

## 여포상 갑상선 암: 임상병리적 특징, 예후인자 및 치료전략

<sup>1</sup>아주대학교 의과대학 외과학교실, <sup>2</sup>연세대학교 의과대학 외과학교실

이잔디<sup>1</sup> · 윤지섭<sup>2</sup> · 정종주<sup>2</sup> · 남기현<sup>2</sup> · 정웅윤<sup>2</sup> · 소의영<sup>1</sup> · 박정수<sup>2</sup>

### Follicular Thyroid Carcinoma: Clinicopathologic Features, Prognostic Factors, and Treatment Strategy

Jandee Lee, M.D.<sup>1</sup>, Ji Sup Yun, M.D.<sup>2</sup>, Jong Ju Jeong, M.D.<sup>2</sup>, Kee-Hyun Nam, M.D.<sup>2</sup>, Wong-Youn Chung, M.D.<sup>2</sup>, Euy-Young Soh, M.D.<sup>1</sup> and Cheong Soo Park, M.D.<sup>2</sup>

Department of Surgery, <sup>1</sup>Ajou University College of Medicine, Suwon, <sup>2</sup>Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Follicular thyroid carcinoma (FTC) is a relatively rare form of thyroid carcinoma that often presents at a more advanced stage of disease with a higher incidence of distant metastases because of its propensity for vascular invasion. However, FTC and papillary thyroid carcinoma (PTC) have similar prognoses when they are matched for age and stage. Therefore, this study was conducted to evaluate the useful prognostic factors and determine the optimal management of FTC.

**Methods:** This study was conducted on 216 patients with FTC who underwent thyroidectomy at our institutions between April 1986 and August 2006. The patients included 174 women and 42 men with a mean age of 41 (4~87) years, and patients underwent follow-up evaluation for a mean period of 114 (6~253) months. The potential risk factors for treatment outcome were calculated using multivariate analysis, and the prognostic accuracy of UICC/AJCC pTNM staging, AMES, AGES, MACIS, and Degroot classification for predicting survival were compared.

**Results:** During the follow-up period, 13 (6.0%) patients developed locoregional recurrences and 8 patients (3.7%) showed distant metastases. In addition, cause specific mortality was seen in 8 patients (3.7%). The overall survival and cause-specific survival (CSS) rates at 10 years were 95.4% and 89.3%, respectively, and these cases were

accurately predicted by the AMES and pTNM staging systems. The Cox proportional hazards revealed that gender (P=0.015), angioinvasion (P=0.013), invasion to adjacent structure (P=0.003), widely invasive carcinoma (P=0.028), and distant metastases at the time of presentation (P < 0.001) were independent prognostic factors for survival. **Conclusion:** The extent of surgery in cases of FTC should be individualized based on the clinicopathologic findings; Conservative surgery should be adequate for cases of minimally invasive FTC without angioinvasion, however total or near-total thyroidectomy should be conducted in cases of widely invasive and minimally invasive FTC with angioinvasion. (J Korean Surg Soc 2008;74:34-41)

**Key Words:** Follicular thyroid carcinoma, Prognostic factors, Staging system, Proper management

### 서 론

전체 갑상선 암의 약 5~15%를 차지한다고 알려져 있는 여포상 갑상선 암(follicular thyroid carcinoma)은 병리 조직 검사상 피막 침범, 혈관 침습, 림프절 침범 및 임상적으로 원격전이 여부 등에 따라 악성도가 결정되므로, 유두상 갑상선 암과 달리 수술 전 세침 흡인 검사나 수술 중 동결 절편 검사만으로 정확한 진단이 불가능하다.(1,2) 즉, 수술 후 최종 병리 조직 검사 결과를 통해서만 악성 여부가 판단되고, 악성일 경우 일반적으로 광범위 침윤형(widely invasive type)과 미세 침윤형(minimally invasive type)으로 대별되며, 적절한 치료에 대해서는 아직 확실하게 알려진 바가 없다.(1,3,4,5-7)

여포상 암의 예후는 유두상 암과 마찬가지로 매우 좋은 것으로 알려져 있는데 기존의 분화 갑상선 암의 병기 결정법 및 예후인자가 상대적으로 발생빈도가 높은 유두상 암에 중점을 두었기 때문에 여포상 암이 유두상 암과 상이한 병태생리적 특징을 보인다는 점을 고려한다면 이 같은 병기결정법과 예후인자를 그대로 여포상 암에 적용시켜 치료 방향을 결정할 수 있는지에 대해서는 논란의 대상이 되고 있다.(8-10) 특히 요오드 섭취가 풍부하여 여포상 갑상선이

책임저자 : 정웅윤, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-2019-3376, Fax: 031-219-5755  
E-mail: woungyounc@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2007년 6월 16일, 게재승인일 : 2007년 8월 29일  
중심 단어: 여포상 갑상선암, 예후 인자, 병기 결정법, 치료범위

매우 드물게 발생하는 우리나라에서는 이에 대한 연구가 거의 없었다.

