3.791)
Constant	- 6.340		

3.3. 재발의 진단

혈청 thyroglobulin의 상승과 이학적 검사 상 경부 림프절 축진으로 진단된 경우가 1예였으며, 혈청 thyroglobulin의 상승 및 초음파로 경부 림프절 재발을 진단한 예는 총 4예였고, 그 중 3예에서 양전자방출전산화단층촬영에서 FDG uptake 소견이 관찰되지 않았다.

혈청 thyroglobulin의 상승과 양전자방출전산화단층촬영으로 진단된 예가 15예였으며, 혈청 thyroglobulin의 상승 없이 양전자 방출 전산화 단층 촬영으로 진단된 예는 3예였다 (Table 6).

Table 6. Diagnosis of local recurrence

Variable	Value
TG (+), P/Ex (+)	1
TG (+), US(+)	1
TG (+), PET/CT (+)	15
TG (+), PET/CT (-), US (+)	3
TG (-), PET/CT (+)	3

3.4. 재발 수술

첫 수술 후부터 재발까지의 무병 기간은 1년 미만이 3(11.5%)예, 1~3년 사이가 6(23%)예, 3~6년이 6(23%)예, 6년 이상인 경우가 8(42.5%)예였으며, 평균 65.2(3-184)개월이었다.

재발 수술은 선택적 경부 림프절 절제술을 시행 받은 환자가 17(74%)예였으며, 6(36%)예에서는 변형 광범위 림프절 절제술을 시행 받았다.

재발 수술 후 합병증은 총 3예에서 발생했으며, 유미루 2예, 유미흉 1예였다 (Table 7).

Table 7. Operation of local recurrence

Variable	Value
Interval time (month)	65.2 (3-184)
Operation	
Selective lateral node dissection	17 (74%)
Modified radical node dissection	6 (26%)
Complication	3 (11.5%)
Chylothorax	1
Chyle leakage	2

3.5. 재발 림프절 분포 양상

23명의 림프절 재발 환자 중 4(17.3%)명에서 중앙 경부 림프절에 재발했으며, 19(82.7%)명에서는 측경부 림프절에 재발이 발생하였다.

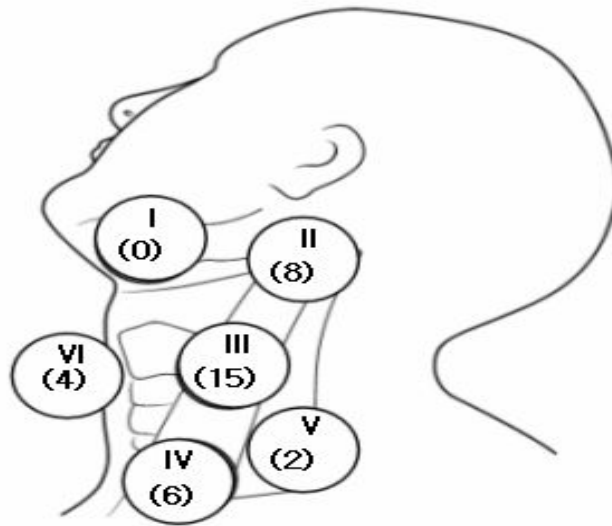
중앙 경부 림프절 재발 예 중 1예에서 반대측 중앙 경부 림프절에 재발이 발생하였고, 측경부 림프절 재발 예 중 1예에서 반대측 level III에서 재발이 발생하였다.

측경부 림프절 재발 중 단일 레벨을 침범한 경우는 반대측 측경부 림프절 재발을 포함해서 총 11예였으며, 가장 많은 양성율을 보이는 구역은 level III, II 순으로 나타났다. 다발 구역을 침범한 경우 대부분이 내경정맥 림프절군(level II, III, IV)을 포함하고 있었다(table 8, figure 1).