이에 저자들은 진단방법, 수술술기, 추적관찰 방법이 동일한 세 군데의 3차 의료기관에서 임상 자료를 수집하여 여포상 갑상선 암에 대한 임상 병리적 특징을 알아보고 예후 인자에 대한 분석을 통해 적절한 치료 방향을 제시하고자 하였다.

**방 법**

**1) 대상군**

1986년 4월부터 2006년 8월까지 연세대학교 세브란스병원(160예) 및 아주대학교병원(56예)에서 수술적 치료를 받은 여포상 갑상선 암 환자 216예를 대상으로 의무기록을 통한 후향적 조사를 하였다. 최종 조직 검사상 여포상 갑상선 암으로 진단된 경우만을 포함하였고, 휘틀세포아형(Hurthle cell carcinoma), 저분화 형태(poorly-differentiated type)가 혼합된 경우 및 유두상 우연암종(occult papillary thyroid carcinoma)이 동시에 발견된 경우는 대상군에서 제외하였다.

병리 조직 검사에 따라 크게 미세 침윤형(minimally invasive type) 및 광범위 침윤형(widely invasive type)으로 구분하였다. 미세 침윤형은 종괴의 육안적인 피막 침범은 관찰되지 않으나 현미경적으로 피막 침습을 보이지만 완전한 피막 통과는 보이지 않는 경우, 혹은 육안적인 피막 침범 없이 미세한 혈관 침습(angioinvasion)을 보이는 경우로 한정하였다.(11-13) 광범위 침윤형은 육안적 혹은 현미경적으로 피막을 완전히 통과하는 형태를 보이며, 대개엽뿐 아니라 전체 갑상선으로 병소가 침윤하는 양상을 보이는 경우로 정의하였다.(11,12)

**2) 치료 방법 및 추적 관찰**

종괴의 크기, 다발성 여부, 세침 흡인 검사, 수술 소견, 및

술 중 동결 절편 검사 결과를 통해 수술범위를 결정하였다. 즉, 엽절제술이나 아전 절제술 등을 시행한 경우에 최종 조직 검사 결과상 광범위 침윤형으로 진단된 경우에는 완결 절제술을 추가하였고, 미세 침윤형의 경우에는 혈관 침습 여부 및 다른 위험 요소들을 고려하여 추가치료 여부를 결정하였다. 갑상선 전절제술을 받은 대상군 중 고위험 요인을 가진 환자의 경우 방사성 요오드를 잔여 조직 소멸 또는 치료 목적으로 투여하였으며, 치료 후 방사성 요오드 전신 촬영을 시행하였다. 이후 모든 환자들은 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 억제제를 위한 갑상선 호르몬 제제를 복용하였다. 대상환자들은 수술 후 3개월에서 6개월 간격으로 정기적인 진찰 및 영상학적 검사, 혈액검사와 필요한 경우 핵의학 검사 등을 통해 암종의 국소재발과 원격전이 여부를 추적 관찰하였다. 환자들의 치료성적은 혈청 티로글로블린 수치 및 영상학적 검사결과에 따라 국소재발이나 원격전이의 증거가 전혀 없는 무병생존과 재발이나 전이를 보이지만 생존해 있는 유병생존 및 질병관련 사망 등으로 분류하였다. 추적기간은 평균 114개월(6~253)이었다.

**3) 병기 결정법 및 예후 인자**

분화 갑상선암의 기존의 알려진 병기 결정법인 UICC/AJCC pTNM (Tumor size, Nodal status, presence of Metastasis) (2002),(14) AGES (Age, Grade, Extent, Size),(15) AMES (Age, Metastases, Extent, Size),(16) MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size),(17) 및 Degroot (class I~IV)(18) 등을 대상군에 적용시켜 그 효용성을 알아보았다. 또한, 각각의 임상적 특징 및 병리학적 특성을 조사하여 예후 예측 인자를 조사하였다.

**4) 통계학적 분석 방법**

통계학적 분석은 SPSS 12.0 (2003 SPSS Inc. Chicago, Illi-

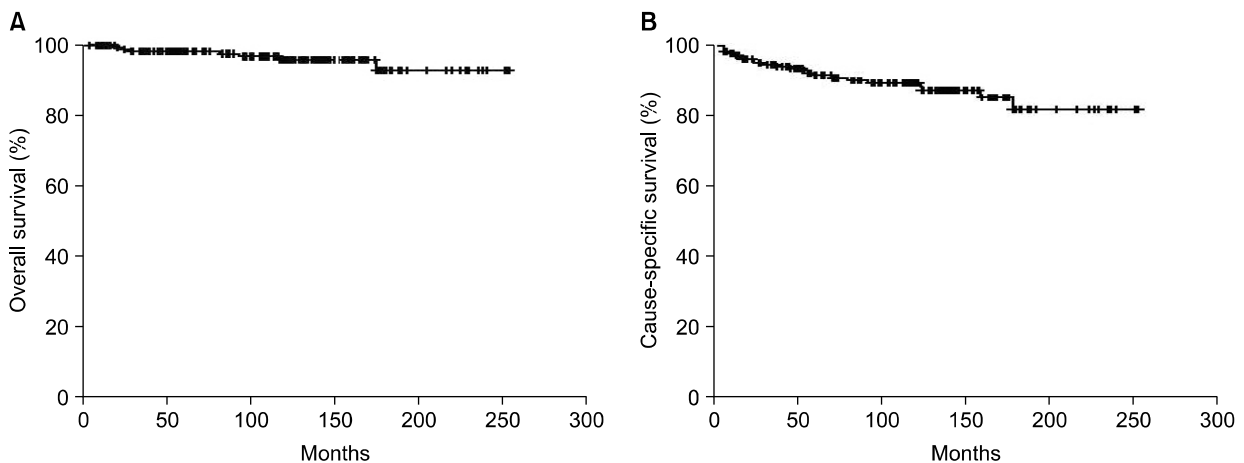


Fig. 1. Overall survival (A) and cause-specific (B) survival curves for patients with follicular thyroid carcinoma.

nois, USA)을 이용하였으며, 추적 기간 동안의 전체 생존율 및 질병 특이 생존율은 Kaplan-meier 방법으로 구했으며, 각각의 위험요소 및 병기에 따른 생존율의 차이는 log rank test로 검정하였다. 예후에 영향을 미치는 예후인자들의 다

변량 분석은 Cox의 비례위험 모델(proportional hazards regression model)을 이용하였으며, 단변량 분석에서 유의하다고 판정된 예후인자들을 다시 다변량 분석으로 검증하였다.  $P < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 정하였다.

**Table 1.** Univariate analysis of risk factor for cause-specific survival (CSS)

Variables	No. of cases (n=216) (100%)	10-years OS* (n=208) (95.4%)	10-years CSS (n=197) (89.3%)	20-years CSS (n=193) (81.9%)	P
Sex					
Female	174 (80.6)	170 (97.7)	163 (92.5)	159 (84.2)	
Male	42 (19.4)	38 (90.5)	34 (73.1)	34 (73.1)	0.0039
Age					
$\geq 45$ yrs	61 (28.2)	53 (86.9)	46 (70.1)	44 (61.7)	
$< 45$ yrs	155 (71.8)	155 (100)	151 (96.7)	149 (90.1)	$< 0.0001$
Sex & Age					
Male $\geq 40$ yrs & Female $\geq 50$ yrs	75 (34.7)	67 (89.3)	59 (72.2)	57 (64.3)	
Male $< 40$ yrs & Female $< 50$ yrs	141 (65.3)	141 (100)	138 (97.6)	136 (90.8)	$< 0.0001$
Clinical/Incidental carcinoma					
Clinical cancer	198 (91.7)	190 (96.0)	180 (89.5)	176 (82.1)	
Incidentaloma	18 (8.3)	18 (100.0)	17 (75.0)	17 (75.0)	0.9673
Size					
$\geq 4$ cm	80 (37.0)	74 (92.5)	79 (83.5)	67 (68.9)	
$< 4$ cm	136 (63.0)	134 (68.5)	128 (93.1)	126 (89.7)	0.0539
Size II					
$> 5$ cm	21 (9.7)	18 (85.7)	14 (75.6)	14 (75.6)	
$\leq 5$ cm	195 (90.3)	190 (97.4)	180 (90.8)	176 (82.4)	0.2167
Extrathyroidal extension					
Yes	43 (19.9)	37 (86.1)	29 (61.8)	28 (53.0)	
No	173 (80.1)	171 (98.8)	168 (96.3)	165 (89.1)	$< 0.0001$
Invasion to adjacent structure					
Yes	8 (3.7)	5 (62.5)	2 (15.6)	2 (15.6)	
No	208 (96.3)	203 (97.6)	195 (92.2)	191 (84.6)	$< 0.0001$
Subclassification					
Widely invasive	28 (13.0)	23 (81.5)	16 (52.4)	15 (43.7)	
Minimally invasive	188 (87.0)	185 (98.4)	181 (95.3)	178 (88.5)	$< 0.0001$
Angioinvasion					
Yes	83 (38.4)	77 (92.8)	72 (82.7)	68 (64.5)	
No	70 (32.4)	70 (100.0)	67 (95.6)	67 (95.6)	0.0122
Initial distant metastasis					
Yes	11 (5.1)	7 (63.6)	3 (16.4)	3 (16.4)	
No	205 (94.9)	201 (98.5)	194 (93.4)	190 (85.6)	$< 0.0001$
Extent of surgery					
Less than total	140 (64.8)	138 (98.5)	135 (95.4)	132 (88.1)	
Total	76 (35.2)	70 (92.1)	62 (77.5)	71 (66.3)	0.0002
Radioactive iodine therapy					
Yes	61 (28.2)	6 (90.2)	46 (70.3)	44 (53.7)	
No	155 (71.8)	153 (98.7)	151 (96.6)	149 (90.9)	$< 0.0001$