Table 8. Distribution pattern of nodal recurrence

Variable		value
Central compartment		4
Ipsilateral		3
Contralateral		1
Lateral compartment		19
Ipsilateral		
Solitary	II	4
	III	6
2 levels	II, III	2
	III, V	2
3 levels	III, IV, V	1
4 levels	II, III, IV, V	1
Contralateral		
Solitary	III	1
Bilateral	III, IV	1
	II, III, IV	1

Figure 1. Local nodal recurrence by neck level



No. of patients with positive nodes

3.6. 재발 치료 후의 경과

8(34.7%)예에서 2차 재발이 있었으며, 6예가 측경부 림프절 전이, 2예에서 측경부 림프절 전이와 폐 및 뼈 전이가 동반되었다. 5예에서 측경부 림프절 절제술 및 방사성 요오드 치료를 병행하였고, 폐 및 뼈 전이가 동반된 2예에서는 방사선 치료를 시행하였다. 3예는 특별한 치료 없이 경과 관찰 중이다. 갑상선 암으로 사망한 예는 없었다.

제 4장 고찰

갑상선 유두암은 갑상선 분화암의 대부분을 차지하고 있으며, 수술적 치료와 함께 방사성 요오드 치료를 시행하면 10년 생존율이 90%에 이를 정도로 예후가 좋다. 하지만 이들 환자 중 첫 치료 후 10~20% 정도가 재발을 경험한다. 재발 환자의 80~90%는 국소 재발 형태로 나타나며 이 중 75%가 경부 림프절 전이, 25%는 갑상선 잔여 조직에 재발하고, 결국 10%가 사망하게 된다(4). 대부분의 국소 재발은 재치료 후 장기 생존하지만 반복되는 국소 재발로 인한 재수술을 시행하는 경우도 종종 경험하게 된다. 이러한 갑상선 재발암은 예후가 나쁘며 재발암의 치료 결과는 조기에 발견할수록 좋기 때문에, 특히 고위험군에 대해서는 적극적이며 주기적인 추적 검사가 필요하다(5).

Ito 등(6)은 광범위한 갑상선 외 조직으로의 침범, 남성, 55세 이상의 고령이 국소 림프절 재발과 연관이 있다고 보고하였고, 특히 종양의 크기가 3cm 이상인 경우 3cm 이하인 군에 비해 10년 무병생존율이 현저히 낮음을 보고하였다. 본 연구에서는 남성, 2cm 이상 종양의 크기, 갑상선 피막 침범, 갑상선 주위 조직으로의 침범, 림프절 전이가 있는 경우, MACIS score가 높을수록 단변량 분석상 의미있게 국소 림프절 재발이 많았다. 다변량 분석에서는 95% 신뢰구간에서 2cm 이상의 종양의 크기, 갑상선 피막 침범이 국소 림프절 재발에 있어서 통계적으로 의미 있는 것으로 나타났다. 이는 수술 전 영상의학 검사에서 2cm 이상의 종양이 있거나, 수술 중 피막 침범이 의심되는 환자에서 임상적으로 경부 림프절이 확인되지 않은 상황일지라도 좀 더 세밀하고 광범위한 림프절 절제술이 필요한 근거가 될 수 있겠다. Noguchi 등(7)은 광범위 경부 림프절 절제술의 적응증으로 임상적으로 경부 림프절 전이가 있는 경우와 46세 이상에서 암의 크기가 1.5cm 이상인 경우, 갑상선 밖으로 침범이 있는 경우 등의 위험인자를 포함하였고, 국내 연구에서 오 등(8)은 암의 크기가 크고 젊은 연령일수록, 피막의 침범이 있는 경우일수록 림프절 전이율이 높았으므로 수술 전에 경부 림프절이 축진되는 경우, 원발 종괴의 크기가 4cm 이상인 경우, 피막 침범이 있는 경우에 광범위 경부 림프절 절제술을 시행하는 것이 좋다고 주장하였다.

최근에는 환자의 연령, 종양의 크기, 침윤, 원격전이 등으로 이루어진

임상병리학적인 예후 예측 인자와 더불어 분자생물학적 인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(9). 특히, BRAF (V600E) 돌연변이는 국내 갑상선 유두암의 60~80%에서 관찰되는 유전자 변이로 주변 조직으로의 침윤, 재발 및 치료에 대한 저항성 등과 연관이 있는 것으로 보고되고 있어 갑상선 암의 진단과 예후 예측에 사용이 가능한 분자 표지자로 주목을 받고 있다(10).

갑상선 유두암은 경부 림프절 잠복 전이가 많아 최근에도 수술적 치료 방법을 결정하는데 있어서 논란이 많다. 국소 재발을 진단하는 방법으로는 단순한 이학적 검사에서부터 양전자 방출 전산화 단층 촬영에 이르기까지 발전을 거듭해 왔다.