\*OS = overall survival.

**결 과**

**1) 임상적 특징 및 진단방법**

진단 당시 평균연령은 41세(4~87)였으며, 남녀비는 42 : 174였다. 진단 당시 경부 갑상선 종괴를 주소로 내원한 경우는 187예(86.6%), 측경부 전이 림프절 종대를 주소로 내원한 경우 1예(0.5%), 호흡곤란이 주 증상인 경우 1예(0.5%) 및 애성 1예(0.5%)였다. 그 외 최초 원격전이부위의 증상(골통 6예, 두통 1예, 기침 1예, 두피 종괴 1예)을 주소로 내원하여 역추적으로 원발 갑상선암이 진단된 경우는 8예(3.7%)였으며, 건강 검진 시 우연히 발견된 경우는 18예(8.3%)였다.

진단방법 중 세침흡인 검사를 시행한 167예 중 확정적이지는 않으나 여포상 종양(follicular neoplasm)이 의심되거나 진단된 경우는 105예(62.9%)였으며, 동결 절편 검사를 시행한 72예 중에서 악성이 의심되는 경우는 12예(16.7%)였다.

**2) 병리조직학적 특징**

종괴의 평균 크기는 3.0 (0.5~9) cm였으며, 최종 조직 검사상 미세 침윤형으로 진단된 경우가 188예(87%), 광범위 침윤형으로 진단된 경우가 28예(13%)였다. 혈관 침습 여부가 조직 검사 결과지에 기록되어 확인이 가능한 경우는 153예로 이 중 한 군데 이상의 혈관 침습이 발견된 경우는 83예(38.4%)였다. 갑상선 전절제술을 시행한 76예에서 다발성이 31예(40.8%), 양측성 12예(15.8%)로 확인되었다. 중앙경부 림프절 청소술을 동시에 시행한 48예 중 중앙경부 림프절 전이를 보인 경우는 10예였다.

**3) 치료방법**

엽절제술 후 최종 조직 검사 결과에 따라 완결절제술이 시행된 34예를 포함하여 76예(35.2%)에서 갑상선 전절제술

이 시행되었고, 나머지 140예(64.8%)에서는 엽절제술 혹은 아전절제술이 시행되었다. 수술 후 방사성 요오드 치료를 받은 경우는 저용량(30 mCi)은 29예, 고용량(150~630 mCi)은 32예로 모두 61예(28.2%)였다.

**4) 예후 및 예후인자**

추적 기간 동안 국소 재발이 9예, 원격전이가 2예, 국소 재발 및 원격전이를 동시에 보인 경우 6예 관찰되었으며, 질병 관련 사망이 8예였다. 10년 및 20년 전체 생존율은 각각 95.4%, 92.5%였고, 무병 생존율은 각각 89.3%, 81.9%였다(Fig. 1). 단변량 분석을 통한 예후 인자 분석상 남성(P=0.0039), 45세 이상의 연령(P<0.0001), 40세 이상의 남성 및 50세 이상의 여성(P<0.0001), 피막외 침범(P<0.0001), 주위 조직 침범(P<0.0001), 광범위 침윤형(P<0.0001), 혈관 침습(P=0.0122), 최초 원격전이(P<0.0001) 등이 재발을 예측하는 유의한 지표였다. 또한, 전절제술을 시행한 경우이거나 방사성 요오드 치료를 시행한 경우는 위험요소가 있거나 병리 조직 검사상 공격적인 성향을 보이는 경우로 대부분으로 불량한 예후를 보였다(Table 1). 다변량 분석 시 남성(P=0.015), 혈관 침습(P=0.013), 광범위 침윤형(P=0.028), 최초 원격전이(P<0.0001)만이 유의한 예후 예측인자였다(Table 2).