분화 갑상선암의 재발을 발견하는데 있어 혈중 thyroglobulin치의 측정이 가장 민감하므로 자극된 thyroglobulin의 상승으로 재발을 진단하고 어디에 재발 병소가 있는지를 찾아 그에 대한 치료를 하게 된다. 대부분의 재발 병소는 경부의 국소 림프절이므로 저위험군 환자에서는 경부 초음파 촬영으로 실제 대부분의 재발 병소가 발견된다.

Pacini 등(11)은 자극된 thyroglobulin의 측정과 민감한 경부 초음파 촬영을 동시에 시행하면 진단적인 민감도는 96.3%이고 음성 예측치는 99.5%에 달한다고 보고하였다.

그러나 초음파 촬영은 단지 국소적인 재발 병변만을 찾아낼 수 있으며, 전체 환자의 5~15%에서 나타나는 원격전이 병소는 알아볼 수 없다. 따라서 고위험군 환자이거나 경과 중 원격전이가 의심되는 경우 전신적인 영상의학 진단법이 필요하다(12). 이러한 경우 병소를 찾기 위한 여러 가지 영상의학 진단법이 이용되지만 한번에 전신 촬영이 가능하고 종양의 원발 병변과 전이성 병변을 발견할 수 있는 양전자방출전산화단층촬영의 이용률이 최근 증가하고 있다.

주 등(13)은 양전자방출전산화단층촬영이 독립적인 검사 방법으로는 초음파 검사에 비해 진단적인 가치가 높지 않았지만, 초음파 검사와 동반하여 시행하였을 경우 민감도, 특이도 그리고 정확도가 81.5%, 95.6%, 87.3%로 상승하는 결과를 보여주었다.

Esteva 등(14)은 큰 종양 크기, 갑상선 피막 침범이 있는 분화 갑상선암 환자에서 양전자방출전산화단층촬영의 사용을 권고하였다.

본 연구에서는 추적 검사 중 혈중 thyroglobulin치의 상승이 발견되면 양전자방출전산화단층촬영을 시행하였고, 15예에서 양성을 보였으며, 3예에서는 음성으로 나타나 경부 초음파 촬영에서 림프절 재발을 발견하였다. 3예에서는 혈중 thyroglobulin의 상승 없이 양전자 방출 전산화 단층 촬영에서 양성을 보여

수술을 진행하였다.

갑상선 유두암은 주로 림프절을 통해 전이가 일어나기 때문에 전이 양상을 명백하게 아는 것이 수술적 치료를 결정하는데 중요하다.

Noguchi 등(15)은 유두암의 초기에는 림프계의 상호 문합과 대다수의 림프액이 갑상선에서 level IV로 배액이 되기 때문에 전이는 주로 level IV에서 발생하게 되며, level IV에서 전이가 발생한 후 정상 림프 배액이 막히면 림프의 흐름이 바뀌게 되고 level II가 전이하기 쉬운 곳이 된다고 보고하였다.

Sivanandan 등(16)은 갑상선 유두암에서 흔히 침범하는 측경부 림프절 구역을 처음으로 기술하였다. 치료적 경부 림프절 절제술을 시행한 75명의 분석에서 82%에서 다발 구역을 침범하였으며, 경정맥 림프절 구역(level II~IV)이 전이의 가장 큰 위험 지역이라고 하였다. 단일 구역으로 level III을 가장 많이 침범하였으며, level I과 V는 단독으로 침범한 경우는 없었고, 항상 다발 구역 침범과 연관이 있다고 보고하였다.

본 연구에서는 19(82.7%)예에서 측경부 림프절 재발이 발생하였으며, 측경부 림프 재발 중 단일 구역을 침범한 예가 11예로 가장 많았다. 이전 연구와 같이 가장 흔한 양성율을 보이는 구역은 level III, II 순이었다.

국소 림프절 구역 재발은 가장 흔한 재발 양상으로 수술도 비교적 용이하고 재수술 후 결과도 양호한 편이다.

Grant 등(3)은 재발 양상이 림프절에 국한한 경우가 예후가 좋으며 국소 재발, 원격전이 순이었다고 하였다. Rossi 등(17)은 림프절 구역 재발 환자에서 73%의 치료 성공률을 보고하였다. 그러나 구역 재발 중에서도 측경부 재발은 수술에 어려움이 없으나 중앙 경부에서의 림프절 전이에 의한 재발은 수술이 어렵기는 국소 재발과 대동소이하다고 하였다.