**5) 병리학적 특징에 따른 예후인자의 분석**

추적 관찰 기간 중 질병 관련 사망을 보인 8예 모두 최초 진단 당시 광범위 침윤형이며 다발성 혈관 침습을 동반한 경우였다. 추적 기간 중 원격전이를 보인 8예 중 3예는 미세 침윤형이었으나 혈관 침습이 동반된 경우였으며, 5예는 광범위 침윤형이었다. 국소재발 15예 중 7예가 미세 침윤형에서 발견되었으며, 그 중 5예는 반대측 갑상선, 2예는 중앙구획 림프절 전이를 보인 경우였다. 또한 반대측 갑상선에서 재발한 2예를 제외한 5예의 경우 모두 혈관 침습이 동반된

**Table 2.** Independent prognostic variables for cause-specific survival (CSS) using cox proportional hazards model

Variables	Hazard ratio (95% confidence interval)	Regression coefficient ( $\beta$ )	SE (standard error)	P
Sex				
Female	1	0		
Male	4.136 (1.319~12.965)	1.420	0.583	0.015
Angioinvasion				
No	1	0		
Yes	5.318 (1.421~19.903)	1.671	0.673	0.013
Subclassification				
Minimally invasive	1	0		
Widely invasive	4.419 (1.177~16.588)	1.486	0.675	0.028
Initial distant metastasis				
No	1	0		
Yes	9.973 (2.806~35.439)	2.300	0.647	<0.0001

경우였다.

6) 병기 결정법에 따른 예후 예측

기존의 다양한 병기 결정법(TNM, AGES, AMES, MACIS, DeGroot)을 이용하여 대상군의 병기를 무병생존율에 적용시켜 보았을 때 TNM 및 AMES score는 모두 예후 예측에 유용한 방법이었다(Fig. 2). 하지만, AGES, MACIS, DeGroot

병기법에서는 저위험군(I기 및 II기)에서 장기 추적 관찰시 II기와 I기의 예후가 역전되는 양상을 보여 저위험군에서는 병기법이 정확하게 일치하지 않았다.

고 찰

여포상 갑상선 암은 전체 갑상선 암의 약 10% 내외의 빈

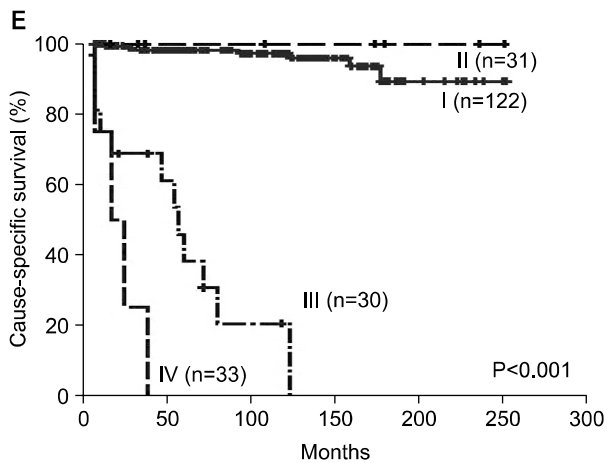
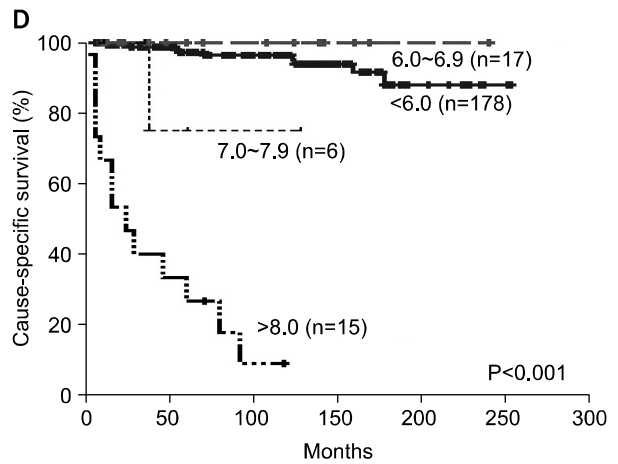
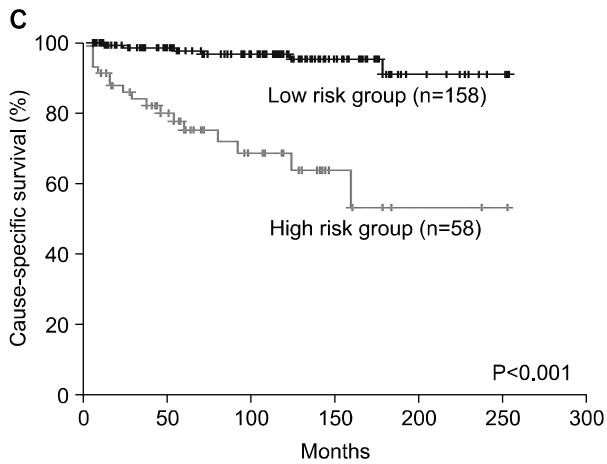
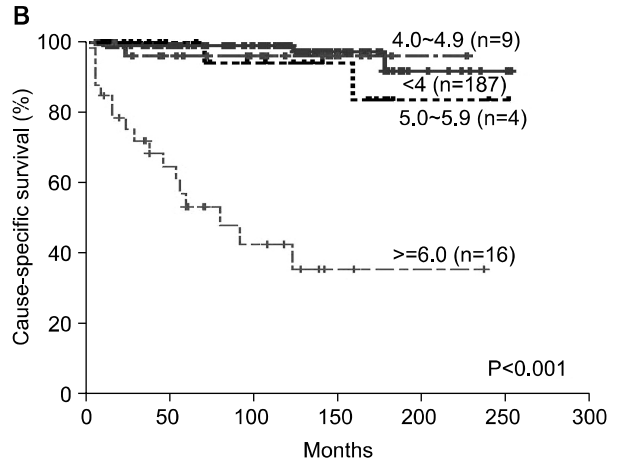
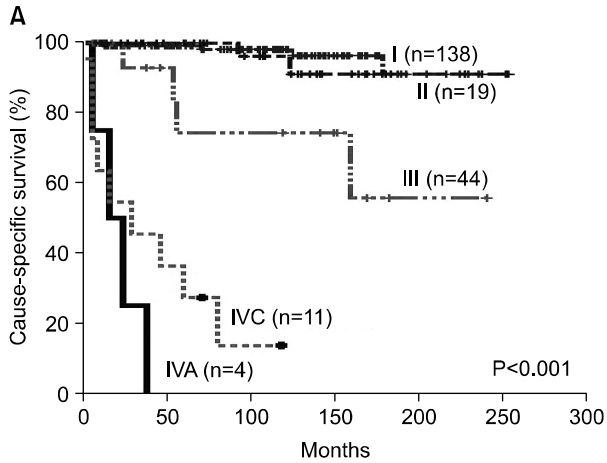


Fig. 2. Cause-specific survival curve for patients with follicular thyroid carcinoma classified using TNM (A), AGES (B), AMES (C), MACIS (D), DeGroot (E) category.

도를 보인다고 알려져 있으나, 요오드 섭취 정도에 따라서 4~39%까지 다양하게 보고되고 있다.(3,4,12) 대부분 전경부 종괴의 축지를 주소로 내원하는데, 양성과 악성의 감별은 세침 흡인 검사로 진단이 불가능하며, 최종 조직검사상 피막 침범, 혈관 침습, 국소 림프절 전이, 원격전이 등에 의해 결정된다.(1,2) 세침흡인검사상 여포상 종양이 의심된 경우 최종 조직 검사에서 여포상암으로 진단되는 경우는 약 15~30% 정도로 보고된다.(19-21) 저자들의 경우에도 여포상암의 주 증상은 갑상선 종괴의 축지(86.6%)가 가장 많았으며, 대부분의 경우 수술 전 세침 흡인 검사나 동결 절편검사가 악성 여부의 진단에 도움이 되지 않았다.

최근까지 세침흡인 검사의 수술 전 진단방법의 정확도를 높이기 위한 분자 유전학적 분석 및 말초 혈액에서 암세포 추출 등 많은 연구들이 있었다. 분자 생물학적으로는 PAX8/PPAR $\gamma$ , 3개의 유전자 결합(cyclin D2, protein convertase 2, prostate differentiaion factor), RAS 유전자 변이와 retinoblastoma, p16INK4a, cyclin D1 및 c-erb A $\beta$  등에 대한 연구가 진행된 바 있다.(22-24) 또한, 최근에는 thyrotropin 수용체, 티로글로불린 mRNA 및 CEA (carcinoembryonic antigen) mRNA의 RT-PTC (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) 등으로 말초 혈액에서 여포상 암세포를 감지하여 술 전 진단을 용이하게 하고자 하는 노력들이 시도되고 있으나, 아직 실험단계이다.(25-27)