본 연구에서는 8예에서 2차 재발을 경험하였으며, 모든 예가 측경부 림프절에 재발이 있는 경우였다. 그 중 5예에서 2차 재발 수술로 측경부 림프절 절제술을 시행 받았으며, 1예에서는 4차 수술을 시행하였다. 원격 전이는 2예에서 발생했으며, 골 및 뼈전이였다.

국소 림프절 재발은 한번 발생하면 재발 수술 후에도 다시 재발하는 빈도가 높고, 원격 전이로 발전할 가능성이 높기 때문에 앞에서 언급했듯이 크기가 큰 종양이나 수술 시 갑상선 피막 침범이 의심이 되는 환자에서 1차 수술 시 철저한 림프절 동반 절제, 특히 재발의 빈도가 높은 level II, III에 대한 절제가 중요하겠다.

제 5장 결 론

1. 갑상선 유두암으로 일차 수술 후 경부 림프절 전이로 재수술을 시행한 환자는 총 23명이었다. 남자는 8(35%)명, 여자는 15(65%)명이었으며, 평균 연령은 48.0(26~70)세였으며, 45세 이상이 15(65%)명, 45세 미만이 8(35%)명이었다

2. 일차 수술 시 임상병리학적 특징으로 종양의 크기는 평균 2.56cm이었으며, 갑상선 피막을 침범한 경우는 21(91.3%)예였으며, 갑상선 주위 조직으로의 침범은 15(65.2%)예에서 관찰되었다. 림프절 전이가 있었던 경우는 17(73.8%)예로 중앙 경부 림프절 전이가 14예, 측경부 림프절 전이가 3예였다. 분화 갑상선 암의 예후 예측인자인 MACIS score는 평균 5.67(4.55~7.8)이었다.

3. 재발에 영향을 주는 위험 인자로 다변량 분석상 남성 ($p=0.007$), 2cm 이상 종양의 크기 ($p<0.001$), 피막 침범 ($p<0.001$), 갑상선 주위 조직 침범 ($p=0.006$), 림프절 전이 ($p=0.011$), 높은 MACIS score ($p=0.046$)인 경우 통계학적으로 의미 있게 나왔으며, 다변량 분석상 2cm 이상 종양의 크기 ($p=0.035$), 갑상선 피막 침범 ($p<0.001$)이 95% 신뢰구간에서 재발과 관련된 독립적인 인자로 의미가 있었다

4. 첫 수술 후부터 재발까지의 무병 기간은 평균 65.2(3-184)개월이었다. 재발 수술은 선택적 경부 림프절 절제술을 시행 받은 환자가 17(74%)예였으며, 6(36%)예에서는 변형 광범위 림프절 절제술을 시행 받았다. 재발 수술 후 합병증은 총 3예에서 발생했으며, 유미루 2예, 유미흉 1예였다

5. 23명의 림프절 재발 환자 중 4(17.3%)명에서 중앙 경부 림프절에 재발했으며, 19(82.7%)명에서는 측경부 림프절에 재발이 발생하였다. 측경부 림프절 재발 중 단일 레벨을 침범한 경우가 11예였으며, 가장 많은 양성율을 보이는 구역은 Level III, II 순으로 나타났다.

6. 8(34.7%)예에서 2차 재발이 있었으며, 6예가 측경부 림프절 전이, 2예에서 측경부 림프절 전이와 폐 및 뼈 전이가 동반되었다. 갑상선 암으로 사망한 예는 없었다.