여포상 암의 치료범위는 광범위 침윤형의 경우 완결절제술을 포함한 갑상선 전절제술이 필요하지만, 미세 침윤형의 경우에는 열절제술 혹은 아전 절제술로 충분하다고 알려졌다.(1,3-7) 하지만 일부에서는 여포상암의 혈행성 전이 및 원격전이 가능성으로 여포상암으로 진단된 모든 경우에서 완결절제술을 통한 전절제술이 치료에 도움을 준다는 주장들도 있다.(4,7,10-13) 전절제술을 시행한 경우 방사성 요오드 치료의 효용성에 대해서도 논란이 있지만, 병리 조직검사 등에서 공격적인 형태를 보이는 경우에는 대부분 방사성 요오드 치료가 권고되고 있다.(1,4,7-10)

일반적으로 여포상암은 혈행성 전이를 통한 원격전이가 흔하며, 공격적인 형태를 보이는 경우가 많으므로 유두상암에 비해 불량한 예후를 보인다고 알려져 왔다. 하지만 최근에는 연령 및 병기를 고려하였을 때 여포상암 및 유두상암의 예후에는 큰 차이가 없다는 보고도 있다.(5,7,12)

분화 갑상선의 병기 결정법인 TNM, AGES, AMES, MACIS, 및 DeGroot 병기법은 모두 여포상 암의 임상 자료가 소규모 포함되었지만, 대부분 유두상 암의 임상적 치료 결과를 기초로 하여 고안되었다. 이러한 병기 결정법이 대부분 여포상 암에도 유용하다고 보고되지만, 최근에는 MACIS 혹은 TNM staging이 예후 예측에 가장 정확하다는 주장도 있다.(9,10,28,29) 저자들의 경우 TNM 및 AMES 병기법은 대상군 모두 유의한 결과를 보였지만, AGES, MACIS, DeGroot 병기법에서는 초기암에서 I기와 II기가 추적기간이 경과함

에 따라 예후의 역전을 보였다. 이 같이 본 연구를 포함한 여러 연구들이 상이한 결과를 보였던 이유는 기존의 분화 갑상선 암의 병기 결정법이 여포상 암의 특징적인 예후인자(피막 침범 정도, 혈관 침습 등)를 포함하지 않고, 유두상 암의 예후인자인 암종의 크기, 피막침윤 여부 등을 중요하게 간주하므로 예후 예측의 정확도가 떨어진 것으로 추정되나, 추후 대규모의 연구대상에 대한 장기 추적 관찰 결과를 분석한다면 확실한 결론을 얻을 수 있으리라고 생각한다.

여포상 암에 특징적인 예후 예측 인자로는 고령, 최초 원격전이, 피막의 침습, 림프절 전이, 혈관 침습, 광범위 침윤형, 불완전 절제 등으로 보고되고 있으며, 일부에서는 종괴의 크기도 치료결과와 관계있다고 주장되었다.(5,7,12,27-29) 병리 조직학적 아형에 따라 뚜렷한 예후의 차이를 보이는데, 광범위 침윤형이 40% 전후의 재발률을 보이는 반면, 미세 침윤형의 경우 장기간 추적 관찰 시에도 재발률 5% 이내의 양호한 치료 결과를 나타낸다.(12) 특히, 미세 침윤형 중에서 혈관침습이 없는 경우에는 사망률이나 원격전이가 거의 발생하지 않으므로, 양성 종양과도 예후에 큰 차이가 없다는 주장도 있다.(30) 최근에는 혈관 침습 여부가 병리학적인 아형인 피막 침범 유무와 상관없이 독립적인 예후 예측 인자로 판단되며, 혈관 침습이 있는 경우에는 광범위 침윤형에 비해서는 예후가 양호하지만, 혈관 침습이 없는 미세 침윤형과 비교하여 확연히 불량한 예후를 보인다고 보고된다.(12,13,31) 따라서 미세 침윤형 중 혈관 침습을 보인 경우를 중간 침윤형(moderately invasive, angioinvasive)이라는 새로운 범주로 구분하자는 이론들이 발표되고 있으며, 수술 범위에 있어서도 기존의 미세 침윤형에서 다른 위험 요인 뿐 아니라 혈관 침습 정도를 기준으로 완결절제술 여부를 결정하자는 주장들이 있다.(1,3,4,11-13,29) 저자들의 경우에도 혈관 침습이 독립적으로 주요한 예후 예측 인자였으며, 특히 미세 침윤형에서 원격전이 등의 불량한 예후를 보이는 경우에는 대부분 원발암에서 혈관 침습이 동반되어 있음을 확인하였다. 즉, 미세 침윤형의 경우에도 혈관 침습 등의 독립적인 예후 인자를 확인하여 추가적인 치료 여부가 고려되어야 할 것으로 생각하며, 향후 대상군이 추가된다면 적절한 치료범위에 대한 지침을 모색할 수 있을 것이다.