7. 갑상선 유두암의 국소 림프절 재발은 수술 후에도 다시 재발하는 빈도가 높고, 원격 전이로 발전할 가능성이 높기 때문에 고위험군 특히 2cm이상 종양의 크기, 갑상선 피막 침범이 있는 군에서는 일차 수술 시 재발 양성률이 높은 level

II, III에 대해서 광범위한 림프절 절제술이 필요하겠다. 국소 림프절 재발은 오랜 잠복기를 가지고 있어서 장시간에 걸쳐 적극적이며 주기적인 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Martin JS, Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N. Eng. J Med* 1998;338:297-306
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guideline for patients with thyroid nodule and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142
3. Grant CS. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988;104:954-962
4. 홍석준, 류진숙, 송영기, 안일민. 재발유두상갑상선암의 외과적 치료에 있어 중앙 경부 탐색의 의미. *대한외과학회지* 2001;60:161-167
5. 권오경, 박성길. 갑상선 재발암의 진단과 치료에 대한 고찰. *대한두경부종양학회지* 2000;16:58-63
6. Ito Y, Higashiyama T, Takamura T, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg* 2007;31:2085-2091
7. Noguchi S, Murakami N. The value of lymph node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:251-261
8. Oh YT, Kim JS, Park JS. A clinical review of lymph node metastases for papillary thyroid cancer. *J Korean Surg Soc* 1999;56:204-210
9. Mingzhao Xing. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer: Pathogenic Role, Molecular Bases, and Clinical Implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-762
10. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:364-8.
11. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, ceccarelli C, et al.

- Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-3673
12. 송영기. 갑상선 질환에서 FDG-PET의 이용. *대한갑상선학회지* 2009;2:1-6
 13. 주영훈, 윤창현, 조정해, 선동일, 유이령, 정소령, 김민식. 갑상선 유두암종의 림프절 전이에 대한 FDG PET/CT 영상이 유용성. *대한갑상선학회지* 2008;1:107-111.
 14. D. Esteva, M. A. Muros, J. M. Llamas-Elvira, J. Jimenez Alonso, J. M. Villar, M. Lopez de la Torre, T. Muros. Clinical and pathological factors related to 18 F-FDG PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2006-2013
 15. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid, I: developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970;26:1053-1060
 16. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 2001;88:1241-1244
 17. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wood MS, Horner TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986;10:612-622

ABSTRACT

Locoregional lymph nodal recurrence in papillary thyroid carcinoma

Sung Chul Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by professor Seong Joon Kang)

Papillary thyroid cancer(PTC) is the most common type of thyroid cancer, representing about 75% of all thyroid malignancies. PTC shows a mild biological behavior and has an excellent prognosis. Adequate management leads to a survival rate of excess of 90%. However, cervical lymph node metastases are common in PTC and are associated with a significant probability for locoregional recurrence of the disease, even in low-risk group. Locoregional nodal recurrence is difficult to manage, required more frequent reoperation, which affect worse quality of life. We examined frequency, pattern and management of locoregional nodal metastasis in patients who underwent primary operation due to thyroid papillary carcinoma. We reviewed a retrospective data of patients who underwent thyroidectomy from thyroid papillary carcinoma. 23 patients who underwent lymph node dissection from lymph node recurrence were enrolled and analyzed. Out of all the patients, 8(35%) were male, and mean age was 48.0(26-70)years. Tumor characteristics present at first surgery included tumor size (median size 2.56cm), multifocal disease in 12(52.1%) patients, capsular invasion in 21(91.3%) patients, perithyroidal invasion in 15(65.2%) patients, lymph node metastasis in

17(73.8%) patients, the MACIS score (median score 5.67, range 4.55-7.8). Using univariate analysis, male, tumor size >2cm, capsular invasion, perithyroidal invasion, lymph node metastasis, MACIS score >6 were found to be significant predictor for lymph nodal recurrence. In multivariate analysis regarding recurrence, tumor size > 2cm (p=0.035) and capsular invasion (p=<0.001) were independent significant factor. The mean time elapsed from primary operation to nodal recurrence was 65.2 months (range, 3-184 months). 17 patients underwent selective lymph node dissection, 6 patients underwent modified radical lymph node dissection. Complication were noted in three patients with one chylothorax and two chyle leakage respectively. The prevalence and distribution of the histologically confirmed cervical lymph nodal recurrence were analysed. Out of all patients, 19(82.7%) patients presented with lateral neck node recurrence. 11 patients exhibited single level involvement. The most prevalent site of lymph nodal recurrence was level III, followed by level II, IV. 8 patients developed second recurrence. Five underwent additional operation. Two patients developed distant metastases of lung and bone. In the group with high-risk, we recommenced complete resection of thyroid tissue and cervical lymph nodes including level II and III. Such patients should be carefully by imaging tests to monitor the appearance of novel node recurrence.

Key words: thyroid papillary carcinoma, locoregional recurrence, risk factor