저자들의 경우 다변량 분석에 의한 독립적인 예후인자는 성별, 광범위 침윤형, 혈관 침습 및 최초 원격전이였으며, 종괴의 크기는 예후와 관계가 없었다. 병리학적 아형별로는 미세 침윤형 및 광범위 침윤형의 10년 무병생존율이 각각 95.3% 및 52.4%로 뚜렷한 예후의 차이를 보였다. 또한, 미세 침윤형에서 원격전이를 보인 3예 및 국소 재발 5예 모두 혈관 침습이 동반된 경우로, 혈관 침습이 예후를 결정하는 주요한 요소임을 시사하였다. 하지만, 성별의 경우 국내에서 여성들의 상당수가 유방 검진과 동시에 시행하는 정기적인 경부 초음파 검진을 통해 초기의 우연종의 형태로 발견되는 반면, 남성들의 경우 대부분 진행된 상태에서 발

견되는 임상 암이므로 성별을 독립적인 예후인자의 하나로 판단하기는 어렵다. 따라서, 향후 각각의 대상군에서 연령 및 병기를 고려한 추가적인 분석이 필요할 것으로 생각한다.

## 결 론

여포상 갑상선 암에 대한 치료 방향을 결정하기 위해서는 기존의 병기결정법이 기초가 되지만, 여포상 암의 병태 생리적 특징에 따른 독립적인 예후 예측 인자를 고려하여 유두상 암과는 차별화된 치료가 필요하다. 즉, 혈관 침습이 없는 미세 침윤형의 경우 열절제술 혹은 아전 절제술로 충분하지만, 혈관 침습을 보이거나 광범위 침윤형의 경우에는 완결갑상선 절제술 및 방사성 동위원소 치료와 같은 적극적인 치료를 결정해야 할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variations of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1508-15.
- Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:602-6.
- Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15:603-23.
- Correra P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer* 1995;75: 338-52.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 1995;80:2946-53.
- Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1984; 148:168-73.
- Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact in 576 patients. *Medicine* 1977;56:171-96.
- Davis NL, Bugis SP, McGregor GI, Germann E. An evaluation of prognostic scoring system in patients with follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 1995;170:476-80.
- D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004;14:453-8.
- Passler C, Prager G, Scheuba C, Kaserer K, Zettinig G, Niederle B. Application of staging system for differentiated thyroid carcinoma in an endemic region with iodine substitution. *Ann Surg* 2003;237:227-34.
- Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:101-22.
- Thompson LDR, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91:505-24.
- Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of the thyroid gland. In: Livolsi VA, Asa SL, editors. *Endocrine Pathology*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 2002. p.61-88.
- Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G. 1987 UICC: TNM classification of malignant tumors. In: ROFO Fortschr Geb Rongenstr Nuklearmed. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; p.732.
- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-95.
- Caby B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
- Hay ID, Bergstrahl EJ, Geollner 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;114:1050-8.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
- McHenry CR, Sandoval BA. Management of follicular and Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:893-910.
- Alaudeen DI, Khiyami A, McHenry CR. Fine needle aspiration biopsy specimens with a predominance of Hurthle cell: a dilemma in the management of nodular thyroid disease. *Surgery* 2005;138:650-7.
- De Jong SA, Demeter JG, Castelli M. Follicular cell predominance in the cytologic examination of dominant thyroid nodules indicates a sixty percent incidence of neoplasm. *Surgery* 1990;108:794-9.
- Ying H, Suzuki H, Zhao L, Willingham MC, Meltzer P, Cheng SY. Mutant thyroid hormone receptor  $\beta$  represses the expression and transcriptional activity of peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  during thyroid carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63:5274-80.
- Weber F, Shen L, Aldred MA, Morrison CD, Frilling A, Saji M, et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2512-21.
- Challeton C, Bounacer A, Du Villard JA, Caillou B, De Vathaire F, Monier R, et al. Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene* 1995;11:601-3.
- Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 2003;12:69-90.
- Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, Faïman C, Siperstein A, Mehta AE, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger

ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3705-9.

- 27) Sato T, Harao M, Nakano S, Jotsuka T, Suda N, Yamashita J. Circulating tumor cells detected by reverse transcription-polymerase chain reaction for carcinoembryonic antigen mRNA: distinguishing follicular thyroid carcinoma from adenoma. *Surgery* 2005;137:552-8.
- 28) Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey

WM. Follicular thyroid cancer treated at Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:11-22.

- 29) Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg* 2005;242:708-15.
- 30) Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a non-threatening malignancy. *Surgery* 1992;112:1130-6.